

PROCOLES
NATIONAUX DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

PNDS BOOK

**Édition
2024**

G²m Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Revenir à ce sommaire en cliquant sur la sphère jaune. 

Ce PNDS Book interactif est en téléchargement sur le site internet de la filière.

Liste des PNDS | édition de janvier 2024

- 1 Acidurie glutarique type 1
- 2 Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique
- 3 Adrénoleucodystrophie
- 4 Céroïde-Lipofuscinoses neuronales
- 5 Déficit en MCAD (Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) et autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras
- 6 Déficiences du cycle de l'urée
- 7 Gangliosidose à GM2
- 8 Glycogénose de type I
- 9 Glycogénose de type III ou déficit en enzyme débranchante ou maladie de Cori-Forbes
- 10 Homocystinurie par déficit en cystathionine- β -synthase (CBS)
- 11 Hyperinsulinisme congénital
- 12 Leucinose
- 13 Maladie de Fabry
- 14 Maladie de Gaucher
- 15 Maladie de Niemann Pick de type C
- 16 Maladie de Pompe
- 17 Maladie de Wilson
- 18 Maladies mitochondriales apparentées au MELAS
- 19 MPI-CDG (CDG syndromes 1b)
- 20 Mucopolysaccharidoses
- 21 Phénylcétonurie
- 22 Tyrosinémie type 1

ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE 1



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : avril 2021

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 Dépistage néonatal	10
3.3.2 Diagnostic clinique	11
3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic	12
3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels	13
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient	15
3.6 Conseil génétique	16
3.7 Diagnostic prénatal	16
4 Prise en charge thérapeutique.....	16
4.1 Objectifs principaux	16
4.2 Les principes du régime	17
4.2.1 Introduction	17
4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane	17
4.2.3 Les bases du régime	19
4.2.3.1 Les apports en protéines	19
4.2.3.2 Les apports caloriques	19
4.2.3.3 Les produits diététiques	19
4.2.4 Réalisation pratique du régime	21
4.2.4.1 De 0 à 6 ans	21
4.2.4.2 Au-delà de 6 ans	22
4.2.5 Les différents types de régime	23
4.2.5.1 Avant 6 ans	23
4.2.5.2 Après 6 ans	24
4.2.6 Alimentation entérale	25
4.3 Prise en charge médicamenteuse	26
4.3.1 Carnitine	26
4.3.2 Riboflavine	26
4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie)	27
4.4 Les décompensations	32
4.4.1 Prévention des décompensations (6,69)	32
4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de décompensation (6)	33
5 Suivi.....	35
5.1 Suivi clinique	35
5.2 Examens complémentaires de suivi	37
5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel	37
5.2.2 Imagerie	39
6 Prise en charge de situations particulières.....	39
6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales	39
6.2 Les voyages	40

6.3	La transition Enfant/Adulte	41
6.4	Grossesse et allaitement	42
6.5	L'éducation thérapeutique	42
6.6	Chirurgie et anesthésie	43
6.7	Qualité de vie	43
6.8	Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	44
Annexe 1. Liste des participants.....		45
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients.....		47
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique.....		49
Annexe 4. Contenu moyen en lysine de différents aliments et besoins nutritionnels en fonction de l'âge (29).....		50
Annexe 5. Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en lysine et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution.....		52
Annexe 6. Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : MAA et aliments hypoprotidiques.....		54
Annexe 7. Exemples de cas.....		55
Annexe 8. Exemple de certificat d'urgence.....		59
Références bibliographiques.....		61

Liste des abréviations

AA	Acides Aminés
AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation Education Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en situation de Handicap
AG	Acide Glutarique
AG-I	Acidurie Glutarique de type I
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAAp	Chromatographie des Acides Aminés plasmatiques
C5DC	Glutarylcarbitine
CCMH	Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRMH	Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
DADFMS	Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DM	Dextrine Maltose
DN	Dépistage Néonatal
DPN	Diagnostic Prénatal
EFSA	European Food Safety Authority
GC	Chromatographie Gazeuse
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
GPE	Gastrostomie (Endoscopique Percutanée)
HAS	Haute Autorité de Santé
HSD	Hématome Sous Dural
IEM	Institut d'Education Motrice
IME	Institut Médico Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra Veineux
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MAA	Mélange d'Acides Aminés
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MHM	Maladie Héréditaire du Métabolisme
MS	Spectrométrie de Masse
NE	Nutrition entérale
3-OH-GA	Acide 3-hydroxyglutarique
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre Cranien
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RNP	Références Nutritionnelles pour la Population
SA	Semaine d'Aménorrhée
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
SNC	Système Nerveux Central
TBZ	Tétrabénazine
TC	Traumatisme Cranien
TDM	Tomodensitométrie
VMO	Vitamines Minérales Oligoéléments

Synthèse à destination du médecin traitant

L'acidurie (ou acidémie) glutarique de type 1 (AG-I) est une maladie héréditaire du métabolisme rare qui touche environ 1 personne sur 110 000. Elle est liée à une mutation du gène *GCDH*, de transmission autosomique récessive. Ce gène code pour une enzyme : la glutaryl CoA-déshydrogénase, qui participe au métabolisme de la lysine (et du tryptophane). L'absence ou l'insuffisance de fonctionnement de cette enzyme entraîne une accumulation de plusieurs métabolites et notamment d'acide glutarique (AG) et d'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA). Cette accumulation entraîne une toxicité pour l'organisme et surtout pour le système nerveux central.

Il existe deux formes cliniques d'AG-I : 1) la forme infantile « classique » (80 à 90% des patients atteints) qui se caractérise par un début brutal survenant préférentiellement pendant un épisode fébrile ou un épisode de jeûne (en période péri opératoire ou du fait de diarrhée/vomissements par exemple). Elle se traduit par une crise neurologique aiguë « pseudo encéphalitique » avec atteinte striatale bilatérale aiguë qui survient le plus souvent entre 3 et 36 mois mais peut survenir jusqu'à l'âge de 6 ans ; 2) et la forme « insidieuse » (10 à 20% des patients) dans laquelle les symptômes et les lésions striatales apparaissent progressivement sans épisode aigu.

Dans les pays ayant mis en place un dépistage néonatal (DN) de l'AG-I, la prise en charge précoce des patients a prouvé son efficacité pour modifier l'histoire naturelle de la maladie (et notamment la survenue des crises « pseudo encéphalitiques »). Le DN devrait ainsi prochainement être mis en place en France pour prévenir la survenue des principales manifestations neurologiques.

Lors d'une crise « pseudo encéphalitique », les patients présentent un tableau pouvant associer : irritabilité, trouble de la conscience, difficultés alimentaires, hypotonie du tronc, apparition de mouvements anormaux à type de dystonie ou chorée, dysarthrie et manifestations épileptiques plus rarement. Les mouvements anormaux sont secondaires à des lésions striatales bilatérales aiguës et ont une morbi-mortalité importante. Il en résulte un handicap moteur sévère le plus souvent à prédominance dystonique (auquel peuvent s'associer des troubles de la parole et de la déglutition) et une épilepsie chez certains patients.

D'autres symptômes neurologiques évocateurs existent chez les patients atteints d'AG-I notamment une macrocéphalie évolutive qui peut être présente dès la naissance, voire en antenatal.

L'IRM cérébrale peut mettre en évidence selon les cas, une hypoplasie fronto-temporale avec élargissements des espaces contenant du LCR, des anomalies variables de la substance blanche, des hématomes sous duraux parfois asymptomatiques sur le plan

clinique, et des anomalies des noyaux gris particulièrement marquées chez les patients présentant une forme « pseudo encéphalitique ».

Le diagnostic de certitude de l'AG-I est fait par le dosage de AG et du 3-OH-GA dans les urines ou le sang (par chromatographie gazeuse / spectrométrie de masse (GC/MS)), le dosage de glutarylcarnitine, et l'analyse du gène *GCDH* (avec découverte de variants pathogènes pour les 2 allèles du gène).

La prise en charge repose sur un traitement au long cours associant une supplémentation en carnitine et une alimentation contrôlée en lysine. Ce régime spécifique pauvre en lysine est strict avant l'âge de 6 ans impliquant la prescription de compléments de mélanges d'acides aminés (MAA) sans lysine et pauvre en tryptophane (pour subvenir aux besoins en acides aminés essentiels) et des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) (aliments hypoprotidiques pour pallier à la carence énergétique entraînée par le régime hypoprotidique). Après 6 ans ce régime peut être élargi, permettant en général un arrêt du MAA et des DADFMS. La prise en charge spécifique inclut également une conduite à tenir en cas de situations à risques de décompensation afin de prévenir une atteinte neurologique irréversible. Il s'agit d'un traitement « d'urgence » à mettre en place immédiatement lors d'épisodes fébriles ou en période de jeûne dans le but de limiter le catabolisme et la production de métabolites toxiques. Le traitement d'urgence doit faire l'objet d'un protocole écrit réalisé par un centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme (CRMH) ou un centre de compétence (CCMH). Avant l'âge de 6 ans, il est préconisé de réaliser le traitement d'urgence en hospitalisation. Il consiste à supprimer les protéines naturelles et à apporter des calories sous forme glucido lipidique (par voie entérale ou intraveineuse) et à une augmentation des doses de carnitine du traitement de fond. Bien qu'aucun épisode d'encéphalopathie aigüe n'ait été rapporté après l'âge de 6 ans, il ne peut être exclu que des situations à risque important de catabolisme puissent causer des lésions neurologiques notamment infracliniques (c'est-à-dire qui ne sont pas immédiatement visibles ou le sont uniquement après des épisodes répétés). Des études supplémentaires seront essentielles à l'avenir pour évaluer la sensibilité du cerveau aux situations qui sont considérées comme dangereuses jusqu'à l'âge de 6 ans. Par ailleurs, les patients adultes peuvent présenter une majoration de leurs mouvements anormaux à l'occasion d'épisodes infectieux. Une baisse des apports protidiques et une majoration du traitement par carnitine sont donc recommandées mais ne nécessitent habituellement pas d'hospitalisation.

Ainsi, le traitement d'urgence des enfants au-delà de l'âge de 6 ans et des adultes doit être envisagé en cas de situations de catabolisme intense (vomissements incoercibles, situations d'infections sévères, prise en charge périopératoire). Le suivi et la prise en charge des patients doivent être effectués dans un centre de référence (CRMH ou CCMH) par une équipe multidisciplinaire (incluant notamment : diététicien, métabolicien,

neuropédiatre/neurologue, biologiste, généticien, neuropsychologue, psychologue...). Le rôle du médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) dans la prise en charge et le suivi des patients atteints d'AG-I est double : 1) En cas de suspicion diagnostique : adresser rapidement, et parfois en urgence, les patients dans un CRMH ou CCMH notamment en cas de symptômes neurologiques aigus ; 2) Dans le cadre du suivi (en lien et en complément du suivi rapproché réalisé par le CRMH ou le CCMH) : aider à la bonne observance du régime et des traitements, assurer le suivi « classique » (vaccinations), surveiller le développement psychomoteur et la croissance staturopondérale des patients, participer à la prise en charge spécifique du handicap moteur et à la mise en place des aides et adaptations nécessaires en collaboration avec les équipes spécialisées (traitements anti dystoniques, soins de kinésithérapie, ergothérapie ou orthophonie).

1 Introduction

L'acidurie (ou acidémie) glutarique de type 1 (AG-I, n° OMIM 231670) est une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) rare décrite pour la première fois en 1975 par Goodman et al (1). Elle a un taux d'incidence mondial d'environ 1/110 000 même s'il existe une incidence plus élevée dans certaines populations (quelques communautés aux États-Unis, au Canada, en Irlande, au Royaume-Uni et en Afrique du Sud).

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à une mutation dans le gène *GCDH* (situé sur le bras court du chromosome 19). Actuellement, environ 250 variants pathogènes ont été recensés (2). Ce gène code pour une enzyme : la glutaryl CoA-déshydrogenase. Il s'agit d'une protéine de la matrice mitochondriale qui participe au métabolisme de 3 acides aminés : la lysine, l'hydroxyllysine et le tryptophane (Figure 1).

L'absence ou l'insuffisance de fonctionnement de cette enzyme entraîne une accumulation de plusieurs métabolites en amont de son action : l'acide glutarique (AG), l'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA), l'acide glutaconique et la glutarylcarnitine (C5DC). Ces métabolites sont quantifiables dans les urines, le sang, le LCR mais également dans les tissus biologiques par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse ou par spectrométrie de masse en tandem.

Les symptômes de l'AG-I sont dus à l'accumulation de ces produits métaboliques. Cette accumulation est exacerbée lors de périodes de catabolisme (du fait d'un épisode infectieux ou d'un jeûne par exemple).

L'hypothèse qui prévaut est que le tableau neurologique est secondaire à une accumulation au niveau cérébral de AG et du 3-OH-GA associée à un dysfonctionnement mitochondrial et

plus récemment, ont été décrits des troubles de l'acylation des histones (3,4). En dehors du système nerveux central, le système nerveux périphérique peut aussi être touché, et d'autres part des manifestations tardives, notamment rénales, peuvent également survenir (5).

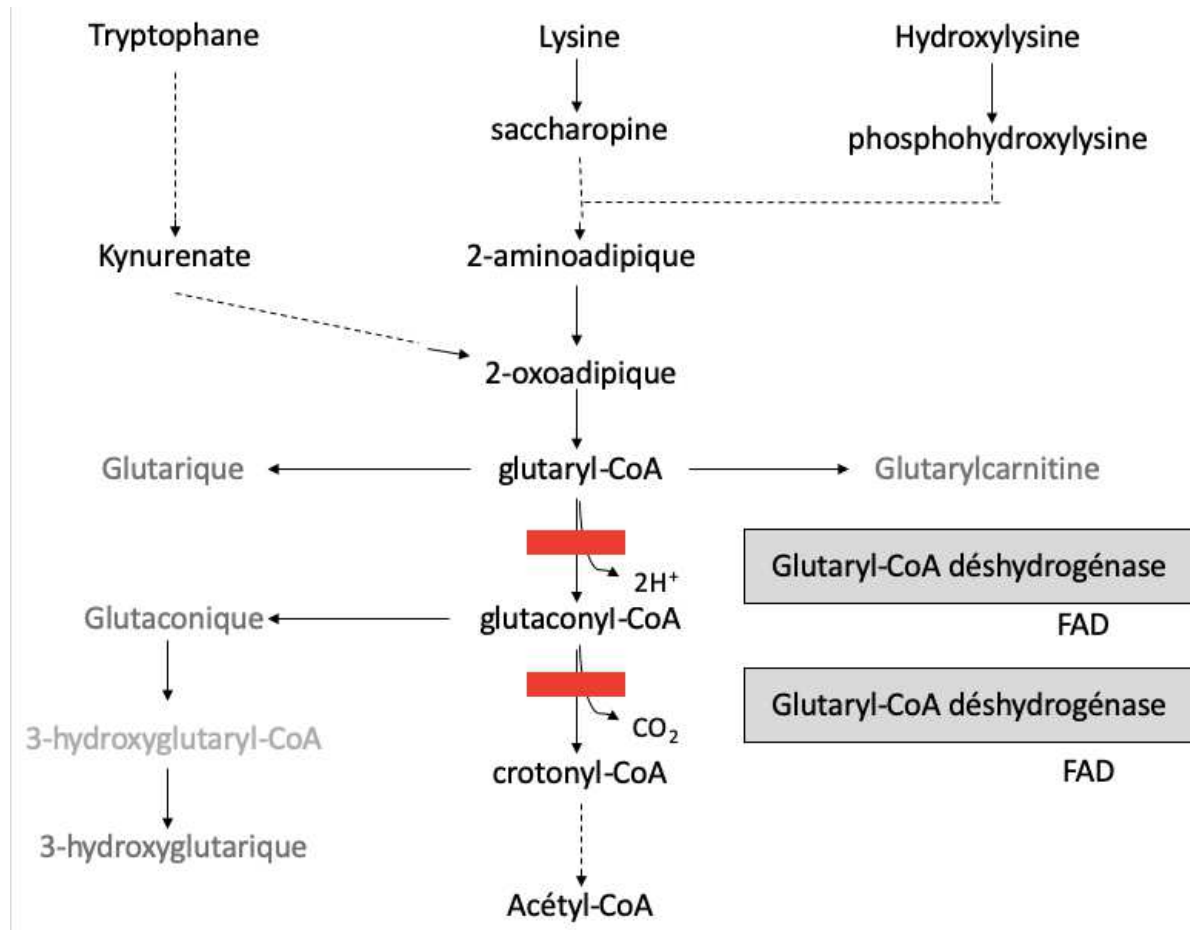


Figure 1 - Voie métabolique et biomarqueurs de l'AG-I

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'AG-I. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations

nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD17.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'Acidurie Glutarique de type I. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ✧ Etablir le diagnostic sur les éléments cliniques et paracliniques
- ✧ Etablir la conduite à tenir et la prise en charge
- ✧ Cas particulier de la prise en charge à partir des résultats du Dépistage Néonatal (DN)

3.2 Professionnels impliqués

- ✧ Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en Annexe 2)
- ✧ Pédiatre, neuropédiatre
- ✧ Médecin traitant
- ✧ Radiologue

- ✧ Médecin rééducateur
- ✧ Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- ✧ Biologiste
- ✧ Généticien
- ✧ Infirmier
- ✧ Psychologue
- ✧ Kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste
- ✧ Assistante sociale
- ✧ Pharmacien

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

3.3.1 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal (DN) de l'AG-I n'existe pas encore en France. En février 2020 la HAS a préconisé l'extension du DN en population générale à sept maladies métaboliques dont l'AG-I. Cette maladie devrait donc prochainement être dépistée en France à titre systématique comme dans de nombreux pays voisins (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-queelles-maladies-depister). En effet, le bénéfice du DN en terme de réduction du risque d'atteinte neurologique irréversible par lésion striatale a été largement démontré dans le cadre de l'AG-I (6–8).

Le dépistage reposera sur le dosage de la C5DC à partir d'un prélèvement de sang séché sur buvard réalisé au troisième jour de vie.

L'algorithme précis de diagnostic par dépistage de l'AG-I en France est en cours d'élaboration, ainsi que les procédures et le circuit de prise en charge d'un nouveau-né présentant un dépistage considéré comme positif.

3.3.2 Diagnostic clinique

Il existe des formes d'AG-I avec des manifestations initiales néonatales (9), également prénatales (10,11), ainsi que des formes tardives avec parfois une découverte à l'âge adulte (5,12,13). Il existe également des présentations pauci- voire asymptomatiques.

Il n'existe pas de signe caractéristique pathognomonique de cette pathologie. Le diagnostic est donc difficile à porter avant la survenue d'une crise aiguë neurologique « pseudo encéphalitique ». Cependant il existe des signes d'appel devant faire évoquer le diagnostic. Même en cas de DN il peut y avoir de rares cas de faux négatifs (patients faibles excréteurs).

Une macrocémie supérieure à + 2 DS (pouvant être présente dès la naissance, voire en antenatal), ou une augmentation rapide du périmètre crânien dans les 2 premières années de vie est très souvent retrouvée, mais non systématique (jusqu'à 75% des cas selon les études) (7). Le diagnostic d'AG1 doit être considéré devant toute macrocémie, même isolée cliniquement.

La plupart des patients non dépistés à la naissance développent, entre l'âge de 3 et 36 mois après une première période de développement psychomoteur normal, une crise « pseudo-encéphalitique aiguë », elle-même souvent provoquée par une maladie intercurrente (ex. infection fébrile, acte chirurgical). Lors de ces présentations aiguës, les symptômes neurologiques sont de gravité variable et d'apparition plus ou moins rapide : asthénie importante, hypotonie axiale, mouvements anormaux de type dystonie, dysarthrie, crise convulsive, voire tableau d'encéphalopathie aiguë avec troubles de conscience. La morbidité et la mortalité sont élevées chez les patients au cours d'une crise « pseudo encéphalitique » (7).

Dans les suites, les lésions striatales séquellaires sont responsables d'une dystonie sévère permanente, avec mouvements anormaux, hypotonie axiale plus ou moins marquée, et parfois développement d'un syndrome pyramidal. L'atteinte est le plus souvent relativement symétrique. Dans ce contexte, on peut constater une régression des acquis antérieurs sur le plan moteur. Les capacités intellectuelles sont peu altérées chez ces patients. Ainsi, le diagnostic d'AG-I doit être particulièrement évoqué lorsqu'un enfant avant l'âge de 6 ans développe des mouvements anormaux (dystonie, chorée, myoclonies), une hypotonie axiale, une dysarthrie et parfois une épilepsie (moins fréquente) après un épisode fébrile ou une

autre situation de catabolisme. Le diagnostic d'AG-I doit être particulièrement évoqué devant une macrocéphalie associée à des mouvements anormaux de type dystoniques.

Certains patients développent ce tableau neurologique de manière insidieuse, avec atteinte striatale sans avoir présenté de crise « pseudo encéphalitique » préalable (*insidious-onset type*) (14). Il est également décrit des tableaux plus tardifs, dans lesquels la dystonie n'est pas au premier plan et dans lesquels une ataxie intermittente, des troubles de la motricité fine, une polyneuropathie, une incontinence, des céphalées, une démence précoce ou des tremblements peuvent se voir (*late-onset type*) (12,15).

D'autres signes cliniques de la maladie peuvent être présents mais non spécifiques : hypotonie axiale, atrophie cérébrale avec microcéphalie modérée, et mouvements anormaux (16–18). L'épilepsie peut représenter un signe initial (19). Chez certains adultes, l'insuffisance rénale chronique a été rapportée comme manifestation extracérébrale (20).

L'évolution de la maladie peut être considérablement atténuée par un dépistage pré- ou néonatal, ce qui permet d'instaurer précocement un traitement et de l'intensifier lors d'épisodes d'infections intercurrentes afin d'éviter les crises neurologiques aiguës. Le traitement réduit nettement la morbidité et la mortalité (7).

Certains patients peuvent également rester totalement asymptomatiques, le diagnostic étant fait lors d'une enquête familiale.

3.3.3 Signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic

L'IRM cérébrale est l'examen radiologique de choix pour étayer le diagnostic. Elle peut être réalisée en contexte de suspicion d'AG-I, ou bien montrer des anomalies évocatrices de manière fortuite lorsque l'examen est effectué pour une autre indication.

Les signes pouvant être présents avant toute décompensation, dès la période néonatale voire en antenatal sont les suivants :

- ✧ une atrophie fronto-temporale, responsable d'un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens autour des lobes frontaux et temporaux,
- ✧ un élargissement des vallées sylviennes,
- ✧ et un élargissement des ventricules latéraux (comme autre conséquence de l'atrophie).

En cas de décompensation aiguë, il existe une atteinte striatale plus ou moins marquée :

- ✧ le plus souvent symétrique, mais pouvant être asymétrique
- ✧ il existe 3 stades évolutifs : la phase aiguë avec oedème cytotoxique, la phase subaiguë avec oedème vasogénique et la phase chronique avec des lésions d'atrophie (21).

Hors décompensation aiguë, des formes progressives ont été décrites, avec à l'IRM :

- ✧ une atteinte circonscrite à la partie dorso-latérale du putamen (21)
- ✧ des anomalies de la substance blanche, indépendantes des décompensations : retard de myélinisation, anomalies de signal, atrophie du corps calleux, pseudo kystes sous épendymaires. Une partie de ces anomalies peut se majorer avec l'âge
- ✧ un hématome sous-dural (HSD)

Dans le cas d'un HSD, il faut, par ordre de fréquence, rechercher un traumatisme crânien non accidentel (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798179/fr/fiche-de-synthese-syndrome-du-bebe-secoue-ou-un-traumatisme-cranien-non-accidentel-par-secouement). Cependant, certaines maladies métaboliques, comme l'AG-I, sont également à évoquer et à rechercher par des examens complémentaires spécifiques lorsqu'il existe au préalable des anomalies cliniques (anomalie de croissance du PC, retard psychomoteur...) ou si l'imagerie cérébrale est évocatrice.

3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostics différentiels

Le diagnostic biologique d'AG-I repose sur l'identification et la quantification des métabolites spécifiques dans les fluides biologiques. Ces métabolites sont :

- ✧ les acides glutarique (AG) et 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA) et à un degré moindre l'acide glutaconique
- ✧ la glutarylcarnitine (C5DC)

Le diagnostic des formes classiques d'AG-I repose sur :

- ✧ La chromatographie des acides organiques urinaires permettant de rechercher ou mieux, de quantifier l'augmentation de l'excrétion d'AG et 3-OH-GA par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).
- ✧ Le profil des acylcarnitines plasmatiques ou dans le sang séché sur buvard permettant le dosage de la C5DC par spectrométrie de masse en tandem.
- ✧ Le dosage de la C5DC urinaire par spectrométrie de masse en tandem, qui peut être utile dans certaines situations.

Bien que l'augmentation de ces marqueurs s'observe également dans le liquide céphalorachidien, la ponction lombaire n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique.

Il existe, parmi les patients porteurs d'AG-I, deux phénotypes biochimiques différents, qui se distinguent par une excrétion d'AG urinaire soit importante ($AG > 100$ mmol/mol créatinine), soit faible ($AG < 100$ mmol/mol créatinine). Les manifestations cliniques quant à elles se ressemblent dans ces deux groupes, même si elles peuvent être variables. Il n'y a donc pas de corrélation entre la sévérité du phénotype clinique et le niveau d'excrétion urinaire d'AG.

Les patients dits excréteurs faibles, éliminent de faibles quantités de métabolites diagnostiques dans leurs urines. Chez ces derniers, seule l'excrétion d'acide 3-OH-GA (et de C5DC) est augmentée. Il est important d'avoir recours à des laboratoires spécialisés disposant de méthodes analytiques suffisamment performantes et d'intervalles de référence adaptés pour détecter ces élévations modérées.

Cependant l'élévation de ces biomarqueurs n'est pas spécifique et la prise en compte du contexte clinique est indispensable à l'interprétation des résultats des examens biologiques.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- ✧ Les cétooses majeures (contexte de jeûne prolongé) au cours desquelles les AG et 3-OH-AG urinaires peuvent être augmentés.
- ✧ Le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte (SCHAD) dans lequel l'excrétion d'acide 3-OH-GA est augmentée sans augmentation associée de l'AG.
- ✧ Les déficits multiples en acyl-CoA déshydrogénases avec élévation d'AG et de la C5DC en association avec une élévation de l'acide 2-hydroxyglutarique sans élévation de 3-OH-GA.
- ✧ L'insuffisance rénale dans laquelle la C5DC plasmatique est augmentée.

Dans tous les cas, la confirmation du diagnostic repose impérativement sur l'identification de variants pathogènes, ou probablement pathogènes, bi-alléliques dans le gène *GCDH*. La mesure de l'activité de la glutaryl-CoA déshydrogénase dans les leucocytes ou fibroblastes de peau peut être discutée dans certaines circonstances (mais non réalisable en France).

Il n'existe pas de relations génotype-phénotype établies. Les mutations p.Arg227Pro et p.Val400Met sont plus fréquemment identifiées chez les patients faibles excréteurs.

En cas de conjonction de la clinique, de la neuroradiologie et de la biochimie, il est recommandé de ne pas attendre la confirmation moléculaire pour débiter le traitement.

Un arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique est présenté en Annexe 3.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

Pour éviter les périodes de doute, l'annonce du diagnostic doit être réalisée le plus tôt possible. Elle fait partie intégrante du parcours de soins et précède la mise en place de la prise en charge thérapeutique. L'annonce du diagnostic doit se faire aux parents, ensemble dans la mesure du possible. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre. Le fait de lui expliquer avec des mots simples l'origine de ses difficultés, lui dire que l'on a compris pourquoi il ressentait tel ou tel symptôme, constitue une étape fondamentale pour l'enfant.

Le retentissement sur les parents de l'annonce du diagnostic s'apparente à un véritable traumatisme psychique. La façon dont le diagnostic est annoncé, et la nature des informations délivrées, s'avèrent cruciales pour le vécu de la prise en charge ultérieure et son acceptation. L'annonce du diagnostic doit donc toujours être faite par un médecin expérimenté dans ce domaine, au cours d'une consultation spécifique, en évitant de la proposer les veilles de week-end ou de vacances. Elle devra suivre les recommandations de bonne pratique existantes et avoir lieu au cours d'un entretien singulier, dans un lieu calme et tranquille qui permette de respecter l'impératif de confidentialité. Le médecin se rend disponible, prend le temps et adopte un langage simple, accessible. Il est souhaitable qu'il contacte le médecin traitant de l'enfant, pour l'informer de l'annonce ainsi que des éléments importants du suivi et de l'accompagnement (22).

Il faut proposer un soutien psychologique dès l'annonce du diagnostic, informer les parents de l'existence d'associations de malades, et les orienter si besoin vers un assistant social. Il faut également planifier des entretiens ultérieurs rapidement, et veiller à proposer à l'enfant un espace de parole afin qu'il puisse exprimer ce qu'il ressent. Lors des entretiens il faudra veiller à s'assurer de la compréhension des informations données lors de la première consultation d'annonce. Le pédiatre devra également veiller au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.6 Conseil génétique

L'AG-I est transmise selon un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$ à chaque grossesse pour les couples à risque.

Le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée.

3.7 Diagnostic prénatal

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *GCDH* aient été au préalable identifiés chez le cas index.

Le DPN par étude moléculaire est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités chorionales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

A défaut, si les mutations causales n'ont pas été identifiées chez le cas index, le DPN peut être réalisé par le dosage de métabolites (AG et 3-OH-GA et C5DC) dans le surnageant du liquide amniotique. Ces dosages doivent être réservés à des laboratoires disposant de méthodes de quantification suffisamment sensibles et ayant l'autorisation pour le DPN par étude biochimique.

Plus rarement, certains signes d'appel échographiques et des anomalies mises en évidence à l'IRM foetale, bien que peu spécifiques, peuvent évoquer un fœtus atteint d'AG-I : défaut d'operculation des vallées sylviennes, kystes de germinolyse, macrocéphalie avec élargissement des vallées sylviennes. Dans ce contexte, il est également possible de réaliser le dosage des AG et 3-OH-GA et C5DC dans le surnageant du liquide amniotique.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs principaux

Les objectifs principaux du traitement sont de réduire l'oxydation de la lysine et d'améliorer la détoxification physiologique du glutaryl-CoA (23) et d'éviter ainsi une accumulation excessive d'AG tout en assurant une croissance et un développement normaux.

4.2

Les principes du régime

4.2.1 Introduction

La prise en charge nutritionnelle comprend les éléments suivants :

- ✧ Un régime contrôlé en protéines excluant plus spécifiquement les aliments riches en lysine. Il s'agit d'un régime associant protéines naturelles et mélange d'acides aminés (MAA) sans lysine et pauvre en tryptophane qui sera ensuite adapté en fonction de l'évolution clinique et des contrôles métaboliques. Ce régime pauvre en lysine doit être strict jusqu'à l'âge de 6 ans, âge après lequel le risque de décompensation neurologique n'a jamais été rapporté.
- ✧ Un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au niveau d'activité physique et à la situation clinique du patient (dystonie, ...). Cet apport énergétique doit permettre un anabolisme permanent afin de répondre aux besoins de croissance de l'enfant et aux besoins d'entretien de l'adulte. Il doit être suffisant pour éviter le catabolisme protéique qui génère un risque de décompensation.
- ✧ Une supplémentation en carnitine, à augmenter lors des situations à risque de décompensation.
- ✧ La mise en place d'un protocole d'urgence pendant les épisodes intercurrents et les situations à risques dans le but de prévenir le catabolisme et de minimiser l'exposition du SNC aux métaboliques toxiques

4.2.2 Apports en lysine et en tryptophane

La lysine et le tryptophane sont les précurseurs des substances toxiques dans l'AG-I (24).

Les taux circulants de lysine reflètent un équilibre entre les apports alimentaires de lysine, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la lysine. Contrairement à la phénylcétonurie, le taux plasmatique de lysine ne permet pas d'évaluer l'insuffisance ou l'excès d'apport en lysine alimentaire. Il n'y a ainsi pas de relation évidente entre ces apports et les marqueurs métaboliques spécifiques de l'AG-I

Les besoins en lysine nécessaire à l'organisme pour la synthèse protéique, la croissance et le développement en fonction de l'âge sont résumés dans les annexes (Annexe 4).

La lysine et le tryptophane appartiennent au groupe des acides aminés dits essentiels ce qui signifie qu'ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme et sont apportés uniquement par l'alimentation. En fonction des aliments, la lysine représente 2 à 10 % et le tryptophane 0.6 à

2 % du contenu en acides aminés des protéines. Certains aliments ont une teneur en lysine très élevée et devront être supprimés de l'alimentation de ces patients.

Le principe de ce régime consiste à limiter l'apport en lysine et en tryptophane de l'alimentation à la quantité nécessaire à l'organisme pour la synthèse protidique, la croissance et le développement en fonction de l'âge. La teneur en lysine des aliments est plus élevée que celle du tryptophane c'est pourquoi en réduisant l'apport en lysine on réduit automatiquement celle du tryptophane.

Le contenu en lysine de plusieurs aliments est très variable, comme cela est montré dans le Tableau 1 (en Annexe 4) extrait des dernières recommandations européennes (6). Cela montre qu'il est préférable de fonctionner en lysine (système de part pondérale), mais qu'il est également possible de calculer le régime en protéines en tenant compte de la proportion moyenne de lysine des aliments. Actuellement en France le consensus national de 2009 donne 1 part de lysine = 25 mg.

Le calcul du régime en lysine est donc plus précis et limite les variations journalières des apports (24,25). Cet apport protidique, doit être réparti tout au long de la journée, afin de permettre une utilisation optimale des apports azotés.

Idéalement, il faut que 50% des protéines naturelles soient d'origine animale (de meilleure qualité nutritionnelle : laits et dérivés laitiers permis) et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales.

Pour couvrir les besoins en protéines en fonction de l'âge, on ajoutera à l'apport de protéines naturelles un MAA dépourvu de lysine et pauvre en tryptophane, afin d'optimiser la couverture des besoins azotés (25). La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les apports protéiques recommandés pour l'âge (25). Ses apports seront à adapter en fonction de l'état clinique, de la croissance et des bilans nutritionnels (6).

A noter que la carence en tryptophane peut donner des déficits neurologiques sévères, ce qui fait que le MAA est appauvri en tryptophane mais n'en est pas complètement dépourvu (26).

Un régime contrôlé en lysine et tryptophane est essentiel jusqu'à l'âge de 6 ans, en raison du risque de crise neurologique aiguë qui est majeur dans les premières années de vie.

Après 6 ans, le régime peut être élargi mais un contrôle des protéines reste nécessaire.

4.2.3 Les bases du régime

4.2.3.1 Les apports en protéines

La lysine est contenue dans toutes les protéines naturelles en proportions variables. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient AG-I, les aliments riches en protéines et donc en lysine devront être exclus de l'alimentation tant que doit durer un régime strict. Schématiquement, il s'agit des viandes, poissons, oeufs, fromages, légumineuses, fruits oléagineux ainsi que de certains féculents et produits céréaliers.

Les apports indispensables en lysine seront assurés par les aliments les moins riches. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie puis des légumes, féculents, fruits et certains produits laitiers.

4.2.3.2 Les apports caloriques

Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. Ils peuvent être apportés par certains produits sucrés et graisses naturelles mais aussi par des aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés dans ce but (DADFMS). Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

4.2.3.3 Les produits diététiques

Les mélanges d'acides aminés

Les apports en protéines seront complétés par des MAA sans lysine et pauvres en tryptophane. Ces substituts apporteront également les micronutriments (vitamines, oligoéléments et éléments traces) qui peuvent être déficitaires dans le cadre de ces régimes hypoprotidiques pauvres en protéines animales.

Les MAA sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle de ces mélanges varie en fonction de l'âge des patients (nouveau-nés, nourrissons ou enfants) ; ils permettent théoriquement de couvrir les besoins

en vitamines, minéraux et oligoéléments sous condition d'une posologie adéquate. Ils sont répartis dans la journée (au mieux en trois prises).

La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les Références nutritionnelles pour la population (RNP) recommandées en fonction de l'âge (25). Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des aliments spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification alimentaire des patients. Le caractère hypoprotidique est réglementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides et ne contiennent pas ou peu de micronutriments. Il existe des boissons pseudo-lactées, des farines, des substituts d'œufs en poudre, des pâtes, du riz, du couscous, des biscuits salés et sucrés, etc. La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

Les autres produits diététiques

Les produits énergétiques glucidiques, lipidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour la confection des mélanges nutritifs pour une alimentation par nutrition entérale et pour l'enrichissement calorique des préparations consommées per os.

Les formules de vitamines-minéraux-oligoéléments (VMO) sont réservées aux traitements des MHM à régime et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un MAA et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

La prescription des MAA, des aliments hypoprotidiques et autres produits diététiques doit être réalisée par des équipes spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition.

La liste des produits diététiques destinés aux patients AG-I est disponible en Annexe 6.

4.2.4 Réalisation pratique du régime

4.2.4.1 De 0 à 6 ans

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens spécialisés), formée idéalement à l'éducation thérapeutique.

La formation débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Les apports en lysine sont déterminés en fonction de l'âge du patient (Tableau 2 - Annexe 4). Ce régime est basé sur trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport en lysine. Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels sont les suivantes (Annexe 5) :

- Les aliments interdits : contenant une quantité de lysine trop importante, exemples : viande, poisson, oeuf, légumineuses (de 500 mg à 2472 mg LYS pour 100 g)
- Les aliments à contrôler : apportant la quantité tolérée de lysine indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes, des féculents, du lait et des produits laitiers (20 mg à 450 mg LYS pour 100 g).
- Les aliments sans contrôle : du fait de l'absence ou de leur faible apport en lysine (matières grasses, produits sucrés) auxquels sont ajoutés les aliments hypoprotidiques.

La constitution du régime se fait donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée pour apporter la quantité de lysine prescrite, qui sera complétée par un MAA. Les apports énergétiques sont obligatoirement ensuite satisfaits par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Toutefois, la consommation de ces derniers ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition. La couverture des RNP en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être contrôlée.

L'allaitement maternel représente la nutrition la plus physiologique pour le nouveau-né et le nourrisson. Le contenu en lysine du lait maternel est de 86 mg/100mL. Il y a peu d'expériences publiées de l'allaitement maternel dans l'AG-I (27) mais celui-ci est recommandé dans les dernières recommandations européennes (6) et pourrait être réalisé selon les mêmes modalités que dans la phénylcétonurie (soit une prise alimentaire sur deux [alternance Allaitement maternel – MAA] soit début de la prise alimentaire par le MAA et complément par allaitement maternel).

4.2.4.2 Au-delà de 6 ans

Le devenir clinique après 6 ans est variable pour chaque patient. Les atteintes striatales aiguës ou de début insidieux sont décrites avant l'âge de 6 ans. Néanmoins, des patients avec un début tardif, débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte ont été décrits. Il est également rapporté des atteintes extra striatales à l'IRM dont le retentissement clinique est incertain (28). Le lien entre cette évolution et l'alimentation n'étant pas démontré, le régime peut être élargi après l'âge de 6 ans mais un régime contrôlé en protéines associé à une exclusion des aliments riches en lysine reste recommandé. En revanche, le maintien ou l'arrêt des substituts pauvres en lysine et en tryptophane (MAA) ainsi que des aliments hypoprotidiques devra être évalué au cas par cas par les équipes compétentes. Ceux-ci ne sont en général plus utiles du fait de cet élargissement (6).

La quantité de protéines naturelles sera établie en fonction des recommandations EFSA (25) en respectant un rapport de protéines d'origine animales et végétales de 50% - 50 % mais également couplée aux recommandations du guide allemand (https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/027_D_Ges_fuer_Kinderheilkunde_und_Jugendmedizin/027-018franz_S3_20191018_Acidurie_Cidurie_Glutarique_de_Type_I_2019-10.pdf).

Dans cette tranche d'âge, les aliments peuvent être classés en 3 catégories (Annexe 5) :

- Les aliments contre indiqués : contenant une quantité de lysine trop importante, comme certains fruits à coques et graines (> 800 mg LYS/100 g)
- Les aliments à contrôler : permettant à l'organisme de disposer de tous les nutriments importants en quantités suffisantes. Il s'agit du lait ou équivalent en produits laitiers, de la viande, du poisson, des œufs et des légumineuses
- Les aliments sans contrôle : assurant un apport calorique notamment en cas de régime d'urgence. Il s'agit des féculents, légumes, fruits, matières grasses et produits sucrés.

Ce régime sera établi et régulièrement réévalué par l'équipe spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens) qui prend en charge le patient.

4.2.5 Les différents types de régime

4.2.5.1 Avant 6 ans

Le régime de croisière

Il apporte la quantité de lysine nécessaire à la croissance et à un métabolisme protéique normal. Il sera adapté en fonction de l'âge du patient. Le calcul de cet apport doit être réalisé par des équipes spécialisées.

L'apport énergétique doit être suffisant. Les apports devront couvrir les besoins de l'enfant et devront être réévalués régulièrement en fonction de l'âge et de l'état clinique.

Le régime d'urgence

Un régime d'urgence est prescrit :

- Lors du diagnostic s'il est fait lors d'une décompensation aiguë
- En cas de décompensation métabolique
- En prévention d'une décompensation aiguë de la maladie métabolique (situation catabolique à risque : infection intercurrente, fièvre, intervention chirurgicale ...)

Le régime d'urgence doit se faire en hospitalisation et sur une courte durée (48 heures maximum). En effet, l'usage prolongé d'un tel régime peut être délétère (risque majeur de dénutrition) (29).

Le médecin référent évalue pour chaque épisode de décompensation (ou à risque de décompensation) le lieu et la durée de l'hospitalisation, dans l'hôpital de proximité ou dans l'hôpital de référence/recours.

Ce régime d'urgence comprend :

- Une suppression totale des apports en protéines naturelles (suppression des apports en lysine). Une reprise de ces apports en protéines naturelles (50% puis 100%) sera réalisée dans les 24-48 heures après le début du régime d'urgence.
- Un maintien des apports en MAA (8)

L'apport énergétique doit être majoré à 120 % des apports énergétiques habituels, réparti à 50-60% de Glucides sur l'Apport Énergétique Total (AET) et 40- 50% de Lipides sur l'AET. Afin de permettre cette majoration énergétique, l'utilisation des produits suivants sera nécessaire :

- Aliments hypoprotidiques
- Matières grasses et sucres, disponibles dans le commerce sous différentes formes
- Dextrine maltose

- Matières grasses tel que les huiles, les émulsions lipidiques
- Poudres glucido-lipidiques avec ou sans VMO

Ce régime d'urgence pourra être administré par voie orale et couplé avec une nutrition entérale si nécessaire.

Une nutrition entérale continue pourra être préconisée pour augmenter l'apport énergétique afin de lutter contre le catabolisme endogène. En cas d'intolérance digestive, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les VMO) remplacera la nutrition entérale.

Le régime de semi-urgence

Il peut être utilisé, per os ou en alimentation entérale, à la suite du régime d'urgence pour une reprise progressive de l'apport en lysine. L'apport de lysine est réduit de moitié par rapport au régime de croisière, tout en essayant de conserver une bonne répartition des protéines naturelles sur la journée.

L'apport énergétique est toujours majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 % minimum des RNP.

4.2.5.2 Après 6 ans

Le régime de croisière

Après l'âge de 6 ans le régime hypoprotidique peut être élargi, selon les recommandations proposées dans le tableau suivant et en annexe 5.

Tableau 2 – Quantités moyennes recommandées de produits d'origine animale pour les enfants scolarisés et les adolescents selon Optimix®

PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE	QUANTITÉS RECOMMANDÉES	6 A	7-9 A	10-12 A	13-14 A	15-18 A
LAIT, PRODUITS LAITIERS ¹	ml/jour, g/jour	350	400	420	425 (f) 450 (m)	450 (f) 500 (m)
VIANDE, CHARCUTERIE	g/jour	40	50	60	65 (f) 75 (m)	75 (f) 85 (m)
ŒUFS	pièce/semaine	2	2	2-3	2-3 (f/m)	2-3 (f/m)
POISSON	g/semaine	50	75	90	100 (f/m)	100 (f/m)

TABLEAU 11

Quantités moyennes recommandées de produits d'origine animale pour les enfants scolarisés et les adolescents selon Optimix®

f = fille ; m = garçon

¹100 ml de lait peuvent être remplacés par env. 15 g de fromage à pâte dure

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/027_D_Ges_fuer_Kinderheilkunde_und_Jugendmedizin/027-018franz_S3_20191018_Acidurie_Cidurie_Glutarique_de_Type_I_2019-10.pdf

Ces quantités recommandées permettent à l'organisme de disposer de tous les nutriments importants en quantités suffisantes. Ainsi le MAA peut ne plus être nécessaire, si les apports en protéines naturelles couvrent les besoins spécifiques du patient.

Le régime à mettre en place en situation d'urgence

Dans les situations à risque de catabolisme intense il est préconisé de diminuer les apports protidiques et de majorer les apports caloriques par :

- un arrêt transitoire des protéines d'origine animale,
- une majoration des aliments sans contrôle notamment ceux riches en glucides et en matières grasses. En cas de difficultés alimentaires (sans troubles digestifs), des apports glucido lipidiques via une NE seront préconisés. En cas d'intolérance digestive une perfusion glucido-lipidique remplacera la NE.

4.2.6 Alimentation entérale

La nutrition entérale peut être nécessaire dans diverses situations :

- Insuffisance calorique chez le nourrisson/jeune enfant (risque de catabolisme)
- Patient ayant une atteinte du SNC (trouble de la déglutition, dyskinésie bucco-faciale)

Elle peut être exclusive ou en complément de l'alimentation orale pour satisfaire les besoins nutritionnels. Elle peut être administrée la nuit ou fractionnée sous forme de bolus dans la journée par sonde nasogastrique ou via une gastrostomie si la nutrition entérale est prolongée.

L'alimentation entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal (macro, micronutriments et hydratation) si la prise orale est insuffisante
- Administrer le régime d'urgence
- Prendre en charge à domicile le traitement des maladies intercurrentes et diminuer ainsi le nombre d'hospitalisations, notamment après l'âge de 6 ans
- Aider à administrer les médicaments

La composition de l'alimentation entérale est adaptée à chaque patient, ses besoins énergétiques, les apports en lysine, sa capacité à prendre des repas... Les modalités de

cette nutrition entérale (composition et volume de la nutrition, débit d'administration) seront adaptées pour chaque patient en fonction de sa tolérance digestive.

4.3 Prise en charge médicamenteuse

4.3.1 Carnitine

Les personnes atteintes d'AG-I non-traitées présentent souvent un déficit secondaire en carnitine plasmatique (30–32). La carnitine se conjugue avec le AG pour former la glutarylcarnitine, non toxique, et pourrait réduire la réserve intracellulaire de CoA par l'accumulation de glutaryl-CoA (31). Le déficit secondaire en carnitine qui en résulte peut être pallié par supplémentation orale en carnitine. La supplémentation en L-carnitine réduirait le risque de lésions du striatum lorsque le diagnostic d'AG-I est précoce (33–40) et réduit le taux de mortalité chez les patients symptomatiques (7). Une étude récente suggère également un effet anti-oxydant de l'administration de L-carnitine (41). Ainsi, la supplémentation à vie en carnitine est généralement recommandée (7,37,38,42,43). La posologie initiale (avant l'âge de 6 ans) est de 100 mg/kg de L-carnitine par voie orale en trois prises (6,35,37,38). Un dosage annuel de carnitine est effectué pour vérifier l'observance du traitement et que le taux soit dans les valeurs normales. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, la posologie initiale peut être abaissée à 30-50 mg/kg/j (6).

Pendant les périodes à risque de décompensation métabolique la dose de carnitine pourra être doublée (voir chapitre prévention des décompensations).

4.3.2 Riboflavine

Bien que certains patients puissent présenter une amélioration biochimique (concentration réduite de AG et de 3-OH-GA) après supplémentation en riboflavine (30,44,45), aucune étude n'indique que la supplémentation en riboflavine améliore l'état clinique des patients (7). Ainsi actuellement le traitement par riboflavine n'est pas recommandé dans la prise en charge des patients atteints d'AG-I (6,46).

4.3.3 Traitements symptomatiques (notamment prise en charge de la dystonie)

➤ Les troubles du mouvement

Les lésions du striatum provoquent des troubles complexes du mouvement notamment des dystonies et/ou des mouvements choréiformes avec une hypotonie axiale notamment chez les plus jeunes. La dystonie mobile peut se fixer et être associée à un parkinsonisme ou une spasticité akinétique-rigide (6).

Il existe une diminution de l'activité dopaminergique par lésion du striatum à l'origine des dystonies. Ainsi les médicaments qui vont se substituer à ce défaut dopaminergique et rééquilibrer la balance entre dopamine et acétylcholine à ce niveau vont en théorie pouvoir améliorer les patients (47).

Par ailleurs, les dystonies les moins sévères sont corrélées à une atteinte localisée et peu étendue du noyau dorso-latéral du putamen (21). Les patients identifiés par DN et qui ont une bonne observance des recommandations thérapeutiques présentent rarement une dystonie (5 %), alors que ce taux est de 44 % quand l'observance est mauvaise pour le traitement de maintenance et de 100% quand le traitement d'urgence n'est pas effectué (34).

Les topographies d'atteintes à l'IRM cérébrale rendent compte de la grande variabilité et de la complexité des mouvements anormaux (48) : dystonies, dystonies/dyskinésies, mouvements choréiformes, spasticité.

➤ Échelles de classification de la dystonie

L'évaluation objective des troubles du mouvement doit prendre en compte leur localisation, leur sévérité, et l'efficacité du traitement. L'échelle Barry-Albright de classification de la dystonie (49,50) a été utilisée dans deux études (34,51) mais son utilité chez les nourrissons et les jeunes enfants est limitée parce que l'hypotonie sévère du tronc fait qu'elle sous-estime l'importance des troubles du mouvement pour cette tranche d'âge (34). L'échelle Burke-Fahn-Marsden de classification de la dystonie (52) a été utilisée chez les enfants mais pas spécifiquement pour l'AG-I. La Gross Motor Function Classification System (GMFCS) est couramment utilisée pour évaluer différentes atteintes neurologiques chez les enfants notamment dans le cadre de la paralysie cérébrale, et bien que la dystonie ne soit pas explicitement évaluée, la GMFCS est une classification utile, validée et traduite en français pour évaluer la déficience motrice globale (53–57).

➤ **Prise en charge diététique**

Les enfants présentant une dystonie sévère ou un état de mal dystonique, peuvent avoir des besoins protéino-caloriques majorés (120% minimum des RNP), malgré leur hypo mobilité et l'introduction/l'intensification d'un traitement anti-dystonique (*communication personnelle, B. Assmann, Heidelberg*).

Les patients dystoniques doivent bénéficier d'un suivi diététique rigoureux afin d'éviter une malnutrition (éviter un régime hypoprotidique restrictif, une dette calorique...). Il faut également suivre l'état nutritionnel sur la croissance staturopondérale et sur le bilan biologique.

La dyskinésie orofaciale chez ces patients fait qu'ils sont à risque élevé de pneumopathie d'inhalation et de malnutrition (dysphagie, trouble de la mastication...). Dans ce cadre, le diététicien adaptera la texture en fonction du tableau clinique : petits morceaux, mixée lisse, eaux gélifiées...(6)

Une nutrition entérale, plutôt par gastrostomie sera indiquée dans certains cas.

➤ **Traitements médicamenteux**

En règle générale, les troubles du mouvement associées à l'AG-I sont difficiles à traiter par voie médicamenteuse, avec peu de données sur l'efficacité de chaque médicament (47).

Avec les benzodiazépines, **le baclofène (LIORESAL®) par voie orale** (seul ou en traitement combiné) est le traitement le plus répandu pour le traitement à long terme des troubles du mouvement dans l'AG-I et doit être employé aux dosages généralement recommandés sinon les effets secondaires sont au premier plan notamment la sédation (58).

Le **baclofène par voie intrathécale ou intraventriculaire** s'est avéré efficace pour le traitement d'une dystonie sévère chez plusieurs individus atteints d'AG-I (59). Chez les enfants plus jeunes présentant une hypotonie axiale prononcée, l'usage du baclofène peut être limité à cause de l'aggravation de la perte de tonus musculaire. Ghatan et al. ont utilisé une pompe à baclofène en intraventriculaire chez 2 patients : une enfant de 10 ans (présentant des orages dystoniques nécessitant des hospitalisations itératives) dont l'effet tant sur les dystonies (disparition des orages dystoniques) que sur la baisse des médicaments (benzodiazépine ; arrêt de la morphine et de l'antidépresseur (fluoxétine)) est beaucoup plus marqué que sur un patient adulte de 23 ans. Ils suggèrent donc la mise en place précoce de la pompe à baclofène en intraventriculaire notamment si des orages dystoniques existent et soulignent son utilisation efficace et sans complication (58).

Pour les benzodiazépines : Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) ont des effets positifs chez plus de 90 % de patients symptomatiques (43,59,60). Les

recommandations générales pour les dosages s'appliquent. Chez les patients présentant des symptômes variables, les dosages peuvent être ajustés chaque jour dans un intervalle donné. Un traitement intermittent peut s'avérer nécessaire pour éviter l'échappement thérapeutique (6).

Dans un grand échantillon de plus 100 enfants AG-I, Ghatan et al. considèrent que le bénéfice des benzodiazépines est supérieur aux effets secondaires mais entraîne une dépendance et nécessite l'administration de fortes doses (>1,5 mg/kg/j) (58).

Si le traitement par baclofène et/ou benzodiazépines est inefficace ou induit des effets indésirables, les médicaments anticholinergiques peuvent être administrés en traitement de deuxième intention.

Médicaments anticholinergiques : Le **trihexyphénidyle** (ARTANE®) peut être un traitement efficace de la dystonie locale et généralisée, particulièrement chez les adolescents et les adultes, mais aussi chez les enfants si le dosage est augmenté progressivement (47). En revanche, des effets indésirables (vision floue et sécheresse buccale ou des symptômes persistants comme la confusion et la perte de mémoire) sont fréquents, et la dystonie hyperkinétique (61,62) peut s'aggraver. La pression intraoculaire doit être mesurée régulièrement chez les adultes.

La **tétrabénazine** (XENAZINE®) est un neuroleptique avec un profil pharmacologique spécifique (63), elle permet :

- une déplétion dopaminergique présynaptique,
- un blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques,
- une inhibition du transport des mono-amines.

Cette molécule peut être utilisée pour le traitement de mouvements hyperkinétiques des patients avec acidurie glutarique. La tétrabénazine (TBZ) semble en effet plus efficace sur les dystonies mobiles que sur les dystonies avec posture fixée (64,65). Dans une étude évaluant l'effet de la TBZ sur les troubles hyperkinétiques pédiatriques résistant aux autres médicaments anti-dystoniques (benzodiazépines, neuroleptiques, baclofène) (65), 18 enfants sur 31 avaient une chorée, la moitié avait une chorée isolée et l'autre moitié avait une chorée associée à au moins un des éléments suivants : myoclonie, dystonie, tremblement, athétose et/ou ballisme. Quatorze des 18 (78%) ont montré une amélioration avec la TBZ. Un effet sédatif était l'effet secondaire le plus fréquent survenant chez 50% des personnes traitées, suivi par des changements de comportement (21%), symptômes dépressifs (7%), mouvements oculogyres (7%), hypersalivation (7 %), nausées et

vomissements (7 %). Dans cette étude, il n'y a pas eu de dyskinésies tardives, seul un cas de parkinsonisme a été rapporté (3%).

Ces différents effets indésirables sont en général contrôlés par l'adaptation de la dose et du rythme d'augmentation (66). La TBZ a une demi-vie de 5 à 7 heures, imposant 3 prises quotidiennes. Les doses utilisées varient entre 1 et 20 mg/kg/j, avec une dose moyenne autour de 4 mg/kg/j (65). Il est recommandé de démarrer à une dose de 0,5 mg/kg/j et de l'augmenter chaque semaine par palier de 0,5 mg/kg/j, l'amplitude et la vitesse de l'augmentation étant à adapter selon l'efficacité et la tolérance sans dépasser 200 mg/j (66).

La toxine botulique de type A : Burlina et al mentionnent, les premiers, l'usage de **toxine botulique de type A** en traitement focal d'appoint de la dystonie (sterno-cléido-mastoïdien et triceps brachial) à de faibles doses, sans effets secondaires et avec seulement un effet bénéfique au niveau du triceps brachial (47).

Il est très rare que des anticorps se développent contre la toxine botulique, nécessitant l'interruption du traitement ou le passage à un autre type de toxine. En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abobotulinumtoxin A et, chez l'adulte, l'AMM existe en plus pour l'incobotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.

La toxine botulique est mentionnée par Ghatan et al. en traitement d'appoint de la dystonie sans efficacité et toujours associée à une large médication antalgique et myorelaxante(58). Les injections répétées de toxine botulique pour Ghatan et al. sont toujours un traitement d'appoint focal des dystonies douloureuses associées aux autres classes thérapeutiques étant donné le caractère diffus des dystonies. La diffusion des dystonies est donc un facteur limitant dans l'efficacité des injections de toxine botulique mais à sa place en tant que traitement complémentaire.

Médicaments sans effet bénéfique avéré ou ayant des effets indésirables

Quelques médicaments antiépileptiques sans effet clinique notable ont été utilisés (43,59,60). La vigabatrine et l'acide valproïque ont eu un effet bénéfique chez 10 à 25 % des patients : la vigabatrine peut avoir comme effet secondaire des déficits du champ visuel périphérique ; l'acide valproïque peut avoir un effet négatif sur le rapport acétyl-CoA/CoA dans les mitochondries. Malgré des effets positifs chez 10 à 25% des patients du vigabatrin (SABRIL®) et de l'acide valproïque (DEPAKINE®), il n'est pas recommandé d'utiliser ces médicaments dans l'AG-I du fait de leurs effets secondaires (6). La carbamazépine (TEGRETOL®), la L-DOPA et l'amantadine sont inefficaces (6). La gabapentine

(NEURONTIN®) peut conduire à une nette amélioration de la dystonie par plusieurs biais (67), mais aucun résultat concernant l'AG-I n'a été publié à ce jour (6).

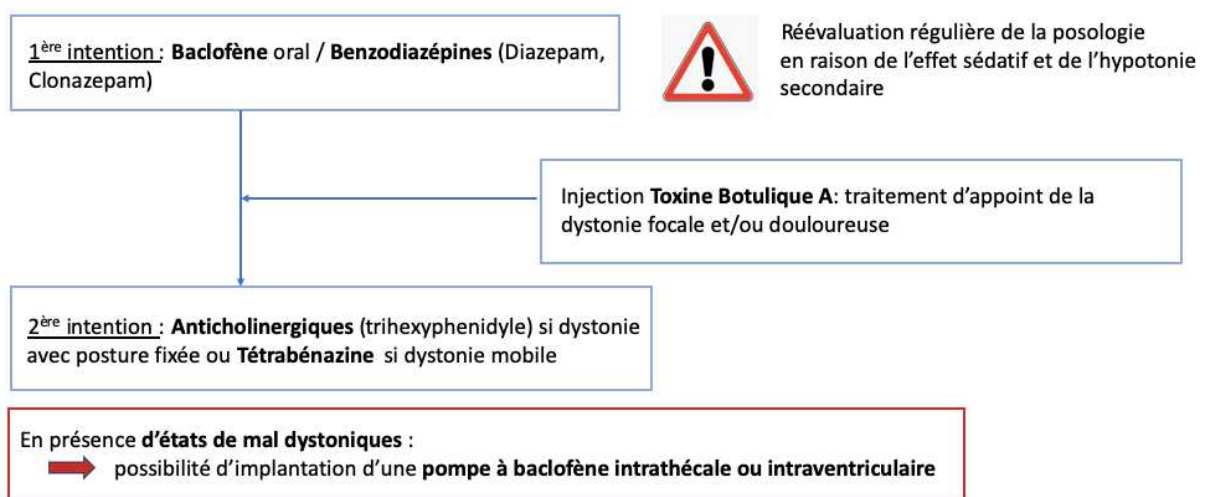
➤ **Traitement antiépileptique**

Le risque d'épilepsie est augmenté dans l'AG-I (19) et chez certains patients, les crises épileptiques peuvent être les premiers ou seuls symptômes de la maladie (68). Des crises isolées peuvent être observées pendant une crise encéphalopathique aiguë (37,38,59,69,70), mais des spasmes infantiles et une hypsarythmie ont aussi été rapportés en l'absence d'encéphalopathie (71) ; les mouvements dystoniques peuvent être pris pour des crises épileptiques (72). L'efficacité d'agents antiépileptiques dans l'AG-I n'a jamais été étudiée. Cependant, en rappel de ce qui a été dit plus haut, l'acide valproïque (DEPAKINE®) et la vigabatrine (SABRIL®) sont à éviter. Le médicament antiépileptique administré aux patients épileptiques doit être choisi en fonction de la sémiologie des crises et/ou des caractéristiques précises de l'électroencéphalogramme (EEG).

➤ **Neurochirurgie**

Une pallidotomie stéréotaxique a été réalisée chez trois personnes atteintes d'AG-I et de dystonie sévère. L'évolution clinique était mauvaise chez deux patients (37,38), tandis qu'une amélioration à court-terme de la dystonie a été rapportée pour le troisième (73). Les résultats à long terme après une pallidotomie ne sont pas connus (6). Une stimulation cérébrale profonde a été réalisée chez quatre patients, avec quelques résultats positifs (74,75).

Figure 2 - Traitement symptomatique de la dystonie chez le patient avec AGI



4.4 Les décompensations

Les décompensations peuvent être le premier signe de la maladie et faire porter le diagnostic mais elles peuvent également survenir au cours de l'évolution de la maladie chez un patient déjà diagnostiqué.

La plupart des décompensations aiguës (crises pseudo-encephalitiques) surviennent avant l'âge de 6 ans (âge moyen de 9 mois), la petite enfance correspondant à une période de vulnérabilité par rapport au risque d'atteinte striatale.

Bien qu'aucun épisode d'encéphalopathie aiguë n'ait été rapporté après l'âge de 6 ans chez un enfant atteint d'AG-I, il ne peut être exclu avec certitude que des situations de catabolisme, liées à des infections sévères ou à un contexte chirurgical, puissent causer des lésions neurologiques infracliniques (c'est-à-dire qui ne sont pas immédiatement visibles ou le sont uniquement après des épisodes répétés). Des études supplémentaires seront essentielles à l'avenir pour évaluer la sensibilité du cerveau aux situations qui sont considérées comme dangereuses jusqu'à l'âge de 6 ans. Il est ainsi recommandé qu'une prise en charge spécifique en urgence des patients au-delà de l'âge de 6 ans soit envisagée en cas de maladie grave ou dans le cadre d'une prise en charge péri-opératoire. Par ailleurs, les patients à l'âge adulte peuvent présenter une majoration de leurs manifestations neurologiques (dystonie et myoclonies notamment) à l'occasion d'épisodes infectieux ou de jeûne prolongé.

4.4.1 Prévention des décompensations (6,69)

Leur prévention repose sur 2 axes principaux : un traitement de maintenance bien conduit, et un traitement d'urgence mis en place le plus rapidement possible, chaque fois que nécessaire.

Dans cette optique, l'éducation des familles est indispensable afin que celles-ci soient en capacité d'identifier les situations à risque, et de réagir dès les premiers signes.

Un protocole d'intervention clair doit être établi, expliqué et donné aux parents, mais également au centre de proximité susceptible de prendre en charge l'enfant et à son médecin traitant. Il doit être mis à jour régulièrement, et comporter les coordonnées du centre de compétence ou de référence qui suit le patient. Un exemple de certificat d'urgence proposé par le Filière G2M est présenté en Annexe 8.

Il est important de créer un environnement favorable à une bonne prise en charge :

sensibiliser l'entourage et les médecins amenés à prendre en charge l'enfant (prise en charge péri-opératoire par exemple), vérifier que les réserves du traitement de maintenance et d'urgence ainsi que de produits diététiques soient disponibles au domicile familial, prévenir le centre hospitalier le plus proche en cas de vacances.

4.4.2 Conduite à tenir en situation à risque de décompensation (6)

Les situations à risque de décompensation sont les suivantes :

- fièvre (notamment en contexte d'infection, autre)
- toute autre situation entraînant un risque catabolique : jeûne, intervention chirurgicale, nausées et/ou vomissements entraînant une diminution des apports caloriques et glucidiques, diarrhée...

En cas de situation à risque de décompensation, le centre de compétence/référence doit être informé, et la prise en charge doit se faire en coordination avec celui-ci et le traitement d'urgence doit être débuté sans délai.

Avant 6 ans : Hospitalisation systématique préconisée

- Régime d'urgence par voie orale (ou entérale selon prise en charge habituelle) :
 - Arrêt des protéines naturelles, puis réintroduction progressive par paliers.
 - Maintien du MAA voir majoration s'il est toléré.
 - Majoration de l'apport énergétique via des apports glucidolipidiques
- Dose de carnitine à doubler à **200mg/Kg/j** en 3 ou 4 prises
- Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- Réévaluation très régulière (fièvre, ingesta, état général)

En cas d'alimentation orale/entérale impossible, ou mal tolérée, ou en l'absence d'amélioration dans les 12h :

- Perfusion intraveineuse (IV) :
 - Apports glucidiques suffisants pour l'âge (calcul du débit glucidique en mg/kg/min), ou glucido-lipidiques
 - Insulinothérapie IV (à la seringue électrique) en cas d'hyperglycémie persistante et/ou glycosurie
- Arrêt des protéines naturelles pendant 24-48h maximum, réintroduction par paliers sur 48-72h
- Mélanges d'acides aminés maintenus selon tolérance

- **L-Carnitine** en IV : en 3 ou 4 prises (**200mg/Kg/j**) ou IV continu.
- Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- Surveillance étroite clinique (en particulier signes neurologiques) et biologique (ionogramme sanguin, glycémie, CAAP, dosage carnitine plasmatique, cétonurie et pH urinaire, autres si besoin).

Concernant le régime diététique d'urgence (voir 4.2.5) :

En pratique le régime d'urgence consiste à un arrêt des protéines naturelles, un maintien du mélange d'acides aminés si la tolérance digestive est correcte et à une majoration de la ration énergétique de 120 % minimum des RNP.

Le régime d'urgence *per os* :

- Majoration des aliments hypoprotidiques
- Majoration des matières grasses et produits pur-sucre
- Possibilité de boire des préparations à base de maltodextrine ou de poudre glucido lipidique afin de majorer l'apport énergétique

Le régime d'urgence en nutrition entérale (NE) :

- Utilisation de maltodextrine + huile ou d'une poudre glucido-lipides avec ou sans VMO
- Maintien du MAA selon les recommandations si bonne tolérance digestive

Les apports de la NE seront ajustés en fonction des apports caloriques IV.

Après l'âge de 6 ans :

Si l'état du patient (fièvre bien tolérée, bonne tolérance du régime, état général conservé, pas de vomissements ou selles liquides, pas de signe neurologique aigu) et le contexte familial le permettent, une prise en charge ambulatoire peut être maintenue après discussion avec le centre référent.

Les patients à l'âge adulte ne nécessitent pas *a priori* d'hospitalisation, mais leurs manifestations neurologiques (dystonie et myoclonies notamment) peuvent se majorer à l'occasion d'épisodes infectieux ou de jeûne prolongé.

La prise en charge recommandée en situation à risque de catabolisme important est la suivante :

- Régime d'urgence par voie orale (ou entérale selon prise en charge habituelle) :

- Le régime d'urgence consistera à l'arrêt des aliments d'origine animale tout en maintenant un apport énergétique adéquat, en majorant notamment la prise des féculents, des matières grasses et des produits sucrés.
 - Dose de carnitine à augmenter à 100 mg/kg/j (maximum 12 g par jour) en 3 ou 4 prises.
 - Traitement symptomatique, notamment antipyrétique.
- Réévaluation très régulière (fièvre, ingesta, état général) par la famille ou le patient adulte

En cas d'alimentation orale/entérale impossible, ou mal tolérée, ou en l'absence d'amélioration dans les 12h chez l'enfant :

- Perfusion IV : Apports glucidiques suffisants pour l'âge (calcul du débit glucidique en mg/kg/min, associés à des apports lipidiques)
- **Carnitine par voie intraveineuse : 100 mg/Kg/j** sans dépasser 12g/24h, en 3 ou 4 prises
- Traitements symptomatiques, notamment antipyrétique
- Surveillance clinique (en particulier signes neurologiques) et biologique (ionogramme sanguin, glycémie, CAAp, dosage carnitine plasmatique, cétonurie et pH urinaire, autres si besoin)

Le certificat de prise en charge proposé par le Filière G2M est mis en Annexe 8.

5 Suivi

5.1 Suivi clinique

La prise en charge des patients doit être multi-disciplinaire (46).

L'objectif des consultations régulières sera d'évaluer l'efficacité du traitement, d'identifier de nouveaux symptômes, des complications, des effets secondaires du régime ou des traitements.

Les consultations régulières sont assurées par un **médecin** et un **diététicien spécialistes en MHM**.

Elles auront lieu au moins tous les 3 mois la première année qui suit le diagnostic, puis au moins tous les 6 mois jusque l'âge de 6 ans, puis au moins une fois par an après l'âge de 6 ans et à l'âge adulte (6).

Les consultations permettront de suivre :

- ✧ L'histoire clinique du patient (infections, vaccinations, hospitalisations, régime)
- ✧ La croissance staturopondérale (poids, taille, PC) à chaque consultation
- ✧ Le développement psychomoteur et le développement du langage

L'examen neurologique : hypotonie, mouvements anormaux (dystonies, chorée, trémulations, atteinte musculaire, dyskinésies bucco-linguales), recherche d'une atteinte neurologique périphérique(12), épilepsie

- ✧ Les signes cliniques de carence protidique (peau, cheveux, ongles), de dénutrition
- ✧ La compliance au régime, avec adaptation les apports caloriques aux dépenses énergétiques (majorées dans les dystonies majeures (23))
- ✧ L'apparition d'une atteinte rénale sur un bilan biologique du fait d'un risque récemment décrit (mais rare) d'insuffisance rénale chronique (19,20). Une surveillance de la fonction rénale doit donc être effectuée.

Lors des consultations :

- ✧ L'éducation thérapeutique des parents et de la famille sera affinée (régime de croisière, consignes du protocole d'urgence à réévaluer régulièrement (poids, doses des traitements), situations à risque de décompensation aigüe)
- ✧ On vérifiera la possession d'une carte d'urgence
- ✧ On vérifiera la disponibilité des produits diététiques nécessaires à domicile (MAA, maltodextrine, traitements) et leurs dates de péremption
- ✧ On rédigera le Plan d'Accueil Individualisé (PAI) si besoin
- ✧ On évaluera la qualité de vie

De façon plus espacée, et/ou en fonction des besoins, un suivi complémentaire au suivi « métabolique » pourra être instauré:

- ✧ par un **gastro-entérologue** pour veiller aux troubles de déglutition, aux difficultés alimentaires, à la nécessité de compléter les apports oraux par voie entérale, discuter l'indication d'une chirurgie anti reflux gastro-oesophagien, de la pose de gastrostomie ou de jéjunostomie

- ✧ par un **neurologue (pédiatre ou adulte)** afin :
 - en cas d'anomalie dans le développement psychomoteur et le développement cognitif (tests psychométriques aux âges clés (6), le développement cognitif de ces enfants étant souvent conservé (20),
 - d'adapter le traitement des dystonies et des crises convulsives (voir chapitre 4.3.3),
 - de dépister une atteinte neurologique centrale ou périphérique, rapportées chez les adultes (12,76)

- ✧ par un **ORL** pour évaluer les troubles de déglutition, les dyskinésies oro-faciales, discuter indication de toxines botuliniques, patchs anti-sécrétoire.

- ✧ par un **médecin de rééducation fonctionnelle** pour adapter la prise en charge rééducative, le besoin d'appareillage et coordonner les consultations médicales et paramédicales (orthopédie, neurochirurgie, orthophonie, ergothérapie, kinésithérapie, psychomotricité).

- ✧ par un **néphrologue** : pour dépister, traiter et décrire l'atteinte de la fonction rénale non corrélée à l'atteinte neurologique, rapportée chez l'enfant (77) et l'adulte

- ✧ par un **psychologue** pour le soutien parental, de l'enfant et de la fratrie

- ✧ par un **assistant social** afin d'aider les familles sur le plan des ressources financières (ALD, MDPH), d'aide à la personne, d'accès aux centres de soin, IEM, et également pour l'adaptation éventuelle de leur temps de travail, et dans la gestion de leur absentéisme.

5.2 Examens complémentaires de suivi

5.2.1 Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique, bilan nutritionnel

La quantification des métabolites spécifiques (AG et 3-OH-GA, C5DC) n'est pas corrélée avec l'évolution clinique ni l'observance au traitement.

En revanche, le dosage des acides aminés plasmatiques est nécessaire au suivi de l'observance du régime et à l'évaluation des apports nutritionnels. Il n'y a pas de corrélation nette entre les apports en lysine et le taux de lysine plasmatique, mais celui-ci doit être

maintenu dans des valeurs normales, de même que les taux des autres acides aminés essentiels.

De même, le dosage de carnitine plasmatique est recommandé pour vérifier que la supplémentation en L-carnitine est suffisante et qu'il existe une bonne observance du traitement.

Un bilan nutritionnel biologique est également recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans (la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte).

Il comprend :

- ✧ Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatininémie
- ✧ Albuminémie, pré-albumine,
- ✧ Calcémie et calciurie, phosphorémie, phosphatases alcalines
- ✧ 25-hydroxyvitamine D, parathormone (PTH)
- ✧ Hémogramme
- ✧ Vitamine B12 plasmatique, homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique, folates sériques
- ✧ Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
- ✧ Zinc, cuivre et sélénium sériques
- ✧ Bilan hépatique

La réalisation d'une ostéodensitométrie doit se discuter en fonction des éléments cliniques et nutritionnels de chaque patient.

L'insuffisance rénale étant une complication de l'AG1, une évaluation de la fonction rénale doit également être réalisée (dosages de créatinine et évaluation du DFG).

Tableau 3 – Surveillance biochimique minimale recommandée - issu des recommandations de 2017(6)

Paramètres	Rationnel	Fréquence selon l'âge			
		0-1 an	1-6 ans	> 6 ans	> 18 ans
1. Chromatographie des acides aminés plasmatiques	Statut nutritionnel général	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
2. Dosage carnitine	Eviter une carence Vérifier l'observance				
3. Créatininémie, (Cystatine-C), DFG	Fonction rénale	/	/	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois
4. Hémogramme, calcémie, phosphorémie, albuminémie, transaminases, PTH, phosphatase alcaline, vitamine B12, dosage de fer	Statut nutritionnel global, statut osseux*	En cas d'anomalie clinique comme par ex : malnutrition, troubles alimentaires, retard de croissance			

DFG Débit de Filtration glomérulaire

* En cas de point d'appel clinique en faveur d'une minéralisation osseuse anormale, d'autres explorations doivent être réalisées (examens radiologiques, ostéodensitométrie)

5.2.2 Imagerie

En dehors de toute modification ou dégradation sur le plan clinique, il n'y a pas d'indication à réaliser d'examen neuroradiologiques systématiques dans la cadre du suivi des patients atteints d'AG-I (6).

6 Prise en charge de situations particulières

6.1 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales

➤ La scolarisation :

Les enfants devront bénéficier d'un PAI spécifiant leur régime et le risque de décompensation en cas de fièvre, d'infection ou de vomissement.

La scolarité sera adaptée au handicap de l'enfant avec si besoin mise en place d'un Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (AESH), l'intervention d'un SESSAD ou la socialisation en IEM ou IME en fonction de l'atteinte neurologique.

➤ **La vie professionnelle :**

En fonction de l'atteinte neurologique associée, ou non, une demande d'Allocation Adulte Handicapé (AAH) sera réalisée, permettant un accès aux emplois protégés.

➤ **Les démarches psychosociales :**

Le diagnostic d'AG-I conduira systématiquement à une demande d'ALD (classification 17ème maladie), et à un entretien avec une assistante sociale afin d'élaborer un dossier à fournir à la MDPH pour les patients qui le nécessitent (demande d'Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) , allocation journalière de présence parentale (AJPP)) et pour les adultes (Allocation adulte handicapé (AAH)).

6.2 Les voyages

Les patients devront être en possession du certificat d'urgence en français et traduit s'il s'agit d'un voyage à l'étranger.

Le centre de référence de proximité du lieu de vacances sera contacté par l'équipe référente et devra recevoir le protocole d'urgence récemment mis à jour ainsi que le traitement et le régime habituel du patient. Les coordonnées du centre et le nom du médecin référent (équipe) à contacter seront transmises aux patients.

Les patients ou parents du patient devront être porteurs d'une carte d'urgence spécifiant leur pathologie, les principes du traitement d'urgence et les numéros d'urgence (équipe métabolique référente).

Le centre de compétence/référence rédigera les certificats permettant aux patients de voyager en avion avec les traitements médicamenteux et une partie de produits spéciaux en cabine.

Les patients ou parents partiront avec leurs produits diététiques (MAA, produits hypoprotidiques, composition de nutrition si NEDC), et les traitements médicamenteux, de quoi réaliser un régime d'urgence per os à domicile (ou en nutrition entérale s'il s'agit d'enfants avec sonde ou gastrostomie).

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant, envisagé avec l'équipe métabolique référente, et en fonction des capacités d'accueil du centre (possibilité de cuisiner sur place, menus adaptés, infirmiers présents).

6.3

La transition Enfant/Adulte

Cette pathologie nécessite un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des guidelines spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborés (78).

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune le médecin adulte, le pédiatre, le diététicien, la psychologue et l'assistant social, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres (79).

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, et pouvant être source de dégradation clinique ou métabolique (80). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique.

Le devenir à long terme de cette pathologie n'étant pas bien caractérisé, une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie du patient

6.4 Grossesse et allaitement

Le suivi d'une grossesse chez une patiente atteinte d'AG-I doit être supervisée par une équipe multidisciplinaire.

Il n'existe pas de recommandations pour la grossesse et le peri-partum dans cette pathologie au niveau européen.

Toutefois, il est fortement recommandé (6) que le peri-partum soit pris en charge comme une situation à risque, en mettant en place un régime d'urgence intraveineux intensif avec des apports caloriques importants (glucido-lipidiques), une limitation des apports en protéines naturelles pendant 24-48 h et une supplémentation en carnitine (81,82), même si un cas a été rapporté d'évolution favorable sans prise en charge (83).

Il n'y a pas de contre indication à l'allaitement pour une patiente atteinte d'acidurie glutarique. Il faudra adapter ses apports nutritionnels ;

6.5 L'éducation thérapeutique

Les patients et les parents (famille) seront informés et formés à la connaissance :

- Du régime hypo-protidique de « croisière »
- A la reconnaissance des facteurs de risque de décompensation : fièvre, infection, vomissements, diarrhée, anorexie, intervention chirurgicale, jeûne
- Des signes cliniques de décompensation ou d'aggravation neurologique, qui devront conduire à un avis d'urgence
- De la nécessité d'hospitalisation en urgence en situation à risque de décompensation avant l'âge de 6 ans
- Chez les plus de 6 ans, des conditions permettant de débiter un traitement d'urgence à domicile (fièvre >38° bien tolérée, alimentation bien tolérée, pas de signes cliniques alarmants (troubles de conscience, irritabilité, hypotonie, vomissements, diarrhée...))
- De devoir toujours informer leur équipe métabolique référente en cas d'évènement intercurrent et de prendre une décision ensemble des mesures à prendre (régime d'urgence à domicile pour les plus de 6 ans, hospitalisation, et suivi régulier de l'état clinique du patient chez lui ou dans un centre hospitalier de proximité)
- De la préparation du régime d'urgence, en arrêtant les apports protidiques, en optimisant les apports caloriques, en veillant à ce qu'ils soient en possession

constante des produits nécessaires (mélange glucido-lipidique avec ou sans VMO, maltodextrine, MAA...)

- De l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie si nécessaire
- De la préparation et de l'administration des traitements médicamenteux et des adaptations de dose en cas de régime d'urgence (levocarnil à augmenter lors des situations à risque de décompensation (6), paracétamol)

L'information et l'éducation des patients, parents et famille doit se faire de façon soutenue et rapprochée par une équipe métabolique et pluridisciplinaire. Une évaluation régulière des connaissances des patients et/ou des parents sera réalisée au cours du suivi.

6.6 Chirurgie et anesthésie

Toute situation de chirurgie représente un risque de catabolisme, du fait de la chirurgie en elle-même et du jeune péri-opératoire qui y est associé.

Ainsi toute intervention doit se faire en lien avec le centre de référence ou de compétence du patient. Il est préconisé d'éviter le jeune et ainsi, toute chirurgie (et donc mise à jeun pré opératoire) doit s'accompagner d'une perfusion de soluté glucosé isotonique à 10% ou glucido-lipidique selon le protocole d'urgence du patient, à mettre en place dès le début de la mise à jeun, afin d'éviter tout catabolisme (84).

6.7 Qualité de vie

Les MHM ont un retentissement majeur sur la vie quotidienne des patients et de leur famille (85). L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie (86).

L'impact de la maladie peut être plus important pour la famille que pour le patient si le patient est jeune. Ainsi, la capacité de la famille à faire face à la maladie peut avoir un impact sur la qualité de vie du patient (87). Il faudra donc veiller tout au long de la prise en charge à la qualité de vie des patients et de leurs familles (accompagnement psychologique).

6.8

Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'un épisode pseudo encéphalitique ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mis en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de surspécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours le patient au centre du projet.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aline CANO, Centre de Référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille, sous la direction du Pr Brigitte CHABROL

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Cécile ACQUAVIVA, biochimiste, Service de biochimie et biologie moléculaire, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Pr Jean-François BENOIST, biochimiste, Service de biochimie métabolique, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris
- Dr Christophe BOULAY, médecin de médecine physique et de réadaptation, Service de chirurgie orthopédique pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Dr Aline CANO, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr Brigitte CHABROL, neuropédiatre, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Céline CUDEJKO, Chef de projet, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Aline DERNIS, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
- Dr Béatrice DESNOUS, neuropédiatre, Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares et polyhandicap, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Dr Morgane DUFOSSET, neuropédiatre, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr François FEILLET, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre-les Nancy
- Dr Alice KUSTER, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Nantes, Hôpital mère-enfant, Nantes
- Dr Karine MENTION, pédiatre métabolicien, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
- M. William PERET, diététicien, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Bordeaux, Hôpital des enfants-Pellegrin, Bordeaux
- Mme Isabelle SARUGGIA, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Pr Manuel SCHIFF, pédiatre métabolicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de référence et de compétence.

Relecteurs et Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Marie-Thérèse ABI WARDE, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- Mme Murielle ASSOUN, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris
- Mme Nathalie BUREAU, Vice-présidente Association AG1-2 3 Soleil
- Dr David CHEILLAN, biochimiste, Service de biochimie et biologie moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Dr Léna DAMAJ, neuropédiatre métabolicien, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Rennes, Hôpital Sud, Rennes
- Dr Claire GAY, pédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Saint-Etienne
- Dr Delphine LAMIREAU, pédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Bordeaux, Hôpital des enfants-Pellegrin, Bordeaux
- Dr Fanny MOCHEL, généticienne clinicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris
- Mme Annick PERRIER, diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Femme Mère Enfants, Hospices Civils de Lyon, Bron
- Pr Agathe ROUBERTIE, neuropédiatre, Centre de compétence maladies héréditaires du métabolisme, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

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

Maladies héréditaires du métabolisme

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

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie
Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries
Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François
Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny
Paris - APHP, Hôpital Robert Debré : Pr SCHIFF Manuel
Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre
Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie
Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles
Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia
Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine
Brest - CHU Brest : Dr DE PARSCAU Loïc
Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina
Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric
Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard
Lille - CHU Lille : Dr MOREAU Caroline
Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile
Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe
Montpellier - CHU Montpellier : Pr ROUBERTIE Agathe
Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice
Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte
Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna
Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie
Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire
Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu
Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Maladies Héréditaires du Métabolisme Hépatique

CR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Antoine Bécère : Pr LABRUNE Philippe

2 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Paris - APHP, Hôpital Bretonneau : Dr BIOSSE DUPLAN Martin
Paris - APHP, Hôpital Kremlin Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

Association de patients

Association AG1-2.3 Soleil

17 rue des Frênes
44310 SAINT PHILBERT DE GRAND LIEU

Tél : 02.40.78.00.79

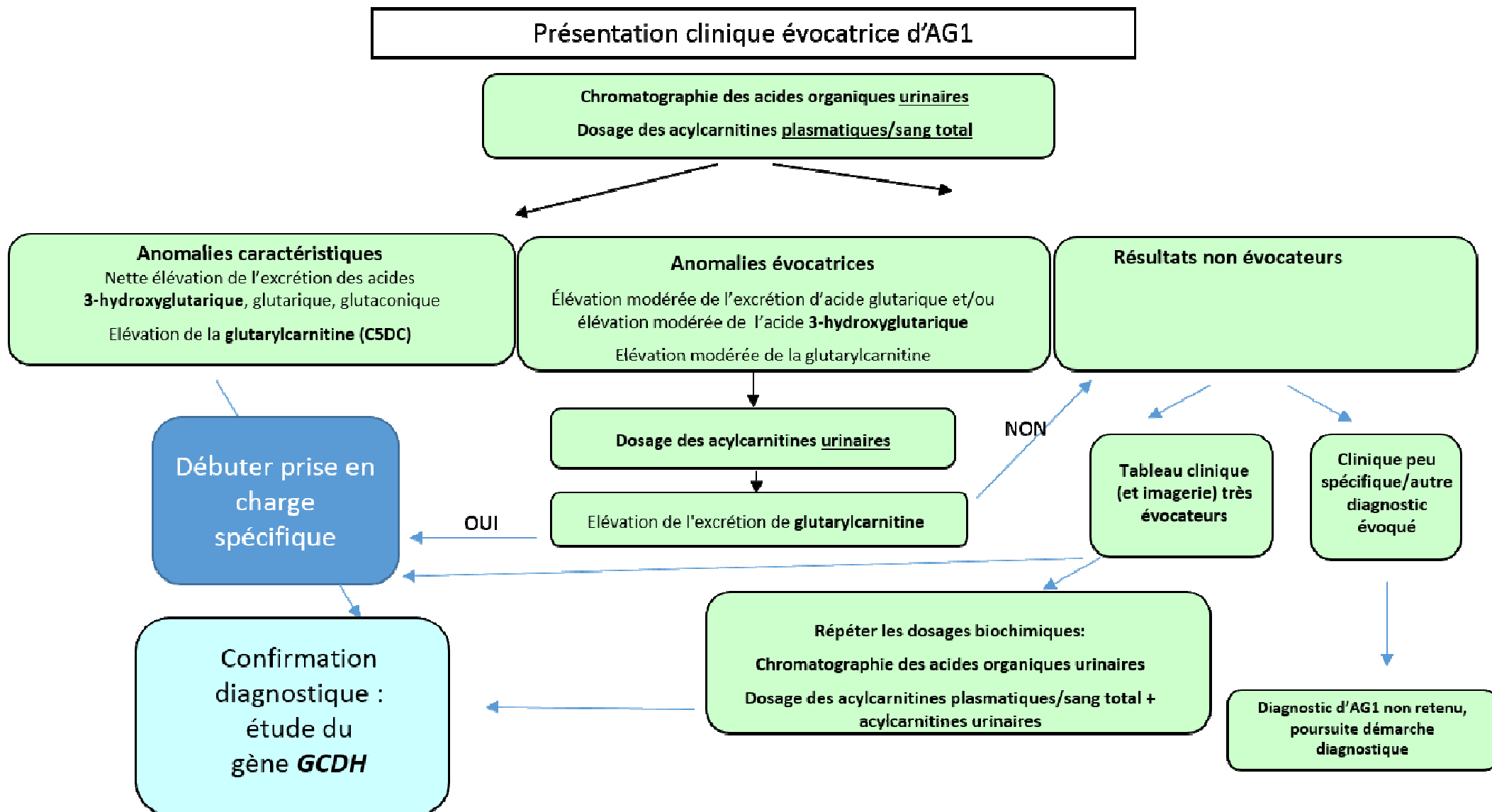
Site internet: <http://www.ag1-23soleil.fr>

Mail: ag1.23soleil@gmail.com

Facebook : AG1-2 3 Soleil

Instagram : ag1.23soleil

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 4. Contenu moyen en lysine de différents aliments et besoins nutritionnels en fonction de l'âge (29)

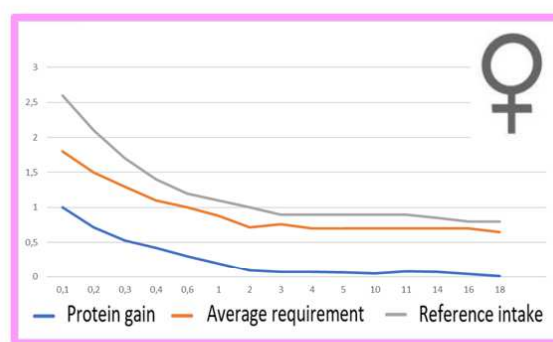
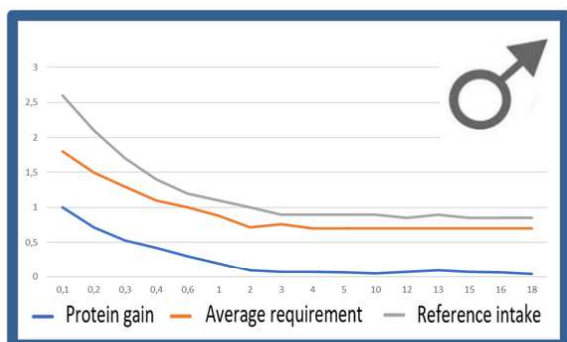
Tableau 1 - Contenu moyen en lysine de différents aliments exprimé en mg de lysine par gramme de protéines

Aliments	Contenu en lysine	Lysine / protéines ratio
	(% des protéines)	(mg lysine/g protéine)
Poisson	10	100
Viandes et produits dérivés	9	90
Lait maternel	8,6	86
Lait de vache, et laitages	8	80
Oeufs	6	60
Pomme de terre	7	70
Soja et produits dérivés	6	60
Noix	2,5-5,5	25-55
Légumes	3-6,5	30-65
Fruits	3-7,5	30-75
Céréales et produits céréaliers	3	30

Tableau 2 - Besoins nutritionnels en fonction de l'âge

Traitement	Unités	Age					
		0-6 mois	7-12 mois	1-3 ans	4-6 ans	> 6 ans	
1. Régime pauvre en lysine							
Lysine (issue des protéines naturelles)	mg/kg/jour	100	90	80 - 60	60 - 50	Apports protidiques contrôlés à base de protéines naturelles avec une teneur faible en lysine, en évitant les aliments riches en lysine (88)	
Mélanges d'acides aminés (équivalents protéines)	g/kg/jour	1,3 - 0,8	1 - 0,8	0,8	0,8		
Energie	Kcal/kg/jour	100 - 80	80	94 - 81	86-63		
2. Vitamines et oligoéléments	%	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	
3. Carnitine	mg/kg/jour	100	100	100	100-50	50-30	

Evolution des besoins en protéines avec l'âge



Annexe 5. Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en lysine et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

DE 0 A 6 ANS

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPOTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER	ALIMENTS SANS CONTRÔLE	
<p>- aliments très riche en lysine</p>	<p>-aliments riche en lysine à calculer et peser</p>	<p>- teneur en lysine faible - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques</p>	<p>à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques <i>En complément des aliments A peser</i></p>
<p>Viandes, poissons, œufs, coquillages et crustacés</p> <p>Charcuteries <i>À base de viandes, poissons, végétales</i></p> <p>Féculent : Quinoa</p> <p>Fromages <i>Dont la teneur en MG est inf à 60%, fromage à pâte dure -molle, fromage blanc maigre, petit suisse ...</i></p> <p>Légumineuses <i>Graine de soja, haricots blanc/rouge, lentilles, pois chiche.....</i></p> <p>Petits pois</p> <p>Fruits secs & Fruits à coque et graines</p> <p>Produits sucrés contenant des aliments riches en lysine</p>	<p>Légumes <i>Frais, en conserves et surgelés au naturel</i></p> <p>Fruits <i>Frais, au sirop, en compote</i></p> <p>Féculents <i>Pommes de terre, riz, blé et dérivés : farine, pâtes, couscous, pain blanc... Autres céréales et ses dérivés (millet, épeautre, avoine)</i></p> <p>Lait et produits laitiers <i>Lait, yaourt, dessert lacté, fromage frais, fromage fondu</i></p> <p>Certaines matières grasses <i>Crème fraîche</i></p> <p>Certains fruits à coque <i>Noix, noisettes, noix de pécan, noix de macadamia, noix de coco, châtaigne</i></p> <p>Chocolat noir/au lait/blanc et confiseries contenant du chocolat</p> <p>Substituts de lait végétaliens dont la teneur en protéine est sup à 0.5% <i>Boissons, yaourts, substituts de crème ou de fromage – hormis ceux à base de soja</i></p>	<p>Certaines matières grasses <i>Huiles, beurre, margarine</i></p> <p>Sucre et certains produits sucrés sans protéines <i>Confiture, gelée, sirop, bonbons sans protéines, glaces à l'eau</i></p> <p>Boissons : <i>Eau, thé, sodas, jus de pomme, boissons sucrées</i></p> <p>Divers <i>Sel, épices, herbes, moutarde, ...</i></p> <p>Substituts de lait végétaliens dont la teneur en protéine est inf à 0.5% <i>Boissons, yaourts, substituts de crème ou de fromage – hormis ceux à base de soja</i></p>	<p>Substituts de laitages <i>Crèmes, boissons « lactées »</i></p> <p>Substitut de produits de panification <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i></p> <p>Substituts céréaliers <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i></p> <p>Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'œuf</p>

APRES 6 ANS

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS

ALIMENTS CONTRE INDIQUES

- car trop riche en lysine

Fruits à coque et graines au-dessus de 800 mg de lysine

Arachides, noix de cajou, pistaches, graines de courge, de tournesol, de pavot et de lin, pignons

ALIMENTS A CONTROLER

-aliments riche en lysine à calculer et peser permettant à l'organisme de disposer de tous les éléments importants

Lait et produits laitiers

Œuf

Viande

Charcuteries

À base de viandes, poissons, végétales

Poisson

Légumineuses

Graine de soja, haricots blanc/rouge, lentilles, pois chiche.....

Fruits à coque et graines riches en lysine

Amandes, noix du Brésil, graines de sésame



**Tous ces aliments seront à quantifier précisément et de façon journalière
Ils seront introduit/ajuster sur prescription et dépendront de l'âge, des bilans sanguin/urinaire, de l'examen clinique et de la courbe staturo-pondérale du patient**

ALIMENTS SANS CONTRÔLE

-élargissement du régime à des aliments précédemment contrôlés

Légumes *Frais, en conserves et surgelés au naturel*

Fruits

Frais, au sirop, en compote

Certains fruits à coque < 450 mg Lys

Noix, noisettes, noix de pécan, noix de macadamia, noix de coco, châtaigne

Pomme de terre

Céréales et produits céréaliers

Riz, pâtes, pain, produits de boulangerie sans fruits à coque ni graines riches en lysine

Matières grasses

Huiles, beurre, margarine, crème fraîche

Sucre et produits sucrés

Confiture, gelée, miel, sirop, bonbons, chocolat de préférence sans fruits à coque ni graines riches en lysine

Boissons

Divers

Sel, épices, herbes, moutarde, ...

Substituts de lait végétaliens

Boissons, yaourts, substituts de crème ou de fromage – hormis ceux à base de soja

Annexe 6. Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : MAA et aliments hypoprotidiques

Acidurie Glutarique de type 1	GA1 ANAMIX INFANT NUTRICIA
	GA1 ANAMIX JUNIOR NUTRICIA
	GA GEL VITAFLO
	XLYS LOW TRY MAXAMUM SHS

NOM ET PRENOM DU PATIENT []	NÉ(E) LE []	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE []	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR []
DATE []	POIDS []		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

[]

Traitement pour 1 mois -AR [] fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES							
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités
246158	PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G	[]	BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G	[]	BT
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)	[]	BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILOPA NUTRICIA 375G	[]	BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G	[]	BT	245945	BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G	[]	BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G	[]	BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G	[]	BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G	[]	BT	290103	BISCUITS PETITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G	[]	BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)	[]	BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G	[]	BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G	[]	BT
290377	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)	[]	BT	290105	COOKIES PETITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G	[]	BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X []	SC	289886	LABAGNE LOPROFIN BT 250G	[]	BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G	[]	BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)	[]	BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)	[]	BT
249117	COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G	[]	BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (6X4) 130G	[]	BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G	[]	BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G	[]	BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)	[]	BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G	[]	BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X []	BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	290542	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X []	FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	245999	DALIA Poudre TARANIS LNS 400G	[]	BT
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G	[]	BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X []	FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G	[]	BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X []	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G	[]	BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X []	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G	[]	BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X []	SC
290899	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X []	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X []	SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4 X []	UN	290394	MAGIC MIX PICOT ENF = 3 ans et AD BT 300 G	[]	BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X []	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G	[]	BT

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR [] fois

Annexe 7. Exemples de cas

Nourrisson de 2 mois : régime de croisière : Poids = 5kg400, taille = 58 cm pour 6 biberons de 110 ml par 24h

Objectifs entre 0 à 6 mois : Lysine 100 mg/kg – 1,3 à 0,8 g éq prot/kg – 100 - 80 Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
Lait infantile 1 ^{er} âge	57 g	5,5	530	0	15,8	32,7	296
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	50 g	6,6	0	6,6	11,5	24,8	228
Eau	580 ml	0	0	0	0	0	0
TOTAL		12,1	530	6,6	27,3	57,5	524
<i>Apport Energétique Total</i>		9,2 %			46,8 %	43,8 %	

SOIT :

Protéines totales : 12g soit 2.2g/kg

- protéines naturelles : 5,5 g par jour, avec 98 mg de lysine/kg/jour

- MAA : 6,6g soit 1,2 g équivalent protidiques/kg/jour

- 97 Kcal/kg/jour

- Couverture des VMO

Nourrisson de 2 mois : régime d'urgence Poids = 5kg400, taille = 58 cm pour 6 biberons de 130 ml par 24h ou complément par AEC

Objectifs entre 0 à 6 mois : 130 - 145 Kcal/kg en régime d'urgence

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
Mélange glucido lipidique avec VMO	25				8	15	132
MMA sans lysine et pauvre en tryptophane	65	8,5	0	8,5	15	32,2	298
Malto dextrine	40					37,4	150
Lipides en émulsion	30 ml				15		60
Eau QSP volume de	780 ml						
TOTAL		8,5		8,5	38	85	716
<i>Apport Energétique Total</i>					47,8%	47,4 %	

SOIT :

- 0 mg de lysine/kg/jour

- 8,5 g Equivalent protidique

- 132 Kcal/kg/jour

- Couverture des VMO

Enfant de 3 ans : Poids = 14kg, taille = 96 cm

Objectifs à 3 ans : Lysine 60 mg/kg – 0,8 g éq prot/kg – 94 - 81 Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
PETIT DEJEUNER							
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	20 g	7,5	0	7,5	0	7,7	61
Lait de vache entier	100 ml	3,3	273	0	3,6	4,7	64,3
Pain hypoprotidique	20 g	0,1	3	0	1	10,2	50,2
Beurre	5 g	0	2,7	0	4,2	0	37,7
Confiture	10 g	0,1	0	0	0	6,9	27,8
COLLATION							
Biscuit sablé hypoprotidique	12 g	0,1	1,2	0	2,5	9,1	58,9
DEJEUNER							
Pomme de terre	140 g	2,8	182	0	0,1	20,7	95,2
Potiron	100 g	0,9	43	0	0,1	4,1	20,8
Huile	10 ml	0	0	0	10	0	90
Poire	150 g	0,6	30	0	0,4	19,2	83,2
GOUTER							
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	6 g	2,5	0	2,5	0	2,6	20,3
Biscuit caramel hypoprotidique	17 g	0,1	0,4	0	1,1	12,8	61,1
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
DINER							
Pâtes à base de blé cuite	100 g	5,3	100,7	0	0,8	29,7	147,2
Courgettes	80 g	1	56,8	0	0,2	1,8	13,4
Beurre	15 g	0,1	8,1	0	12,5	0,1	113,1
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
Pain hypoprotidique	20 g	0,1	3	0	1	10,2	50,2
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	6 g	2,5	0	2,5	0	2,6	20,3
TOTAL		29,3	834,3	12,5	42,1	168,8	1146,9
<i>Apport Energétique Total</i>		10,2 %			33 %	58,9 %	

SOIT :

Protéines totales : 29,3g soit 2g/kg

- 59,6 mg de lysine/kg/jour

- 12,5g soit 0,89 g équivalent protidiques/kg/jour

- +/- 16,8g de protéines naturelles

- 82 Kcal/kg/jour

- Couverture des VMO

Enfant de 3 ans : Poids = 14kg, taille = 96 cm ayant décompensé : dystonie, trouble de la déglutition

Objectifs à 3 ans : Lysine 60 mg/kg – 0,8 g éq prot/kg – 94 - 81 Kcal/kg

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Equivalent protidique	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
PETIT DEJEUNER							
Lait de vache entier	100 ml	3,3	273	0	3,6	4,7	64,3
Céréales infantiles hypoprotidique	20 g	0,1	0,8	0	0,1	19	75,9
DEJEUNER							
Pomme de terre en purée	100 g	2	130	0	0,1	14,8	68
Potiron mixé	50 g	0,4	21,5	0	0,1	2	10,4
Huile	10 ml	0	0	0	10	0	90
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
GOUTER							
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	0	25,1	77,6
DINER							
Semoule à base de blé cuite	100 g	5,2	140	0	0,4	33,2	163
Courgettes mixées	50 g	0,6	35,5	0	0,2	1,1	8,4
Beurre	10 g	0,1	5,4	0	8,3	0,1	75,4
Fromage fondu	20 g	2	122,4	0	4,6	1,3	54,5
NUTRITION ENTERALE NOCTURNE							
MAA sans lysine et pauvre en tryptophane	45 g	11,2	0	11,2	0,2	23	138,8
Poudre glucido-lipidiques sans VMO	45 g	0	0	0	10	32,7	221,2
TOTAL		27,3	846,6	11,2	41,4	183,2	1170,5
<i>Apport Energétique Total</i>		9,3 %			31,8 %	62,6 %	

SOIT : Protéines totales : 27,3g soit 1.95g/kg

- 60 mg de lysine/kg/jour

- 11,2 soit 0,8 g équivalent protidiques/kg/jour

- 16,3g de protéines naturelles

- 83,5 Kcal/kg/jour *

- Couverture des VMO

* l'apport calorique est à adapter en fonction des courbes staturo-pondérale, il est souvent majoré par les dépenses énergétiques dû aux dystonies.

Enfant de 8 ans : Poids = 26 kg, taille = 129 cm, sans atteinte du SNC et sans MAA

Aliments	Quantité	Protéines (g)	Lysine (mg)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories (Kcal)
PETIT DEJEUNER						
Lait de vache entier	200 ml	6,6	546	7,2	9,4	128,6
Pain blanc ordinaire	60 g	4,8	110,4	0	30	139,2
Beurre	20 g	0,1	10,8	16,6	0,1	150,8
Confiture	30 g	0,2	0	0	20,7	83,4
DEJEUNER						
Viande moyenne	50 g	9	801	5	0	81
Pomme de terre	200 g	4	260	0,2	29,6	136
Potiron	150 g	1,4	64,5	0,2	6,2	31,2
Huile	10 ml	0	0	0	10	90
Poire	150 g	0,6	30	0,4	19,2	83,2
GOUTER						
Pain blanc ordinaire	40 g	3,2	73,6	0	20	92,8
Pâte à tartiner chocolatée	20 g	1,3	56	6,2	11,3	106
Compote de fruit sucrée	100 g	0,3	8	0	25,1	77,6
DINER						
Pâtes à base de blé cuite	200 g	8,4	672	1,6	59,4	294,4
Courgettes	150 g	1,9	106,5	0,4	3,5	25,2
Beurre	10 g	0,1	5,4	8,3	0,1	75,4
Fromage à pâtes dure	30 g	8,4	672	10,2	0	125,4
Pomme	200 g	0,6	30	1,2	22,8	104,2
TOTAL		53	2975,6	67,6	257,3	1824,5
AET		11,6 %		33,4 %	56,4%	

SOIT :

Protéines totales : 53g soit 2g/kg

- 114 mg de lysine/kg/jour

- 2 g de protéines/kg/jour (BNM = 0,75 g/kg/jour, RNP = 0,92 g/kg/jour)

- 70 Kcal/kg/jour

- Calcium = 707 mg/jour soit 104 % du BNM – 88 % du RNP

- Fer = 8,4 mg soit 105 % BNM – 76 % RNP

Remarques : Données European Food Safety Authority - EFSA www.efsa.europa.eu

La RNP est le niveau d'apport d'un nutriment susceptible de répondre aux besoins quotidiens de presque toutes les personnes d'une population en bonne santé apparente.

Le BNM est l'apport d'un nutriment qui répond aux besoins quotidiens de la moitié des membres d'une population en bonne santé.

Annexe 8. Exemple de certificat d'urgence



Etiquette

ACIDURIES ORGANIQUES CEREBRALES = ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE I

EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE
RISQUE NEUROLOGIQUE AIGU avec LESION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX
PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : GDS-lactates, iono, dextro-glycémie, CPK. NFS, urée, créatinine. Bilan infectieux et selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion. Un bilan normal n'élimine pas une décompensation.

2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- PAS d'acides aminés IV ni de protéines per os.
- Si hypovolémie, remplissage avec NaCl 0,9% ou Ringer Lactate à 20ml/kg en 20 minutes (maximum 500 ml) en l'absence de signes d'insuffisance cardiaque.
- Perfusion à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) + Perfusion en Y de lipides 20% (ex. Médialipides, Intralipides) sur une voie périphérique :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% + ajout d'ions*	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h</u> (3L/24h)
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h</u> (500ml/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion, Compensal... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- L-Carnitine PO en 3 à 4 prises ou IV continu
 - < 6 ans 200mg/Kg/j
 - > 6 ans 100mg/Kg/j sans dépasser 12g/24h
- Poursuivre les traitements habituels éventuels
- Traitements antipyrétiques et antalgiques si besoin
- Traitements de l'infection intercurrente si besoin

3. CRITERES D'HOSPITALISATION

- Systématique avant 6 ans
- Après 7 ans : retour à domicile si fièvre bien tolérée et alimentation orale possible (régime d'urgence connu des parents)

4. SIGNES DE GRAVITE = AVIS METABOLICIEEN / REANIMATION

- Présence d'un coma ou dégradation neurologique rapide.
- Etat de mal dystonique.

5. SURVEILLANCE sous traitement

- Clinique : conscience, modification de l'examen neurologique, dystonie
- Contrôler le bilan selon les désordres initiaux.
- Dextro /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (25 à 50%) si hyperglycémie persistante malgré une insulinothérapie à 0.05 UI/kg/h et/ou l'apparition d'une hyperlactatémie > 3mmol/L

PHYSIOPATHOLOGIE :

L'acidurie glutarique de type 1 est liée à un déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase et expose le patient à une atteinte neurologique liée aux acides organiques issus des protéines. Un risque majeur de dégradation neurologique existe pour les enfants de moins de 6 ans lors des situations de catabolisme (fièvre, vomissement, jeûne). Ces patients sont traités par un régime contrôlé en protéines (fructo-végétarien +/- substituts d'acides aminés en fonction de l'âge) et par de la carnitine. Ils doivent recevoir un régime riche en calories et sans protéine en cas de situation à risque de catabolisme (cf régime d'urgence propre au patient).

Le traitement habituel est (fonction du patient) :

- Un traitement par Carnitine (Lévocarnil® 100mg/kg avant 6 ans, 30-50 mg/kg après) per os, à donner iv en cas de jeûne.
- Régime contrôlé en protéines (fructo-végétarien +/- substituts d'acides aminés) strict avant 6 ans. Cf. feuille « Régime de Croisière ». Ce type de régime exclut totalement de son alimentation la viande le poisson et les oeufs.
- Régime « d'urgence » glucido-lipidique sans protéine sur SNG ou en IV en cas de situation à risque de catabolisme

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, **tout état de jeûne, de carence calorique, d'amaigrissement ou de catabolisme.**
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence :** techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite des séquelles neurologiques.

SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

- **Troubles neurologiques aigus** (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, dystonie, mouvements anormaux ...) ou aggravation de troubles préexistants
- **Apathie**

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits :** acide valproïque (dépakine®...). Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- **En cas de chirurgie,** appliquez la perfusion décrite au recto tant que le patient est à jeun.
- **Attention :**
 - o Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC) ni carnitine.
 - o Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
 - o Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 2 à 3 jours.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence doit être réévalué avec le métabolicien de référence dans la journée.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3 prises orales/j

AIDE POUR LE REGIME :

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation : donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, du pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon : *65 g dextrine maltose + 20 ml huile + 350 ml d'eau mesurée (choisir le volume que vous voulez apporter) ; ou PFD1® (Mead Johnson) 1 mesure pour 30 mL d'eau.*

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- 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.

A compléter par chaque service

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

Références bibliographiques

1. Goodman, Kohlhoff. Glutaric aciduria: inherited deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase activity. *Biochem Med.* 1975;(13:138–40).
2. Zayed H, Khayat H El, Tomoum H, Khalifa O, Siddiq E, Mohammad SA. Clinical , biochemical , neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. 2019;1231–41.
3. Schmiesing J, Storch S, Waheed A, Sly WS, Braulke T, Schweizer M, et al. Disease-Linked Glutarylation Impairs Function and Interactions of Mitochondrial Proteins and Contributes to Mitochondrial Heterogeneity Article Disease-Linked Glutarylation Impairs Function and Interactions of Mitochondrial Proteins and Contributes to Mit. 2018;2946–56.
4. Dimitrov B, Molema F, Williams M, Schmiesing J, Mühlhausen C, Baumgartner MR, et al. Organic acidurias: Major gaps, new challenges, and a yet unfulfilled promise. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2020.
5. Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults : late complications and management. 2018;765–76.
6. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2017.
7. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard J V., Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2006;
8. Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med.* 2021;23(1):13–21.
9. Biasucci G, Morelli N, Natacci F, Mastrangelo M. Early neonatal Glutaric aciduria type I hidden by perinatal asphyxia : a case report. 2018;1–5.
10. Mellerio C, Marignier S, Roth P, Gaucherand P, Des Portes V, Pracros JP, et al. Prenatal cerebral ultrasound and MRI findings in glutaric aciduria Type 1: A de novo case. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008.
11. Righini A, Fiori L, Parazzini C, Doneda C, Arrigoni F, Riva E, et al. Early prenatal magnetic resonance imaging of glutaric aciduria type 1: Case report. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;
12. Herskovitz M, Goldsher D, Sela B-A, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology.* 2013;
13. Gelener P, Severino M, Diker S, Teralı K, Tuncel G, Tuzlalı H, et al. Adult-onset glutaric aciduria type I: rare presentation of a treatable disorder. *Neurogenetics.* 2020;
14. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpı JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: Evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res.* 2000;
15. Kůlkens S, Harting I, Sauer S, Zschocke J, Hoffmann GF, Gruber S, et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology.* 2005;
16. Sarangi PK, Sahoo LK, Mallick AK, Dash PK. Glutaric aciduria type I: A rare metabolic disorder mimicking as choreoathetoid cerebral palsy. *J Pediatr Neurosci.* 2017;
17. Sharawat IK, Dawman L. Glutaric aciduria type 1 with microcephaly: Masquerading as spastic cerebral palsy. *J Pediatr Neurosci.* 2018;
18. Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, et al. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev.* 2017;
19. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;
20. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;
21. Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kölker S, Harting I. Patterns , evolution , and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. 2019;117–27.
22. Chabrol B. Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques. *Rev Prat.* 2020;

23. Boy N, Haege G, Heringer J, Assmann B, Mühlhausen C, Ensenauer R, et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type i - Effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis.* 2013;
24. Yannicelli S, Rohr F, Warman ML. Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc.* 1994;
25. EFSA Dietary reference values for the EU.
26. Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, Bohles HJ, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. In: *Pediatrics.* 1991.
27. Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol J. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;
28. Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, Maier EM, Assmann B, Baric I, et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain.* 2009;
29. Kölker S, Christensen E, Leonard J V., Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I - Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011;
30. Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML. A case of glutaric acidemia type I: Effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr.* 1988;
31. Seccombe DW, James L, Booth F. L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology.* 1986;
32. Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev.* 2014;
33. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;
34. Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type i. *Ann Neurol.* 2010;
35. Kölker S, Christensen E, Leonard J V., Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis.* 2007;
36. Lee CS, Chien YH, Peng SF, Cheng PW, Chang LM, Huang AC, et al. Promising outcomes in glutaric aciduria type i patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis.* 2013;
37. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2003;
38. Strauss KA, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 2: A model of acute striatal necrosis. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics.* 2003.
39. Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, et al. Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab.* 2011;
40. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia Type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;
41. Guerreiro G, Eduardo C, Jacques D, Sitta A, Moura D De, Kayser A, et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of L - carnitine treatment. 2018;(March):10021–32.
42. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr.* 2000;
43. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, De Klerk JBC, Lehnerf W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics.* 1996;
44. Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Grøn IH, Rasmussen K. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *J Pediatr.* 1979;
45. Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006;
46. Larson, Goodman, Adam, Ardinger, Pagon. *Glutaric Acidemia Type I. Gene Rev.* 2019;
47. Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB. Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab*

- Dis. 2004;
48. Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chinese Med Assoc.* 2017;
 49. Barry M, VanSwearingen J, Albright A. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol.* 1999;(41):404–11.
 50. Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K, Deklerck J, Prinzie P, et al. Rating scales for dystonia in cerebral palsy: Reliability and validity. *Dev Med Child Neurol.* 2010;
 51. Boy N, Heringer J, Haegel G, Glahn EM, Hoffmann GF, Garbade SF, et al. A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;
 52. Elze MC, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Lumsden DE, Hutton JL, et al. Burke-Fahn-Marsden dystonia severity, Gross Motor, Manual Ability, and Communication Function Classification scales in childhood hyperkinetic movement disorders including cerebral palsy: A “Rosetta Stone” study. *Dev Med Child Neurol.* 2016;
 53. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2008.
 54. Gorter JW, Ketelaar M, Rosenbaum P, Hadders P, Palisano R. Use of the GMFCS in infants with CP: The need for reclassification at age 2 years or older. *Dev Med Child Neurol.* 2009;
 55. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;
 56. Palisano RJ, Avery L, Gorter JW, Galuppi B, McCoy SW. Stability of the Gross Motor Function Classification System, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System. *Dev Med Child Neurol.* 2018;
 57. V G, L B. Système de classification de la fonction motrice globale (traduction française de la GMFCS). In: Paris : Ipsen, editor. Principales échelles d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent en Médecine Physique et Réadaptation. 2007. p. 252–9.
 58. Ghatan S, Kokoszka MA, Ranney AM, Strauss KA. Intraventricular Baclofen for Treatment of Severe Dystonia Associated with Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (GA1): Report of Two Cases. 2016;(July 2015):296–9.
 59. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lönnquist T, et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;
 60. Kyllerman M, Skjeldal O, Lundberg M. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord.* 1994;(9):22–30.
 61. Rice J, Waugh Mary-Clare MC. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2009;
 62. Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, Damiano D, Delgado M, Dure L, et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2007;
 63. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. *Pediatric Neurology.* 2020.
 64. Catterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord.* 2003;
 65. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Movement Disorders.* 2006.
 66. Roubertie E. Traitement de la dystonie de l'enfant. *La Lett du Neurol.* 2010;N°10(XIV).
 67. Liow NYK, Gimeno H, Lumsden DE, Marianczak J, Kaminska M, Tomlin S, et al. Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;
 68. MCCLELLAND VM, BAKALINOVA DB, HENDRIKSZ C, SINGH RP. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;
 69. Kölker S, Sauer SW, Okun JG, Hoffmann GF, Koeller DM. Lysine intake and neurotoxicity in glutaric aciduria type I: Towards a rationale for therapy? [1]. *Brain.* 2006.
 70. Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, Thompson JRG, Haworth JC, Martin B, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet*

- Metab. 2002;
71. Young-Lin N, Shalev S, Glenn OA, Gardner M, Lee C, Wynshaw-Boris A, et al. Teaching NeuroImages: Infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology*. 2013.
 72. Cerisola A, Campistol J, Pérez-Dueñas B, Poo P, Pineda M, García-Cazorla A, et al. Seizures Versus Dystonia in Encephalopathic Crisis of Glutaric Aciduria Type I. *Pediatr Neurol*. 2009;
 73. Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, Overman JW, Pahwa R. Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;
 74. Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children: Experience and technical pearls. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;
 75. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2013;
 76. Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, Lewis R, Wong D, Salamon N, et al. Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics*. 2015;
 77. du Moulin M, Thies B, Blohm M, Oh J, Kemper MJ, Santer R, et al. Glutaric aciduria type 1 and acute renal failure: Case report and suggested pathomechanisms. In: *JIMD Reports*. 2018.
 78. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018;
 79. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, Manzato E, Guillonnet C, Mochel F, et al. Making a 'JUMP' from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. *J Neurol Sci*. 2018;
 80. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*. 2000;
 81. Ituk US, Allen TK, Habib AS. The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. In: *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013.
 82. Stepien KM, Pastores GM, Hendroff U, McCormick C, Fitzimons P, Khawaja N, et al. Two uneventful pregnancies in a woman with glutaric aciduria type 1. In: *JIMD Reports*. 2018.
 83. Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, et al. Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr*. 2008;
 84. Martins P. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Glutaric acidemia type 1. *Orphananesthesia*. 2016.
 85. Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: A qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. In: *JIMD Reports*. 2017.
 86. Cano A, Resseguier N, Ouattara A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, et al. Health Status of French Young Patients with Inborn Errors of Metabolism with Lifelong Restricted Diet. *J Pediatr*. 2020;
 87. Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2016;
 88. Souci S, Fachmann W, Kraut H. Souci, Fachmann, Kraut: Food composition and nutrition tables. 5th ed. Publishers medpharm S, editor. Stuttgart, Germany; 1994.

ACIDURIES ORGANIQUES : ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE ET ACIDÉMIE PROPIONIQUE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : juin 2020

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique

Centre de référence promoteur¹ : Le CR Maladies héréditaires du métabolisme – Hôpital Necker Enfants Malades – APHP au sein de la filière maladies rares : Dr Anaïs BRASSIER et Pr Pascale de LONLAY

Centres de référence associés² :

Le CR MHM – Hôpital de la Timone – AP-HM : Pr Brigitte CHABROL/Dr Aline CANO/Dr Karin MAZODIER/Mme Isabelle SARUGGIA (diététicienne)/Pr Caroline OVAERT

(cardiopédiatre)/Céline CUDEJKO (Chef de projet)

Le CR MHM – Hôpital Necker – AP-HP : Pr Christophe CHARDOT (chirurgie pédiatrique)/Dr Florence LACAÏLLE (hépato-gastropédiatrie)/Dr Pauline KRUG (néphropédiatre) et Dr Aude SERVAIS (néphrologue adulte)/Mme Sandrine DUBOIS (diététicienne)

Le CR MHM – Hôpital Robert Debré – AP-HP : Pr Jean-François BENOIST/Pr Manuel SCHIFF/Mr Laurent FRANCOIS (diététicien)/Dr Véronique BAUDOIN (néphropédiatre)

Le CR MHM – Hospices Civils de Lyon : Dr Alain FOUILHOUX

Le CR MHM – Lille : Dr Dries DOBBELEARE

Le CR MHM – Toulouse : Dr Guy TOUATI

Le CR MHM – Nancy : Dr Chrystèle BONNEMAINS

¹ Centre de référence à l'origine du projet de PNDS et qui en assure la coordination

² Centres de référence qui participent à l'élaboration du PNDS

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	8
1. Introduction	11
1.1. Voie métabolique	11
1.2. Physiopathologie	12
1.3. Epidémiologie	13
1.4. Conséquences d'une AP ou d'une AMM	13
2. Evaluation initiale et diagnostic	14
2.1. Objectifs principaux.....	14
2.2. Professionnels impliqués	14
2.3. Diagnostic et prise en charge initiale.....	14
2.3.1. Présentations cliniques	14
2.3.2. Diagnostics différentiels.....	16
2.3.3. Examens paracliniques : Bilan non spécifique et Biochimie spécialisée	17
2.3.4. Prise en charge thérapeutique initiale.....	18
2.3.5. Annonce diagnostique.....	21
2.3.6. Diagnostic génétique	21
2.3.7. Diagnostic prénatal.....	22
3. Prise en charge thérapeutique à long terme	22
3.1. Objectifs principaux.....	22
3.2. Les principes du régime.....	23
3.2.1. Introduction	23
3.2.2. Apports en protéines naturelles	23
3.2.3. Les produits diététiques	24
3.2.4. La réalisation en pratique du régime.....	25
3.2.5. Les différents régimes utilisés (cf. ANNEXE 3).....	26
3.2.6. L'alimentation entérale par sonde naso-gastrique (SGN) ou gastrostomie ..	27
3.3. Traitements médicamenteux	27
3.3.1. L-Carnitine.....	27
3.3.2. Les épurateurs de l'ammoniaque	28
3.3.3. La vitamine B12 dans les AMM.....	28

3.3.4.	L'utilisation d'antibiotiques oraux	29
3.3.5.	L'hormone de croissance (GH)	29
3.3.6.	Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution	29
3.4.	Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique.....	29
3.5.	Les décompensations	31
3.5.1.	Prévention des décompensations.....	31
3.5.2.	Conduites à tenir en cas de décompensation ou dans les situations à risque de décompensation	31
3.6.	La greffe	33
3.6.1.	Indications globales	33
3.6.2.	Principes, différents types de greffes (hépatique/rénale/hépatorenale).....	33
3.6.3.	Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques.....	35
3.6.4.	Bilan avant greffe.....	36
3.6.5.	Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi.....	36
3.6.6.	Pronostic après transplantation.....	37
3.7.	Perspectives : nouveaux et futurs traitements	38
4.	Le suivi.....	38
4.1.	Objectifs principaux.....	38
4.2.	Suivi clinique	38
4.3.	Prise en charge diététique et bilan nutritionnel	39
4.4.	Examens paracliniques de suivi	40
4.5.	Complications	40
4.5.1.	Complications neurologiques, cognitives et psychiatriques.....	40
4.5.2.	Complications rénales : tubulopathies et insuffisance rénale.....	43
4.5.3.	Complications hépatique et pancréatique	43
4.5.4.	Complications digestives	44
4.5.5.	Complications cardiologiques	44
4.5.6.	Complications de croissance	45
4.5.7.	Complications osseuses : ostéopénie et risque d'ostéoporose.....	45
4.5.8.	Complications cutanées.....	45
4.5.9.	Complications hématologiques et immunologiques.....	46
5.	Prise en charge de situations particulières.....	46
5.1.	La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales.....	46
5.1.1.	Scolarisation.....	46

5.1.2. Vie sociale durant l'enfance	47
5.1.3. Vie professionnelle	47
5.1.4. Aides financières et sociales	47
5.1.5. Accompagnement psychologique	48
5.1.6. Rôle des associations de patients	48
5.2. Les voyages	48
5.3. La transition enfant/adulte	50
5.4. La grossesse	50
5.5. Education Thérapeutique	51
5.6. Qualité de vie	51
5.7. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	52
ANNEXES.....	53
ANNEXE 1 : Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel	53
ANNEXE 2 : Ordonnance d'aliments hypoprotidiques	54
ANNEXE 3 : Exemples de Régime d'urgence et de croisière	55
ANNEXE 4 : Exemple de certificat d'urgence	58
ANNEXE 5 : Examens complémentaires au cours du suivi et fréquence	60
ANNEXE 6 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS	61
ANNEXE 7 : Références	64
ANNEXE 9 : Associations de patients	67

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH	allocation aux adultes handicapés
ACS	aide à la complémentaire santé
AdoCbl	adénosylcobalamine
AEEH	allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)
AJPP	allocations journalières de présence parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	acidémie méthylmalonique
ANC	apports nutritionnels conseillés
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	acidémie propionique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
C3	propionyl-carnitine
CCMR	centre de compétence maladies rares
CDAPH	commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CEAM	carte européenne d'assurance maladie
CPDPN	centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPMR	cholangio-pancréatographie par résonance magnétique
CRMR	centre de référence maladies rares
CVVHDF	hémodiafiltration continue veino-veineuse
DADFMS	denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DCI	prescription en Dénomination Commune Internationale
DFG	débit de filtration glomérulaire
DGP	diagnostic prénatal
ESAT	établissement et service d'aide par le travail
ETP	éducation thérapeutique du patient
FAM	foyer d'accueil médicalisé
G-CSF	« Granulocyte-Colony Stimulating Factor », facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain
HD	hémodialyse
HTA	hypertension artérielle
i.m	intra-musculaire
i.v	intra-veineux
IGF-1	« Insuline-like Growth Factor-1 », facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
IRC	insuffisance rénale chronique
IRM	imagerie par résonance magnétique
MAS	maison d'accueil spécialisée
MCM	méthylmalonyl-CoA mutase
MDPH	maison départementale des personnes handicapées
MLPA	« multiplex ligation-dependent probe amplification », amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
MPR	médecine physique et de réadaptation
MRC	maladie rénale chronique

NAA	N-acétylaspartate
NE	nutrition entérale
NEDC	nutrition entérale à débit continu
NGS	« next-generation sequencing », le séquençage haut débit
PAI	projet d'accueil individualisé
PCC	propionyl-CoA carboxylase
PCH	prestation de compensation du handicap
PEAtc	potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
PEV	potentiels évoqués visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	projet personnalisé de scolarisation
RQTH	reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RT-PCR	« Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction », réaction en chaîne par polymérisation après transcription inverse de l'acide ribonucléique ARN
SESSAD	service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SMR	spectroscopie par résonance magnétique
SNG	sonde naso-gastrique
VMO	vitamines, minéraux et oligo-éléments

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDS disponible sur le site www.has-santé.fr

1- Acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) : Introduction

Les acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) sont des maladies héréditaires du métabolisme caractérisées par l'accumulation d'acide propionique et/ou d'acide méthylmalonique. Ce sont des maladies génétiques très rares, respectivement liées à un déficit enzymatique en propionyl-CoA carboxylase (PCC) et en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Les AMM peuvent également être liées à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12. L'AP a une incidence estimée entre 1/100 000 et 1/150 000 et l'AMM, une incidence estimée à environ 1/50 000.

2- Présentation clinique

Dans la forme néonatale, la plus fréquente, les patients avec une AP ou une AMM présentent une dégradation clinique aiguë avec des signes digestifs à type de vomissements et déshydratation puis des signes neurologiques (léthargie évoluant vers le coma) associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie. Des déficits partiels responsables d'un phénotype atténué peuvent être diagnostiqués plus tardivement, avec des signes cliniques variés.

3- Prise en charge thérapeutique

Les formes néonatales nécessitent une prise en charge en urgence dans des services spécialisés incluant une réanimation pédiatrique habituée à ce type de patients (cf. ANNEXE 8 : Liste des centres de référence et de compétence de la filière G2M). Ces maladies peuvent être responsables à la phase aiguë d'un décès précoce et risque de séquelles neurologiques et d'un handicap sévère suite au coma initial.

Les complications à long terme sont essentiellement neurologiques, rénales avec une insuffisance rénale chronique (IRC) en particulier chez les patients atteints d'AMM, et cardiaques (principalement cardiomyopathie) chez les patients atteints d'AP. À l'exception des formes d'AMM sensibles à la vitamine B₁₂, la prise en charge thérapeutique optimale est basée essentiellement sur un régime limité en protéines et une supplémentation en carnitine à vie. L'indication à une transplantation hépatique ou hépato rénale se fait au cas par cas et permet une amélioration de la qualité de vie. D'autres thérapies prometteuses sont en cours d'essais.

4- Evolution

Une fois la maladie prise en charge, l'évolution reste cependant marquée par le risque de survenue de décompensations métaboliques aiguës notamment dans les situations de catabolisme protéique (jeune, fièvre, vomissements...), nécessitant de nouveau une prise en charge en urgence par des équipes spécialisées. Malgré une prise en charge

multidisciplinaire optimale et adaptée, le pronostic de ces maladies reste sombre avec de nombreuses complications et fréquemment un handicap moteur et/ou cognitif.

5- Informations utiles

Ce PNDIS est disponible sur le site internet : <http://www.has-sante.fr>.

Centre de référence : CR MHM – Hôpital de la Timone – AP-HM : Pr Brigitte CHABROL

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M

Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique acidurie organique

6- Association de patient

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44

www.lesenfantsdujardin.fr

OBJECTIF du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge et le parcours de soins d'un patient atteint d'acidémie méthylmalonique (AMM) ou d'acidémie propionique (AP). Ces deux maladies bénéficient d'une ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies Métaboliques Héritaires (MMH) nécessitant un traitement spécialisé à vie. C'est un outil pragmatique auquel les différents professionnels de santé, en concertation avec le médecin spécialiste référent, peuvent se référer pour la prise en charge de ces patients.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structuration essentielle de la prise en charge d'un patient atteint d'AMM ou d'AP en France au sein des CRMR et des CCMR de la filière G2M

Méthode d'élaboration du PNDS

Le PNDS pour les acidémies méthylmaloniques (AMM) et propioniques (AP) a été rédigé selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014) et en tenant compte des données de la littérature et des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. La rédaction a été faite en tenant compte des recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge des acidémies propionique et méthylmalonique publiés en 2014 suite à plusieurs réunions d'experts européens. Certains rédacteurs français ont fait partie de l'élaboration des guidelines européennes.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs. La rédaction s'est faite par paragraphes, chaque paragraphe ayant été attribué à un petit groupe de personnes. La validation des paragraphes a été ensuite réalisée au cours de plusieurs téléconférences regroupant l'ensemble des rédacteurs experts.

Liens d'intérêt

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont, en tant qu'experts des maladies métaboliques, des relations avec l'industrie pharmaceutique (Invitations à des congrès, interventions comme orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par : 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS, 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail ou de relecture décrit ci-dessus, 3) la validation du document global exclusivement par les personnes impliquées dans le PNDS lors de réunions téléphoniques.

1. Introduction

Les acidémies propionique et méthylmalonique (AP/AMM) sont des troubles du catabolisme du propionate qui se transmettent sur un mode autosomique récessif. Elles sont respectivement liées au déficit enzymatique en propionyl-CoA carboxylase (PCC) et en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Les AMM peuvent également être liées à une anomalie du métabolisme de la vitamine B12 (cblA, cblB). Elles se caractérisent par l'accumulation de métabolites issus du catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine), de la production par la flore bactérienne propiogène, et des acides gras à nombre impair de carbone (cf. figure 1).

Les AP et AMM entraînent l'accumulation de métabolites dans les urines, principalement l'acide 3-hydroxypropionique et méthylcitrique dans l'AP et l'acide méthylmalonique dans les AMM. Ces métabolites peuvent être dosés dans les urines par des techniques de chromatographie, révélant les acides organiques accumulés.

1.1. Voie métabolique

La propionyl-CoA carboxylase mitochondriale (PCC, EC 6.4.1.3) permet la transformation du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA selon une réaction dépendante de la biotine. La méthylmalonyl-CoA mutase permet la transformation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA selon une réaction ayant comme cofacteur la vitamine B12 sous forme d'adénosylcobalamine (AdoCbl) (Figure 1). Ces réactions permettent au propionate d'alimenter le cycle de Krebs en succinyl-CoA et de participer ainsi au métabolisme énergétique de la cellule. L'AP peut être causée par des mutations sur l'un des 2 gènes qui codent pour les deux sous unités de la PCC : *PCCA* ou *PCCB* (MIM# 606054). Les AMM isolées sont génétiquement plus hétérogènes, elles peuvent être causées par une anomalie génétique soit de l'apoenzyme MCM (EC 5.4.99.2) elle-même (MIM# 251000, AMM de type *mut*), soit de l'une des protéines impliquées dans la synthèse de son coenzyme l'adénosylcobalamine (respectivement AMM de type cblA, MIM# 251100 ; AMM de type cblB, MIM# 251110 ; certaines AMM de type cblD donnant une AMM isolée, MIM# 277410). Les déficits en apoenzyme MCM se subdivisent en 2 groupes : *mut*⁰, avec une activité MCM pratiquement indétectable et non inductible par son coenzyme, et *mut*⁻, avec une activité MCM résiduelle qui augmente en présence de concentrations pharmacologiques en AdoCbl. Des anomalies du métabolisme des cobalamines peuvent aussi être responsables d'une augmentation de l'acide méthylmalonique associée à une hyperhomocystéinémie (anomalies de type cblC, certaines formes d'AMM de type cblD (cblD-AMMHcy), cblF, cblJ, et cblX). Ces dernières sont des maladies très différentes qui ne sont pas abordées dans ce PNDS.

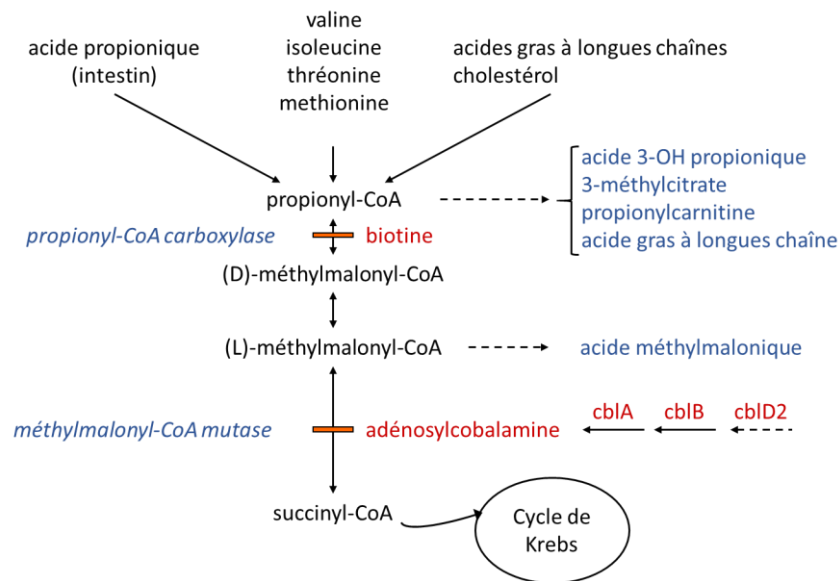


Figure 1. Voies métaboliques de l'AP et l'AMM (Adapté de Baumgartner MR et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 2;9:130).

1.2. Physiopathologie

L'accumulation dans l'organisme des métabolites situés en amont du bloc enzymatique (principalement acide propionique, méthylmalonique, et leurs dérivés CoA, méthylcitrate, 3-OH-propionate, propionylglycine, propionylcarnitine) réalise un tableau d'intoxication endogène.

Non seulement la toxicité s'exerce sur de nombreux organes (cerveau, foie, rein, cœur, peau, système hématopoïétique), mais elle entraîne de surcroît un dysfonctionnement profond et ubiquitaire du métabolisme mitochondrial. Parce que la propionyl-CoA carboxylase permet la transformation du propionyl-CoA en D-méthylmalonyl-CoA, lui-même transformé en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase, un déficit fonctionnel du cycle de Krebs par défaut en succinyl-CoA participe très probablement au dysfonctionnement mitochondrial. De plus, les métabolites tels que le propionyl-CoA et le méthylcitrate inhibent différentes enzymes du métabolisme énergétique. Enfin, le propionate accumulé dans la mitochondrie se lie aux CoA (« trapping du CoA »), aux dépens des autres substrats d'où la constitution d'une carence en acétyl-CoA et d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs. Les enzymes mitochondriales qui sont sous le contrôle de l'acétylCoA ont également une activité réduite : pyruvate deshydrogenase (PDH, d'où hyperlactatémie) NAGAS (déficit du cycle de l'urée, d'où hyperammoniémie), citrate synthase, système de clivage de la glycine (d'où hyperglycinémie). Dans les cas d'intoxication massive, on parle de « paralysie mitochondriale ».

La dégradation des acides aminés précurseurs : valine, isoleucine, méthionine et thréonine n'est pas responsable de la totalité du propionate synthétisé par l'organisme. Il existe en effet trois sources différentes :

-Le catabolisme protidique ; l'urée urinaire en est le reflet.

-La fermentation bactérienne dans le tube digestif (flore propiogène). Dans la première année de vie, une flore propiogène intestinale se développe. Elle va participer à la modification des concentrations des dérivés du propionate dans les urines.

-La lipolyse : les taux excessifs de propionyl-CoA intracellulaire conduisent à une synthèse accrue d'acides gras à longue chaîne et à nombre impair de carbones (AGNI), bien mis en évidence dans les membranes érythrocytaires et le tissu adipeux. Les AGNI accumulés sont susceptibles d'être dégradés lorsque s'installe un état de catabolisme, situation où la lipolyse est accrue, augmentant encore la production endogène de propionate. L'apparition d'une forte cétose, témoignant d'une lipolyse, précède souvent l'aggravation clinique.

1.3. Epidémiologie

Les AP et AMM sont des maladies rares dont l'incidence serait d'environ 1/50 000 pour l'AMM isolée et d'environ 1/100 000 à 1/500 000 pour l'AP. L'incidence serait beaucoup plus élevée dans certaines populations du monde.

1.4. Conséquences d'une AP ou d'une AMM

Les patients avec un déficit enzymatique complet présentent dans les premiers jours ou semaines de vie une détresse neurologique associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie évoluant vers le coma et le décès en l'absence de traitement. Des cas tardifs d'AP et d'AMM peuvent survenir à tout âge, c'est-à-dire durant la petite enfance, l'enfance et même à l'âge adulte avec un tableau clinique plus hétérogène. Le devenir cognitif a tendance à être plus sévère pour l'AP. Les autres complications à long terme incluent une atteinte rénale chronique principalement en cas d'AMM et une cardiomyopathie principalement en cas d'AP, qui peuvent survenir malgré l'existence d'une prise en charge précoce et optimale. Le traitement est basé sur un régime pauvre en protéines et une supplémentation en carnitine. Ces observations excluent les formes d'AMM sensibles à la vitamine B₁₂ (principalement l'AMM de type cblA) qui ont un devenir globalement bien meilleur. Puisque le pronostic est fortement influencé par la durée du coma et la concentration maximale d'ammoniac dans le sang, en particulier chez les nouveau-nés, les patients doivent être diagnostiqués et recevoir une prise en charge spécifique le plus tôt possible. La complexité des ressources nécessaires pour l'établissement d'un diagnostic rapide, l'instauration d'une prise en charge spécifique urgente, et le suivi du traitement, rendent indispensable la prise en charge des patients dans un centre de référence ou de compétence (cf. ANNEXE 8) ayant l'expérience des maladies héréditaires du métabolisme et travaillant en lien avec un laboratoire spécialisé dans ce domaine et disponible 24h/24 et 7jours/7.

Certains pays ont mis en place un dépistage néonatal systématique des acidémies organiques et le devenir des patients semble meilleur. Cette option est en cours de réflexion en France. Cependant les aciduries organiques ne seront a priori pas retenues en 2020.

2. Evaluation initiale et diagnostic

2.1. Objectifs principaux

- Etablir le diagnostic sur les éléments cliniques et biochimiques
- Etablir la conduite à tenir et la prise en charge initiale
- Définir les indications thérapeutiques en phase aiguë
- Confirmer la maladie sur le plan génétique

2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin métabolicien hospitalier d'un centre de référence ou de compétence coordonné par la filière G2M (www.filiere-g2m.fr). Cette prise en charge nécessite :

- * Les cliniciens métaboliciens pédiatres et adultes, réanimateurs, néonatalogistes, médecins internistes, néphrologues, cardiologues, neurologues, hépato-gastro-entérologues, radiologues, hématologues, généticiens.
- * Les biochimistes,
- * Les diététiciens
- * L'équipe paramédicale
- * Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre généraliste).
- * Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

2.3. Diagnostic et prise en charge initiale

2.3.1. Présentations cliniques

Bien que les signes cliniques d'AP/AMM ne soient pas spécifiques, et bien que les patients peuvent présenter des symptômes aigus ou chroniques à tout âge (cf. tableau 1), certains des symptômes sont évocateurs comme une acidocétose associée à une atteinte neurologique.

Il existe 3 modes de présentations cliniques :

1/ La forme la plus fréquente et la plus classique est la forme néonatale liée à un déficit enzymatique sévère. Le nouveau-né délivré de sa mère accumule les toxiques en amont de son déficit enzymatique. Le jeûne lié à la naissance entraîne un catabolisme protidique qui accélère l'intoxication endogène. Dans cette forme classique d'AP/AMM néonatale, les symptômes débutent dès les premiers jours de vie après un intervalle libre par une dégradation clinique globale, des vomissements, une déshydratation, une perte de poids, une atteinte neurologique avec le plus souvent une hypotonie axiale et/ou une hypertonie périphérique, une irritabilité, une léthargie qui progresse vers le coma (cf. tableau 1). Lors de cette présentation clinique, les explorations biologiques montrent une acidose métabolique sévère associée à une cétose, un trou anionique élevé et/ou une hyperammoniémie et/ou une hyperlactatémie. Une atteinte hématologique (pancytopénie) est fréquente, ainsi qu'une hypocalcémie.

2/ Il existe des formes de révélation aiguë tardive spontanée ou déclenchée par un épisode de catabolisme (infections en particulier gastro-entérite, fièvre, chirurgie...). Les manifestations sont alors principalement digestives (vomissements, contexte de cassure de la courbe de croissance, pancréatites plus rarement) et neurologiques (troubles de la conscience aiguës, mouvements anormaux).

3/ Certains patients présentent des formes chroniques qui se manifestent principalement par une atteinte neurologique (troubles du neurodéveloppement, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique). Plus tardivement il existe des formes du grand enfant ou de l'adulte qui peuvent se révéler par des complications : insuffisance rénale, cardiomyopathies, présentations psychiatriques (cf. tableau 1).

Tableau 1. Manifestations aiguës et chroniques des AP/AMM (Adapté de Baumgartner MR et al (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.

Symptômes aigus	Symptômes chroniques et formes aiguës récurrentes
Tableau clinique évocateur de sepsis, instabilité de la température, détresse respiratoire, hyperventilation	Signes épisodiques caractéristiques et symptômes
Système nerveux . Altération du niveau de conscience (de la léthargie et de la somnolence jusqu'au coma), hypotonie axiale, hypertonie périphérique, mouvements anormaux évoquant une encéphalite ou une intoxication médicamenteuse	Système nerveux . Hypotonie . Troubles d'apprentissage, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique . Mouvements anormaux/dystonie . Atrophie optique . <i>Symptômes psychiatriques (hallucinations, crises psychotiques)</i>
Système gastro-intestinal . Difficultés d'alimentation et vomissements	Système gastro-intestinal . Vomissements récurrents avec acidocétose . Anorexie, trouble de l'oralité . Retard de croissance staturo-pondérale . Constipation . Pancréatite
Résultats hématologiques . Neutropénie, pancytopenie	Résultats hématologiques . Neutropénie, pancytopenie
Cœur . Insuffisance cardiaque aiguë (principalement liée à une cardiomyopathie) . Arythmie	Cœur (plus fréquent dans l'AP) . Cardiomyopathie . Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG
Autre . Atteinte dermatologique	Rein (plus fréquent dans l'AMM) . Insuffisance rénale chronique dans l'AMM . Tubulopathie Autre . <i>Dermatite</i> . <i>Surdité</i>

En gras : signes typiques et symptômes.

Standard : signes rares et symptômes.

En italique : signes et symptômes décrits uniquement chez des patients isolés.

QTc = QT corrigé

2.3.2. Diagnostics différentiels

Un état septique ou d'autres causes de détresse néonatale doivent être exclus en premier chez tout nouveau-né présentant les signes cliniques sus décrits.

L'apparition d'un coma avec un intervalle libre après la naissance, caractérisé par un trouble de la conscience, une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique, doit faire évoquer une maladie d'intoxication protéique. Parce qu'il existe d'autres maladies d'intoxication protéiques que les aciduries organiques (par exemple les déficits du cycle de l'urée, la leucinose), toutes les intoxications endogènes doivent être discutées, d'autant plus que plusieurs s'associent à une hyperammoniémie. Cependant l'acidocétose oriente d'emblée vers une acidurie organique. Les chromatographies des acides aminés plasmatiques et des acides organiques urinaires conforteront le diagnostic.

Une hyperammoniémie peut aussi être un signe de déficit de l'oxydation des acides gras. Néanmoins le tableau clinique et la présence d'une cétose infirme rapidement ce diagnostic.

L'absence d'anémie macrocytaire et/ou un taux d'homocystéine normal permettent de distinguer les patients atteints d'AMM isolée classique traitée dans ce chapitre de ceux présentant un déficit en vitamine B₁₂ ou un trouble du métabolisme intracellulaire de la cobalamine (non traités ici).

Le tableau 2 liste les erreurs innées du métabolisme par intoxication ou par déficit énergétique et leurs caractéristiques biochimiques qui peuvent entraîner une dégradation neurologique. Devant un tableau de dégradation neurologique dans un contexte de catabolisme, l'acidocétose, l'élévation du taux de lactate et le trou anionique augmenté doivent orienter vers une AP/AMM.

Tableau 2. Outil de diagnostics différentiels des erreurs innées du métabolisme présentant une encéphalopathie aiguë (Adapté de Häberle J et al. : Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:32)

Paramètres	Affection								
	Troubles du cycle de l'urée	AP/AMM	Déficit en β-cétothiolase	Maladie du sirop	Défaut de la β-oxydation	Déficit en HMG-CoA-lyase	Syndrome HI/HA	Déficit en PC mitochondriale ^e	Déficit en PDH
↑ NH ₃	++	+	-	-	+/-	+	+	+/-	-
Acidose	+/-	+	++	-	+/-	+	-	+	+
Cétonurie ^a	-	++/+++	+++	+/++	-	-	-	+/++	-
Hypoglycémie ^b	-	+/-	-	-	+	+	++	+/-	-
↑ Acide lactique ^c	-	+	+	-	+/-	+	-	++	++
↑ AST & ALT	(+)	+/-	-	-	++	+/-	-	+/-	-
↑ CPK	-	-	-	-	++	-	-	+/-	-
↑ Acide urique	-	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-
↓ NFS	-	+	-	-	-	-	-	+/-	-
Perte de poids	-	+ ^d	+	+/-	-	-	-	+	-

Les abréviations non conventionnelles comprennent : HMG-CoA-lyase, 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase ; Syndrome HI/HA, Syndrome d'hyperinsulinisme et hyperammoniémie ; PC, pyruvate carboxylase ; PDH, pyruvate déshydrogénase.

^a Cétonurie (++ - +++) suggère une acidémie organique chez les nouveau-nés.

^b Hypoglycémie et hyperammoniémie ("pseudo-Reye") sont prédominantes dans le déficit en 3-HMG-CoA lyase (plus que dans le déficit en PC).

^c L'augmentation de l'acide lactique fait référence au lactate plasmatique > 6 mmol/l. De faibles taux de 2-6 mM peuvent être dû à des pleurs violents ou à une activité musculaire intensive.

^d Seulement chez les nouveau-nés.

^e Seulement le type B associé une hyperammoniémie, pas les types A et C.

2.3.3. Examens paracliniques : Bilan non spécifique et Biochimie spécialisée

Biochimie non spécifique d'urgence :

Le diagnostic d'AP ou AMM doit être envisagé chez tout patient avec les symptômes cliniques sus cités, associés à une ou plusieurs anomalies biologiques suivantes :

- Acidose métabolique (à trou anionique élevé)
- Corps cétoniques élevés dans les urines et/ou dans le plasma
- Hyperammoniémie (> 100 $\mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né puis > 50 $\mu\text{mol/L}$)
- Leuconéutropénie et/ou thrombopénie et/ou anémie
- Hyperlactatémie souvent modérée

Dans les formes typiques de révélation néonatale, il existe très fréquemment une déshydratation sévère à diurèse conservée (liée à une diurèse osmotique comme dans un coma acido-cétosique de diabétique) et pouvant entraîner un choc hypovolémique.

Les examens biologiques non spécialisés décrits ci-dessus font partie du bilan à réaliser en urgence chez les patients en cours de diagnostic puis suspects de décompensation tout au long de leur vie.

Biochimie spécialisée :

Le diagnostic d'AMM et d'AP sera établi par l'analyse des acides organiques urinaires (miction lors de l'épisode aigu révélateur ou à défaut première miction matinale) et la détermination du profil sanguin des acylcarnitines.

L'examen des acides organiques urinaires, qui confirme le diagnostic et permet de faire la distinction entre l'AP et l'AMM, montre l'accumulation majeure de 3-OH propionate et méthylcitrate en cas d'AP, et la présence d'acide méthylmalonique dans les AMM. De façon plus précise, si le méthylcitrate et l'acide 3-hydroxypropionique sont présents dans les deux maladies, la propionylglycine, la tiglylglycine, l'acide 2-méthyl-3-oxovalérique, l'acide 3-hydroxy-2-méthylbutyrique, l'acide 2-méthyl-3-oxobutyrique, l'acide 3-hydroxy-n-valérique et l'acide 3-oxo-n-valérique sont augmentés seulement en cas d'AP. L'acide méthylmalonique n'est quant à lui significativement augmenté que dans les AMM.

Le profil des acylcarnitines montre un taux de propionyl-carnitine (C3) élevé mais ce marqueur n'est pas spécifique et ne permet pas de différencier l'AP de l'AMM.

L'analyse des acides aminés montre une augmentation de la glycine et du bloc glutamine-glutamate et de la lysine, non spécifique.

Le dosage de l'homocystéine totale plasmatique permet de différencier les AMM isolées classiques des formes avec hyperhomocystéinémie (allant de la carence en vitamine B12 aux anomalies du métabolisme intracellulaire de la B12 type CblC).

Les dosages des acides organiques urinaires et des acides aminés plasmatiques doivent être demandés en urgence en même temps que les explorations biologiques de base, mais le délai d'obtention des résultats ne doit pas différer le début de la prise en charge. Les résultats devraient être disponibles si possible dans les 24 à 48h. Si ces analyses très spécialisées ne peuvent être réalisées immédiatement (nuit, week-end ou jours fériés...), les prélèvements initiaux en aigu doivent être centrifugés et congelés et envoyés dès que possible à un laboratoire spécialisé prévenu du caractère urgent de ces analyses.

Pour les patients dont le pronostic vital est en jeu, une biopsie de peau, une urothèque, une plasmathèque et une DNAtèque sont recommandées.

2.3.4. Prise en charge thérapeutique initiale

Puisque le pronostic vital et neurodéveloppemental à terme est fortement influencé par la durée du coma et la concentration sanguine maximale d'ammoniac, le traitement ne doit pas être retardé et par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément. La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Stabiliser le patient : réhydratation en lien avec un réanimateur expert
- 2) Arrêter l'apport protéique
- 3) Administrer du glucose et des lipides par voie intraveineuse au moyen d'un soluté hyperosmolaire
- 4) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme
- 5) Initier le traitement de première intention spécifique et symptomatique (cf. tableau 3 et tableau 4)
- 6) Prélever des échantillons (sang sur carton Guthrie, plasma et urines) à des fins diagnostiques (voir ci-dessus)

Gestion générale en soins intensifs/réanimation

La sévérité de la décompensation métabolique ne dépend pas uniquement de l'hyperammoniémie mais d'autres facteurs doivent aussi être pris en compte, suivis et traités en conséquence. Les nouveau-nés et les nourrissons présentant des acidémies organiques ont une acidocétose sévère et développent une déshydratation intracellulaire souvent sous-estimée. La réhydratation constitue une étape essentielle de la prise en charge, avec nécessité fréquente d'expansion volémique avec du chlorure de sodium isotonique. La restauration de la volémie ne doit pas engendrer de variations brutales de l'osmolarité plasmatique délétères dans les situations d'agressions cérébrales. En effet, une réhydratation agressive avec des solutions hypotoniques et une alcalinisation peuvent provoquer ou exacerber un œdème cérébral préexistant. Il n'est pas recommandé de perfuser du bicarbonate de façon intempestive pour corriger l'acidose si le pH est > 7.10.

Le degré de gravité est évalué sur des paramètres cliniques (troubles hémodynamiques, pancréatite, coma profond, troubles de conscience, crises convulsives même infracliniques) et biologiques (acidose avec $\text{pH} \leq 7,1$, hyperammoniémie, hyperlactatémie). Il est donc nécessaire d'évaluer la situation toutes les 3 à 6 heures, avec le suivi de l'acidose, de l'ammoniémie et de l'état neurologique.

Perfusion

Après correction de la déshydratation, la prise en charge initiale comprend l'arrêt des apports protéiques et le début d'une perfusion hyperosmolaire à base d'un soluté glucosé avec électrolytes (perfusion riche en sodium pour éviter l'œdème cérébral) associé à des lipides, permettant un apport calorique et la réhydratation. Ces apports doivent être adaptés à l'âge, à l'état de déshydratation et la présence ou non d'un œdème cérébral (cf. tableau 3). En cas d'hypertension intracrânienne, le débit volémique sera limité à 1 L/m²/j avec 6g NaCl/L pour limiter l'œdème cérébral. Dès que le cathéter central sera mis en place, l'apport glucosé sera concentré sous forme de G30%.

Les médicaments associés à la perfusion comprennent la L-carnitine parentérale, l'hydroxocobalamine (sera éventuellement efficace en cas d'AMM), la biotine (rarement efficace en cas d'AP), le benzoate de sodium (iv ou per os) et le N-carbamylglutamate (par voie orale) en cas d'hyperammoniémie. Ces traitements sont administrés dès la suspicion diagnostique, sans attendre la confirmation biochimique.

Tableau 3.

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	5ml/kg/h (soit 8mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h</u>
Lipides 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h</u>

Les apports glycémiqes apportés sont au moins supérieurs à la production de glucose par le foie, dépendant de l'âge. **Si HTIC : limiter à 1 L/m²/j avec 6g NaCl/L pour limiter l'HTIC. Dès que KTc posé, utiliser du G30%+NaCl 6g/L.**

Tableau 4.

Médicaments	Posologie	Indications
L Carnitine (Levocarnyl) IV ou po	50 à 100 mg/Kg/jour en IVC ou en 3 X/jour	Dans tous les cas
Vitamine B12 : hydroxocobalamine ou cyanocobalamine	1 mg/jour en IV ou IM	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
Vitamine B8 (Biotine)	10 à 20 mg/jour per os	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
N acétylglutamate (Carbaglu) per os	Dose de charge de 50 mg/kg puis dose d'entretien 100 mg/kg/jour en 4 prises	Si hyperammoniémie > 100 µmol/L
Benzoate de sodium IV ou po	100 à 250 mg/kg/jour en IVC ou en 4x/jour	Si hyperammoniémie > 100 µmol/l en association avec Carbaglu ou si Carbaglu indisponible

Place de l'hémodialyse

Il n'existe pas de critères stricts cliniques et biologiques pour la décision d'hémodialyse dans les acidémies organiques, parfois nécessaire dans les comas sévères et qui doit être discutée au cas par cas entre médecin réanimateur et expert des MHM. Une hyperammoniémie persistante, une acidose métabolique sévère et prolongée, des déséquilibres électrolytiques sévères, un coma profond sont des critères défavorables et peuvent être des indications à une épuration extracorporelle. La situation doit donc être réévaluée toutes les 3 à 6 heures : c'est le temps estimé nécessaire à la préparation de la dialyse, y compris les accès vasculaires. Une acidose < 7.10, une hyperammoniémie > 500 µmol/L chez l'enfant et > 200 µmol/L chez l'adulte, un état neurologique qui ne s'améliore pas malgré le traitement médical sont des indications d'hémodialyse. Chez l'enfant ou chez l'adulte, étant donné le risque important de développer un œdème cérébral sévère, la décision de la mise en place d'une épuration sera envisagée à des seuils inférieurs d'ammoniémie et en fonction de l'état clinique du patient.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle chez les nouveau-nés et les nourrissons est l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF). La CVVHDF est une procédure continue avec une excellente clairance de l'ammoniac et elle est généralement bien tolérée chez les nourrissons. L'hémodialyse (HD) est une alternative selon la disponibilité des techniques. L'HD est une technique occasionnelle qui fournit l'extraction de l'ammoniac la plus élevée mais son utilisation chez les nourrissons peut entraîner de graves complications techniques et hémodynamiques. La dialyse péritonéale n'est pas recommandée du fait de son action trop lente.

Le début de l'épuration extra rénale ne doit pas être retardé à moins qu'une décision de limitation de soins ne soit prise en raison d'une situation clinique et biologique trop dégradée.

Une fois ces premières mesures réalisées, le patient doit être adressé dans un centre spécialisé pour la poursuite de la prise en charge (cf. tableau 4).

2.3.5. Annonce diagnostique

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, en deux temps. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, dans la mesure du possible en présence des deux parents. Elle comprend dans un premier temps l'explication du diagnostic suspecté et des enjeux vitaux, puis dans un second temps, une fois la maladie confirmée sur le plan biochimique, l'explication des complications de la maladie, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques, du conseil génétique pour le dépistage des frères et sœurs, des demandes de consentement pour le génotypage. La consultation doit être faite en présence d'un psychologue, puis d'un diététicien lorsque le patient n'est plus à risque vital. Cette consultation réalisée en plusieurs temps est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie grave et chronique.

2.3.6. Diagnostic génétique

La transmission de la maladie est autosomique récessive avec un risque d'¼ de récurrence à chaque grossesse.

De nos jours la confirmation du diagnostic d'AP/AMM, déjà posé par l'identification des métabolites dans les urines, est réalisée en première intention par la génétique moléculaire. La mise en évidence du déficit enzymatique par des dosages sur fibroblastes et/ou lymphocytes n'est souvent plus réalisée en première intention. L'étude moléculaire est d'autant plus importante qu'il existe plusieurs gènes pour l'AP et pour l'AMM.

Etude moléculaire.

La recherche de mutations est essentielle pour pouvoir proposer un diagnostic préimplantatoire ou un diagnostic prénatal aux familles. Pour réaliser ce test génétique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin (tube EDTA) pour le cas index et ses deux parents.

Le séquençage (exons et jonctions exons-introns) des gènes *PCCA* et/ou *PCCB* pour les AP et des gènes *MMUT*, *MMAA*, *MMAB* et *MMADHC* pour les AMM est réalisé chez le cas index soit par méthode Sanger, soit par puce de reséquençage ciblé NGS. Dans le cas des familles consanguines, une recherche préalable d'homozygotie au génotype du cas index peut être entreprise à l'aide de marqueurs génétiques pour cibler l'un ou l'autre gène. Si besoin, cette analyse peut être complétée par analyse MLPA du gène *PCCA* à la recherche de larges remaniements (MLPA pour *PCCB* non disponible) ou par analyse des transcrits par RT-PCR à partir d'ARNm de fibroblastes pour la recherche d'anomalies d'épissage.

Les variants identifiés chez le cas index dans les gènes suscités sont recherchés dans les bases de données répertoriant les mutations décrites (type HGMD pro), et leur caractère pathogène est estimé par analyse *in silico* avec des sites de prédiction (type Alamut, Polyphen, SIFT, ...).

Les variants considérés comme possiblement responsables de la maladie chez le cas index sont ensuite recherchés chez chacun des deux parents pour en vérifier la position *en trans*. Le génotypage des parents permet également le conseil génétique pour un futur projet parental,

Etude enzymatique.

Dans le cas d'une AMM, une approche privilégiée a longtemps consisté à mesurer l'incorporation des dérivés du propionate marqués au carbone 14 dans les protéines cellulaires, réalisée dans un milieu normal ou supplémenté en vitamine B₁₂. Le rapport de l'activité dans le milieu supplémenté en vitamine B₁₂ versus milieu normal peut permettre de faire la distinction entre d'une part, les formes mut⁰ et quelques cas de cblB et d'autre part, les formes mut⁻ et cblA. La mesure de l'activité spécifique de la MCM en présence ou en absence d'AdoCbl est nécessaire dans les cas qui restent mal caractérisés.

Dans le cas d'une AP, la mesure de l'activité enzymatique de la propionyl-CoA carboxylase (PCC) réalisée sur les lymphocytes et/ou les fibroblastes en culture reste une possibilité pour confirmer la maladie.

2.3.7. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est réalisable dans les deux maladies. Avant d'envisager ce diagnostic prénatal, il est nécessaire qu'une consultation de conseil génétique ait été préalablement réalisée chez le cas index et chez ses deux parents. La détection de mutations sur l'ADN foetal (à partir d'une biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique), complétée par une étude indirecte à l'aide de marqueurs génétiques au locus du gène candidat, est la méthode de choix. A défaut, si la/les mutation(s) causale(s) n'a/ont pas été identifiée(s) chez le cas index, le diagnostic prénatal peut être réalisé par le dosage des métabolites (méthylcitrate et/ou propionylcarnitine dans le cas d'une AP ; acide méthylmalonique/méthylcitrate/propionylcarnitine dans le cas d'une AMM) dans le liquide amniotique. La mesure de l'activité enzymatique sur les amniocytes ou sur les villosités chorales natives intactes ou en culture est également possible.

L'approche appropriée pour la réalisation du diagnostic prénatal sera discutée au cours de la consultation préalable avec le couple et en staff pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) peut être une option de reproduction pour les couples atteints d'AP et d'AMM.

Dans tous les cas, il est indispensable qu'une consultation de génétique ait été préalablement réalisée pour avoir recours à cette approche diagnostique.

3. Prise en charge thérapeutique à long terme

3.1. Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible et en limitant les complications. Le traitement est à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux. Il s'agit d'un traitement à vie. La prise en charge au long cours devra permettre un contrôle métabolique le plus optimal possible, une bonne croissance staturo-pondérale, et d'identifier et de traiter précocement les complications éventuelles tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.

L'éducation thérapeutique du patient et des familles est essentielle car la formation à la gestion de situations particulières d'urgence est au centre de la prise en charge.

Un certificat d'urgence détaillé, un régime de croisière et un régime d'urgence comprenant des instructions et la façon de contacter les équipes médicales sont expliqués et donnés au patient ou à ses parents. Les équipes médicales regroupent le centre expert ayant en charge le patient à long terme et l'équipe médicale de proximité qui accueillera le patient lors de prochaines décompensations ou lors de situations à risque de décompensation.

Des visites de suivi régulières chez le pédiatre sont recommandées (courbe staturo-pondérale, développement de l'enfant, vaccinations), ainsi qu'une visite annuelle dans l'hôpital de proximité pour préparer les hospitalisations en urgence.

Les patients atteints d'AP/AMM doivent absolument suivre le calendrier vaccinal (il n'existe aucune contre-indication aux vaccins chez ces patients).

3.2. Les principes du régime

3.2.1. Introduction

Les principes de base du traitement diététique sont similaires pour les patients atteints d'AP et d'AMM. Ils associent :

- un faible apport de protéines, afin de réduire la production des métabolites toxiques en limitant l'apport alimentaire des acides aminés précurseurs du propionate (valine, isoleucine, thréonine, méthionine).
- un complément des apports azotés par des substituts d'acides aminés ne contenant pas les acides aminés précurseurs du propionate (MTVI)
- un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge et à la situation clinique du patient, pour éviter les situations de catabolisme et favoriser un anabolisme permanent afin de répondre aux besoins de croissance pour les enfants et aux besoins d'entretien (renouvellement cellulaire) pour les adultes.
- une limitation du jeûne prolongé, dans le but de prévenir une production endogène de propionate à partir d'acides gras à nombre impair de carbones, lors de la lipolyse nocturne.

Ces régimes hypoprotidiques vont nécessiter la couverture des besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments (VMO).

3.2.2. Apports en protéines naturelles

La quantité de protéines dites naturelles (car apportées par les aliments couramment consommés et par distinction des protéines ou de l'équivalent protidique apportés par des mélanges d'acides aminés) est déterminée par l'âge, la croissance, la stabilité métabolique et la gravité de la maladie. La tolérance protidique journalière est propre à chaque patient. Idéalement, lorsque l'apport protidique est assuré exclusivement par les aliments naturels, l'objectif est de se rapprocher des apports nutritionnels conseillés (ANC) par l'AFSSA 2007 pour la population française, mais cela est souvent impossible dans la majorité des cas.

Il est conseillé de mettre 50% de l'apport protéique sous forme de protéines d'origine animale, de meilleure qualité nutritionnelle (laits et dérivés laitiers permis), et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales. Cet apport protéique, aussi restreint soit-il, doit être réparti autant que possible tout le long de la journée, afin de reproduire la répartition préconisée pour l'alimentation équilibrée des sujets sains, et favoriser son utilisation dans des conditions optimales.

En complément à cet apport de protéines naturelles, certaines équipes utilisent un mélange d'acides aminés exempt des précurseurs précités du propionate, afin d'optimiser la couverture des besoins azotés. L'utilisation et les posologies de ces mélanges doivent être adaptées au cas par cas en fonction du patient et de son profil nutritionnel. Ils ne sont pas systématiques.

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les ANC protéiques recommandés pour l'âge. Recommandations de l'EFSA : <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en>

3.2.3. Les produits diététiques

L'utilisation des produits diététiques spéciaux (mélanges d'acides aminés et aliments hypoprotidiques) répond à un double objectif : participer à la couverture quotidienne des apports énergétiques et faciliter le suivi sur le long terme de régimes extrêmement contraignants en diversifiant le choix d'aliments.

Les mélanges d'acides aminés

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie entre les produits et en fonction de l'indication d'âge ; ils permettent théoriquement de couvrir les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sous condition d'une posologie adéquate. Ils sont répartis dans la journée (au mieux en trois prises) et sont variables dans leur texture et leur goût que l'on peut améliorer éventuellement à l'aide d'arômes naturels ou artificiels.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des produits spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification de l'alimentation des patients. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est réglementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides et ne contiennent pas ou peu de micronutriments. On trouve des boissons pseudo-lactées, des farines, des substituts d'œufs en poudre, des pâtes, du riz, du couscous, des biscuits salés et sucrés, etc. Leur prescription doit être réalisée par des équipes de diététiques spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition. La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission

d'alimentation (liste disponible sur le site internet de l'AGEPS : <http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/>).

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques cf. ANNEXE 2). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

Les autres produits diététiques

- Les produits énergétiques glucidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour la confection des mélanges nutritifs pour une alimentation par nutrition entérale et pour l'enrichissement calorique des préparations consommées per os.
- Les formules de vitamines-minéraux-oligoéléments sont réservées aux traitements des MHM à régimes et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un mélange d'acides aminés et sont nécessaires pour assurer la couverture des ANC des patients (<https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=en>).

3.2.4. La réalisation en pratique du régime

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététiciens spécialisés), formée à l'éducation thérapeutique

La formation débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Les apports en protéines naturelles sont définis pour chaque patient. La tolérance définie pour chacun permettra de proposer trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. ANNEXE 1). Schématiquement, les trois catégories d'aliments sont les suivantes :

- Les aliments interdits : de par leur teneur en protéines, supérieure à 3.5% et pouvant atteindre plus de 30%. Il s'agit par exemple des viandes, poissons, œufs, légumineuses et oléagineux.
- Les aliments à contrôler : ces aliments, dont la teneur protidique se situe entre 0.5 et 3% apportent la quantité tolérée de protéines indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes et pommes de terre. Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.
- Les aliments à consommation libre : du fait de l'absence ou de leur faible apport de protéines inférieur ou égal à 1% (matières grasses, produits sucrés, ...). Toutefois leur consommation ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition.

La constitution du régime se fera donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée ; les apports protéiques seront éventuellement complétés (si besoin) par un mélange d'acides

aminés. Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

3.2.5. Les différents régimes utilisés (cf. ANNEXE 3)

Le régime de croisière

Il apporte le maximum de protéines naturelles tolérées par le patient. L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées. Cet apport est toutefois très restreint dans les formes sévères de ces pathologies. Il doit toujours être accompagné d'un apport énergétique suffisant et doit être ré évalué régulièrement.

Le régime de semi-urgence

Il est utilisé en prévention d'une décompensation aiguë de la maladie métabolique (situation catabolique à risque) ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport protéique. L'apport de protéines naturelles est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée.

L'apport énergétique est majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 à 130 % des ANC. L'amplification du comportement anorexique du patient lors de ces situations peut exiger un fractionnement de l'alimentation ou le recours à une nutrition par sonde entérale.

Le régime d'urgence

Un régime d'urgence prescrit lors du diagnostic ou en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale des protéines naturelles tout en maintenant un apport énergétique adéquat. En l'absence d'hyperammoniémie, le mélange d'acides aminés peut être maintenu pour limiter le risque de dénutrition protéique. L'apport énergétique habituel doit être majoré selon l'importance du catabolisme et comporter 60 % des calories sous forme de polymère de glucose et 40 % sous forme de lipides. Une nutrition entérale continue est préconisée car elle permet d'éviter le jeûne toxique et d'augmenter l'apport énergétique afin de lutter contre le catabolisme endogène. En cas d'intolérance digestive, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les vitamines : B1 +++) remplacera la nutrition entérale.

Ce régime d'urgence peut être utilisé à domicile en fonction de l'état clinique de l'enfant et uniquement lorsque les parents présentent une bonne compréhension et observance des consignes médico-diététiques et de l'utilisation de la sonde entérale. Le médecin spécialiste valide pour chaque épisode de décompensation le lieu de traitement, à domicile ou en hospitalisation, ainsi que le lieu d'hospitalisation, dans l'hôpital de proximité ou dans l'hôpital expert.

Son utilisation doit se faire sur une courte durée (48 à 72 h maximum). En effet, l'usage prolongé d'un tel régime peut être délétère (risque majeur de dénutrition) que ce soit en milieu hospitaliser ou à domicile.

3.2.6. L'alimentation entérale par sonde naso-gastrique (SGN) ou gastrostomie

Chez les nouveau-nés et nourrissons présentant des phénotypes sévères, l'alimentation entérale est le plus souvent utilisée d'emblée, lors de la découverte de la maladie, pour satisfaire la majorité des besoins nutritionnels et pour lutter contre le catabolisme lié au jeûne nocturne. De plus, des difficultés alimentaires (troubles anorexiques, vomissements fréquents, repas longs...) sont très fréquentes chez les enfants atteints d'AMM ou d'AP.

L'alimentation entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal.
- Pallier l'anorexie souvent sévère et les difficultés d'alimentation, qui surviennent généralement au cours de la première année de vie.
- Prévenir le jeûne prolongé avec libération d'acides gras propiogènes à chaînes impaires dérivés de la lipolyse.
- Assurer une répartition homogène, sur 24h, des apports en protéines naturelles et en énergie.
- Aider à administrer les médicaments.
- Administrer le régime d'urgence si besoin au domicile et en hospitalisation
- Prendre en charge à domicile des maladies intercurrentes et de diminuer le nombre d'hospitalisations.

La composition de l'alimentation entérale est entièrement dépendante du patient, de ses besoins énergétiques, des apports protéiques, de sa capacité à prendre des repas. En fonction de la sévérité de la maladie et de l'anorexie du patient, l'alimentation entérale peut n'être que nocturne ou bien dans les cas plus sévères, elle sera fractionnée en bolus répartis en journée et en continu la nuit. Le débit et le volume de l'alimentation seront adaptés aux besoins du patient et à sa tolérance digestive.

Une formation continue des parents et des professionnels de la santé, pour préparer et administrer l'alimentation par sonde, est nécessaire pour sécuriser le traitement, en évitant une mauvaise position ou un déplacement de la sonde, et des erreurs de préparation du mélange nutritif.

3.3. Traitements médicamenteux

3.3.1. L-Carnitine

La L-carnitine est administrée pour favoriser l'élimination des groupes acyls (méthylmalonyl-propionyl-), régénérer le CoA et transformer les esters de CoA toxiques en esters de carnitine moins toxiques qui sont excrétés dans les urines. La supplémentation permet aussi de rétablir les taux plasmatiques de carnitine, ce qui permet d'optimiser l'utilisation énergétique des lipides. Il s'agit d'un traitement en général bien toléré avec peu d'effets secondaires. Aucun risque lié à des niveaux élevés de carnitine libre et totale n'a été signalé dans ces maladies. Les doses recommandées pour la L-carnitine sont de 50 à 100 mg/kg/jour en 2 à 4 prises par jour sans dépasser 12g par jour chez l'adulte. Les doses sont adaptées en fonction des taux de carnitine.

3.3.2. Les épurateurs de l'ammoniaque

Il en existe deux types : le Carbaglu qui relance l'activité du cycle de l'urée, et le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium ou phénylacétate de sodium, qui permettent une chélation de l'azote via l'épuration de la glycine ou de la glutamine.

Le N-carbamylglutamate (Carbaglu®) est un analogue du N-acétylglutamate qui active de façon allostérique la carbamylphosphate synthétase I dans le cycle de l'urée. Ce médicament a été utilisé dans le cas des AP et AMM pour sa capacité à corriger l'hyperammoniémie des acidémies organiques, liée à un déficit secondaire du cycle de l'urée par l'inhibition de la N-acétylglutamate synthétase induite par le propionyl-CoA. Ce traitement permet de faire baisser l'ammoniémie en situation aiguë (cf. tableau 2). Plusieurs patients en France ont un traitement par Carbaglu au long cours prescrit pour des hyperammoniémies chroniques. A l'heure actuelle, bien que son utilisation soit logique, il n'existe pas de preuve clinique du bénéfice de l'utilisation au long cours de cette thérapie dans les AP/AMM, mais des protocoles sont en cours.

Le benzoate de sodium permet d'épurer de l'azote par conjugaison du benzoate avec la glycine pour générer de l'hippurate. Son utilisation à la dose de 100-250 mg/kg/j peut être proposée dans les situations aiguës d'hyperammoniémie par voie intraveineuse ou per os (cf. tableau 2). Il peut être aussi proposé dans le traitement à long terme des hyperammoniémies chroniques des AP/AMM.

Le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®) ou phénylacétate de sodium (Pheburane®) ou phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®) sont des épurateurs qui se combinent avec la glutamine pour générer de la phénylacétylglutamine. Leur utilisation n'est actuellement pas recommandée dans le cadre des hyperammoniémies des AP/AMM car la glutamine est basse dans ces pathologies.

3.3.3. La vitamine B12 dans les AMM

La sensibilité à la vitamine B12, précurseur du coenzyme de la méthylmalonyl-CoA mutase, doit être systématiquement testée pour les patients atteints d'AMM, en administrant 1 mg d'hydroxocobalamine IM. La sensibilité est basée sur l'évolution des taux urinaires d'acide méthylmalonique dans un délai allant d'une semaine à 2 mois. La sensibilité est plus probable dans les formes d'AMM à début tardif que chez les patients qui se présentent en période néonatale.

L'hydroxocobalamine est préférable à la cyanocobalamine. Les doses varient de 1 à 14 mg/semaine (IM ou IV) et de 5 à 21 mg/semaine (orales) dans la littérature, la posologie habituellement proposée est de 1 à 2 mg/j, IM puis per os. Le traitement parentéral devrait d'abord être essayé, suivi d'un relai par voie orale selon la réponse biochimique. Actuellement en France, l'hydroxocobalamine est disponible uniquement sous ATU nominative (médicament figurant dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM).

3.3.4. L'utilisation d'antibiotiques oraux

L'utilisation d'antibiotiques oraux de façon continue ou intermittente pour diminuer la production de propionate par la flore propiogène est souvent proposée chez les patients atteints d'AP/AMM. Les schémas posologiques les plus fréquents sont : le métronidazole (Flagyl® 10-20 mg/kg/j en 1-2 doses) pendant 2 semaines en alternance avec 2 semaines d'arrêt ou en alternance tous les mois avec d'autres antibiotiques (Amoxicilline® et Bactrim®) pour éviter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques.

L'utilisation du métronidazole sur une longue période nécessite des précautions en raison du risque de neuropathie qui serait réversible à l'arrêt du traitement

1. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, Lopez Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update.

3.3.5. L'hormone de croissance (GH)

La GH a été utilisée chez des patients atteints d'AP/AMM présentant un retard de croissance sévère qu'il soit ou non associé à une réponse anormale aux tests de stimulation GH. Il y a dans certains cas une amélioration clinique (amélioration de la croissance et de la masse musculaire) et biochimique probablement due à l'effet anabolique de la GH. En raison de ses effets lipolytiques potentiels, il est nécessaire de surveiller attentivement les paramètres métaboliques lors de la phase d'initiation d'un traitement par GH.

3.3.6. Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution

Les stéroïdes administrés par voie systémique ne devraient être utilisés chez les patients atteints d'AP/AMM que dans les situations d'urgence de pathologies annexes nécessitant une corticothérapie, avec précaution en raison de leurs effets cataboliques sur le muscle. L'utilisation de stéroïdes inhalés ou par voie orale ne doit cependant pas être contre-indiquée si l'état de santé de l'enfant justifie leur utilisation.

Le valproate de sodium est à éviter et ne doit être utilisé qu'avec une grande réserve en raison de son interférence avec le métabolisme intermédiaire, à moins qu'il n'y ait pas d'autre médicament antiépileptique efficace. Les médicaments néphrotoxiques devraient être évités chez les patients atteints d'AMM en raison de leur potentiel à favoriser ou aggraver une maladie rénale. Les médicaments immunosuppresseurs (par exemple le cyclophosphamide) devraient être utilisés avec précaution. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (comme les médicaments prokinétiques, les neuroleptiques ...) devraient être évités si possible ou utilisés avec précaution et après avoir éliminé un QT long, ce dernier ayant été décrit chez des patients avec une AP.

3.4. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique

Les adaptations du régime doivent se faire au cas par cas, en intégrant les différents paramètres cliniques et biologiques du patient, à un moment donné de son histoire. Une

évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de réadapter les apports nutritionnels du patient et éviter toute carence ou tout excès.

Une des principales difficultés du suivi des patients atteints d'AMM et d'AP est l'absence de critère clinique et/ou biochimique simple et unique permettant de connaître l'état métabolique du patient. L'équilibre métabolique du patient est estimé par l'analyse simultanée de plusieurs paramètres.

Il faut signaler l'importance des déficits en acides aminés spécifiques (isoleucine et valine en particulier) qui entraînent des troubles cutanés et des phanères.

- Paramètres cliniques :
 - Analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale
 - Vérification de l'absence de desquamation cutanée, d'érythème fessier récidivant et/ou de chute de cheveux, signes de dénutrition protéique

- Paramètres biologiques :
 - Lactate, ammoniémie, bicarbonates, recherche d'une cétose (cétonémie et cétonurie sur BU), et rapport urée/créatinine urinaire constituent les critères d'appréciation immédiate d'une décompensation métabolique. La validation de l'adaptation du régime se fait sur ces paramètres.
 - Marqueurs biologiques évocateurs d'une carence protéidique : albumine (voire pré-albumine) et IGF-1
 - Chromatographie des acides aminés plasmatiques : recherche de signes de carence spécifique en acide aminé

En cas d'hypoaminoacidémie et en fonction des résultats de la chromatographie des acides organiques urinaires, il sera discuté une augmentation des apports protéidiques, et ce d'autant plus qu'il existe un retentissement staturo-pondéral et que les autres paramètres de l'équilibre métabolique le permettent. Les protéines naturelles sont à privilégier en premier lieu. En cas de carence significative en L-isoleucine ou L-valine, il peut être proposé une supplémentation spécifique en ces acides aminés.

- Les taux d'AMM en cas d'acidémie méthylmalonique

En l'absence d'insuffisance rénale, le suivi se fait principalement sur les taux d'AMM urinaire. En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de disposer simultanément de dosages d'AMM urinaire et plasmatique. Il n'y a pas de recommandations sur les taux d'AMM urinaire et plasmatique à obtenir. Un taux d'AMM urinaire <3000-5000 µmol/mmol de créatinine et un taux d'AMM plasmatique <500-700 µmol/L témoignent néanmoins d'un équilibre métabolique correct. Quand les chiffres d'AMM plasmatiques dépassent 500-700 µmol/L à plusieurs reprises et en dehors d'une décompensation aiguë, cela signifie qu'il existe déjà une insuffisance rénale (même si la créatinine est normale). Dans ces circonstances ou dans un cas d'insuffisance rénale avérée (créatininémie, cystatine C, et/ou mesure du DFG), il faut alors privilégier le taux d'AMM plasmatique dans le suivi.

- Le rapport urinaire urée/AMM

En cas de mauvais équilibre métabolique, le rapport urinaire urée/AMM (en l'absence de prise d'un mélange d'acides aminés) permet de cibler la source de l'AMM (source protéidique/source extra protéidique, lipolyse ou flore propiogène). Si le rapport urée/AMM

est autour de 4, l'AMM excrétée provient des protéines. Si le rapport est inférieur à 4, il existe une source extra-protéique d'AMM.

- Les métabolites de l'acide propionique

Si les métabolites de l'acide propionique sont surveillés sur la chromatographie des acides organiques urinaires, il n'existe pas de consensus sur un marqueur plus pertinent dans le suivi de l'AP ni de seuils à obtenir. Leurs variations chez un même patient associées aux autres paramètres clinico biochimiques permettent d'évaluer l'équilibre métabolique.

3.5. Les décompensations

3.5.1. Prévention des décompensations

Les situations pouvant entraîner les décompensations métaboliques sont les situations de catabolisme, telles que le jeûne, les infections intercurrentes, la fièvre, les chirurgies, l'effort physique intense, voire l'hyperthyroïdie ou autre maladie cachectisante.

Les patients atteints d'AP/AMM doivent recevoir tous les vaccins obligatoires ou recommandés selon le calendrier vaccinal en cours, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Ils doivent aussi être vaccinés contre la grippe et le rotavirus (la vaccination anti-varicelle peut se discuter).

Lors de toute infection, il est recommandé de consulter rapidement le médecin traitant pour traiter la cause de l'infection. Un traitement antipyrétique précoce par paracétamol pour une fièvre >38°C doit être administré rapidement pour éviter toute décompensation métabolique. En cas de fièvre, l'apport protéique peut être diminué de moitié (régime de semi-urgence) voire totalement (régime d'urgence) selon la situation.

Le tableau 5 montre les potentiels facteurs déclenchants des décompensations, les signes cliniques ainsi que les signes biochimiques communs des décompensations dans l'AP/AMM. Il est important que le patient ou ses parents apprennent à identifier les facteurs déclenchants et à reconnaître les signes de décompensation métabolique.

3.5.2. Conduites à tenir en cas de décompensation ou dans les situations à risque de décompensation

Dans le cas des situations cataboliques, situations à risque pour les AP et AMM, l'objectif est de maintenir un apport énergétique suffisant, éviter le jeûne et diminuer les apports protéiques afin de prévenir les accès de décompensation métabolique. En effet, les épisodes de stress catabolique sont associés à une accumulation de métabolites toxiques pouvant entraîner une décompensation et conduire à des complications potentiellement graves.

Une situation à risque, ou la présence d'un ou de plusieurs signes cliniques ou biologiques de décompensation comme la présence de corps cétoniques dans les urines, nécessitent la mise en route rapide d'un régime d'urgence au domicile (soit régime d'urgence per os soit régime d'urgence par NEDC en fonction de l'âge et des symptômes) si l'état général de l'enfant est bon. En cas de vomissements ou de refus alimentaire, un régime d'urgence par NEDC ou par voie veineuse sera préconisé soit à l'hôpital soit à domicile selon l'avis d'un médecin spécialisé. La mise en place de ce régime d'urgence à domicile impose la formation

des parents au cours de séances d'ETP et une réactualisation du régime par un diététicien et un médecin spécialisé régulièrement. Dans une situation à risque de catabolisme, les parents seront formés à en rechercher l'existence par la recherche de corps cétoniques à la bandelette urinaire.

Tableau 5. Déclencheurs, signes cliniques & symptômes et signes biochimiques d'une décompensation aiguë dans le cas d'AP/AMM*(Adapté de Häberle J et al. : **Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders.** *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:32)

Déclencheurs	Signes cliniques et symptômes	Signes biochimiques
Infection	Mauvaise alimentation	Acidose métabolique (pH <7,3, trou anionique >20 mmol/L, faible pCO ₂ ou excès de base >-5mmol/L)
Fièvre	Vomissement	
Jeûne prolongé	Léthargie	Taux de lactate dans le sang élevé (> 3 mmol/L)
Médicament (par ex. chimiothérapie, glucocorticoïdes à forte dose)	Hypotonie	Hyperammoniémie
Exercice physique prolongé ou intense, chirurgie et/ou anesthésie générale	Irritabilité	Cétonurie (supérieure à une trace chez les nourrissons et supérieure à + chez les enfants)
Traumatisme aigu, hémorragie significative	Détresse respiratoire	Acide urique et/ou taux d'urée urinaire élevé (urée/créatinine >20) en tant que signes de catabolisme
Stress psychologique	Hypotermie	Neutropénie
Apport protéique excessif	Déshydratation et perte de poids	Thrombocytopénie

*Noter que les colonnes sont indépendantes les unes des autres. Par conséquent une ligne donnée dans une colonne ne coïncide pas à la ligne de la colonne voisine.

En l'absence d'amélioration des symptômes dans les 24/48h et/ou d'apparition de vomissements, d'une fièvre mal tolérée ou d'altération de l'état général, le patient sera hospitalisé en urgence dans un service spécialisé, à proximité d'une réanimation expert. Les parents et/ou patients devront présenter leur certificat d'urgence à l'équipe médicale des urgences (cf. ANNEXE 4) pour éviter tout retard à la prise en charge et guider les médecins sur la conduite à tenir. La prise en charge en urgence à l'hôpital consiste soit en une perfusion polyionique glucido-lipidique en cas d'intolérance digestive ou chez l'adulte, soit en la mise en place d'un régime d'urgence glucido-lipidique par NEDC 24h/24 pour relancer l'anabolisme et maintenir un apport énergétique adapté au patient. Les acides aminés sont habituellement arrêtés si le patient en reçoit. Les doses de L-carnitine sont administrées per os ou en intraveineux en cas d'intolérance digestive (sans dépasser 200 mg/kg/jour). Les vitamines, les minéraux et les micronutriments doivent toujours être donnés pour prévenir les carences sélectives ; ils sont habituellement mis dans le régime d'urgence (PFD1...) mais il faut veiller à ce que le mélange de NEDC couvre bien les apports en minéraux et vitamines en fonction de l'âge du patient. L'insuline peut être utilisée avec précaution lors des épisodes aigus pour favoriser l'anabolisme tout en maintenant une normoglycémie. Son intérêt n'est pas réellement démontré. On peut la proposer en cas d'hyperglycémie sans hyperlactatémie.

Les protéines naturelles doivent être réintroduites le plus rapidement possible, dès l'amélioration des troubles métaboliques et de l'état clinique du patient, ou après 48h de régime d'urgence, dans le but de satisfaire les besoins protéiques minimaux (FAO/WHO/UNU 2007), en accord avec l'équipe d'experts. Les protéines peuvent être

réintroduites progressivement sous forme d'un régime de semi-urgence ou en totalité par le régime de croisière en fonction de la sévérité de la décompensation et de la tolérance digestive. La surveillance clinique, le calcul quotidien du rapport urée/créatinine urinaire et la recherche de cétose urinaire (ou de cétonémie) sont des marqueurs cliniques et biologiques simples de surveillance à l'hôpital.

Le régime d'urgence prolongé et/ou répété expose à des carences en acides aminés parfois sévères (type Kwashiorkor avec notamment des desquamations cutanées sévères). Il faut donc veiller à la réintroduction précoce des protéines. Quand la voie digestive n'est pas possible, il faudra alors réintroduire des protéines par voie parentérale (cf. ANNEXE 3). Les vitamines, notamment la vitamine B1, doivent être associées.

3.6. La greffe

3.6.1. Indications globales

La transplantation hépatique et/ou rénale est un possible traitement alternatif au traitement médical conventionnel maximal chez les patients atteints d'AP ou d'AMM avec des décompensations métaboliques fréquentes et difficiles à stabiliser. Elle peut être aussi discutée précocement chez tous les patients, en espérant favoriser leur croissance et leur développement grâce à l'élargissement du régime, prévenir les complications neurologiques, rénales ou cardiaques liées à la maladie, et limiter les risques péri-opératoires liés à la dénutrition protéique.

Idéalement, la transplantation devrait être réalisée avant l'apparition de lésions neurologiques graves, et dans des conditions métaboliques et nutritionnelles stables chez un enfant pas encore profondément sarcopénique et carencé. Le déficit enzymatique étant ubiquitaire, la transplantation ne permet pas une guérison de la maladie, et des complications rénales et neurologiques peuvent survenir après la transplantation ; celle-ci vise à atténuer la gravité de la maladie et à améliorer la qualité de vie. Ainsi, la transplantation est discutée de façon individuelle, en tenant compte de l'amélioration attendue de la qualité de vie, et de la morbi-mortalité liée à l'intervention.

3.6.2. Principes, différents types de greffes (hépatique/rénale/héporénale)

Transplantation d'organes chez les patients atteints d'AP/AMM

La vision du rôle de la transplantation d'organes dans le traitement de l'AP et de l'AMM évolue. Les premières transplantations hépatiques pour AP ont entraîné une mortalité élevée, mais aujourd'hui les résultats des greffes pour AP ou AMM sont proches de ceux d'autres indications.

Plusieurs études ont rapporté la possibilité d'élargissement du régime diététique, une diminution drastique des hospitalisations et une amélioration de la qualité de vie après transplantation.

Les complications habituelles des greffes d'organes sont chirurgicales (surtout en cas de greffe hépatique), infectieuses (dus à l'immunosuppression), rénales (toxicité du tacrolimus, principal médicament contre le rejet), et tumorales, (surtout lymphomes). La néphrotoxicité des immunosuppresseurs est majorée par l'atteinte rénale liée à la maladie. Des atteintes neurologiques post-greffe sont également décrites, en particulier dans les

AMM, notamment une atteinte aiguë des ganglions basaux et du cervelet, des dystonies et autres mouvements anormaux, et des troubles neurosensoriels). L'évolution immédiatement après greffe pour les AP/AMM est plus compliquée que chez des patients transplantés pour une autre maladie métabolique, sans doute du fait de la profonde carence protéique, et la persistance du déficit enzymatique hors de l'organe greffé. Passée la période aiguë, et compte tenu des atteintes éventuelles rénale, cardiaque ou neurologique, le suivi est comparable aux autres patients greffés, avec cependant un traitement médicamenteux et diététique conservé bien qu'allégé.

Etant données toutes les particularités d'une greffe pour AP ou AMM, et leur impact sur le pronostic, elle ne devrait être réalisée que dans un centre expérimenté, disposant de l'expertise tant en transplantation qu'en maladies métaboliques.

En cas d'AMM, plusieurs types de transplantation sont possibles : la transplantation hépatique précoce s'il n'y a pas d'insuffisance rénale, la transplantation rénale, ou la transplantation combinée hépato-rénale chez un patient avec une insuffisance rénale. En cas d'AP, une transplantation hépatique isolée peut être proposée. Il convient cependant de rechercher une atteinte rénale même en cas d'AP.

Transplantation hépatique ou combinée (hépato-rénale) pour l'AMM

La transplantation hépatique isolée est proposée chez le jeune enfant, dans l'espoir de protéger les reins de la toxicité de l'acide méthylmalonique. Après greffe, on observe une diminution des taux plasmatiques et urinaires de méthylmalonate. Chez l'enfant plus grand, la fonction rénale est souvent altérée, et risque de s'aggraver avec le traitement immunosuppresseur néphrotoxique, ce qui fait proposer une transplantation combinée foie-rein. Si l'enfant a une insuffisance rénale modérée, l'aggravation future dépend de la toxicité des médicaments et des taux d'acide méthylmalonique. Etant donné l'immunosuppression beaucoup plus lourde après greffe combinée, la durée de vie limitée d'un greffon rénal et la pénurie d'organes, la décision est généralement une greffe hépatique isolée. Cette décision est prise dans le cadre d'un staff multidisciplinaire après évaluation des différents paramètres métaboliques, rénaux, et de l'état général du patient. Le protocole d'immunosuppression devrait être adapté pour préserver au mieux la fonction rénale, étant donné qu'il y aura probablement besoin d'une greffe rénale dans l'avenir.

Le traitement péri-opératoire doit prévenir le catabolisme pour éviter la décompensation métabolique. En aucun cas la transplantation ne corrige le déficit enzymatique au niveau du cerveau. Il persiste donc un risque de décompensation métabolique avec complications neurologiques possibles. Les immunosuppresseurs, en particulier les anti-calcineurines, ont une certaine toxicité neurologique, et un surdosage risque d'induire des troubles neurologiques, plus graves que chez des patients greffés pour une autre indication.

Transplantation rénale pour l'AMM

Des transplantations rénales isolées ont été rapportées chez des patients atteints d'AMM avec une bonne fonction du greffon et un bon contrôle métabolique. Elles ont permis une amélioration significative de la qualité de vie, avec moins de décompensations métaboliques et une amélioration des paramètres biochimiques. Le greffon rénal corrige non seulement la fonction rénale mais apporte aussi une petite quantité d'activité enzymatique, qui peut être suffisante pour améliorer l'équilibre métabolique.

La décision de greffe rénale doit être individualisée, et discutée conjointement par les équipes de métabolisme et de néphrologie.

Toutefois, la masse enzymatique apportée par le greffon rénal est trop faible pour permettre un élargissement significatif du régime et une majorité des patients garde une nutrition entérale post-greffe. De plus, la survie d'un greffon rénal, quelle que soit l'indication de greffe, est limitée par le rejet chronique, avec une médiane estimée à 13.9 ans, imposant donc une 2^e greffe ou un retour en dialyse. Cette durée de vie du greffon est probablement moindre en cas d'AMM, du fait de la toxicité néphrologique directe du méthylmalonate, potentialisée par les anti-calcineurines, exposant le patient à la réapparition de décompensations métaboliques. Si le patient nécessite une nouvelle transplantation rénale, il s'agit quasiment toujours d'une greffe combinée hépato-rénale, pour des raisons à la fois immunologiques et métaboliques.

Une maladie hépatique chronique ainsi qu'une tumeur maligne (déjà décrite dans les AMM) doivent être éliminées avant de décider une greffe rénale isolée, notamment en cas d'alphafoetoprotéine élevée: échographie hépatique, IRM hépatique, surveillance de l'évolution, discuter la biopsie hépatique en fonction des anomalies retrouvées.

Transplantation hépatique pour l'AP

La transplantation hépatique est proposée pour diminuer le risque de décompensation, améliorer la qualité de vie, et peut-être empêcher ou ralentir l'évolution d'une cardiomyopathie. Peu de patients ont été greffés pour AP mais une amélioration clinique, une diminution significative des épisodes de décompensation métabolique et de l'anorexie avec un élargissement du régime, ont été observés.

L'exploration de l'atteinte cardiaque est capitale, de même que l'évaluation de son degré de réversibilité. L'intervention peut être réalisée sous circulation extra-corporelle. Chez quelques patients la greffe a permis de faire régresser la cardiomyopathie. Ce point reste discuté.

En cas d'atteinte cardiaque sévère, l'indication de greffe cardiaque sera éventuellement discutée par des spécialistes du centre expert. Quelques rares cas de transplantation cardiaque dans les AP ont été rapportés dans la littérature.

3.6.3. Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques

La transplantation orthotopique du foie (l'organe est enlevé en totalité et remplacé) est préférée à la transplantation auxiliaire (une partie du foie natif est laissé en place, et le greffon est constitué seulement d'un lobe hépatique). Le donneur d'organe peut être décédé ou vivant, dans ce dernier cas seulement si la masse hépatique du lobe gauche est suffisante pour le receveur (jusqu'à un poids de 30 kg environ). Dans les deux cas, les résultats pour le receveur sont équivalents. Les risques pour un donneur vivant pris en charge par une équipe expérimentée sont très faibles (jamais nuls), et ce type de transplantation permet de réduire le délai d'attente. Dans le cas d'une maladie autosomique récessive, le fait que le donneur soit hétérozygote (parent) ne pose pas de problème supplémentaire. La décision dépend des délais d'attente prévisibles pour la greffe, d'éventuelles limitations légales (patient étranger), de la décision de l'équipe et de la famille, et de la possibilité de prélever le donneur vivant avec le minimum de risques (bilan médical et anatomique extensif). En France, la transplantation avec donneur décédé est privilégiée.

Les questions éthiques se posent principalement quand l'enfant a une atteinte neurologique ou intellectuelle importante. L'amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage, l'impossibilité d'autonomie future, l'investissement de la famille, la lourdeur de

l'intervention et des suites, les difficultés neuro-psychologiques prévisibles, la pénurie d'organes et la charge pour la société sont des éléments de la discussion.

3.6.4. Bilan avant greffe

Le bilan pré-greffe est réalisé dans le centre dans lequel s'effectuera la greffe.

Consultations

- Médecin spécialiste de transplantation, hépatologue et/ou néphrologue.
- Chirurgien spécialiste et anesthésiste.
- Psychologue.
- Assistante de service social.
- Diététicien.
- Si nécessaire : cardiologue, neurologue, psychiatre, ORL, stomatologue.

Examens complémentaires au bilan métabolique

- Exploration anatomique et vasculaire de l'abdomen : échographie, angio-scanner ou IRM.
- Examen cardiologique : échographie cardiaque pour une AMM. Pour une AP : discussion de cathétérisme cardiaque avec épreuve de clampage de la veine cave inférieure, reproduisant le clampage per-opératoire ; en fonction de la tolérance du patient à cette manœuvre, discussion de circulation extracorporelle lors de la transplantation.
- Débit de filtration glomérulaire: mesuré par iohexol ou CrEDTA. Cette mesure est indispensable pour décider du type de greffe pour une AMM. Une mesure avant greffe doit être réalisée pour une AP, permettant de suivre la fonction rénale au long cours.
- Examen neurologique : évaluation complète et IRM cérébrale.
- Evaluation neuro-cognitive avant greffe.
- Bilan infectieux complet :
 - vaccinations : à mettre à jour, en particulier les vaccins contre les hépatites virales A et B, la varicelle, le méningocoque, le pneumocoque, la grippe, la fièvre jaune si besoin
 - sérologies post-vaccinales et d'autres germes fréquemment pathogènes après greffe : cytomégalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus herpès de type 1 (HSV) et 6 (HHV6), toxoplasmose
 - cartographie bactérienne et fongique
 - examen ORL et dentaire
- Bilan hémato-immunologique : groupe sanguin et HLA.

3.6.5. Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi

- La famille doit être joignable à tout moment.
- Le délai d'attente dépend surtout du poids et du groupe sanguin et de l'âge (adulte vs pédiatrie).
- Le transport en urgence est organisé pour le jour de l'appel.
- La greffe est refusée si le patient a une infection en cours : risque majeur sous immunosuppression.
- L'intervention dure généralement 8 à 10 h, plus s'il s'agit d'une greffe combinée.
- L'hospitalisation (soins intensifs puis hospitalisation conventionnelle) dure entre un et deux mois.

- Les consultations sont initialement rapprochées (par semaine puis mois), puis espacées (tous les 2-3 mois en « rythme de croisière »), en alternance entre le centre de transplantation et le référent de proximité.
- Chaque consultation comprend : examen clinique complet, biologie (foie, rein, dosage sanguin d'immunosuppresseurs, métabolites selon la maladie initiale, PCR virales), et selon les indications, échographie.
- Un bilan plus complet (rénal, viral, nutritionnel) est réalisé tous les ans.
- Une biopsie du ou des greffons est réalisée de façon protocolaire (rein à 3 mois, un an, 3 ans, foie tous les 5 ans).

3.6.6. Pronostic après transplantation

Transplantation rénale isolée

La chirurgie de la greffe rénale seule est plus simple que la greffe hépatique et pourvoyeuse de moins de complications, conduisant à une durée d'hospitalisation plus courte. L'immunosuppression est triple (anti-métabolites : azathioprine, anticalcineurines : tacrolimus et corticoïdes) et vise des objectifs plus importants qu'en cas de greffe hépatique.

Transplantation hépatique ou combinée hépato-rénale

- Evolution du ou des greffons

- Le risque de décès dans les jours ou semaines suivant l'intervention est de 5 à 10%. Les principales causes de décès sont chirurgicales ou infectieuses.
- L'immunosuppression est deux fois plus lourde pour une transplantation combinée, avec en particulier des corticoïdes. Les complications infectieuses sont donc plus fréquentes et le rattrapage de croissance plus lent. A distance, l'immunosuppression d'une greffe de foie seule
- repose souvent sur une petite dose de tacrolimus, avec peu d'effets secondaires.
- Le rejet chronique menant à terme à la perte du greffon et la nécessité de re-transplantation est beaucoup plus fréquent et rapide pour une greffe du rein que du foie. Les causes de re-transplantation sont généralement le rejet chronique, souvent par mauvaise observance du traitement, et les problèmes chirurgicaux sur les voies biliaires.
- La longévité du greffon rénal est souvent moins bonne, même si elle est peut-être meilleure quand il s'agit d'une transplantation combinée, probablement lié à la toxicité du méthylmalonate résiduel.
- Si l'enfant a été greffé du foie pour AMM avec une fonction rénale déjà altérée, il est probable qu'une transplantation rénale soit nécessaire dans un délai peu prévisible actuellement (cf. plus haut).

- Evolution de la maladie métabolique

- Alimentation : le régime peut être élargi (à discuter au cas par cas avec le spécialiste).
- Il est raisonnable de reprendre un régime d'urgence en période de stress important : intervention chirurgicale, infection sévère.
- Nutrition entérale : l'anorexie s'améliore progressivement. Il est souvent possible de se passer de la nutrition entérale en quelques mois ou années.
- Le risque de décompensations métaboliques devient très rare.

- Evolution de la qualité de vie

- C'est souvent une des indications de la greffe. Sans qu'il y ait eu d'étude dédiée, l'élargissement important du régime, la diminution du nombre des hospitalisations et du risque neurologique sont des facteurs importants. L'enfant retrouve un état général et nutritionnel satisfaisant et reprend une activité normale. L'évolution neurologique et cognitive dépend essentiellement de la situation antérieure.

3.7. Perspectives : nouveaux et futurs traitements

Pour les AP/AMM, la transplantation de cellules hépatiques et la transplantation de cellules progénitrices (souches) du foie, par perfusion, dans le but de restaurer une partie de l'activité enzymatique manquante dans le foie est théoriquement faisable. Cependant, aucun essai n'est en cours chez l'homme. Dans les troubles du cycle de l'urée, ces procédures ont été expérimentées et des essais cliniques visant à évaluer leur sécurité et leur efficacité sont en cours. La thérapie génique a été testée par vecteur viral adéno-associé (AAV8) exprimant la méthylmalonyl-CoA mutase dans le modèle de souris létal Mut-/- avec succès. Néanmoins, en dépit de cette preuve de concept prometteuse, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé chez l'homme à ce jour.

Une autre piste prometteuse concerne la thérapie par des ARNm exprimant l'enzyme défectueuse, encapsulés dans des nanoparticules lipidiques. Il a été récemment établi, dans deux modèles murins d'AMM, que des perfusions par ces ARNm avaient un effet spectaculaire sur la survie, la croissance et permettaient une diminution significative des taux d'AMM. Des essais thérapeutiques par ces ARNm devraient débuter chez l'homme pour l'AP et l'AMM au début de 2020 (Etats-Unis).

D'un point de vue physiopathologique, l'utilisation d'antioxydants pour réduire le stress oxydatif peut être une piste de traitement de l'AP et l'AMM. Jusqu'à présent, il n'y a pas de preuves de l'efficacité clinique et aucune étude systématique ou essai de traitement n'a été effectué. Le choix de la (des) substance(s) antioxydante(s) et de la posologie, en particulier dans le groupe d'âge pédiatrique, reste à déterminer.

4. Le suivi

4.1. Objectifs principaux

Les patients atteints d'AP/AMM ont besoin d'un suivi médical et paramédical à vie par une équipe spécialisée. L'évaluation clinique, nutritionnelle, biochimique, neurodéveloppementale et psychologique est indispensable et s'effectue à intervalles réguliers. Ce suivi régulier permet également d'adapter le traitement, de vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique et de faire le diagnostic des complications à long terme.

4.2. Suivi clinique

Les patients sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de leur âge, de la gravité de la maladie, de leur équilibre métabolique et de l'état d'inquiétude des patients/parents. Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois puis en général au moins tous les semestres y compris à l'âge

adulte. Ce rythme est aussi à adapter en fonction de l'observance thérapeutique et des complications et décompensations éventuelles.

A chaque consultation, l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale, le périmètre crânien (chez les enfants), et un examen clinique détaillé avec examen neurologique et évaluation du développement psychomoteur.

4.3. Prise en charge diététique et bilan nutritionnel

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimaux, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer à long terme le traitement diététique et la prise en charge des complications dès leurs apparitions.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectifs :

- De réadapter régulièrement les apports protidiques et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et son développement.
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime
- De proposer aux patients et à leur famille l'entrée dans un programme ETP qui est une aide complémentaire pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Les critères de suivi et les points abordés lors des consultations sont les suivants :

- L'évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire pour repérer tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en énergie et de la couverture en VMO.
- L'évaluation de la bonne tolérance digestive en cas d'alimentation entérale prescrite
- Le suivi des paramètres anthropométriques qui permettront d'adapter si nécessaire la NE, l'apport énergétique total, les VMO
- Le recueil des derniers épisodes de décompensation gérés à domicile, du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
- La réponse aux demandes concernant le régime (recettes, adaptation de menu, diverses astuces qui facilitent la mise en place du régime..), la préparation de séjours scolaires et de voyages à l'étranger
- Le renouvellement des ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés lorsqu'il est utilisé
- La mise à jour les régimes d'urgence et de semi-urgence notamment au niveau énergétique

A distance des consultations, la connaissance en différé des paramètres biologiques suivie d'un changement de prescription médicale permettra de :

- faire évoluer la tolérance protidique en adaptant les apports.
- réadapter en conséquence le régime de croisière.

- remettre en adéquation si besoin des régimes de semi-urgence et urgence.

Entre les consultations, des adaptations diététiques imprévisibles peuvent être nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit.

4.4. Examens paracliniques de suivi

Outre le bilan nutritionnel, des examens biologiques métaboliques, rénaux, hépatiques sont réalisés lors des visites de suivi (cf. ANNEXE 5). Des examens complémentaires spécifiques (échographie cardiaque, échographie abdominale, ostéodensitométrie, explorations rénales...) sont préconisés dans le suivi des malades, afin de dépister et traiter si besoin de potentielles complications. Ces examens paracliniques de suivi sont résumés dans le tableau en ANNEXE 5.

4.5. Complications

Malgré l'amélioration de la prise en charge médicale, diététique et paramédicale des patients atteints d'AP/AMM, la morbidité liée à la maladie reste importante et les complications possibles au cours du suivi sont nombreuses et fréquentes : déficit intellectuel et complications neurologiques, complications rénales, cardiaques, hépatiques et pancréatiques, retard de croissance...

4.5.1. Complications neurologiques, cognitives et psychiatriques

Développement cognitif

Un trouble cognitif chez les patients atteints d'AP et d'AMM est très fréquent et variable d'un patient à l'autre, allant d'un retard léger à modéré à une déficience intellectuelle sévère. Dans les AMM, les formes mut⁰ ont un déficit intellectuel souvent plus sévère et plus de complications neurologiques que les formes mut⁻ ou les formes sensibles à la vitamine B₁₂. L'âge de révélation, la sévérité de l'hyperammoniémie et de l'acidocétose, et la présence de convulsions au diagnostic sont des éléments péjoratifs et sont associés à des troubles cognitifs plus sévères.

L'AP est aussi associée à un déficit cognitif chez un nombre important de patients (> 50 % des cas). Il ne semble pas évident dans la littérature que les formes précoces soient associées à un déficit intellectuel plus sévère que les formes tardives (intoxication chronique).

Les données sur le développement cognitif et la déficience intellectuelle dans les AMM et AP sont présentées de manière non uniforme dans la littérature, c'est-à-dire qu'une variété de tests a été utilisée dans différentes études avec des populations non homogènes évaluées à des âges et des temps différents.

Plusieurs études prospectives et rétrospectives sur l'AP et l'AMM indiquent que le trouble du développement et la déficience intellectuelle ne peuvent être prévenus par un traitement même précoce. Cette observation est confortée par une étude récente montrant que le diagnostic précoce de l'AP par le dépistage néonatal semble être associé à une mortalité plus faible, mais n'entraîne pas une amélioration du développement neurocognitif.

Hormis l'évaluation clinique, le niveau cognitif peut être évalué par des échelles standardisées (Wechsler, Bayley, etc). Il est important que le niveau cognitif et les capacités de l'enfant soient évalués précocement par un neuropsychologue (si possible connaissant la maladie) afin d'adapter au mieux la scolarisation et les rééducations éventuelles de l'enfant dès l'âge pré-scolaire le cas échéant. Même chez les enfants sans retard mental, il existe très fréquemment une fatigabilité liée à la maladie, une lenteur dans la vitesse de traitement de l'information réalisant un véritable trouble d'apprentissage engendrant des difficultés scolaires et nécessitant des aménagements.

Complications neurologiques

Les symptômes neurologiques sont fréquents dans les AP/AMM au moment du diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie. L'examen neurologique et l'évaluation précise du développement psychomoteur doivent faire partie de l'évaluation clinique lors des consultations de suivi. L'avis d'un neuropédiatre doit être pris en considération en cas de décompensation neurologique aiguë (encéphalopathie/coma, convulsions), de trouble du développement, de spasticité/dystonie ou de mouvements anormaux, d'épilepsie, de troubles de l'audition ou du champ visuel.

Les convulsions/l'épilepsie peuvent être une manifestation aiguë ou chronique de l'AP et de l'AMM. L'épilepsie est parfois secondaire au coma métabolique initial. Dans l'enfance, les crises sont plutôt généralisées ou myocloniques et, plus tard généralisées ou de type absences. Le choix du traitement antiépileptique doit être fait selon la sémiologie des crises convulsives et les résultats de l'EEG. Le valproate n'est pas contre-indiqué mais est associé à un risque d'hyperammoniémie et doit donc être utilisé avec prudence lorsqu'il n'existe pas d'autres thérapeutiques efficaces (cf. la partie 3.3. Traitements médicamenteux).

Les mouvements anormaux sont fréquents, source de handicap moteur parfois majeur. Ils sont rapportés chez 20 à 45 % des patients atteints d'AP et d'AMM. Ils peuvent apparaître au décours d'un épisode de décompensation métabolique aiguë avec acidose sévère sous forme de grands accès dystoniques très invalidants, dans ces cas-là une nécrose aiguë des noyaux gris sera observée en IRM. Ils peuvent également apparaître au cours de la petite enfance de façon plus progressive en dehors de tout épisode de décompensation, en particulier dans les AP. Les traitements L-Dopa/Carbidopa, trihexylphenidyl, clonazépam, baclofène peuvent être efficaces chez les patients atteints de dyskinésie aiguë/chronique et de mouvements anormaux. Pour le suivi à long terme des patients présentant des symptômes extrapyramidaux (dyskinésie, myoclonie, choréoathétose) et une atteinte de la voie pyramidale (spasticité), des échelles fonctionnelles comme l'échelle de Barry-Albright pour la dystonie, et l'échelle d'Ashworth ou la mesure de la fonction motrice globale pour la spasticité, peuvent être utiles pour contrôler objectivement les patients et l'efficacité des protocoles thérapeutiques. La prise en charge est souvent complexe, dans de rares cas des stimulations pallidales ont été proposées. Une évaluation multidisciplinaire est indispensable par une équipe spécialisée dans les mouvements anormaux de l'enfant composée de kinésithérapeutes, de médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR) et de neuropédiatres.

La neuropathie optique est décrite comme une complication tardive chez quelques patients atteints d'AP ou d'AMM. Cette complication est probablement sous diagnostiquée car non recherchée systématiquement. La perte de vision peut être soit brutale soit chronique ; l'atteinte visuelle est variable, le plus souvent bilatérale et symétrique. Par conséquent, l'examen ophtalmologique comprenant une mesure de l'acuité visuelle, l'examen de la

chambre antérieure et du fond d'œil après dilatation, doit être effectué de façon systématique au moment du diagnostic, en cas d'inquiétudes visuelles et tous les ans à partir de l'âge de 6 ans. La mesure des potentiels évoqués visuels (PEV) doit être incluse dans l'évaluation ophtalmologique en tant qu'outil complémentaire puisque la perte visuelle aiguë ou chronique due à la neuropathie optique est possible au cours de la maladie. Quelques rares cas de patients traités avec des médicaments antioxydants (Coenzyme Q10 et vitamine E) ont été décrits avec une stabilisation voire une amélioration possible de la neuropathie optique. En effet plusieurs études ont montré l'augmentation du stress oxydatif, la déplétion en glutathion et le déficit secondaire de la chaîne respiratoire mitochondrial chez des patients d'AMM mut⁰. La toxicité des métabolites de l'AP et de l'AMM ainsi que les facteurs nutritionnels entrent aussi en jeu dans le mécanisme de l'atteinte de la neuropathie optique.

La perte auditive est aussi une complication rare des cas d'AP/AMM. L'évaluation de l'audition (potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEAtc) et/ou tests audiométriques) doit donc faire aussi partie du suivi de ces malades.

La neuro-imagerie fournit des informations sur l'étendue, la réversibilité et les mécanismes possibles des lésions neurologiques. Elle est utilisée au cours du suivi de l'évolution et en particulier lors d'épisodes de décompensation avec acidose. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique d'imagerie privilégiée. Cependant, les risques de la sédation et de l'anesthésie éventuelle doivent être pris en considération. Les atteintes observées sont assez similaires dans l'AP et l'AMM. Typiquement, il existe une atteinte symétrique des ganglions de la base (en particulier du globus pallidus) chez les patients atteints d'AMM. L'œdème, avec parfois une restriction de la diffusion témoignant de lésions cytotoxiques, est une atteinte bien documentée dans l'AP en phase aiguë avec fréquemment une localisation dans les ganglions de la base, mais aussi dans le cortex cérébral. La disparition des anomalies sur les séquences de routine T2W, IPD et ADC correspond généralement à l'amélioration des symptômes cliniques et des paramètres biochimiques. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) du proton ¹H (SRM-1H) est un outil clinique puissant en tant que méthode complémentaire à l'imagerie par résonance magnétique, pour comprendre le processus de la maladie dans le cerveau, en particulier par la visualisation *in vivo* des métabolites du cerveau. La SRM, dans les phases aiguës, a démontré une diminution des taux de N-acétylaspartate (NAA) et une augmentation des pics de lactate, et une normalisation de ces taux avec le traitement en parallèle jusqu'à l'amélioration des symptômes cliniques et des paramètres biochimiques.

Complications psychiatriques

Des décompensations psychiatriques ont été rapportées dans les AP, à type de décompensations aiguës sous forme d'épisode psychotique avec parfois des hallucinations visuelles ou olfactives (JIMD 2018) . Des troubles du spectre autistique ont également été décrits dans les AP (JIMD 2018, JIMD 2020), sans lien évident avec un mauvais équilibre métabolique (pas de corrélation avec le taux de 3 OH propionate). Dans le registre internationale des AP (JIMD 2020), 21 % des patients AP ont un diagnostic de troubles du spectre autistique.

4.5.2. Complications rénales : tubulopathies et insuffisance rénale

Toutes les personnes atteintes d'AMM isolée, même dans les formes modérées, sont considérées comme étant à risque de développer une insuffisance rénale. La maladie rénale chronique (MRC) survient chez 47 % des patients, avec un âge moyen d'apparition de 6,5 ans. Elle est observée le plus fréquemment pour les phénotypes mut^o (61 %) et cblB (66 %), moins fréquemment chez les patients ayant des phénotypes cblA (21 %) et mut^r (0 %). La fonction rénale doit être surveillée de près en raison du risque de développer une MRC évolutive, nécessitant un recours à l'épuration extra-rénale et à la transplantation rénale. Les estimations du DFG basées sur le taux de créatinine sérique peuvent surestimer le DFG réel en raison de la faible masse musculaire et de la faible consommation de protéines des patients. L'excrétion urinaire cumulative de l'acide méthylmalonique au fil du temps (mesurée dans des échantillons d'urines de façon répétitive) est corrélée au risque de MRC. Elle a été proposée comme paramètre de suivi de la fonction rénale. Cependant, avec la diminution de la fonction rénale, le taux d'acide méthylmalonique urinaire ne constitue plus un marqueur fiable et doit être remplacée par le taux d'acide méthylmalonique plasmatique. Le « gold standard » de l'estimation de la fonction rénale et qui doit être mesuré régulièrement est la clairance de l'inuline ou de l'iohexol.

Chez les patients atteints d'AMM, deux pathologies principales sont rapportées : des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques et des acidoses tubulaires. Sur les biopsies rénales de patients atteints d'AMM, la présence d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec infiltration par des cellules mononucléées, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire a été décrite. La pathogenèse précise n'est pas encore clairement établie, mais des études récentes suggèrent que le dysfonctionnement mitochondrial tubulaire proximal et l'augmentation du taux sérique d'acide méthylmalonique sont des mécanismes pathogènes clés dans les maladies rénales associées à l'AMM.

En ce qui concerne l'AP, quelques cas d'insuffisance rénale ont été signalés.

La prise en charge médicale standard et le suivi de l'IRC respectent les principes thérapeutiques généraux établis chez les patients sans erreur innée du métabolisme, y compris le contrôle de la pression artérielle, des électrolytes, du bilan phosphocalcique et de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'anémie. L'expérience des mesures de néphroprotection dans la population pédiatrique n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

4.5.3. Complications hépatique et pancréatique

Les pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques sont des complications possibles à long terme de l'AP et de l'AMM. Elles peuvent survenir indépendamment des décompensations métaboliques et du contrôle métabolique. La pathogénie n'est pas connue. La présentation clinique de la pancréatite est similaire à celle des individus sans AP/AMM, mais peut ressembler à une décompensation métabolique.

Des signes biologiques et radiographiques comparables à ceux observés chez tous les patients atteints de pancréatite ont été signalés : élévation de la glycémie, de la lipase et de l'amylase (qui peuvent être normales au début), et hypocalcémie. Des cas d'acidose et de cétonurie ont également été signalés, mais pas d'hyperammoniémie. L'amylase et la lipase peuvent être élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le dosage annuel de la lipase et de l'amylase est recommandé (surtout en cas d'IRC) et chaque fois que l'on soupçonne une pancréatite. En cas de suspicion de pancréatite, un IRM/une cholangio-

pancréatographie par résonance magnétique (CPRM) ou un scanner abdominal devrait être réalisé, comme chez les patients ne présentant pas de maladie métabolique.

Un suivi régulier de l'hépatopathie est recommandé chez les patients atteints d'AP/d'AMM, y compris le dosage de l'alpha-foeto-protéine (une fois/an) dont l'augmentation serait une circonstance favorisant de tumeurs hépatiques chez ces patients. Devant la mise en évidence d'une augmentation de l'alpha-foeto-protéine, il est préconisé une imagerie hépatique dont le type et la fréquence du suivi sont à discuter au cas par cas en prenant en compte la difficulté de réalisation pratique d'une IRM hépatique chez les enfants (nécessité éventuelle d'une anesthésie générale).

De très rares cas de cancer du foie et de cirrhose ont été rapportés. Malgré l'association de risque de cancers avec des mutations dans les gènes codant les enzymes du cycle de Krebs, il n'y a que deux cas de cancer décrits dans la littérature chez des patients atteints d'AMM, survenus 2 ans après une transplantation rénale et 3 ans après une thérapie à l'hormone de croissance.

Ce risque hépatique a participé au choix de privilégier la greffe hépatique lors des discussions de greffe (voir chapitre Greffe).

4.5.4. Complications digestives

Les vomissements sont des problèmes fréquents dans le cas des AP/AMM. Ils peuvent contribuer à l'instabilité métabolique et devraient être anticipés et traités. Ils peuvent aussi aggraver une anorexie, fréquente dans ces pathologies. Les vomissements peuvent être un symptôme de décompensation. Les antiémétiques centraux tels que l'ondansétron ou la chlorpromazine peuvent être utilisés avec précaution. Les médicaments prokinétiques peuvent contribuer à allonger l'intervalle QTc.

4.5.5. Complications cardiologiques

La cardiomyopathie et l'allongement de l'intervalle QTc sont des complications potentielles mortelles et assez fréquentes de l'AP. Quelques rares cas ont été décrits dans l'AMM.

Plusieurs cas d'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie ont été signalés chez des patients avec AMM et AP, auparavant indemnes d'atteinte cardiaque. L'âge moyen de présentation de la cardiomyopathie était de 7 ans. L'étiologie de l'intervalle QTc allongé n'est pas bien comprise mais des cas de mort subite ont été décrits dans cette population de patients. Un suivi cardiaque annuel est recommandé avec ECG et échocardiographie. En cas d'allongement de l'espace QTc sur l'ECG, il peut être utile de compléter par des Holters ECG afin de vérifier l'absence d'arythmies. Il est judicieux, en cas de QTc allongé de donner des conseils sur l'éviction de médicaments pouvant allonger le QT. En cas de cardiomyopathie avérée, les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque peuvent être proposés. Il n'y a pas de traitement spécifique pour l'allongement du QT. Il a été démontré que la transplantation hépatique chez des patients atteints d'AP pouvait améliorer la cardiomyopathie chez quelques patients.

Dans l'AP, le suivi cardiaque doit donc être régulier (annuel) ; l'apparition d'une insuffisance cardiaque est le plus souvent insidieuse et les patients restent le plus souvent asymptomatiques (patients de base fréquemment fatigables avec une limitation des efforts).

Dans l'AMM, l'atteinte cardiaque étant beaucoup plus exceptionnelle, ce suivi n'était jusqu'alors pas recommandé. Toutefois, devant la description de quelques cas de cardiomyopathie à des âges plus tardifs, il paraît raisonnable de réaliser cette surveillance chez les patients adolescents et adultes.

4.5.6. Complications de croissance

Les patients atteints d'AP/AMM traités par régime hypoprotidique strict peuvent avoir un retentissement sur leur croissance staturale. Une surveillance régulière de la croissance à chaque visite est toujours nécessaire. Le retentissement sur la croissance peut être majoré par des complications, notamment l'insuffisance rénale dans les AMM. Un retard pubertaire est également fréquent. Les investigations biologiques retrouvent très fréquemment des taux bas d'IGF1 chez ces enfants. Chez plusieurs patients, il a également été observé des déficits de sécrétion en hormone de croissance.

Certains enfants ont pu bénéficier d'un traitement par hormone de croissance recombinante humaine qui a pu améliorer leur vitesse de croissance. Cependant, la rareté des cas ne permet pas de disposer de suffisamment d'études pour affirmer le bénéfice sur la taille adulte. L'évaluation de l'indication de ces traitements reste donc individuelle.

4.5.7. Complications osseuses : ostéopénie et risque d'ostéoporose

Les patients atteints d'AP et d'AMM sont à risque de moins bonne minéralisation osseuse. Ceci est observé dans toutes les maladies traitées par régime hypoprotidique strict mais ce risque est probablement accru par l'acidose chronique, par l'insuffisance d'activité physique et parfois par des carences en minéraux. Le risque d'ostéopénie importante se majore encore en présence d'un dysfonctionnement rénal dans le cas d'AMM. Une attention particulière doit être apportée au risque de carence d'apports calciques chez ces patients qui consomment parfois très peu de produits lactés. Une supplémentation en calcium peut être nécessaire. Une carence en vitamine D est également fréquente et nécessite également une supplémentation. Le bilan phosphocalcique ainsi que le dosage de Vitamine D sont réalisés régulièrement.

L'évaluation de la surveillance de la densité osseuse par ostéodensitométrie est individuelle.

4.5.8. Complications cutanées

Une restriction excessive en protéines naturelles (erreur de régime, régimes d'urgence itératifs, etc) peut entraîner un mauvais gain de poids, une mauvaise croissance et une mauvaise cicatrisation des plaies. Plusieurs cas de patients atteints d'AP et/ou d'AMM ont été rapportés avec des complications cutanées semblables à celles de l'acrodermatite entéropathique, qui étaient associées aux faibles taux d'isoleucine. Par conséquent, il est nécessaire de maintenir des taux appropriés d'isoleucine dans l'alimentation. Une carence en oligoéléments (en particulier en Zinc) doit également être recherchée et traitée. Ces complications cutanées sont des complications iatrogènes qui disparaissent totalement lorsque les carences d'apport sont prévenues.

4.5.9. Complications hématologiques et immunologiques

Ces complications sont fréquentes chez les patients atteints d'AP et d'AMM en période de décompensation sévère. Lors de la présentation initiale ou lors d'une décompensation métabolique, une anémie, une leucopénie, ou une pancytopénie sont fréquentes. Une thrombocytopénie isolée peut aussi survenir au cours d'une décompensation métabolique. Cette atteinte hématologique liée à une sidération médullaire rentre dans l'ordre à distance de l'épisode aiguë avec le traitement métabolique adapté.

Plusieurs études font état d'infections par de nombreux types de pathogènes et de décès par septicémie. Une attention spécifique doit donc être apportée à ce risque de surinfection lors des décompensations sévères.

Il y a très peu d'expérience avec le facteur de croissance de la lignée blanche (G-CSF) et/ou les immunoglobulines intraveineuses dans cette population de patients ; l'indication pour le traitement avec le G-CSF n'est donc pas claire. Cependant, le plus souvent, ces anomalies se corrigent rapidement avec le traitement métabolique adapté.

Malgré une crainte de dysfonctionnement immunologique, les patients présentant des erreurs innées de métabolisme ne sont pas davantage à risque de décompensation métabolique à la suite des vaccinations. Toutes les vaccinations infantiles doivent être réalisées. En plus des onze vaccins obligatoires en France, le vaccin contre la grippe devrait également être effectué chaque année chez le patient lui-même mais aussi, pour les jeunes enfants, chez les membres de son entourage proche. Par ailleurs, il est également recommandé de faire le vaccin contre le Rotavirus.

5. Prise en charge de situations particulières

5.1. La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales

Le centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme doit informer les familles de leurs droits et les orienter vers les structures d'aides appropriées.

5.1.1. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints d'AP et d'AMM est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans «*l'école ou l'établissement du second degré de son quartier*», qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent le plus souvent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD).

Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

5.1.2. Vie sociale durant l'enfance

L'enfant atteint d'AP ou d'AMM devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). En pratique, l'accès aux vacances est rendu difficile par la gestion du régime complexe et les risques de décompensation. Les enfants atteints d'AP ou d'AMM sont le plus souvent dans l'impossibilité de bénéficier de vacances sans l'accompagnement des parents.

5.1.3. Vie professionnelle

Les patients atteints d'AP et d'AMM avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

5.1.4. Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients atteints d'AP et d'AMM bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

5.1.5. Accompagnement psychologique

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique et de son retentissement sur le développement neurologique et mental de l'enfant, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par un psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

Certains patients souffrent de troubles comportementaux importants, liés à la toxicité neurologique de la maladie, et une prise en charge psychiatrique est alors nécessaire.

5.1.6. Rôle des associations de patients

Les coordonnées d'associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

5.2. Les voyages

Les patients atteints d'une AP et d'AMM peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions. La 1^{ère} précaution est de choisir un lieu de vacances disposant d'un accès rapide à des structures permettant de prendre en charge des patients atteints d'AP et d'AMM. La programmation d'un voyage est donc à discuter avec le médecin spécialiste qui suit le patient.

Une consultation peu de temps avant le départ est souhaitable afin de s'assurer du bon équilibre métabolique et que le risque de décompensation métabolique lors du voyage sera

faible. Un bilan biologique sera donc effectué dont les résultats devront être connus avant le départ. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- le patient dispose d'un certificat, écrit et à jour, de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe métabolique prenant habituellement en charge le patient, comportant le régime de croisière, le régime d'urgence et les premières mesures à instaurer en cas de décompensation métabolique (arrêt des protéines et apport calorique adéquat),
- les parents emporteront ce protocole (avec une version en anglais le cas échéant) dans le carnet de santé ainsi que tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, produits glucido-lipidiques et hypoprotidiques, matériel pour la nutrition entérale, bouton de gastrostomie, bandelettes urinaires pour la recherche d'une cétonurie)
- la pharmacie doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour (il faut prévoir de 30 à 50% de plus en fonction de la destination)
- l'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, voire pour l'administration de médicaments/la prise de produits spéciaux à bord de l'avion (à placer en bagage cabine)
- les parents disposent des coordonnées du centre hospitalier le plus proche de leur lieu de séjour pour débiter la prise en charge en urgence et des coordonnées du médecin métabolicien le plus proche, ce médecin pouvant être informé préalablement de la venue du patient dans la région
- les aliments locaux dont la teneur en protéines n'est pas connue ne doivent pas être consommés

Pour les voyages à l'étranger, les mesures sanitaires sont les mêmes que pour celles de personnes non atteintes d'AP et d'AMM, avec une vigilance particulière sur les risques de gastroentérite (fréquents dans certains pays) pouvant entraîner une décompensation. En terme d'organisation, il est conseillé de répartir les médicaments et produits spéciaux dans deux bagages afin d'anticiper la perte ou le vol.

En cas de gastro-entérite, il sera discuté d'un rapatriement dans une ville à « haut niveau de soin » par le premier vol et il sera conseillé de prendre un billet « open » pour l'enfant et un parent, ou aller à l'hôpital de proximité, selon la destination.

Pour les séjours supérieurs à 30 jours, le patient doit anticiper de plusieurs semaines son départ en vacances. Pour obtenir la délivrance des médicaments et produits spéciaux relatifs à la durée de son voyage, il doit obtenir l'accord préalable de l'assurance maladie.

Sur le plan administratif, le patient doit se munir de sa carte vitale pour un séjour en France. Lorsque des séjours à l'étranger sont envisagés, la carte européenne d'assurance maladie (CEAM) permet la prise en charge financière des soins si le séjour a lieu dans un état de l'espace économique européen ou en Suisse. Les patients doivent en faire la demande avant le séjour. Si le départ a lieu dans moins de 15 jours, la Caisse d'Assurance Maladie délivre un certificat provisoire de remplacement, valable trois mois. Il atteste des droits à l'assurance maladie et peut être utilisé dans les mêmes conditions que la CEAM.

Si le séjour a lieu hors de l'espace économique européen, les familles doivent conserver les prescriptions, les factures acquittées, les justificatifs de paiement relatifs aux frais médicaux qui ont été réglés dans ce pays. De retour en France, ces documents doivent être adressés à la Caisse d'assurance maladie accompagné du formulaire S3125 « Soins reçus à l'étranger ».

Le médecin conseil de la Caisse décidera du remboursement des soins au vu des justificatifs et du caractère d'urgence. Une assurance rapatriement peut être conseillée.

5.3. La transition enfant/adulte

La littérature qui traite spécifiquement des questions sociales et des besoins à long terme des patients adultes atteints d'AP et d'AMM est rare. Certains patients atteints d'AP et d'AMM qui parviennent à l'âge adulte ne sont pas en mesure de vivre de façon autonome et ont besoin d'un certain soutien sur le plan social. De l'enfance à l'âge adulte, des services et structures appropriés devraient être mis en place pour soutenir le développement psychosocial et les besoins éducatifs spéciaux. La transition d'un jeune patient, des services pédiatriques aux services destinés aux adultes devrait commencer au plus tôt pour préparer l'adolescent (et sa famille) au transfert de services, en encourageant l'autonomie et la confiance en soi. Les spécialistes adultes de la prise en charge des AP et AMM sont rares, ce qui impose parfois au patient des déplacements pour trouver un spécialiste ou alors de rester en pédiatrie. Des recommandations de bonnes pratiques émises par la filière G2M ont été publiées récemment.

5.4. La grossesse

Les questions relatives à la grossesse, à la contraception et à la vie sexuelle devraient déjà être abordées à l'adolescence. Aucune contre-indication (spécifique de la maladie) à l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez les patientes atteintes d'AP et d'AMM n'a été rapportée. Dans certains cas, des contraceptifs hormonaux peuvent être utilisés pour prévenir l'instabilité métabolique péri-menstruelle. Pour les patientes souffrant d'aménorrhée fonctionnelle, une thérapie de substitution hormonale ou des contraceptifs hormonaux devraient être proposés.

Des grossesses réussies ont été signalées dans des cas relativement modérés d'AMM (mut⁻ ou sensibles à la vitamine B₁₂) et d'AP. Ces patientes sont restées stables sur le plan métabolique tout au long de la grossesse avec la naissance d'enfants en bonne santé. Toutefois, il existe probablement une sous-déclaration des grossesses. D'après les quelques rapports de cas disponibles, l'acide méthylmalonique ne semble pas être tératogène, et cela est vraisemblablement le cas pour les autres métabolites qui s'accumulent dans l'AMM ou l'AP à l'état stable.

La grossesse doit être planifiée à l'avance et le contrôle métabolique doit être optimisé avant la conception. Un suivi dans une maternité niveau 3 est préconisé.

Pendant la grossesse, la demande/tolérance en protéines et les besoins en carnitine augmentent progressivement et le traitement doit être adapté en conséquence. La dose de carnitine doit être augmentée en fonction des taux de carnitine libre mesurés. En raison du risque de malnutrition protéino-énergétique et de carence en micronutriments, une évaluation nutritionnelle régulière pendant la grossesse est obligatoire. Les nausées matinales et les vomissements sévères (ou l'hyperemesis) doivent être pris au sérieux, car ils constituent un risque de décompensation métabolique et/ou de malnutrition protéino-énergétique, et le traitement (par exemple antiémétiques puissants) doit être instauré rapidement.

Le pronostic de la grossesse dépend également de la fonction rénale des patientes. En cas d'insuffisance rénale et chez les patientes transplantées, il existe un risque accru de

développer une HTA et/ou une pré-éclampsie. La pression artérielle, la fonction rénale et le sédiment urinaire doivent donc être surveillés de manière régulière.

Pendant le travail et l'accouchement, la demande énergétique est plus élevée et un apport énergétique supplémentaire devrait être fourni pour minimiser le risque de décompensation métabolique, en utilisant du glucose par voie intraveineuse. Le catabolisme post-partum constitue un risque de décompensation métabolique dû à un apport protéique intrinsèque massif lié à l'involution utérine. Le post-partum nécessite donc une surveillance rigoureuse pour intervenir rapidement si besoin. Un certificat avec protocole précis doit donc être établi avant l'accouchement et transmis à l'équipe d'obstétrique et d'anesthésie. Toutefois, aucun problème grave n'a été rapporté dans les cas recensés d'AP et d'AMM modérés. L'allaitement maternel augmente également les besoins énergétiques et un apport énergétique adéquat devrait être assuré.

5.5. Education Thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une prise en charge multidisciplinaire visant à améliorer la santé et la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches par le biais d'une meilleure connaissance et compréhension de : la maladie ; des traitements (bénéfiques, risques, effets secondaires) ; des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme).

Le patient et sa famille acquièrent des « compétences » pour mieux gérer la maladie au quotidien et mieux vivre avec elle. Ils deviennent acteurs en participant aux soins et en s'impliquant dans la prise en charge de la maladie (prise de décisions). Cela permet aux patients et à sa famille d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Le programme d'ETP, majoritairement développé dans les hôpitaux par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme, repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives proposées au patient et à sa famille afin de les aider à mieux vivre avec la maladie. Initialement à destination des parents, l'éducation thérapeutique va progressivement inclure l'enfant en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Elle visera à renforcer l'observance au moment de l'adolescence. Elle tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose) et comprend un accompagnement psycho-social.

5.6. Qualité de vie

Peu d'études abordent spécifiquement la qualité de vie et les déterminants de la qualité de vie des patients et/ou des parents avec une AMM/AP. Dans une étude menée chez 21 patients ayant une maladie d'intoxication, dont 10 avec une AMM/AP, il ressort que la qualité de vie des enfants et celle des parents est altérée par rapport à la population générale avec des scores plus bas dans les domaines « physiques » que « psychiques ». Les relations avec les pairs et les activités de loisirs sont les domaines les plus touchés dans la qualité de vie auto-rapportée par les enfants, possiblement du fait de la lourdeur du régime.

Une étude plus récente, sur un plus grand nombre de patients, retrouve des scores de qualité de vie (avec des échelles de qualité de vie génériques, non spécifiques aux maladies métaboliques à régime) sans différence significative par rapport à la population générale. Un questionnaire spécifique (MetabQoL 1.0) a été élaboré récemment qui permettra d'étudier la qualité de vie des patients atteints de maladies d'intoxication, dont les patients atteints d'AMM/AP.

La prise en compte de la qualité de vie des patients et des familles, et plus particulièrement des déterminants de leur qualité de vie des patients et des familles est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique.

5.7. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Les décès rapportés dans les AP/AMM peuvent survenir lors du diagnostic initial d'une forme sévère ou d'une décompensation métabolique grave (acidocétose, hyperammoniémie etc) ou dans les suites d'une complication aiguë ou chronique (cardiomyopathie, troubles du rythme, syndrome de Leigh, complication infectieuse sévère, insuffisance rénale terminale...). Il pourra être décidé un accompagnement du patient dans diverses situations (échec du traitement maximal, impossibilité de recourir à une dialyse ou à une greffe du fait de l'état du patient, séquelles neurologiques importantes, etc). Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui peuvent être nécessaires tout au long de la prise en charge du patient.

Avec les progrès de la prise en charge et des thérapeutiques, le décès survient plus tardivement, laissant place à de nouvelles complications (surdité neurosensorielle, neuropathie optique ...).

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, notamment en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leur enfant malade lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification simplifiée des aliments en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel

ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE	ALIMENTS SANS CONTROLE	PRODUITS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
<p>- teneur protidique pour 100 g d'aliments > 3,5 g - aliments propices au grignotage</p> <p>Produits laitiers¹ Laitages, fromages, boissons lactées</p> <p>Viandes, poissons, œufs</p> <p>Charcuteries à base de viandes, poissons, végétales</p> <p>Pain et produits de panification</p> <p>Blé et dérivés Farine, pâtes, couscous,...</p> <p>Légumes secs</p> <p>Fruits secs & oléagineux</p> <p>Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits</p>	<p>- teneur protidique pour 100 g d'aliments entre 0.5 à 3 g - aliments apportant les protéines naturelles</p> <p>Légumes² frais, en conserves et surgelés au naturel</p> <p>Féculents Pommes de terre, riz</p> <p>Fruits frais et cuits³ au sirop, en compotes</p> <p>Certaines matières grasses Crème fraîche</p>	<p>- teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques</p> <p>Certaines matières grasses Huiles, beurre, margarine</p> <p>Produits sucrés avec un taux de protéines < à 1% (sucre pur)</p> <p>Boissons sucrées</p> <p>Divers sel, épices, herbes, moutarde, ...</p>	<p>- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques</p> <p>Substituts de laitages Crèmes, boissons « lactées »</p> <p>Substitut de produits de panification Pain, biscottes, toasts, biscuits sucrés et salés</p> <p>Substituts céréaliers Pâtes, riz, couscous, semoule</p> <p>Préparations hypoprotidiques « maison »</p>

1 : en fonction de la tolérance protidique du patient et de son degré d'anorexie, certains laits, laitages et fromages peuvent être autorisés en quantités contrôlées

2 : en fonction de la tolérance protidique, les légumes les moins riches en protéines peuvent être consommés sans contrôle

3 : en fonction de la tolérance protidique, ces aliments sont à consommation libre

ANNEXE 2 : Ordonnance d'aliments hypoprotidiques

NOM ET PRENOM DU PATIENT:	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : **fois**

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES

PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités
246158	PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	245945	BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G		BT
248701	TOASTS SANAVI LNS 200G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	290103	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
246020	SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G		SC	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT
243492	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290105	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
245994	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	242911	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2X	SC	245993	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS(4X4) 130G		BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
249117	COUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	242725	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	245999	DALIA POUDDRE TARANIS LNS 400G		BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	290394	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4X	UN				

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : **fois**

ANNEXE 3 : Exemples de Régime d'urgence et de croisière

- **Exemple de régime d'urgence en NEDC chez un nouveau-né (poids = 3.2 kg) :**

Commencer par un mélange à 0.7 kcal/ml pour éviter les risques d'entéocolite puis atteindre 130 kcal/kg - 130 ml/kg- 2 mmol/kg de Na⁺ et 3 mmol/kg de K⁺:

PFD1[©] reconstitué à 12% soit 50 g poudre + 35 g polymère de glucose + 2 ml huile + 350 ml d'eau mesurée ;

Ce mélange couvre les besoins en vitamines, oligo-éléments et minéraux du nouveau-né ; pour augmenter l'apport énergétique il suffit d'ajouter de la dextrine maltose et éventuellement de l'huile.

- **Exemple de régime de croisière pour un nourrisson de 5 mois apportant 6 g de Protéine, 3 g d'Acides Aminés et 760 kcal**

45 g de Nidal 1[©] soit 4 g de protéines

25 g PFD1[©]

25 g polymère de glucose

375 ml d'eau pour un volume final de 440 ml

Réparti en 4 biberons de 110 ml

Nutrition entérale nocturne : 20 g de Nidal 1[©] soit 2 g de protéines

20 g de MMA/PA Anamix Infant[©]

15 g de polymère de glucose

200 ml d'eau pour un volume final de 240 ml

22h à 6 h : 30 ml/h

- **Exemple de régime de croisière à 15 g de protéines et 5 g d'acides aminés pour un enfant de 6 ans ayant une nutrition entérale ayant besoin de 1700 Kcal**

Petit déjeuner :

60 ml de lait entier apportant 2g de protéine

complété avec une boisson hypercalorique hypoprotidique * + sucre+ un peu de chocolat

1 verre de jus de fruits + mélange d'acides aminés

Déjeuner:

150g de pomme de terre cuisinée sous forme de frites, purée

ou 100g de riz apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement

1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines

1 compote ou 1 fruit

Goûter :

100 ml de lait aromatisé apportant 3 g de protéines

1 verre de jus de fruits + mélange complet de vitamines et minéraux

Dîner :

des légumes normalement assaisonnées crudités, soupe ou légumes cuits apportant 1 g de protéines

65g de riz ou 100g pomme de terre apportant 2 g de protéines

1 compote ou 1 fruit ou 2 biscuits hypoprotidiques*

NB : Les fruits, jus de fruits et compotes de cette ration apporte 1 g de protéine

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

Nutrition entérale : 70 ml/h de 22h à 6h

30 ml de lait entier + 15 ml huile + 55 g polymère de glucose + 270 ml d'eau à ajouter environ pour un volume final de 350 ml

- **Exemple de régime de croisière pour un homme de 28 ans forme tardive 2400 kcal 45 g de Protéine**

Petit déjeuner :

Café sucré

40 g de pain + beurre apportant 3 g de Prot

2 cp Phlexyvit

Déjeuner :

Crudité vinaigrette apportant 1 g de Prot

40 g de viande ou équivalent apportant 7 g de Prot

Féculents apportant 3 g de Prot

Légumes cuits apportant 3 g de Prot

1 laitage apportant 4 g Prot

1 fruit apportant 1 g de Prot

30 g de pain apportant 2.5 g de Prot

1 verre de boisson sucrée sans protéine

Collation :

Biscuits du commerce apportant 4 g de Prot

Dîner :

Crudité vinaigrette apportant 1 g de Prot

Féculents apportant 6 g de Prot

Légumes cuits apportant 2 g de Prot

1 laitage apportant 4 g Prot

1 verre de boisson sucrée sans protéine

30 g de pain apportant 2.5 g de Prot

1 fruit apportant 1 g de Prot

- **Exemple de régime de croisière adulte avec sonde 35 g de protéines 2300 kcal + 450 kcal apportées par la nutrition entérale nocturne**

Petit déjeuner :

125 ml de lait entier + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner ou 1 laitage apportant 4 g de P

2 biscuits hypoprotidiques ou 1 toast hypoprotidique + beurre ou confiture

1 verre de jus de fruits sans protéine

Déjeuner :

Crudité vinaigrette apportant 1 g de P

Féculeux apportant 5.5 g de P : 170 g de riz cuits ou 160 g de pâtes cuites ou 140 g de frites

Légumes cuits apportant 2 g de P

1 laitage apportant 4 g P

1 fruit apportant 1 g de P

1 verre de boisson sucrée sans protéine

1 tranche de pain hypoprotidique

Collation :

1 laitage apportant 4 g de P

Biscuits du commerce apportant 2 g de P

1 compote de poire

1 verre de boisson sucrée sans protéine

Dîner :

Crudité vinaigrette apportant 1 g de P

Féculeux apportant 5.5 g de P : 170 g de riz cuits ou 160 g de pâtes cuites ou 140 g de frites

Légumes cuits apportant 1 g de P

1 laitage apportant 4 g P

1 compote de fruits

1 verre de boisson sucrée sans protéine

1 tranche de pain hypoprotidique

Nutrition Entérale : 45 ml/h de 22h à 6h apportant 450 kcal

70 g de PFD1 + 20 g de maltodextridine + 30 gouttes de phosphoneuros + 300 ml d'eau

- **Exemple de régime d'urgence per os pour un enfant de 6 ans avec 2000 kcal**

Petit déjeuner :

100 ml de lait hypoprotidique + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner

2 toasts hypoprotidiques + beurre

Déjeuner :

1 assiette de féculents hypoprotidiques d'environ 200 g cuits + 20 g de beurre

1 compote de pomme

1 verre de boisson sucrée sans protéine

Goûter :

4 toast hypoprotidiques + beurre

1 compote de poire

1 verre de boisson sucrée sans protéine

Dîner :

1 assiette de féculents hypoprotidiques d'environ 200 g cuits + 20 g de beurre

1 compote de pomme

1 verre de boisson sucrée sans protéine

1 coupelle de fruits au sirop

Nutrition Entérale : 40 ml/h de 22h à 6h apportant 320 kcal

60 g de PFD1 + 280 ml d'eau

ANNEXE 4 : Exemple de certificat d'urgence

CERTIFICAT d'URGENCE

Aciduries organiques (Acidurie méthylmalonique, propionique)

Nom du patient : _____ **né le** _____

Les aciduries organiques exposent le patient à une intoxication endogène avec acido-cétose par la dégradation des acides organiques issus des protéines. C'est pourquoi ce patient est traité par un régime hypoprotidique strict et par de la carnitine.

Le traitement habituel est (fonction du patient):

- Un traitement par Carnitine (Lévocarnyl®) per os, à donner iv en cas de jeûne
- La limitation de la durée du jeûne la nuit, d'où une alimentation entérale continue la nuit chez les enfants.
- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille « Régime de Croisière ». Ce type de régime exclut totalement et définitivement de son alimentation tous les aliments riches en protéines: la viande, le poisson, les oeufs, les fromages, les farines et tous leurs dérivés (pain, biscuits, gâteaux). De nombreux autres aliments tels certains légumes sont interdits (maïs, soja, pois chiches, haricots secs, lentilles, pâtes). D'autres sont limités (pommes de terre et la plupart des autres fruits et légumes, riz, laitages) et doivent être pesés dans l'alimentation de l'enfant. Des compléments alimentaires adaptés à son âge seront apportés sous la forme de produits hypoprotidiques (pâtes, farines, biscuits etc...).
- Une antibiothérapie alternée pour éliminer la flore propiogène et un mélange d'acides aminés (sans les précurseurs des acides organiques) pour limiter les carences et vitamines et oligoéléments.

EN CAS DE DECOMPENSATION OU DE SITUATION A RISQUE DE DECOMPENSATION :

RISQUE DE COMA

PATIENTS PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

1/ Circonstance à risque de décompensation : maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme (la voie de dégradation des protéines produit anormalement de l'ammoniaque). Dans toutes ces situations, faire :

2/ En cas de circonstance à risque de décompensation, garder le patient systématiquement, mettre en place un traitement d'urgence aux urgences et quel que soit le taux d'NH₃ et les autres paramètres biologiques (ne pas attendre ces résultats par conséquent pour débiter ce traitement):

- PAS DE PROTEINE
- Apports caloriques sous forme de glucides et lipides, par voie iv ou entérale continue au choix de l'équipe locale qui reçoit le patient
 - o Pose d'une sonde gastrique pour une nutrition entérale glucido-lipidique hypercalorique d'urgence à débit continu 24h/24 (cf. feuille « Régime d'Urgence » ci-joint) si les parents ont apporté le contenu et la composition.
 - o En cas de vomissement et/ou de mauvaise tolérance digestive, ou en l'absence de régime d'urgence par sonde naso-gastrique (non apporté par les parents ou parce qu'il s'agit d'un grand enfant ou d'un adulte) ou par choix de l'équipe locale:
 - Perfusion de sérum glucosé (G10%) avec des électrolytes (par exemple Compensal15 G10) apportant au moins 4 mg/Kg/min de glucose et un volume hydrique à hauteur des apports hydriques pour l'âge majorés de

30%, càd au moins 2 L/m² avec apport ionique adapté (ex viser 100ml/kg/jour pour pds 10 - 15kg, 2.5 L/m²/24h pour pds>15kg)

- Perfusion en Y de lipide à 1,5g/Kg/j

- Médicaments

- L-Carnitine per os ou iv 100mg/Kg/j sans dépasser 12g/24h
- Benzoate de Sodium po ou iv seulement si NH₃>150 µmol/L (200mg/Kg/j, ne pas dépasser 12g/24h)
- Glycine po en cas d'AIV 100 à 150 mg/Kg/24h

3/ En urgence :

- Dans le sang : Bicarbonate sanguin, pH sanguin, NH₃, lactate ; et dans les urines : bandelette urinaire pour recherche de corps cétoniques (KETODIABUR, KETODIASTIX...), urée et créatinine (un rapport urée/créatinine urinaires >20 signe un catabolisme protidique): pour la décompensation métabolique
- Iono sang complet, calcémie, amylase, lipase, NFS car risques d'hypocalcémie, de pancréatite aigüe, de pancytopenie

4/ Signes cliniques de décompensation :

- troubles neurologiques (troubles de la vigilance, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...)
- ou digestifs (vomissements, diarrhée, anorexie, nausées ...)
- acido-cétose, hyperammonémie, pancytopenie
- Evolution vers un coma avec paralysie mitochondriale (acidose lactique, NH₃)
- contacter le métabolicien d'astreinte ou le service de réanimation pour discuter d'une dialyse/hémofiltration si :
 - présence d'un coma
 - ou si NH₃>200 µmol/L pour enfant > 8 ans ou NH₃>300 µmol/L chez nouveau-né/nourrisson,
 - ou acido-cétose sévère

Numéros et médecin référent :

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Une astreinte téléphonique par un médecin de métabolisme permet de répondre à toutes les questions d'urgence médicale dans la journée, par contre la nuit seulement aux situations d'extrême urgence et seulement par une équipe médicale.

Le service de réanimation est joignable en cas de trouble de la conscience et/ou hyperNH₃ sévère > 200 µmol/L car le patient sera alors hospitalisé en réanimation ou aux soins continus.

Les numéros d'astreinte téléphonique sont :....

Certificat remis le

Dr ...

ANNEXE 5 : Examens complémentaires au cours du suivi et fréquence

Bilans	Fréquence
<p>Bilan sanguin :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan métabolique : CAA plasmatique, AMM plasmatique, dosage carnitine libre, point redox (avant repas pour lactate, AGL), ammoniémie(s) - NFS, plaquettes, bilan hépatique complet (TP, TCA, ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine libre et totale, alphaFP) - Ionogramme sanguin complet - Bilan osseux : PTH, ostéocalcine, calcium, phosphore, 25 OH vitamine D - Bilans nutritionnel et vitaminique : albumine, préalbumine, fer sérique, ferritine, vitamine B12, folates érythrocytaires, IGF1, zinc, sélénium - Fonction rénale (MMA): uricémie, Cystatine C 	<p>Tous les 3 mois dans la première année de vie puis tous les 6 mois à 1 an</p> <p>Tous les 6 mois à 1 an</p> <p>Tous les 6 mois à 1 an</p>
<p>Bilan urinaire : recueil urinaire sur 24h : urée, créat urinaire, CAO urinaire (suivi AMM/AP), ionogramme urinaire, glycosurie, protéinurie, pH urinaire</p> <p>DFG mesurée : Clairance à l'iohexol ou à l'inuline</p>	<p>Tous les 3 mois dans la première année de vie puis tous les 6 mois à 1 an</p> <p>Tous les ans (pour AMM ; à discuter pour AP)</p>
<p>Examens complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echographie cardiaque et ECG (avec QTc) - Echographie abdominale - Ostéodensitométrie -examen ophtalmologique -audiogramme -âge osseux -évaluation du Quotient de Développement -IRM cérébrale spectro - EEG 	<p>Tous les ans (pour AP)</p> <p>Tous les ans /5 ans après 10 ans</p> <p>Tous les ans (après 10 ans) /1-2 ans (après 10 ans)</p> <p>En fonction de la croissance Aux âges clés</p> <p>Si symptômes, systématique en pré greffe</p> <p>En fonction de la clinique</p>

ANNEXE 6 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Anaïs Brassier, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Groupe de rédaction et de pilotage :

Dr Véronique BAUDOIN, néphropédiatre, CHU Robert Debré, AP-HP

Pr Jean-François BENOIST, Biochimie métabolique, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Robert Debré, AP-HP

Dr Chrystèle BONNEMAINS, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre-les Nancy

Dr Aline CANO, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Brigitte CHABROL, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Christophe CHARDOT, chirurgie viscérale pédiatrique, Service de chirurgie viscérale et transplantation, Filière Filfoie, CHU Necker, APHP, Paris

Céline CUDEJKO, Chef de projet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Dr Dries DOBBELEARE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Jeanne de Flandres, CHU Lille

Mme Sandrine DUBOIS, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Alain FOUILHOUX, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, HCL GH Est, Hôpital Femme Mère-Enfant, Bron

Mr Laurent FRANCOIS, diététicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Robert Debré, AP-HP

Dr Pauline KRUG, néphropédiatre, Centre de référence de Néphrologie pédiatrique, Filière Orkid, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Florence LACAILLE, hépato-gastropédiatrie, Centre de référence des maladies hépatiques rares de l'enfant, Filière Filfoie, CHU Necker, APHP, Paris

Pr Pascale de LONLAY, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, AP-HP, Paris

Dr Karin MAZODIER, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital La Conception, Marseille

Pr Caroline OVAERT, cardiopédiatre, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Mme Isabelle SARUGGIA, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Hôpital Enfants, Marseille

Pr Manuel SCHIFF, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris

Dr Aude SERVAIS, néphrologue adulte, Service de néphrologie et de transplantation adulte, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Dr Guy TOUATI, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse

Groupe de lecture :

Dr Lénaïg ABILY DONVAL, CHP Brest - Keraudren

Dr Magali Barth, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Angers, Angers

Dr Arnaud del Bello, Hopital De Rangueil, CHU de Toulouse,

Pr Loic de Parscau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brest, Brest

Mme Sandrine DUBOIS, diététicienne, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, APHP, Paris

Pr François Feillet, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandoeuvre les Nancy

Mr Laurent FRANCOIS, diététicien, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Robert Debré, AP-HP

Dr Claire Francoz, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy

Mme Catherine Laguerre, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme Sud-Ouest, Hôpital des Enfants – CHU Toulouse

Dr Delphine Lamireau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme,
CHU Bordeaux Bordeaux

Pr François Maillot, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de
Tours, Tours

Mr Francis Marre, Association enfants du jardin

Dr Marie Cécile Nassogne, Service de neurologie pédiatrique, Clinique universitaire Saint Luc,
UCM, Bruxelles

Dr Florence Renaldo, service de Neuropédiatrie, centre hospitalier universitaire A.Trousseau,
Paris, France

ANNEXE 7 : Références

Acquaviva C, Benoist J-F, Pereira S, et al (2005) Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut(o) and mut- forms of methylmalonic acidemia: identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 25:167–76.

Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al (2019) Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 13;14(1):40.

Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al (2019). Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 25;14(1):84.

Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 9:130.

Brassier A, Boyer O, Valayannopoulos V, et al (2013) Renal transplantation in 4 patients with methylmalonic aciduria: A cell therapy for metabolic disease. *Mol Genet Metab* 110
Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al (2009) Long-term outcome in methylmalonic aciduria: A series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 97:172–178.

Cotrina ML, Ferreiras S, Schneider P (2020) High Prevalence of Self-Reported Autism Spectrum Disorder in the Propionic Acidemia Registry. *JIMD Rep* . 2019 Dec 10;51(1):70-75. doi: 10.1002/jmd2.12083. eCollection 2020 Jan.

Dejean de la Bâtie C, Barbier V, Roda C, et al (2018) Autism Spectrum Disorders in Propionic Acidemia Patients. *J Inherit Metab Dis* 2018 Jul;41(4):623-629. Doi : 10.1007/s10545-017-0070-2.

de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist J-F, et al (2009) Multiple OXPHOS Deficiency in the Liver, Kidney, Heart, and Skeletal Muscle of Patients With Methylmalonic Aciduria and Propionic Aciduria. *Pediatr Res* 66:91–95.

European review for medical and pharmacological sciences 2019; 23 : 397-401

Forny P, Schnellmann A-S, Buerer C, et al (2016) Molecular Genetic Characterization of 151 *Mut* -Type Methylmalonic Aciduria Patients and Identification of 41 Novel Mutations in *MUT*. *Hum Mutat* 37:745–754.

Fraser JL, Venditti CP (2016). Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 28(6):682-693.

Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, et al (2019) Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis*.

Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJM, et al (2019) Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. *J Inherit Metab Dis*.

Kimmoun A, Abboud G, Strazeck J, Merten M, Guéant JL, Feillet F (2008). Acute Decompensation of Isovaleric Acidemia Induced by Graves' Disease. *Intensive Care Med* (2008) 34:2315–2316

Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al (2015a). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 38:1041–1057.

Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al (2015b). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 38:1059–1074.

Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR, et al (2016) Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):98-104.

Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, et al (2007) Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant* 7:2782–7.

Niemi A-K, Kim IK, Krueger CE, et al (2015) Treatment of Methylmalonic Acidemia by Liver or Combined Liver-Kidney Transplantation. *J Pediatr* 166:1455–1461.e1.

Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al (2013) Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 8:148.

Raval DB, Merideth M, Sloan JL, et al (2015) Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: a case series and literature review. *J Inherit Metab Dis*;38(5):839-46.

Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, et al (2016) Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatr Transplant* 20:1081–1086.

Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, et al (2012) Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1):10-5.

Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al (2015) Early Liver Transplantation for Neonatal-Onset Methylmalonic Acidemia. *Pediatrics* 136:e252–e256.

ANNEXE 8 : Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme

Centres	Responsable médical	Etablissement	Ville	Tél
Centres de référence	Pr Brigitte CHABROL	CHU La Timone, Hôpital Enfants	Marseille	04 91 38 48 00
	Dr Nathalie GUFFON	Hospices Civils de Lyon	Bron	04 72 12 95 25
	Dr Dries DOBELAERE	CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres	Lille	03 20 44 41 49
	Pr Pascale DE LONLAY	Hôpital Necker, site enfants malades	Paris	01 40 03 20 00
	Dr Fanny MOCHEL	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	Paris	01 42 16 13 95
	Dr Manuel SCHIFF	Hôpital Robert Debré	Paris	01 40 03 57 07
	Dr Pierre BROUE	CHU de Toulouse, Hôpital des Enfants	Toulouse	05 34 55 85 66
	Pr François LABARTHE	CHRU de Tours, Hôpital Clocheville	Tours	02 47 47 47 27 ou 02 47 47 47 26
	Pr François FEILLET	CHRU de Nancy, Hôpital d'Enfants, CHU Brabois	Vandoeuvre-les-Nancy	03 83 15 47 96
Centres de compétence	Dr Magalie BARTH	CHU d'Angers	Angers	02 41 35 38 84
	Dr Gilles MORIN	CHU Amiens-Picardie, site sud	Salouël	03 22 66 85 95
	Dr Cécilia ALTUZARRA	CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjot	Besançon	03 81 21 81 35
	Dr Delphine LAMIREAU	CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin	Bordeaux	05 57 82 28 28
	Pr Loïc DE PARSCAU	CHRU de Brest, Hôpital Morvan	Brest	02 98 22 33 33
	Dr Alina ARION	CHU Caen Normandie, Hôpital Côte de Nacre	Caen	02 31 27 25 94
	Pr Frédéric HUET	CHU Dijon Bourgogne, Hôpital d'Enfants	Dijon	03 80 29 38 35
	Dr Gérard BESSON	CHU Grenoble Alpes, site nord	La Tronche	04 76 76 76 32 ou 04 76 76 58 71
	Dr Caroline MOREAU	CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro	Lille	03 20 44 67 52
	Dr Cécile LAROCHE	CHU de Limoges, Hôpital Mère Enfant	Limoges	05 55 05 66 66
	Pr Christophe LANCON	Hôpital de la Conception	Marseille	04 91 43 55 52 ou 04 91 43 55 56
	Dr Agathe ROUBERTIE	CHU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac	Montpellier	04 67 33 01 82
	Dr Alice KUSTER	CHU de Nantes, Hôpital Mère Enfant	Nantes	02 40 08 34 83
	Dr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER	CHU de Poitiers	Poitiers	05 49 44 39 20
	Dr Nathalie BEDNAREK	CHU de Reims	Reims	03 26 78 36 03
	Dr Léa DAMAJ	CHU de Rennes, Hôpital Sud	Rennes	02 99 26 67 44
	Dr Stéphanie TORRE	CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicole	Rouen	02 32 88 82 58
	Dr Claire GAY	CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord	Saint-Priest-en-Jarez	04 77 82 80 38
Pr Mathieu ANHEIM	CHU de Strasbourg, Hôpital de Haute-pierre	Strasbourg	03 88 12 85 85	
Dr Marie-Thérèse ABI WARDE	CHU de Strasbourg, Hôpital de Haute-pierre	Strasbourg	03 88 12 73 17	

ANNEXE 9 : Associations de patients

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44

1. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, Lopez Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European review for medical and pharmacological sciences* 2019; 23 : 397-401.

ADRÉNO- LEUCODYSTROPHIE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : septembre 2021



Table des matières

Liste des abréviations	5
1 Synthèse à destination du médecin traitant	7
▶ Quels sont les symptômes de l'ALD ?.....	7
▶ Prise en charge diagnostique : quand suspecter une ALD ?.....	7
▶ Prise en charge diagnostique : confirmation du diagnostic	7
▶ Prise en charge thérapeutique et suivi.....	8
▶ Conclusion	8
▶ Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient.....	8
▶ Les "contacts utiles"	8
2 Introduction.....	9
▶ L'adrénoleucodystrophie : maladie génétique héréditaire.....	9
▶ Prévalence de l'ALD.....	9
▶ Formes cliniques du spectre phénotypique de l'adrénoleucodystrophie	9
▶ Traitements	10
▶ Particularités liées à l'ALD	10
3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
4 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique	12
4.1 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
4.1.1 Épidémiologie	12
4.1.2 Classification et phénotypes.....	12
4.1.3 Signes cliniques, examen physique.....	14
▶ ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD) et de l'adolescent (Ado-CALD).....	14
▶ ALD cérébrale de l'adulte (A-CALD).....	15
▶ ALD cérébrale arrêtée ou chronique.....	16
▶ Atteinte médullaire et du nerf périphérique, adrénomyélongueuropathie (AMN).....	17
▶ Atteinte cognitive et psychiatrique	17
▶ Insuffisance surrénalienne	18
▶ Insuffisance testiculaire.....	18
4.2 Examens paracliniques et confirmation du diagnostic	18
4.2.1. IRM cérébrale	18
▶ Aspect IRM chez l'enfant (C-CALD).....	18
▶ Aspect IRM chez l'adulte (AMN et A-CALD)	19
4.2.2 Electrophysiologie.....	20
4.2.3 Bilan hormonal.....	21
▶ Bilan surrénalien.....	21
▶ Bilan des fonctions testiculaires.....	21
4.2.4 Diagnostic biochimique	21
▶ Dosage des acides gras à très longues chaînes	21
▶ Dosage de C26 :0-Lysophosphatidyl-CoA.....	22
4.2.5 Diagnostic moléculaire	22
▶ Études fonctionnelles sur cellules	23
▶ Enquête familiale	23
▶ Diagnostic prénatal	23
4.2.6 Dépistage néonatal	24
4.3 Diagnostics différentiels selon le type de présentation.....	24
▶ Insuffisance surrénalienne basse	24
▶ Forme cérébrale d'ALD.....	24

▶ AMN	25
4.4 Physiopathologie	25
4.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic.....	26
4.6 Annonce du diagnostic information du patient, conseil génétique.....	28
▶ Annonce du diagnostic	28
▶ Conseil génétique.....	29
▶ Diagnostic présymptomatique	29
▶ Mode de transmission.....	30
▶ Probabilités évolutives du spectre clinique de l'ALD.....	30
▶ Diagnostic prénatal	31
5 Prise en charge thérapeutique	31
5.1 Objectifs	31
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	32
5.3 Prise en charge thérapeutique et suivis clinique et pharmacologique	33
5.3.1 Traitement symptomatique.....	33
5.3.1.1 Chez l'enfant.....	33
▶ Douleur	34
▶ Spasticité	34
▶ Troubles de l'oralité et troubles de déglutition	35
▶ Convulsions	35
▶ Évaluation du polyhandicap et de son évolutivité	36
▶ Accompagnement du patient et de la famille en situation de fin de vie	38
5.3.1.2 Chez l'adulte	39
▶ Spasticité	39
▶ Douleurs neuropathiques.....	40
▶ Troubles vésico-sphinctériens	40
5.3.2 Prise en charge endocrinienne	40
▶ Insuffisance surrénalienne	40
▶ Insuffisance testiculaire.....	42
5.3.3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques	42
5.3.3.1 Rationnel	42
5.3.3.2 Indications.....	43
5.3.3.3. Complications et limites	44
5.3.3.4 Suivi post-greffe	45
▶ Résultats long terme (CALD)	45
▶ Effet de la greffe sur l'AMN et l'insuffisance surrénalienne.....	47
5.3.4 Autres thérapeutiques.....	47
▶ Thérapie génique.....	47
▶ Huile de Lorenzo.....	48
5.4 Éducation thérapeutique	48
5.5 Transition enfant adulte	49
5.6 Recours aux associations de patients	49
6 Suivi.....	50
7 Prise en charge médico-sociale.....	51
7.1 Accès aux soins et aux droits.....	51
▶ Une Affection Longue Durée	51
▶ Le maintien à domicile	51
▶ Les soins de rééducation	52
▶ Le congé de proche aidant	52
▶ La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)	52

▶ La Carte Mobilité Inclusion (CMI).....	53
7.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants	53
▶ Le congé pour enfant malade.....	53
▶ Le congé de présence parentale	53
▶ L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)	53
▶ Les soins de rééducation pédiatriques.....	54
▶ Les Instituts Médico-Éducatifs (IME) ou les Instituts d'Éducation motrice (IEM)	54
▶ La scolarité adaptée	54
7.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants	55
▶ Dispositifs dans les études supérieures	55
▶ Le Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires (CROUS).....	55
7.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes.....	55
▶ L'Allocation d'Adulte Handicapé (AAH).....	55
▶ La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH).....	55
▶ La Pension d'invalidité.....	56
▶ L'Allocation Personnalisée d'Autonomie à domicile ou en établissement (APA)	56
▶ Les services d'aide et d'accompagnement.....	56
▶ Les Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS).....	56
▶ Orientation et insertion professionnelles adaptées.....	57
▶ L'accompagnement pour le maintien dans l'emploi	57
7.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires.....	57
7.6 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte d'ALD	58
▶ Recommandations pour le certificat médical du dossier MDPH.....	58
▶ Recommandations pour le formulaire administratif de demande à la MDPH/MDA	58
7.7 Contacts et autres informations utiles.....	58
Annexe 1 Liste des participants	60
Annexe 2 Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	62
Annexe 3 Exemples d'imagerie de garçons avec CALD (C-CALD)	66
Annexe 4 Exemples d'imagerie d'hommes avec CALD (A-CALD)	67
Annexe 5 Algorithme du diagnostic d'ALD chez les garçons/hommes et les femmes symptomatiques.....	68
Annexe 6 Algorithme décisionnel pour la prise en charge endocrinienne des enfants ALD.....	69
Annexe 7 Score radiologique de Loes.....	70
Annexe 8 Score NFS (Neurologic Function Scale).....	71
Annexe 9 Cartographie des principales consultations de génétiques françaises.....	72
Références.....	73

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ABM	Agence de la Biomédecine
A-CALD	Adult Cerebral Adrenoleukodystrophy
aCALD	Arrested CALD
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
Ado-CALD	Adolescent Cerebral Adrenoleukodystrophy
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AGTLC	Acide Gras à Très Longues Chaines
AJPH	Allocation Journalière de Proche Aidant
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Adrénoleucodystrophie
ALDP	ALD Protein
ALD-ISRN	Adrénoleucodystrophie limitée à une Insuffisance Surrénale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMN	Adrénomyélongueuropathie
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CALD	Cerebral Adrenoleukodystrophy
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
C-CALD	Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy
CCAS	Centre Communal d'Actions Sociales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico-Psychologique
CPAM	Caisse Primaire de l'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DMO	Densité Minérale Osseuse
DPN	Diagnostic Prénatal
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ERG	Electrorétinogramme
ERRSPP	Equipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GVHD	Graft Versus Host Disease
HAS	Haute Autorité de Santé

HLA	Human Leukocyte Antigen
IEM	Instituts d'Education Motrice
IME	Instituts Médico-Educatifs
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LS	Loes Score
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFDs	Major Functional Disabilities
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFS	Neurologic Function Scale
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SAAD	Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SAMETH	Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés
SAMSAH	Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Services d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SPASAD	Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile
SSIAD	Services de Soins Infirmiers à Domicile
TDAH	Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire
VSI	Variant de Signification Inconnue

1 Synthèse à destination du médecin traitant

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), causée par des mutations du gène *ABCD1*, est une maladie neurodégénérative associant une atteinte neurologique et surrénalienne. Le marqueur biochimique de la maladie est l'augmentation des AGTLC dans le plasma. Même si l'ALD est une maladie rare (incidence 1/17 000 naissances), c'est la plus fréquente des leucodystrophies génétiques chez les individus de sexe masculin, tous âges confondus.

► Quels sont les symptômes de l'ALD ?

L'ALD a une pénétrance incomplète et une expressivité variable.

Les patients de sexe masculin peuvent développer 3 tableaux cliniques, isolés ou associés :

- **Adrénomyéloneuropathie (AMN)**, une myéloneuropathie lentement progressive qui débute entre 20 et 40 ans, avec une pénétrance complète au-delà de 60 ans ;
- **ALD cérébrale (CALD)**, une leucodystrophie inflammatoire rapidement évolutive qui peut survenir de l'enfance (dès 2 ans ½-3 ans) à l'âge adulte ;
- **Insuffisance surrénalienne basse**, qui débute souvent dans l'enfance mais peut survenir à tous les âges.

Les femmes hétérozygotes sont principalement à risque d'AMN, avec des premiers symptômes classiquement entre 40 et 60 ans et une pénétrance incomplète. L'ALD cérébrale et l'insuffisance surrénalienne sont exceptionnelles chez la femme (<1 %).

La CALD est la manifestation la plus grave de l'ALD. Il s'agit d'une leucodystrophie le plus souvent dévastatrice. Classiquement, elle est caractérisée par un début insidieux, suivi d'une dégradation neurologique rapide pouvant conduire à un état grabataire en quelques mois et à un décès prématuré. **La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** – allogreffe à partir d'un donneur ou autogreffe de cellules génétiquement modifiées –, si elle est réalisée suffisamment tôt, permet d'arrêter le processus démyélinisant de la CALD. Lorsque la maladie est trop avancée pour proposer une greffe, le patient doit bénéficier d'une **prise en charge symptomatique et de soins palliatifs**.

► Prise en charge diagnostique : quand suspecter une ALD ?

- **Symptômes cliniques de CALD**, de début insidieux chez un patient auparavant sans symptôme : trouble attentionnel, difficultés scolaires, cognitives ou comportementales, troubles auditifs ou visuels, troubles psychiatriques, de la marche ou de la coordination ;
- **Signes radiologiques de CALD (IRM)** : anomalies de la substance blanche confluentes, bilatérales et symétriques, rehaussées après injection de gadolinium ;
- **Symptômes cliniques d'AMN** : myélopathie chronique (trouble de la marche, de l'équilibre, paraparésie spastique, troubles sphinctériens), neuropathie périphérique ;
- **Insuffisance surrénalienne** : l'ALD est la première cause d'insuffisance surrénalienne basse chez le jeune garçon ;
- **Patients dont un apparenté a reçu un diagnostic d'ALD.**

► Prise en charge diagnostique : confirmation du diagnostic

Devant toute suspicion d'ALD, il est important de rechercher des arguments venant étayer l'hypothèse diagnostique :

- Antécédents familiaux de paraparésie spastique ou de maladie neurodégénérative, avec un mode de transmission lié à l'X, antécédent familial d'ALD ;
- Épisodes évocateurs d'insuffisance surrénalienne ;
- Signes à l'IRM cérébrale évoquant une CALD.

Il est alors essentiel d'adresser rapidement le patient à un spécialiste de l'ALD, qui va confirmer le diagnostic.

- **Par un dosage des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans le plasma ;**
- **Par un test génétique (recherche de variant pathogène du gène ABCD1).**

► Prise en charge thérapeutique et suivi

La prise en charge est **pluridisciplinaire** et doit se faire **en collaboration avec un centre de référence (CRMR) ou de compétence (CCMR) expert**. Un bilan neurologique et endocrinien initial complet permet d'évaluer les options thérapeutiques, en particulier l'indication d'une greffe de CSH en cas de CALD. Elle implique neuropédiatre, neurologue, endocrinologue, généticien, hématologue (si indication d'une greffe de CSH) et, si besoin, d'autres spécialistes impliqués dans la prise en charge du handicap (médecin de réadaptation, urologue, ...).

Ils vont pouvoir proposer :

- Une greffe de CSH en cas de forme débutante de CALD ;
- Un traitement médicamenteux des symptômes neurologiques (spasticité, douleurs, troubles vésico-sphinctériens) ;
- Une rééducation par kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie et/ou orthophonie ;
- Une prise en charge des complications (nutritionnelles, respiratoires, orthopédiques, urinaires) ;
- Une supplémentation hormonale en cas d'insuffisance surrénalienne ;
- Un conseil génétique pour le patient et ses apparentés ;
- Une prise en charge en soins palliatifs le cas échéants (maladie évoluée) ;
- Un soutien psychologique et social.

► Conclusion

L'ALD est une maladie rare, évolutive, souvent diagnostiquée tardivement. Aucun marqueur génétique ou biochimique ne permet de prédire l'évolution de la maladie, même au sein d'une même famille. La prise en charge est multidisciplinaire. Une enquête familiale rigoureuse est essentielle, de même qu'un suivi préventif au long cours des individus pré-symptomatiques, à la recherche d'une atteinte cérébrale (IRM répétées) et d'une insuffisance surrénalienne.

► Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient

- Vérifier ou réaliser les démarches administratives nécessaires (100 %, certificat MDPH) ;
- Encourager l'observance au suivi multidisciplinaire, le dépistage et le suivi des complications (CALD, insuffisance surrénalienne) ;
- Prévenir et accompagner les situations de handicap, participer à la prise en charge psychologique ;
- Participer à la mise en place et coordonner les soins à domicile (rééducation, soins infirmiers) ;
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient ;
- Contacter le CRMR en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge ;
- Veiller à l'information des apparentés (intérêt du suivi présymptomatique) ;
- Veiller aux précautions médicamenteuses.

► Les "contacts utiles"

Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>)

Association ELA : <https://ela-asso.com/>

Association maladies rares EURORDIS <https://www.eurordis.org/fr/a-propos-d-eurordis>

Filière maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>)

2 Introduction

► L'adrénoleucodystrophie : maladie génétique héréditaire

L'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X (ALD ou X-ALD, OMIM # 300100) est une maladie métabolique d'origine génétique causée par des mutations sur le gène *ABCD1*, lequel est localisé sur le chromosome X. Cette maladie associe une démyélinisation du système nerveux central et périphérique et une insuffisance surrénalienne. Elle est le résultat d'une accumulation des acides gras à très longues chaînes dans tous les tissus mais en particulier dans le cerveau, la moelle épinière, les glandes surrénaliennes et les cellules de Leydig testiculaires.

► Prévalence de l'ALD

L'ALD est la leucodystrophie démyélinisante héréditaire la plus fréquente avec une incidence de 1/17 000 nouveau-nés.

► Formes cliniques du spectre phénotypique de l'adrénoleucodystrophie

Des études rétrospectives de l'histoire naturelle de la maladie ont pu déterminer que les variants pathogènes du gène *ABCD1* donnent lieu à un large spectre de maladies. L'ALD est caractérisée par une pénétrance incomplète et une expressivité variable des différents phénotypes de la maladie.

- **La forme cérébrale de la maladie (CALD)** est la manifestation la plus grave, caractérisée par une démyélinisation cérébrale (leucodystrophie) inflammatoire dévastatrice, responsable d'une dégradation motrice et cognitive souvent rapide pouvant conduire à un état grabataire en quelques mois et à un décès prématuré en l'absence de traitement. La CALD évolue en trois phases : (1) phase latente : apparition des lésions de démyélinisation sans signe clinique évident (ou avec des signes cliniques mineurs) ; (2) phase active : majoration des lésions qui deviennent inflammatoires et apparition des premiers signes cliniques francs moteurs, cognitifs ou comportementaux ; et (3) phase avancée : dégradation très rapide des fonctions motrices, cognitives et neurosensorielles. Les symptômes associés peuvent se manifester de manière progressive, séquentielle ou brutale. La CALD peut survenir à tous les âges, de l'enfance – C-CALD, childhood cerebral adrenoleukodystrophy, débutant le plus souvent entre 3 et 12 ans, touchant 35 à 40 % des garçons – à l'âge adulte – A-CALD, adult cerebral adrenoleukodystrophy, débutant le plus souvent entre 20 et 55 ans, dont la fréquence varie selon les études de 20 à 50 % sur 10 ans. Au total, la majorité des patients de sexe masculin sont à risque de développer une atteinte cérébrale. Les formes cérébrales sont exceptionnelles chez les femmes (<1 % des femmes).

- **L'adrénomyélongue neuropathie (AMN)**, se caractérise par une paraparésie spastique d'évolution lentement progressive avec trouble de la marche du fait de la spasticité et de l'ataxie propioceptive. Elle est associée à des troubles vésico-sphinctériens et possiblement une neuropathie périphérique. L'AMN affecte de manière différente les hommes (avec une pénétrance complète au-delà de 60 ans), et les femmes conductrices (environ 30-35 % des femmes présentent une AMN semblable aux hommes, 30-35 % des symptômes modérées et 30 % pas de symptôme ou des symptômes minimes). Classiquement, les premiers symptômes d'AMN apparaissent entre 20 et 40 ans chez les hommes et entre 40 et 60 ans chez les femmes.

- **L'atteinte surrénalienne** est quasi uniquement présente chez les hommes (< 1 % chez les femmes conductrices). Elle est caractérisée par la destruction plus ou moins progressive des glandes surrénales, ce qui peut compromettre la production des trois hormones corticostéroïdiennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels). Le premier signe visible d'une atteinte surrénalienne est la mélanodermie (« bronzage »). Des épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë sont souvent retrouvés à l'interrogatoire.

► Traitements

CALD (forme cérébrale) : Si elle est réalisée suffisamment tôt, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet d'arrêter le processus démyélinisant chez le garçon ou l'homme atteints. Dans les années à venir, l'autogreffe de CSH génétiquement corrigées devrait être une alternative disponible. Malheureusement, le plus souvent, au moment du diagnostic, il est trop tard pour proposer une greffe de CSH. Le patient doit alors bénéficier d'une prise en charge symptomatique et de soins palliatifs.

AMN : Il s'agit essentiellement de traitements symptomatiques consistant à la prise en charge de la spasticité (kinésithérapie, baclofène, toxine botulinique, etc.), des troubles vésico-sphinctériens et des douleurs neuropathiques.

Insuffisance surrénalienne : Le traitement consiste en une supplémentation hormonale par gluco ± minéralo-corticoïdes et un suivi endocrinologique régulier pour dépister l'insuffisance surrénalienne et adapter le traitement.

► Particularités liées à l'ALD

L'ALD est une maladie rare souvent mal diagnostiquée. Les symptômes développés par les patients ALD altèrent progressivement leur qualité de vie et peuvent mettre en jeu leur pronostic vital. La recherche systématique et au long cours d'une atteinte cérébrale débutante et d'une insuffisance surrénalienne est essentielle. Aucun marqueur génétique ou biochimique

ne permet de prédire l'évolution de la maladie ou le développement d'une atteinte cérébrale létale, même au sein d'une même famille. La greffe de CSH n'est efficace que si les lésions de démyélinisation sont minimales chez l'enfant ou modérées chez l'adulte, ce qui est très rarement le cas au moment du diagnostic du cas index dans une famille. Le suivi préventif des individus asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une enquête familiale rigoureuse, permet de détecter la survenue de lésions minimales et de proposer une greffe pour stopper le processus de démyélinisation. Ce suivi se fait par des IRM répétées tous les 6 à 12 mois selon l'âge du patient. Une évaluation et un suivi réguliers de la fonction surrénalienne sont également très importants pour instaurer puis adapter le traitement au long cours.

3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ALD. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une ALD. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

4 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique

4.1 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

4.1.1 Épidémiologie

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), causée par des mutations du gène *ABCD1*, est la maladie péroxysomale la plus fréquente. C'est également la leucodystrophie la plus fréquente chez les individus de sexe masculin (enfant et adulte confondus). Son mode de transmission est lié au chromosome X. Cette pathologie rare est sans doute mal diagnostiquée, ce qui rend difficile la détermination de sa fréquence réelle dans la population générale. Elle est retrouvée dans le monde entier et dans tous les groupes ethniques avec des fréquences similaires. Dans les années 1990, l'incidence estimée était de 0,5 à 1,6/100 000 garçons à la naissance (1/100 000 en France), probablement très sous-estimée du fait de la méconnaissance de formes peu symptomatiques ou des formes tardives de l'adulte. Actuellement, l'incidence estimée est d'environ 1/17 000 naissances (hommes et femmes) et 1/21 000 hommes aux États-Unis et des fréquences similaires sont retrouvées dans la plupart des pays. Il n'y a pas eu d'étude épidémiologique récente en France. L'avènement du dépistage néonatal dans certains pays en particulier les États-Unis montre que cette fréquence est sans doute encore très sous-estimée : par exemple 1/4 845 naissances sur une étude récente dans l'état du Minnesota, soit plus de cinq fois l'incidence rapportée jusqu'alors. Globalement, la prévalence de l'ALD est de 1 personne sur 20 000 à 50 000 dans le monde.

4.1.2 Classification et phénotypes

Le terme de X-ALD ou ALD représente le nom de la maladie, toutes formes confondues. Six phénotypes cliniques ont été décrits, avec la nomenclature suivante qui sera utilisée dans ce document : ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD), de l'adolescent (Ado-CALD), de l'adulte (A-CALD) adrénomyélongueuropathie (AMN, hommes et femmes adultes confondus), ALD limitée à une insuffisance surrénale (ALD-ISRN) et ALD présymptomatique (aucun symptôme neurologique ou endocrinien).

Table 1 : Spectre phénotypique des patients atteints d'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Forme	Fréquence	Age de survenue	Évolution	Traitement
C-CALD	Garçons : 35-40 %	4-10 ans, pic 6-7 ans	Rapidement progressive (85-90 %) Arrêt spontané (10-15 %)	Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
Ado-CALD	Garçons : 4-7 %	11-21 ans		Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
A-CALD	Hommes : 20 % à 50 % sur 10 ans Femmes < 1 %	> 18 ans		Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
AMN	Hommes : 100 % Femmes : 30-35 % formes sévères / 30-35 % formes modérées / 30 % sans symptôme ou minimes	> 21 ans	Lentement progressive	Symptomatique (spasticité, troubles urinaires, douleurs neuropathiques)
ALD-ISRN	Hommes > 80 % Femmes < 1 %	Anomalies biologiques possibles dès 4-6 semaines Incidence maximale entre 3 et 10 ans		Glucocorticoides +/- minéralocorticoides

L'absence de corrélation génotype-phénotype ou d'autres biomarqueurs (même au sein d'une même famille) n'a pas permis à ce jour d'identifier les patients à risque de développer une CALD.

4.1.3 Signes cliniques, examen physique

► ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD) et de l'adolescent (Ado-CALD)

Environ 35 % des garçons et 4-7 % des adolescents atteints d'ALD (porteurs d'une mutation du gène *ABCD1*) vont développer une forme cérébrale de la maladie, caractérisée par une démyélinisation cérébrale (leucodystrophie) inflammatoire dévastatrice, responsable d'une dégradation motrice et cognitive rapides conduisant à un état grabataire en quelques mois puis au décès. L'ALD cérébrale infantile (C-CALD) survient entre 2,5 et 10 ans, avec un pic d'apparition vers l'âge de 6-7 ans. Elle n'est pas rapportée avant l'âge de 2 ans-2 ans ½. Une méta-analyse incluant au total 1285 patients entre 1970 et 2019 a été publiée récemment. L'âge moyen global du diagnostic de C-CALD est estimé à 7,9 ans, l'âge médian à 7,0 ans. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont été diagnostiqués entre 3 et 12 ans. La forme de l'adolescent (Ado-CALD) survient entre 11 et 21 ans.

Les premiers signes sont insidieux, avec une altération des fonctions visuo-spatiales et visuo-motrices et/ou une altération de l'attention et du raisonnement. Il en résulte une baisse des performances scolaires (au pic de fréquence de la maladie de la maladie, cela correspond à l'entrée en CP), les symptômes conduisant souvent au diagnostic erroné de trouble déficitaire de l'attention (TDAH) – avec ou sans hyperactivité – qui peut retarder le diagnostic de CALD. La myélinisation se met en place normalement et il n'y a pas de retard psychomoteur dans l'ALD avant l'apparition des premiers symptômes conduisant à une régression.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, des déficits neurologiques plus manifestes deviennent apparents, incluant un comportement retiré ou hyperactif, une apraxie, une surdité verbale, une altération de l'acuité visuelle (amputation du champ visuel, difficultés visuo-spatiales), une hémiparésie ou une tétraparésie spastique, des convulsions (20 % des cas, révélant parfois la maladie), des troubles de déglutition. À ce stade, la progression est extrêmement rapide et dévastatrice, du fait du processus inflammatoire sévère de démyélinisation, conduisant en quelques mois à un état grabataire avec cécité, absence de communication, nécessité d'une alimentation entérale, problèmes respiratoires et orthopédiques sévères. Le décès survient le plus souvent dans les 2-5 ans suivant cette dégradation rapide. Cependant, du fait de la variabilité clinique et de l'optimisation de la prise

en charge des complications et du confort de l'enfant, la durée de vie est souvent plus prolongée.

Ce tableau de démyélinisation inflammatoire dévastatrice rapidement progressive est le plus fréquent (85-90 % des cas chez l'enfant). Cependant, 10 %-15 % des patients auront un arrêt spontané de la maladie (forme cérébrale arrêtée), sans signe d'inflammation cérébrale, avec une relative stabilité clinique. Néanmoins, une reprise inflammatoire peut survenir à tout moment. Un nouveau front de démyélinisation semble plus fréquent chez les jeunes enfants avec forme cérébrale arrêtée que chez les enfants plus âgés.

D'un point de vue clinique, chez l'enfant, une ALD doit être suspectée (liste non exhaustive) :

- Chez un garçon présentant une mélanodermie ou tout autre signe d'insuffisance surrénale, même isolée (sans signe neurologique).
- Chez un garçon, en particulier dans la tranche 4-8 ans (typiquement autour de l'entrée en CP) présentant des symptômes récents évocateurs de TDAH, des difficultés scolaires récentes, des troubles du comportement, d'autant que leur survenue est inattendue (aucun signe prémonitoire) et qu'ils se majorent.
- Chez un garçon qui développe des troubles de la vision/de l'audition, des difficultés progressives de marche et de coordination, une spasticité.
- Chez un garçon présentant des anomalies typiques de la substance blanche, confluentes à l'imagerie cérébrale, même sans signe neurologique (l'apparition des lésions peut précéder les symptômes cliniques).

► ALD cérébrale de l'adulte (A-CALD)

Il n'est pas possible d'estimer précisément aujourd'hui le pourcentage d'hommes à risque de développer une forme cérébrale (A-CALD) car cette maladie reste encore assez mal connue des neurologues d'adultes et d'autres diagnostics sont souvent considérés à tort, notamment des maladies inflammatoires ou tumorales du système nerveux. Dans une étude américaine publiée en 2001 et incluant 68 hommes avec AMN, 13 ont développé une A-CALD sur une période moyenne de 10 ans, soit 19 %, à un âge moyen de 26 ±10 ans. Dans une étude plus récente publiée en 2014 de 27 patients AMN suivis aux Pays-Bas, 17 ont développé une atteinte cérébrale démyélinisante sur une période moyenne de 10 ans dont 13 une A-CALD, soit 48 %, entre l'âge de 25 et 66 ans. La survie de ces patients était en moyenne de 3,4 ans, soit un pronostic aussi sévère que les C-CALD.

Les formes cérébrales de l'adulte peuvent soit survenir d'emblée chez des hommes asymptomatiques sur le plan neurologique, mais présentant souvent une atteinte surrénalienne, soit chez des hommes présentant une AMN. L'atteinte démyélinisante cérébrale peut donc se manifester soit par une atteinte motrice et/ou cognitive inaugurale rapidement progressive, soit par une aggravation motrice ou une détérioration psychiatrique et/ou cognitive chez un patient AMN.

Chez un homme porteur d'un variant pathogène du gène *ABCD1*, les signes d'alerte devant notamment faire rechercher en urgence une forme cérébrale et donc réaliser une IRM en urgence sont (liste non exhaustive) :

- L'apparition de troubles du comportement, y compris un syndrome dépressif et des conduites addictives ;
- Un déclin cognitif pouvant débuter par des troubles dyséxécutifs avec difficultés professionnelles nouvelles et/ou retentissement dans la vie quotidienne noté par la famille ;
- Des troubles moteurs non évocateurs d'une AMN, en particulier un syndrome cérébelleux et/ou des manifestations extrapyramidales ;
- Une aggravation rapide de l'atteinte pyramidale, inhabituelle pour une AMN ;
- Des troubles auditifs ou visuels.

La progression lésionnelle des A-CALD peut être moins rapide que chez l'enfant et la prise de contraste semble moins fréquente.

Les formes cérébrales chez la femme sont exceptionnelles (< 1 % des femmes) et en général expliquées soit par la présence de deux variants du gène *ABCD1* (un sur chacun des chromosomes) soit un biais complet d'inactivation du chromosome X. Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM cérébrale systématique chez les femmes, mais celle-ci est indiquée en cas d'évolution neurologique inhabituelle pour une AMN.

► ALD cérébrale arrêtée ou chronique

Des formes cérébrales dites arrêtées (arrested CALD ou aCALD) ou chroniques existent chez les enfants et les adultes. Le diagnostic de aCALD peut être établi en cas de lésions cérébrales – score radiologique de démyélinisation de Loes $\geq 0,5$ (voir paragraphe 4.5 et Annexe 7) – stables sur au moins 2 IRM consécutives à 6 mois d'intervalle, sans prise de gadolinium.

Parmi les 35 % de patients en âge pédiatrique qui vont développer une CALD, 85-90 % d'entre eux présenteront une forme cérébrale inflammatoire évolutive alors que 10-15 % d'entre eux auront une forme arrêtée. La présence d'une aCALD chez un enfant implique une

surveillance neurologique accrue et rapprochée, à la fois clinique et radiologique, du fait de son association à un risque majoré de développer une forme cérébrale inflammatoire avec une progression rapide de la maladie. Plus le patient est jeune lors de l'apparition des premières lésions cérébrales et plus le risque d'évolution vers une forme cérébrale inflammatoire est important.

Le devenir des formes cérébrales arrêtées de l'adulte n'est pas connu à ce jour mais une surveillance stricte de ces patients est également recommandée.

► Atteinte médullaire et du nerf périphérique, adrénomyélongue neuropathie (AMN)

L'AMN se manifeste par une atteinte spastique et des troubles proprioceptifs avec possibilité de déficit musculaire associé et/ou de douleurs des membres inférieurs. La présence de troubles vésico-sphinctériens est fréquente. L'âge de début est en général entre 20 et 40 ans, avec un âge médian de 28 ans, chez les hommes ; et au moment de la ménopause chez les femmes mais des débuts dès l'âge de 20 ans peuvent être observés dans les deux sexes.

La pénétrance de l'AMN chez les hommes est quasiment de 100 % alors qu'elle est incomplète chez les femmes : environ un tiers des patientes développent des signes similaires à ceux des hommes, un tiers des patientes des atteintes plus modérées et plus tardives, et un tiers des patientes sont asymptomatiques ou présentent des signes minimes. Au total, environ deux tiers des femmes développent des signes de myélopathie et plus de la moitié une neuropathie périphérique. À noter une fréquence importante d'incontinence fécale (28 % dans une étude) chez les femmes. Les femmes présentent également plus souvent que les hommes des atteintes neuropathiques avec douleurs et dysesthésies : 20 % chez les femmes avant 40 ans, mais près de 90 % chez les femmes après 60 ans.

► Atteinte cognitive et psychiatrique

Les troubles cognitifs et psychiatriques sont caractéristiques des formes cérébrales de l'enfant et l'adulte et doivent être un signal d'alerte majeure pour la réalisation d'une IRM cérébrale en urgence. Des atteintes dyséxécutives sont par ailleurs fréquentes dans l'AMN chez l'adulte. La place du bilan neuropsychologique n'est pas entièrement établie à ce jour. En dehors des formes rapidement progressives avec détérioration cognitive et motrice globale, un changement dans les fonctions cognitives ou des troubles psychiatriques peuvent constituer des signes précoces de démyélinisation cérébrale. Même si le bénéfice n'est pas encore démontré à ce jour, il paraît raisonnable de réaliser un bilan neuropsychologique annuel

avec une attention particulière sur la dissociation des scores de WAIS (baisse des indices de mémoire de travail ou de vitesse de traitement).

► Insuffisance surrénalienne

Chez les garçons et les hommes adultes, l'incidence de l'insuffisance surrénalienne au cours de la vie dans l'ALD est d'environ 80 %. Elle survient dans environ la moitié des cas entre 1 mois et dix ans, puis entre 10 et 40 ans (29 %) et rarement plus tard (5 %). L'insuffisance surrénalienne précède souvent les manifestations neurologiques. Elle se manifeste par une mélanodermie et des signes souvent peu spécifiques : asthénie, infléchissement staturopondéral, nausées, douleurs abdominales et perte de l'appétit, hypoglycémies, hypotension. Un tableau d'insuffisance surrénale aiguë révèle le diagnostic d'insuffisance surrénalienne dans l'ALD dans 8 % des cas. Moins de 1 % des femmes hétérozygotes développent une insuffisance surrénalienne.

► Insuffisance testiculaire

L'incidence de l'insuffisance testiculaire symptomatique dans l'ALD est mal connue et très variable (de 2,5 % à 77 %) selon les cohortes. Elle se manifeste par des testis non descendus à la naissance, et/ou à l'âge adulte, une atrophie testiculaire avec gynécomastie, un faible développement de la pilosité, des troubles de la libido, et une dysfonction érectile. Cette insuffisance testiculaire participe au fait que les patients AMN ont de manière fréquente un aspect particulier des cheveux qui sont fins et clairsemés, ainsi qu'une calvitie précoce.

4.2 Examens paracliniques et confirmation du diagnostic

4.2.1. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence les lésions de démyélinisation. En l'absence de contre-indication allergique, l'injection intraveineuse de gadolinium doit être réalisée systématiquement si des lésions sont observées pour la première fois et/ou si les lésions ont évolué sur 2 IRM successives. Une prise de contraste témoigne de la présence d'une activité inflammatoire.

► Aspect IRM chez l'enfant (C-CALD)

Les premiers signes visibles en IRM concernent le plus souvent le corps calleux, au niveau du splenium ou du genou. Les lésions, initialement limitées, s'étendent progressivement dans la substance blanche périventriculaire adjacente pariéto-occipitale

(radiations optiques) ou frontale, selon la localisation initiale, puis à l'ensemble de la substance blanche. L'atteinte fasciculaire des lésions est très caractéristique, au niveau des capsules internes, des voies auditives et/ou des voies optiques.

L'atteinte de la substance blanche, en hyposignal T1, hypersignal T2 (ou FLAIR) a une progression caractéristique, centrifuge, du corps calleux vers la substance blanche périventriculaire adjacente, les centres semi-ovales, puis les fibres en U. Elle est très souvent bilatérale et symétrique, parfois asymétrique. Plus rarement, les lésions débutent dans les faisceaux cortico-spinaux ou les voies auditives, au niveau du tronc cérébral. La substance blanche du cervelet peut également être atteinte, mais rarement initialement chez l'enfant. Quelques exemples d'IRM cérébrale de patients C-CALD sont présentées à titre indicatif en **Annexe 3**.

Les lésions très précoces peuvent ne pas présenter de rehaussement après gadolinium. Pendant la phase active de la maladie, une prise de contraste est souvent observée au niveau des lésions les plus évolutives, en rapport avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique, correspondant à la réaction inflammatoire observée sur les études neuropathologiques. Dans de rares cas (10-15 %), la lésion précoce peut s'arrêter spontanément, mais le plus souvent, une prise de gadolinium apparaît (si elle n'était pas présente) et les lésions s'étendent.

Les lésions ont été classées en 5 modèles selon leur distribution anatomique initiale : (1) substance blanche du lobe pariéto-occipitale ; (2) substance blanche frontale ; (3) voies pyramidales ; (4) substance blanche cérébelleuse ; et (5) lésions simultanées de la substance blanche pariéto-occipitale et frontale. Les modèles (1), (2) et (5) sont caractérisés par une évolution plus rapide. Le modèle 4 (atteinte cérébelleuse) est très rare chez l'enfant. Une étude récente réalisée chez 47 garçons asymptomatiques au moment du diagnostic et qui ont développé une C-CALD, a permis d'évaluer la répartition suivante des lésions initiales dans les groupes (1) à (5) : 60 % ; 17 % ; 17 % ; 0 % ; 6 %, respectivement.

► Aspect IRM chez l'adulte (AMN et A-CALD)

L'AMN présente un profil peu spécifique mais assez stéréotypé en imagerie. On observe un hypersignal diffus, peu intense de la substance blanche en séquence FLAIR, parfois plus marqué au niveau des faisceaux cortico spinaux – du bras postérieur des capsules internes jusqu'au tronc cérébral. Ces lésions ne prennent pas le contraste après injection. Les patients présentent par ailleurs une atrophie médullaire progressive.

L'atteinte A-CALD peut débuter au niveau du corps calleux (genou ou splenium), de la substance blanche frontale ou pariéto-occipitale, des faisceaux cortico-spinaux (en particulier au niveau du mésencéphale) ou des pédoncules cérébelleux. Quelques exemples d'IRM cérébrale de patients A-CALD sont présentées à titre indicatif en **Annexe 4**. Comme chez l'enfant, un front de démyélinisation en hypersignal en séquence de diffusion est généralement observé. La prise de contraste est en revanche très inconstante. L'évolutivité des lésions est également imprévisible, avec la possibilité de formes arrêtées où le tableau IRM va être stable durant, parfois, plusieurs années. Dans ces formes, la prise de contraste, lorsqu'elle était présente, peut persister.

Le protocole d'exploration des patients doit comprendre des séquences 3DT1 et 3DFLAIR, une séquence de susceptibilité magnétique, une séquence de tenseur de diffusion (ou de diffusion si cette dernière n'est pas disponible), une séquence d'IRM fonctionnelle de repos (si disponible) et une séquence T2 axiale et coronale.

4.2.2 Electrophysiologie

L'étude électrophysiologique n'est pas réalisée dans la pratique courante du suivi chez l'enfant. Elle peut être nécessaire pour confirmer ou explorer une atteinte auditive (PEA) ou visuelle (PEV-ERG), ou pour rechercher une neuropathie périphérique (exceptionnelle chez l'enfant).

Chez l'adulte, les potentiels évoqués montrent des réponses retardées, d'abord au niveau du tronc cérébral, puis des membres inférieurs (motrices puis somato-sensorielles). Les réponses visuelles évoquées sont généralement normales ou montrent une augmentation modérée de la latence de P100. La présence de l'atteinte neurologique centrale peut rendre difficile l'évaluation d'une atteinte périphérique, mais l'étude des vitesses de conduction nerveuse peut mettre en évidence une polyneuropathie axonale et/ou démyélinisante des membres inférieurs – selon une étude environ 75 % des hommes AMN et 40 % des femmes AMN. Cependant, les femmes présentent plus souvent que les hommes des douleurs et dysesthésies en rapport avec l'atteinte neuropathique – près de 90 % chez les femmes après 60 ans. L'identification d'une neuropathie périphérique chez un patient présentant une paraparésie spastique peut être utile dans le cadre du diagnostic différentiel avec une paraparésie spastique héréditaire.

4.2.3 Bilan hormonal

► Bilan surrénalien

Le déficit surrénalien touche d'abord les glucocorticoïdes, le déficit en minéralocorticoïdes, quand il existe, est plus tardif. Il est conseillé un dosage d'ACTH et de cortisol de base dans le sang dans les 6 premiers mois de vie, puis tous les 4-6 mois jusqu'à l'âge de 10 ans, puis un suivi annuel. Le dépistage d'un éventuel déficit en minéralocorticoïdes est réalisé par un ionogramme sanguin et un dosage de rénine tous les 6 mois après le démarrage du traitement glucocorticoïde.

► Bilan des fonctions testiculaires

Les concentrations de testostérone peuvent être basses et les taux de gonadotrophines élevés. Il n'existe pas de données sur les concentrations d'inhibine B et seulement de rares cas rapportés concernant le spermogramme ou la paternité des patients ALD.

4.2.4 Diagnostic biochimique

► Dosage des acides gras à très longues chaînes

Depuis les années 1980, le diagnostic biochimique repose sur le dosage plasmatique des acides gras à très longues chaînes (AGTLC) :

- C26:0 - acide hexacosanoïque ou acide cérotique
- C24:0 - acide tetracosanoïque ou acide lignocérique
- C22:0 – acide docosanoïque ou acide béhénique

Du fait du déficit en transporteur ABCD1, le C26:0 et le C24:0 ne peuvent pas pénétrer dans le peroxyosome pour y être catabolisés par la bêta-oxydation peroxyosomale et produire du C22:0 et des acides gras de plus courtes chaînes. La conséquence est donc une accumulation de ces deux AGTLC et une baisse de production de C22:0. Ainsi, un garçon atteint d'ALD présentera principalement une augmentation dans le plasma du taux de C26:0 et du ratio C26:0 / C22:0 ainsi que, de façon secondaire, de C24:0 et du ratio C24:0 / C22:0. Le dosage des AGTLC plasmatiques est réalisé par différentes techniques séparatives : principalement par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et parfois par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

Une augmentation des AGTLC témoigne d'une atteinte peroxyosomale affectant la bêta-oxydation des acides gras telle que l'ALD mais peut également se voir dans les défauts de

biogénèse des peroxysomes et les déficits isolés de cette voie métabolique (déficit en acyl-coA oxydase ou déficit en protéine bi-fonctionnelle). Néanmoins, les autres biomarqueurs classiquement analysés devant une suspicion de pathologie péroxysomale (acide phytanique, acide pristanique, plasmalogènes, précurseurs des acides biliaires) sont normaux dans l'ALD.

La sensibilité analytique des AGTLC est proche de 100 % chez les garçons atteints et autour de 80 à 85 % chez les femmes conductrices. En revanche, des augmentations des AGTLC peuvent être observées dans d'autres situations pathologiques comme dans des dyslipidémies (hypertriglycéridémies majeures) ou des atteintes hépatiques sévères mais également lors de traitements diététiques comme les régimes cétogènes. Les taux d'AGTLC plasmatiques sont peu influencés par le sexe et l'âge. A noter qu'au plan purement analytique, l'hémolyse peut entraîner une fausse augmentation des AGTLC liés à la lyse cellulaire et il sera nécessaire de contrôler cette augmentation sur un nouveau prélèvement. Un algorithme diagnostique est présenté dans l'**Annexe 5**.

► Dosage de C26 :0-Lysophosphatidyl-CoA

L'augmentation de C26:0 se retrouve dans tous les compartiments et notamment dans la composition des lipides complexes. Ainsi, les développements de la chromatographie liquide couplée à la MS-MS appliqués au dépistage néonatal systématique ont permis de mettre en évidence une accumulation spécifique d'une espèce particulière de phospholipide : le C26:0-lysophosphatidyl-CoA (C26:0-LysoPC). Ce nouveau biomarqueur est intéressant car il permet d'étendre le diagnostic des pathologies péroxysomales au sang déposé sur buvard. Dans le cadre de l'ALD, le C26:0-LysoPC présente des performances analytiques comparables aux AGTLC pour les garçons mais meilleures pour le dépistage de femmes conductrices. Le dosage de C26:0-LysoPC semble donc pouvoir améliorer le dépistage et le diagnostic de ces pathologies et il est certainement intéressant d'envisager son déploiement dans les laboratoires spécialisés de biochimie métabolique.

4.2.5 Diagnostic moléculaire

L'étude moléculaire du gène *ABCD1* est indispensable pour la confirmation diagnostique des patients présentant un profil biochimique anormal. Le gène *ABCD1* est porté par le bras long du chromosome X en position Xq28 et comporte 10 exons (19,9 Kb) codant pour la protéine ALDP de 745 acides aminés. La base de données « ALD Mutation Database - <https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-abcd1> » rapporte plus de 3200 variants pathogènes répartis sur tout le gène, le plus souvent des variations ponctuelles ou de

courtes délétions/insertions mais de grandes variations du nombre de copies emportant parfois plusieurs gènes ont été décrites (< 5 %). Comme dans de toutes les maladies liées à l'X, il est indispensable de déterminer si la mère du cas index est conductrice afin d'envisager une enquête familiale pour identifier les garçons potentiellement atteints et les autres femmes conductrices. Les néomutations sont fréquentes mais il faut savoir évoquer de rares cas de mosaïques germinales ou somatiques devant l'absence du variant chez la mère d'un patient.

► Études fonctionnelles sur cellules

Les études fonctionnelles sont basées sur la mesure de plusieurs activités enzymatiques ou d'exploration de voies métaboliques péroxysomales sur des fibroblastes cultivés obtenus à partir d'une biopsie de peau. Ces tests peuvent permettre d'étudier la pathogénicité de variants de signification inconnue (VSI) identifiés lors du séquençage du gène *ABCD1*. Certains laboratoires peuvent aussi proposer d'étudier l'expression de la protéine ALDP sur des cellules (leucocytes, fibroblastes) par immunomarquage mais cette approche n'est pratiquement plus utilisée en diagnostic.

► Enquête familiale

Lors du diagnostic d'un cas index dans une famille, il est indispensable de réaliser une enquête familiale afin d'identifier toutes les femmes conductrices et de pouvoir diagnostiquer précocement d'autres garçons ou hommes porteurs du variant pathogène et non encore symptomatiques. La méthode de choix pour réaliser l'étude familiale est la recherche du variant familial du gène *ABCD1*. Le profil des AGTLC, bien que potentiellement pathologique chez 80 à 85 % des femmes hétérozygotes n'est pas recommandé. En revanche, le profil d'AGTLC peut permettre une détection plus rapide des sujets masculins à risque, avec confirmation par l'analyse moléculaire.

► Diagnostic prénatal

La réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) est possible lorsque le fœtus est de sexe masculin. Le DPN est en général réalisé, après détermination du sexe fœtal sur prise de sang chez la mère, par un prélèvement de villosités choriales en vue de la recherche du variant du gène *ABCD1* identifié dans la famille. Le fœtus atteint d'ALD ne présente pas de signes d'appels échographiques particuliers.

4.2.6 Dépistage néonatal

Actuellement, le traitement de l'ALD n'est efficace que s'il est instauré avant l'atteinte cérébrale chez les patients et la place d'un diagnostic précoce et présymptomatique est fondamentale. La question d'un dépistage néonatal a rapidement été posée et est actuellement possible grâce à la quantification du C26:0-LysoPC. En effet, ce biomarqueur est élevé dès la naissance chez les enfants atteints d'ALD et est quantifiable assez simplement sur du sang déposé sur buvard. Bien que de nombreux états américains et quelques pays à travers le monde aient mis en place des programmes de dépistage néonatal, plusieurs questions éthiques se posent : faut-il dépister tous les nouveau-nés ou seulement les garçons ? quand mettre en place un traitement chez les garçons ? que faire devant un enfant présentant une élévation de C26:0-LysoPC mais ayant un VSI dans le gène *ABCD1* ? que faire des découvertes incidentes d'autres pathologies péroxysomales non traitables ? Cette question de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal en France pourra être posée dans le futur mais elle soulève encore de nombreux problèmes éthiques et médicaux.

4.3 Diagnostics différentiels selon le type de présentation

► Insuffisance surrénalienne basse

Devant une insuffisance surrénalienne basse aiguë ou chronique (maladie d'Addison) chez un garçon ou un homme, l'ALD est une cause à rechercher systématiquement comme les autres causes d'insuffisance surrénalienne : auto-immune, hyperplasie congénitale des surrénales, causes infectieuses, tumorales, iatrogènes.

► Forme cérébrale d'ALD

Chez l'enfant, à la phase débutante de la maladie, les difficultés attentionnelles, les troubles du comportement ou les troubles visuo-spatiaux peuvent faire poser à tort un diagnostic de TDAH ou de dyspraxie.

A la phase active de la maladie, n'y a pas à proprement parler de diagnostic différentiel dans les formes cérébrales de l'enfant comme de l'adulte. On peut évoquer les autres types de leucodystrophies (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe entre autres), une encéphalite sclérosante subaiguë, une sclérose en plaques ou une autre pathologie inflammatoire démyélinisante du cerveau, une lésion tumorale ou infectieuse. Cependant, dans la quasi-totalité des cas, l'aspect des lésions de démyélinisation à l'IRM cérébrale est

évocateur du diagnostic. Chez l'adulte, trop souvent, le diagnostic de CALD évoqué par défaut est celui de maladie inflammatoire du système nerveux.

► AMN

Le diagnostic différentiel est celui de toute paraparésie spastique progressive incluant, entre autres, les différentes formes de paraparésies spastiques héréditaires progressives, les formes progressives de sclérose en plaques, la sclérose latérale primitive, la xanthomatose cérébrotendineuse, la maladie de Krabbe, les causes carencielles (dont carence en vitamine B12, acide folique), les causes tumorales ou compressives de la moelle épinière, les causes vasculaires, post-traumatiques, inflammatoires ou infectieuses. Le dosage systématique des AGTLC devant toute paraparésie spastique progressive chez l'homme à IRM normale ou ne montrant qu'une atrophie non spécifique permet de confirmer le diagnostic. Chez les femmes conductrices, les AGTLC pouvant être normaux, la recherche d'une mutation du gène *ABCD1* doit être associée si le diagnostic est suspecté.

4.4 Physiopathologie

La variabilité phénotypique dans l'ALD est importante, en particulier chez les sujets de sexe masculin allant d'une démyélinisation inflammatoire cérébrale de l'enfance (C-CALD) à une axonopathie lentement progressive affectant la moelle épinière pouvant rester asymptomatique pendant des décennies chez l'adulte (AMN). Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype (les différentes formes coexistent au sein d'une même famille) et les taux d'AGTLC dans le plasma ne prédisent pas l'évolution de la maladie. L'existence d'un variant pathogène du gène *ABCD1* conduisant à l'accumulation d'AGTLC est donc nécessaire mais pas suffisante pour qu'une démyélinisation inflammatoire se produise. Bien que l'accumulation d'AGTLC soit sans doute le phénomène déclenchant initial, des mécanismes moléculaires sous-jacents sont impliqués.

Dans l'AMN, une altération dans les cellules gliales du métabolisme énergétique mitochondrial et une neuro-inflammation sont probablement impliquées dans le mécanisme de l'axonopathie (dégénérescence axonale). Le transporteur ALDP est en effet surtout exprimé dans les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglie).

L'activation microgliale et la neuro-inflammation jouent un rôle majeur dans les CALD, corroboré par l'arrêt de l'inflammation après greffe de CSH. L'initiation de la démyélinisation cérébrale est peut-être liée à la quantité d'AGTLC dans les lipides complexes au sein des

oligodendrocytes, entraînant une déstabilisation progressive des gaines de myéline et une démyélinisation. En faveur de cette hypothèse, les quantités d'AGTLC sont plus élevées dans la substance blanche des patients CALD par rapport aux patients AMN.

S'agissant de la neuro-inflammation, les macrophages des patients ALD ont une orientation préférentielle vers un profil pro-inflammatoire (M1) et une capacité réduite à adopter le profil anti-inflammatoire (M2) lors de la phagocytose de la myéline, ce qui pourrait contribuer à l'absence d'arrêt spontané de l'inflammation dans les lésions cérébrales. La présence d'une infiltration de lymphocytes T (principalement cytotoxiques) et, moins fréquemment, de lymphocytes B dans la substance blanche, au-delà de la lésion active de démyélinisation, est fortement évocatrice d'une altération de la barrière hémato-cérébrale et d'une « attaque immunitaire ». Dans ce sens, il existe plusieurs observations indiquant qu'un traumatisme crânien, entraînant une modification transitoire de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, peut initier la conversion vers une démyélinisation inflammatoire rapidement progressive, soulignant l'importance de l'intégrité cette barrière dans la CALD.

L'invasion de macrophages/monocytes fonctionnels, permettant un remplacement à long terme des macrophages/cellules microgliales altérés du patient sont supposés être le fondement du succès de la greffe de CSH, bien que d'autres mécanismes puissent également être en jeu.

Même si des progrès importants ont été réalisés, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition d'une CALD est nécessaire pour le développement de thérapies alternatives à la greffe de CSH, en particulier quand les lésions sont déjà avancées et que ce traitement n'est plus une option thérapeutique.

4.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic

L'ALD, quelle qu'en soit son phénotype, affecte la santé et la qualité de vie du patient à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte de la maladie, puis lors du suivi, il importe de faire une évaluation et un bilan des anomalies observées et de leur évolutivité, incluant :

- **Un bilan de la situation de handicap et de son retentissement** : anomalies motrices et installations adaptées, spasticité, douleur, bilan nutritionnel et des troubles de déglutition,

bilan respiratoire, orthopédique (scoliose, luxation de hanches), troubles vésico-sphinctériens, retentissement psychologique et social ;

- **Une anticipation des situations d'urgence** : décompensation surrénalienne, crises convulsives, décompensations respiratoires (inhalation, fausse-route), épisodes douloureux.

Selon la forme de la maladie, les situations suivantes sont à évaluer :

1) Insuffisance surrénalienne isolée (ou associée à une atteinte neurologique) : surveillance de la fonction surrénale et prise en charge de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

2) Prise en charge neurologique :

- Enfant asymptomatique sur le plan neurologique, IRM normale (soit dépisté sur une insuffisance surrénale ou enquête familiale) : suivi IRM (cf. recommandations).

- Enfant présentant des lésions minimales à l'IRM, candidat à une greffe allogénique ou à la thérapie génique : l'évaluation et le suivi seront ceux de la greffe, puis suivi neurologique pour détecter la possibilité de séquelles et l'apparition d'une AMN à l'âge adulte.

- Enfant présentant des lésions avancées à l'IRM, non candidat à une greffe. C'est la situation la plus fréquente chez les cas index dans des familles dans lesquelles la maladie n'est pas encore connue. L'évolution se fait vers une dégradation et le suivi est celui d'un polyhandicap.

- Suivi et prise en charge chez l'adulte : évaluation du retentissement de l'AMN, suivi IRM (cf. recommandations), évaluation du polyhandicap lié à l'AMN ou à une atteinte cérébrale.

Des scores spécifiques à l'ALD ont été développées chez l'enfant pour évaluer son retentissement, son évolution et l'effet d'éventuelles thérapeutiques.

- **Score radiologique de démyélinisation de Loes (Annexe 7)** : Un score de démyélinisation spécifique à l'ALD a été développé par Loes et collaborateurs il y a plus de 25 ans. Ce score de Loes (LS) reste le score de référence pour localiser et estimer l'extension des lésions de démyélinisation sur l'IRM cérébrale, et pour suivre leur évolution. Le LS s'étend de 0 (absence de démyélinisation) à 34 points, augmentant avec la sévérité de la maladie, en fonction des zones du cerveau affectées et de la présence d'une atrophie survenant à un stade avancé de la maladie cérébrale. Les limites du LS sont notamment son manque de sensibilité

pour quantifier la charge lésionnelle totale, en particulier chez l'adulte. En effet, le LS peut rester stable alors que les lésions progressent si celles-ci ne touchent pas de nouvelles régions cérébrales.

- **Score neurologique fonctionnel pour évaluer les déficits neurologiques dans la CALD (Annexe 8) :** Pour évaluer les fonctions neurologiques (cognitives, motrices, neurosensorielles entre autres) et leur évolution dans la CALD, le score le plus fréquemment utilisé est le score NFS (Neurologic Function Scale). Il est composé de 15 items et s'étend de 0 à 25 points (plus le score est élevé, plus l'atteinte neurologique est importante). Ce score est spécifique à la CALD. Il est très utilisé pour le suivi des enfants, les critères d'indication de greffe et le suivi thérapeutique. Parmi les 15 items, 6 sont identifiés comme des déficits fonctionnels majeurs (MFDs pour Major Functional Disabilities), témoins d'une perte d'autonomie avec un impact sur la qualité de vie. Il s'agit de la perte de toute communication, la cécité corticale, la nutrition entérale, l'incontinence fécale ou urinaire totale, la dépendance au fauteuil roulant, et la perte totale des mouvements volontaires.

Le score NFS est très peu utilisé chez l'adulte du fait de la coexistence de signes d'AMN qui peuvent l'altérer en l'absence d'atteinte cérébrale. Ainsi, le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) est préféré chez l'adulte.

4.6 Annonce du diagnostic information du patient, conseil génétique

► Annonce du diagnostic

L'annonce d'un diagnostic de maladie neurodégénérative comme l'ALD est un moment déterminant dans la vie du patient (enfant ou adulte) et des parents ou accompagnants. La situation est différente selon que la maladie est ou non déjà connue dans la famille, selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte, selon qu'il existe une atteinte cérébrale ou pas au moment de l'annonce du diagnostic.

La consultation d'annonce doit être réalisée selon un dispositif dédié (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique), par un médecin expérimenté, connaissant la pathologie, et suivre les recommandations de bonne pratique existantes. Il s'agit de délivrer au patient en présence d'un accompagnant ou d'un proche, s'il le souhaite, une information claire sur la maladie, sa physiopathologie, son mode d'évolution et son mode de transmission. Le médecin explique également les grandes lignes de la prise en charge ultérieure (médicale, paramédicale et sociale) et se doit d'insister sur l'importance du conseil génétique familial.

Pour l'enfant, il est préférable que les deux parents et l'enfant soient présents au début de la consultation. Les parents peuvent souhaiter un moment de consultation sans la présence de leur enfant, pour être plus libre d'exprimer leurs émotions ou de poser certaines questions. Dans tous les cas, une annonce sera faite spécifiquement à l'enfant, en utilisant un discours adapté à son âge et son niveau de compréhension.

Il est recommandé de proposer un second rendez-vous pour revenir sur les grandes lignes de l'annonce avec le patient et/ou ses parents, afin de pouvoir répondre aux questions pouvant survenir suite à l'annonce diagnostique. Un accompagnement psychologique est conseillé pour le patient et/ou ses apparentés afin de soutenir les stratégies adaptatives suite à cette annonce.

► Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des apparentés à risque d'une maladie héréditaire sont informés de la nature et des conséquences de la maladie en question, de la probabilité de la développer et/ou de la transmettre à leur descendance, et des options qui se présentent à eux de manière à éviter la transmission de la maladie s'ils le souhaitent ou permettre leur prise en charge.

Dans le cadre de l'ALD, il s'agit en particulier d'expliquer l'importance et de faciliter (voir **Annexe 9**) la démarche de diagnostic génétique chez les femmes à risque d'être conductrices et les individus de sexe masculin à risque de développer une forme cérébrale et justifiant un suivi clinique et paraclinique rapproché dans un centre de référence ou de compétence. A son tour, le patient devra informer ses apparentés concernés, en s'aidant éventuellement de documents rédigés par le médecin spécialiste et le conseiller en génétique – voir décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités. Cette information est médico-légale.

► Diagnostic présymptomatique

Comme toute démarche de diagnostic présymptomatique, celle-ci doit être réalisée selon les recommandations nationales – directives du décret 2000-570 du 23 juin 2000, fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales – y compris, dans la mesure du possible et fonction de la maturité psychologique, chez les garçons mineurs qui vont bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un suivi multidisciplinaire systématique. Les filles mineures peuvent également être confrontées à la problématique du diagnostic présymptomatique en cas de projet de greffe de CSH pour leur(s)

frère(s) atteints d'une C-CALD. En dehors de ce contexte, il n'y a en revanche pas de bénéfice pour une fille mineure à risque de connaître son statut avant sa majorité.

La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire (dont un médecin généticien) de prise en charge des patients asymptomatiques, déclarée à l'Agence de la Biomédecine (ABM). Le recours à un accompagnement psychologique est requis.

► Mode de transmission

L'ALD se transmet selon un mode d'hérédité lié à l'X. Un homme porteur ou atteint de la maladie transmettra l'anomalie génétique obligatoirement à toutes ses filles car transmettra son unique chromosome X qui est porteur de celle-ci. Un homme porteur ou atteint de la maladie ne transmettra la maladie aucun de ses fils car transmettra son chromosome Y où le gène *ABCD1* est absent. Une femme porteuse ou atteinte de la maladie aura un risque de 50 % de transmettre l'anomalie génétique à chaque grossesse ou pour chaque enfant (transmettra aléatoirement un de ses deux chromosomes X).

Pour environ 95 % des « cas index » (premier patient dans une famille chez qui le diagnostic est réalisé) porteurs d'une anomalie génétique du gène *ABCD1*, celle-ci est héritée d'un parent. Pour au moins 4,1 % des « cas index », l'anomalie génétique est de survenue « de novo » c'est-à-dire non héritée d'un parent.

► Probabilités évolutives du spectre clinique de l'ALD

Il n'y a aucune corrélation intra- ou interfamiliale entre le phénotype clinique, le génotype ou le phénotype biochimique. Les probabilités de développer une maladie du spectre ALD sont indiquées ci-dessous.

CALD : La forme cérébrale est la plus sévère et létale si elle n'est pas décelée précocement. Elle affecte 35 à 40 % des garçons mineurs diagnostiqués avec une ALD. Il est estimé que 20 à 50 % des hommes diagnostiqués avec une AMN peuvent développer une forme cérébrale sur une période de 10 ans. Il est considéré que les femmes ne développent que très exceptionnellement (probabilité < 1 %) une CALD.

AMN : Les enfants ne développent pas d'AMN. En revanche, tous les hommes adultes porteurs de l'anomalie génétique développeront une AMN, d'expressivité variable. Chez les femmes porteuses, l'AMN a une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Il est estimé que 30-35 % des femmes présentent des symptômes AMN comparables aux hommes

(paraparésie spastique, troubles sphinctériens et neuropathie périphérique), 30-35 % présentent des symptômes modérés, et 30 % sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques.

Insuffisance surrénalienne : Il est estimé que 80 % des patients du sexe masculin développeront une insuffisance surrénale au cours de leur vie. Il est considéré que les femmes ne développent que très exceptionnellement (probabilité < 1 %) une insuffisance surrénale.

► Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire est possible, à la demande des couples, afin d'éviter la transmission de la maladie à un fœtus de sexe masculin. Ces demandes sont soumises à approbation du CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal).

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

Les progrès dans la prise en charge symptomatique des patients ont permis d'améliorer le pronostic de l'ALD, même s'ils n'empêchent pas son évolution inexorable en l'absence de traitement. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable, débutée le plus tôt possible, personnalisée et évolutive en fonction de la sévérité, de l'âge du patient et de l'évolution de la maladie. Un suivi régulier est essentiel pour permettre l'adaptation de cette prise en charge, et favoriser au maximum le bien-être et le confort du patient. Ce suivi permettra de repérer précocement les atteintes (respiratoires, neuro-orthopédiques, nutritionnelles) et réaliser des interventions préventives ou thérapeutiques, avant que les complications ne soient fixées ou irréversibles.

Une surveillance de la tolérance et du confort des appareillages est aussi nécessaire. Le projet thérapeutique défini le plus rapidement possible, sera personnalisé et réajusté en fonction de l'évolution. Ses objectifs sont les suivants :

- Traiter les symptômes existants ;
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne ;
- Instaurer une rééducation pour maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité ;

- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge les symptômes moteurs et non moteurs ;
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications ;
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences socio-professionnelles de la maladie.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La coordination par un médecin référent permet de mieux définir le projet thérapeutique et facilite la mise en place et l'articulation des interventions thérapeutiques. Les équipes soignantes ou les familles peuvent bénéficier de la collaboration et assistance d'associations de malades sur des aspects spécifiques.

Personnes impliquées :

Suivi médical :

- Neurologue/neuropédiatre
- Endocrinologue
- Urologue
- Médecin rééducateur/orthopédiste
- Ophtalmologiste
- Gastro-entérologue/chirurgien digestif
- Pneumologue
- Hématologue/hématologue pédiatre (en cas de greffe)

Suivi paramédical :

- Assistante sociale
- Psychologue
- Neuropsychologue
- Conseiller en génétique
- Diététicien
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien

5.3 Prise en charge thérapeutique et suivis clinique et pharmacologique

5.3.1 Traitement symptomatique

5.3.1.1 Chez l'enfant

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible^[1], en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée^[2].

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation^[3].

[1] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

[2] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

[3] Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

Chez l'enfant, la prise en charge thérapeutique, en dehors du suivi de l'insuffisance surrénalienne et du suivi d'une éventuelle greffe de CSH en cas de C-CALD débutante, est principalement celle d'un polyhandicap en cas de C-CALD évolutive. En effet, en l'absence de traitement ou en cas de greffe tardive ou d'échec de la greffe, l'évolution se fait inexorablement vers un polyhandicap nécessitant une surveillance et une prise en charge adaptées, comme dans les autres causes de polyhandicap dû à des maladies neurodégénératives.

La mise en place de traitements symptomatiques, d'une prise en charge rééducative et d'un soutien psychologique est nécessaire pour lutter contre les symptômes (douleur, spasticité, troubles nutritionnels, troubles de déglutition, complications orthopédiques). Différentes classes de traitements pharmacologiques peuvent être proposés :

► Douleur :

Les accès douloureux sont fréquents dans le cadre du polyhandicap, et particulièrement dans les leucodystrophies. Il est toujours essentiel d'essayer d'en identifier la cause et d'en évaluer l'intensité et la périodicité (aigüe, récidivante, chronique). Elle peut être liée à la pathologie neurologique elle-même (spasticité, dystonie, douleur neuropathique) ou avoir une autre cause dans le cadre du polyhandicap (constipation, douleurs abdominales, douleurs dentaires ou ORL, douleurs osseuses ou liées aux complications orthopédiques). Le traitement de l'étiologie, quand elle est identifiée, est essentiel.

Les antalgiques utilisés peuvent inclure, selon l'intensité de la douleur : paracétamol, tramadol ou, si nécessaire, dérivés morphiniques (pour les douleurs résistantes aux antalgiques de paliers I et II). Les antalgiques peuvent être prescrits en « si besoin » et/ou en traitement de fond.

Pour les douleurs neuropathiques, les traitements les plus souvent utilisés sont la gabapentine (dose d'entretien 10 à 30 mg/kg/jour), l'amytriptiline (dose d'entretien 0,3 à 1mg/kg/jour), les myorelaxants comme le baclofène (dose d'entretien 0,75 à 2 mg/kg/jour) ou les benzodiazépines (rivotril, valium). Ces traitements doivent être instaurés à petites doses, augmentés par paliers de quelques jours et adaptés à l'évolution clinique.

► Spasticité :

La spasticité est un symptôme majeur et constant chez les patients atteints de C-CALD évolutive. Elle nécessite une prise en charge en kinésithérapie dès son apparition, la mise en place d'orthèses (attelles de chevilles, de poignet) et d'un appareillage adapté (matelas, siège-coque) pour éviter les déformations et la fixation des articulations. Un traitement anti-spastique

est le plus souvent nécessaire. La spasticité est souvent douloureuse et des médicaments antalgiques peuvent être associés aux médicaments anti-spastiques. Les médicaments antispastiques le plus souvent utilisés sont le baclofène et les benzodiazépines.

En cas d'accès de spasticité aiguë, des manœuvres physiques douces (massages du membre concerné en cas d'accès focal, flexion lente et douce de la tête, puis du tronc en cas d'accès généralisé) peuvent améliorer la crise. Si nécessaire, des interdoses de benzodiazépines peuvent être prescrites. En cas d'accès aigu prolongé (>10 minutes), l'administration de midazolam par voie buccale permet le plus souvent de soulager le patient.

Un suivi et une évaluation régulière par le MPR et/ou l'orthopédiste évaluera l'indication éventuelle d'un traitement par injection intramusculaire de toxine botulique (chevilles, adducteurs, membres supérieurs), ou d'une approche chirurgicale (ténotomie).

► Troubles de l'oralité et troubles de déglutition :

Les enfants atteints d'une forme cérébrale évolutive d'ALD vont développer des troubles de l'oralité, puis des troubles de déglutition entraînant une stagnation pondérale/dénutrition et l'apparition de fausse-route mettant en danger l'enfant (encombrement respiratoire chronique, risque de pneumopathie d'inhalation).

Une prise en charge nutritionnelle adaptée (diététicienne) et des troubles de déglutition (rééducation orthophonique, repas mixés, eau gélifiée) doit être instaurée dès le début des symptômes.

Une nutrition entérale complémentaire ou exclusive (via une sonde nasogastrique ou une gastrostomie) est dans la majorité des cas nécessaire dans l'évolution de la maladie, afin de préserver l'état nutritionnel et d'éviter les complications respiratoires.

En cas d'encombrement salivaire ou respiratoire, la prescription de patchs de scopolamine peut être utile. La posologie sera adaptée en fonction des effets indésirables du médicament (constipation, rétention d'urines).

► Convulsions :

Les crises convulsives sont un symptôme fréquent de la C-CALD, surtout à mesure que la maladie progresse. Selon le type de crise (partielle, généralisée), un traitement antiépileptique adapté sera prescrit. Souvent, le choix se porte sur le valproate de sodium ou le lévétiracétam.

► Évaluation du polyhandicap et de son évolutivité

Au moment de la phase de dégradation rapide, l'état clinique du patient peut changer très rapidement (en quelques semaines à mois), nécessitant une adaptation des traitements, des orthèses, des aides à la mobilité et, plus globalement, du projet de vie. Cela nécessite une grande réactivité des professionnels de santé, médicaux et paramédicaux et une augmentation de la fréquence des bilans selon la clinique.

Après la phase de dégradation rapide, le patient reste plusieurs années dans une situation de polyhandicap sévère, la maladie continuant d'évoluer plus lentement, conduisant à l'apparition de déficits neurologiques, orthopédiques et respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

L'évaluation du polyhandicap dans la C-CALD doit donc tenir compte de ces particularités, *a contrario* des pathologies fixées entraînant un polyhandicap. Cependant, les problématiques du quotidien et les solutions pour assurer une bonne qualité de vie restent le plus souvent communes. Nous exposons dans les paragraphes suivants les grandes lignes de la prise en charge du polyhandicap dans la C-CALD.

Un bilan d'évaluation globale doit être réalisé régulièrement, si possible dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire (CMD) au sein du Centre de Référence des Leucodystrophies ou d'un service de neuropédiatrie. Ce bilan sera réalisé au moins une fois par an, plus fréquemment au moment de la dégradation neurologique rapide (tous les 3 à 6 mois selon l'évolutivité). Il permettra d'adapter et d'optimiser la prise en charge et de s'assurer, avec la famille ou les accompagnants, que le patient polyhandicapé bénéficie d'une prise en charge adaptée.

De manière essentielle, cette évaluation doit être réalisée en coordination avec les différents professionnels de santé qui suivent le patient au quotidien et ont un rôle essentiel : médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste), médecins et rééducateurs des établissements médico-sociaux de recours (CAMSP, SESSAD, CMP, IME) doivent être impliqués au maximum. Lors du bilan multidisciplinaire, l'interaction entre les professionnels de santé suivant le patient en ville et à l'hôpital permet le partage des informations (en particulier compte-rendu des évaluations déjà réalisées) et la concertation sur d'éventuelles modifications de la prise en charge.

L'évaluation en CMD doit comprendre notamment :

- Un bilan neurologique, pour évaluer l'évolution de la maladie (score fonctionnel neurologique, apparition de signes majeurs de handicap), de la spasticité, de la dystonie (ou autres mouvements anormaux) et de l'épilepsie (si elle existe). Il permettra d'ajuster les traitements symptomatiques.
- Un bilan orthopédique et ostéo-articulaire (rétractions, déformations corporelles, recherche de scoliose et de luxation de hanches, ostéopénie liée à l'immobilisation et risque de fractures spontanées), réalisé par le kinésithérapeute et l'ergothérapeute en concertation avec le neurologue, le médecin physique et de réadaptation (MPR) et éventuellement l'orthopédiste, pour adapter les besoins en rééducation/réadaptation fonctionnelle.
- Un bilan du confort du patient (douleurs, qualité de vie, qualité du sommeil), par le neurologue et éventuellement un médecin de la douleur et/ou l'équipe de soins palliatifs.
- Un bilan des troubles alimentaires, digestifs (constipation) et de déglutition, nécessitant une coordination entre diététicien, orthophoniste et, si nécessaire gastro-entérologue (état nutritionnel, croissance staturo-pondérale, trouble de déglutition).
- Un bilan ophtalmologique et orthoptique (en cas de suspicion d'un trouble visuel, adresser le patient à une équipe spécialisée pour réaliser une évaluation globale de la vision).
- Un bilan auditif avec évaluation dès le diagnostic de CALD et suivi régulier.
- Un bilan respiratoire (encombrement respiratoire chronique et risque d'inhalation liée aux troubles de déglutition, infections répétées nécessitant une antibiothérapie alternée, syndrome restrictif lié à la scoliose, insuffisance respiratoire, apnées, nécessité d'une oxygénothérapie).
- Un bilan de l'état bucco-dentaire (caries, gencives, nécessité d'extraction dentaire), fait par le stomatologue.
- Un bilan psychologique et des troubles comportementaux (psychologue, éventuellement pédopsychiatre).
- Si nécessaire un bilan du retentissement cognitif pour adapter la scolarité ou le projet professionnel.
- Un bilan social par l'assistante sociale (situation familiale, aides financières pour les parents, adaptation du certificat MDPH).

- Le bilan clinique sera complété par un bilan biologique (signes biologiques de dénutrition, de carences, de signes infectieux éventuels, dosages de médicaments antiépileptiques).

Pour plus de détails sur la prise en charge du polyhandicap, nous suggérons au lecteur de se référer au PNDS rédigé spécifiquement sur cette thématique Générique Polyhandicap, filière DéfiScience publié sur le site de l'HAS en mai 2020, disponible sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202005/11_mai_2020_texte_pnds_generique_polyhandicap.pdf

► **Accompagnement du patient et de la famille en situation de fin de vie**

Le recours à l'Équipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques (ERRSPP) doit être le plus précoce possible si une perspective de dégradation neurologique irrémédiable est anticipée, ce qui est malheureusement le cas pour les enfants atteints de C-CALD qui ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de CSH. Les équipes mobiles de soins palliatifs peuvent également intervenir pour des enfants si l'équipe régionale pédiatrique est éloignée ou inaccessible.

Dans le cadre du suivi par l'équipe de soins palliatifs, et en concertation avec le médecin référent hospitalier, lorsque la maladie évolue défavorablement avec un risque de complications vitales, la rédaction de directives anticipées peut permettre d'évaluer la conduite à tenir en cas d'événement mettant en jeu le pronostic vital et d'évaluer la notion de « soins déraisonnables » avec les représentants légaux de l'enfant qui sont habituellement les parents.

En ce qui concerne l'arrêt des soins, c'est la loi Claeys-Leonetti qui s'applique : le médecin doit informer les parents le mieux possible et en cas de procédure collégiale. Dans la suite de cette réunion collégiale, les parents/représentants légaux doivent être informés des décisions de l'équipe, leurs consentements éclairés doit être obtenu chaque fois que possible. En cas de désaccord, un recours en justice est possible dans les quelques jours pour s'opposer à la décision contestée. Cependant, l'encadrement et le dialogue permanent entre les parents et les soignants durant l'évolution péjorative de la maladie permettent le plus souvent une prise de décision partagée.

5.3.1.2 Chez l'adulte

S'agissant de l'AMN, la mise en place de traitements symptomatiques et d'un soutien psychologique est nécessaire chez l'adulte pour les troubles moteurs, les troubles vésico-sphinctériens, les douleurs, et les troubles psychiatriques. Un avis spécialisé peut être nécessaire auprès d'un médecin de rééducation fonctionnelle, un médecin urologue, un médecin algologue. Différents traitements pharmacologiques symptomatiques et de prise en charge rééducative peuvent être proposés. Le patient doit par ailleurs être conscient de l'importance de son implication au quotidien dans la gestion de sa maladie, notamment par le biais d'une alimentation équilibrée, du maintien de son poids de forme, d'une quantité de sommeil et de repos suffisante, et, dans la mesure du possible, d'une activité physique régulière ainsi que d'exercices quotidiens d'auto-étirements (enseignés par le kinésithérapeute).

► Spasticité

- **La prise en charge éducative/rééducative** et l'appareillage visent à éviter les positions prolongées néfastes et favoriser la motricité. Le premier traitement de la spasticité est la kinésithérapie motrice, à réaliser au long cours.

- **Traitements médicamenteux :**

- Les traitements médicamenteux de la spasticité ont une efficacité partielle et inconstante (baclofène, benzodiazépines) et une tolérance variable.
- Le traitement par injection de toxine botulique intramusculaire peut être efficace pour diminuer la spasticité dans le muscle injecté. Il a également un effet antalgique. La tolérance est le plus souvent bonne. A forte dose, il existe un risque de faiblesse musculaire généralisée. Ce traitement a des indications multiples, il peut diminuer les douleurs, faciliter les soins de nursing, diminuer le risque de rétraction ou d'enraidissement, favoriser un mouvement volontaire au niveau des membres inférieurs, améliorer une posture (flessum de genoux ou varus équin de chevilles par exemple).

- **Traitements chirurgicaux :**

Leur mise en place impose une évaluation pluridisciplinaire (MPR, neurologue, neurochirurgien) pour poser les indications et gérer au mieux la phase péri-opératoire.

On cite parmi ces traitements : la pompe à baclofène intrathécale, la ténotomie, la neurotomie.

► Douleurs neuropathiques

Les traitements médicamenteux les plus fréquemment utilisés sont :

- la gabapentine ou la prégabaline ;
- les antidépresseurs type amytriptyline ;
- les myorelaxants : benzodiazépines, baclofène ;
- l'emploi des morphiniques n'est indiqué qu'en cas de douleurs mixtes.

► Troubles vésico-sphinctériens

Dans un premier temps, il convient de prévoir un bilan clinique avec un médecin MPR, spécialisé dans la prise en charge des troubles vésico-sphinctériens, ou un urologue. Dans certains cas peut être envisagé un examen urodynamique afin de préciser la nature des troubles urinaires. L'électromyogramme du sphincter anal peut être envisagé en cas d'incontinence anale. Cependant, cet examen nécessite des compétences spécifiques et il est très dépendant des compétences de l'examineur.

Parmi les traitements des troubles vésicaux, on cite :

- les anticholinergiques : par exemple le chlorure de trospium ou la fésotérodine;
- les autosondages vésicaux ;
- les injections intradétrusoriennes de toxine botulique.

Dans les formes cérébrales de l'adulte, si la greffe n'est pas possible (absence de donneur) ou plus indiquée (forme trop avancée), la prise en charge est avant tout symptomatique (spasticité, nutrition, douleur) comme détaillé ci-dessus dans le PNDS Générique Polyhandicap. Comme chez l'enfant, un relai auprès des équipes de soins palliatifs doit être mis en place dès que la maladie évolue défavorablement avec un risque de complications vitales.

5.3.2 Prise en charge endocrinienne

► Insuffisance surrénalienne

Les critères de traitement sont discutés mais la prescription d'hydrocortisone doit être « facile ».

Chez l'enfant, l'insuffisance surrénalienne est certaine si les taux d'ACTH sont > 300 pg/ml et la cortisolémie < 18 µg/dl le matin. Un taux d'ACTH > 100 pg/ml et une cortisolémie < 10 µg/dl le matin sont évocateurs d'insuffisance surrénalienne. Il n'y a pas de consensus concernant l'attitude à avoir devant un taux d'ACTH < 100 pg/ml avec une cortisolémie < 5

$\mu\text{g/dl}$ ou un taux d'ACTH entre 100-299 pg/ml et une cortisolémie $> 10 \mu\text{g/dl}$: un contrôle basal peut être alors proposé ou bien un test au synacthène. Un algorithme décisionnel pour la prise en charge surrénalienne pédiatrique est proposé en **Annexe 6**. La substitution hormonale consiste en la prescription d'hydrocortisone à la dose de 8-10 $\text{mg/m}^2/\text{jour}$ en 2 à 3 prises (et fludrocortisone si besoin).

Chez l'adulte, le diagnostic de déficit en glucocorticoïdes se base sur le dosage du cortisol sérique matinal (8h/8h30) à distance de toute prise de corticoïdes. Le dosage de l'ACTH à 8h est une aide diagnostique si le résultat est franchement élevé.

- le diagnostic biologique sera certain si la cortisolémie à 8h est inférieure à 140 nmol/l (soit 50 $\text{ng/ml} = 50 \mu\text{g/l} = 5 \mu\text{g/dl}$).
- très peu probable si la cortisolémie à 8h est supérieure à 360 nmol/l (soit 130 $\text{ng/ml} = 130 \mu\text{g/l} = 13 \mu\text{g/dl}$).
- possible si la cortisolémie à 8h est supérieure à 140 nmol/l et inférieure à 360 nmol/l . Le dosage pourra alors être complété par la réalisation d'un test au synacthène voire un test de stimulation en service d'Endocrinologie (hypoglycémie insulinaire ou test à la métopirone « court »).

Le test au synacthène (analogue de l'ACTH) consiste à injecter IM ou IV, 0,25mg de synacthène ordinaire et à doser la cortisolémie 60 minutes après. La fonction surrénalienne périphérique est normale si la cortisolémie dépasse alors 550 nmol/l (soit 200 $\text{ng/ml} = 200 \mu\text{g/l} = 20 \mu\text{g/dl}$).

Le traitement substitutif consiste en la prise quotidienne d'hydrocortisone à raison de 20 à 30 mg par jour, réparti le plus classiquement en deux tiers de la dose le matin au réveil et un tiers le midi ou en début d'après-midi.

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, les mesures de prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont indispensables comme dans les autres causes d'insuffisance surrénalienne : notamment, doubler voire tripler les doses d'hydrocortisone et bien les répartir tout au long de la journée (y compris le soir), en cas de fièvre, de stress, de chirurgie ; porter une carte d'insuffisant surrénalien, apprendre les injections d'hydrocortisone sous-cutanées et former l'entourage proche à ce geste.

La fonction minéralocorticoïde sera évaluée cliniquement et par la réalisation d'un ionogramme sanguin et du dosage de la rénine plasmatique et sa substitution se fera par fludrocortisone 50 à 150 $\mu\text{g/j}$ en 1 ou 2 prises.

Les patients traités par hydrocortisone doivent être éduqués aux signes cliniques (hypotension) et biologique (hyponatrémie, hyperkaliémie, rénine élevée) de déficit minéralocorticoïde. La moitié des patients ont un taux ACTH élevé et parfois une cortisolémie basse avant d'avoir des symptômes, ce qui justifie une évaluation régulière de la fonction surrénalienne chez tous les patients ALD de sexe masculin. Chez l'adulte non encore insuffisant surrénalien, il conviendra de monitorer annuellement les dosages de cortisol sérique à 8h et de l'ACTH.

► Insuffisance testiculaire

En cas d'hypogonadisme à l'interrogatoire, un examen clinique et un bilan annuel (Testostérone, FSH, LH, inhibine B, DMO) peuvent être proposés au patient de manière systématique à partir de la puberté. Les patients hypogonadiques doivent être substitués par testostérone par voie intramusculaire en cas de signes cliniques, de gêne fonctionnelle ou d'ostéoporose.

L'apparition d'inclusions testiculaires a été décrite en 2020 chez deux patients adultes ALD. Une échographie testiculaire peut être proposée chez les hommes ALD.

5.3.3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques

5.3.3.1 Rationnel

La greffe allogénique de CSH est considérée comme le traitement de référence de la forme cérébrale de l'ALD, chez l'enfant comme chez l'adulte. Si elle est réalisée suffisamment tôt, la greffe de CSH peut stopper la progression de la démyélinisation cérébrale, stabiliser les signes cliniques et améliorer considérablement la survie à long terme avec une très bonne qualité de vie. Cependant, dès l'apparition des lésions, la fenêtre thérapeutique est très limitée car la greffe devient inefficace si les lésions sont trop diffuses. La nécessité d'un traitement très précoce de la forme cérébrale d'ALD justifie que tout garçon ou homme ALD ait un suivi séquentiel par IRM cérébrale pour détecter l'apparition d'une voire plusieurs lésions cérébrales débutantes, permettant encore un traitement efficace.

Les cellules utilisées pour la greffe peuvent provenir soit de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un donneur (apparenté ou non apparenté), soit d'une banque de sang de

cordon ombilical. S'il s'agit d'un donneur apparenté, il est indispensable qu'il ne soit pas porteur du variant familial dans le gène *ABCD1*.

Le rationnel de la greffe de CSH est fondé sur la capacité d'une partie des cellules lympho-monocytaires du donneur (exprimant une protéine ALDP fonctionnelle) de migrer dans le cerveau et de remplacer progressivement les « macrophages du cerveau » du patient (macrophages périvasculaires et cellules microgliales), déficients pour l'ALDP. Ce turn-over progressif va permettre la correction de la surcharge en AGTLC et l'arrêt du processus neuro-inflammatoire et de démyélinisation. L'existence d'une neuro-inflammation, le plus souvent présente lors de la phase active de la maladie, est un facteur considéré comme favorable à l'effet de la greffe. Elle est visualisée par l'existence d'une prise de contraste des lésions de démyélinisation après injection de gadolinium, témoignant de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cette ouverture de la barrière hémato-encéphalique pourrait favoriser l'entrée des cellules du donneur dans le système nerveux central.

5.3.3.2 Indications

Pour avoir une efficacité, et en particulier chez l'enfant, la greffe de CSH doit être réalisée suffisamment tôt dans l'évolution de la maladie cérébrale, quand les lésions de démyélinisation sont limitées et les symptômes cliniques encore absents ou minimes. Dans ces conditions, l'allogreffe de CSH a un effet bénéfique sur l'évolution de l'atteinte cérébrale et la survie à long terme. A l'inverse, si elle est réalisée trop tard, son effet est moindre ou absent, et la maladie continue à évoluer pour son propre compte, conduisant à des séquelles neurologiques importantes. Dans cette situation, la greffe et le conditionnement myélo-ablatif qui la précède peuvent même entraîner une majoration de la dégradation dans les semaines suivant le traitement.

Depuis les premières greffes, réalisées dans les années 80, un consensus international s'est établi sur ses indications optimales.

- Chez l'enfant, la greffe de CSH est recommandée lorsque le score de démyélinisation (score de Loes, **Annexe 7**) est ≤ 9 , que les symptômes sont absents ou minimes (score fonctionnel neurologique inférieur ou égal à 1, **Annexe 8**) et que les fonctions cognitives sont préservées. La greffe de CSH chez les patients présentant une C-CALD sans rehaussement de gadolinium ne doit être envisagée qu'après une

évaluation minutieuse dans des centres expérimentés, du fait de la possibilité de formes cérébrales arrêtées.

- Chez l'adulte, les indications à la greffe CSH sont moins clairement établies mais dans l'ensemble, comme chez l'enfant, les patients avec une atteinte neurologique minimale et un faible score lésionnel ont le meilleur pronostic. Ainsi, au moins 3 études internationales publiées au cours des 5 dernières années ont établi les facteurs de mauvais pronostic pour la greffe chez l'adulte : en particulier un score EDSS > 6 et/ou une atteinte des capsules internes à l'IRM cérébrale, mais également une atteinte cognitive et/ou une atteinte cérébelleuse. Il existe actuellement une incertitude quant à l'âge limite au-delà duquel la greffe de CSH ne devrait plus être envisagée chez l'adulte, en raison de la morbi-mortalité qui y est associée. En effet, une myélo-ablation ne peut être réalisée au-delà de 45-50 ans. Cependant, il n'est pas établi à ce jour dans l'ALD que les protocoles myélo-ablatifs soient indispensables au succès de la greffe de CSH chez l'adulte.

5.3.3.3. *Complications et limites*

La greffe de CSH présente des contraintes limitant ses indications :

- Effet retardé : le délai pour obtenir un effet central de la greffe est long – estimé en moyenne à 9-12 mois –, temps pendant lequel les lésions démyélinisantes et les signes cliniques peuvent continuer de progresser. C'est ce qui explique en partie son effet très limité ou absent dans les formes avancées de la maladie.
- Nécessité d'une myélo-ablation (c'est à dire d'une chimiothérapie hautes doses à base d'alkylants aboutissant à plusieurs semaines d'aplasie médullaire et à une immunosuppression prolongée) avant la greffe pour permettre la suppression de l'hématopoïèse et du système immunitaire du receveur et la prise de greffe des cellules du donneur. Le conditionnement est en général réalisé par l'association busulfan et fludarabine (ou cyclophosphamide mais qui est plus toxique chez l'adulte). Cette chimiothérapie peut avoir divers effets indésirables, aigus et chroniques, notamment le risque de stérilité secondaire, justifiant de proposer une préservation de fertilité chez les enfants, adolescents et adultes en âge de procréer. Une consultation spécialisée avec un médecin de procréation est imposée par la loi. Le busulfan à doses myélo-ablatives expose également au risque de toxicité hépatique, notamment de maladie veino-occlusive et à une toxicité pulmonaire.

- Toxicité liée à la transplantation : selon le type de donneur (familial ou non apparenté, HLA identique ou HLA partiellement compatible, mismatch de sexe), le type de greffon (moelle ou cellules souches périphériques mobilisées par facteur de croissance (G-CSF), sang placentaire) et l'intensité du conditionnement, on estime les risques de rejet de greffe de 2 à 15 %, de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë de 25 à 50 %, et de GVHD chronique de 20 à 60 %. Ces complications sont les mêmes que dans d'autres indications de greffes de CSH. Cependant, si le traitement immunosuppresseur est poursuivi au-delà de 6 mois post-greffe, les risques de GVHD aiguë ou chronique sont estimés < 20 %.
- Difficultés pour trouver un donneur compatible. Dans l'idéal, l'allogreffe de CSH sera réalisée avec les cellules d'un donneur intrafamilial (frère ou sœur HLA compatible et non porteur de la mutation du gène *ABCD1*), mais cette situation est rare (< 30 %). Dans les autres cas, une recherche de donneur HLA compatible sera faite dans un registre international de donneurs vivants ou de sangs de cordon ombilical. Parfois aucun donneur compatible n'est disponible.

5.3.3.4 Suivi post-greffe

► Résultats long terme (CALD)

Le tableau ci-dessous (**Table 2**) résume les résultats de plusieurs publications portant sur de grandes séries de patients C-CALD ayant été traités par une greffe de CSH, comparés dans certaines études à des patients non traités (NT). Les facteurs de bon pronostic (sur la survie et sur l'évolution de la maladie) sont chez l'enfant : un traitement à un stade précoce ($LS \leq 9$, $NFS \leq 1$), une prise de greffe rapide, un donneur HLA identique (10/10), d'autant qu'il est apparenté et l'absence de complications liées à la greffe, en particulier une mauvaise prise de greffe ou une GVHD sévère.

Table 2 : Résultats à long terme de la greffe de CSH dans la C-CALD

Etude	Période	Nombre patients	Caractéristiques	Survie à 5 ans	Survie sans MFD	Complications
Mahmood et coll. (2007)	1978-2004	283 NT	Histoire naturelle	66 %		

Mahmood et coll. (2007)	1978-2004	30 NT 19 HSCT	Patients appariés en âge	NT : 54 % HSCT : 94,7 %		
Peters et coll. (2004)	1982-1999	95 HSCT	< 19 ans	Globale: 56 % -DA : 64 % -DNA : 53 % - MD : 92 % - MA : 45 %		Echec de greffe - DNA 20 % - DA 7 % GVH aigüe : 17 %
Miller et coll. (2011)	2000-2009	60 HSCT	4-23 ans	Globale : 75 % -LS ≤ 9 : 89 % -LS > 9 : 60 % -NFS 0 : 91 % -NFS ≥ 1 : 66 %		
Kühl et coll. 2018	1997-2014	36 HSCT	4,2-15,4 ans	77 % à 10 ans	64 % à 10 ans	GVH ≥ 2 : 25 %
Raymond et coll. (2019)	1990- (NT) 2001- (HCST)	72 NT 65 HSCT	3-15 ans	NT : 55 % HSCT : 78 %	A 2 ans : NT : 48 % HSCT : 56 % MD : 83,5 %	Echec de greffe 18,5 % - DNA 22 % - DA 7,7 % GVH aigüe 17 % GVH chronique 17%

Abréviations : Maladie débutante (MD) : $LS \leq 9$, $NFS \leq 1$; Maladie avancée (MA) : $LS > 9$, $NFS > 1$; DA : donneur apparenté ; DNA : donneur non apparenté ; NT : non traité (histoire naturelle) ; HSCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; GVH : réaction du greffon contre l'hôte.

► Effet de la greffe sur l'AMN et l'insuffisance surrénalienne

La greffe allogénique de CSH n'a pas d'effet thérapeutique sur l'insuffisance surrénalienne. Il est peu probable qu'elle ait un effet sur l'AMN mais les données sont insuffisantes pour fournir une réponse définitive

5.3.4 Autres thérapeutiques

► Thérapie génique

Une nouvelle approche va constituer une alternative intéressante à l'allogreffe. Il s'agit de l'autotransplantation de CSH génétiquement corrigées *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral exprimant le gène *ABCD1* fonctionnel. Dans cette approche, les cellules souches hématopoïétiques du patient CALD sont prélevées dans le sang périphérique après une mobilisation par facteur de croissance, génétiquement modifiées au laboratoire avant d'être ré-administrées au patient. Les résultats des essais montrent que ce traitement, réalisé dans les mêmes indications qu'une allogreffe de CSH, permet une efficacité similaire. Ses avantages sont principalement l'absence de nécessité de rechercher un donneur (plus rapide) et l'absence de risque de maladie du greffon contre l'hôte (d'où l'absence de nécessité de toute immunosuppression post-greffe). Par contre, tout comme pour l'allogreffe de CSH, un conditionnement myéloablatif est nécessaire. L'effet au long cours de ce traitement devra bien sûr être évalué, de même que le risque lié une éventuelle mutagénèse insertionnelle (vecteur s'intégrant dans le génome).

Ce traitement a reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2021 et devrait prochainement être disponible en France pour les enfants de moins de 18 ans atteints de C-CALD débutante (critères identiques à l'allogreffe) et qui n'ont pas de donneur HLA identique non porteur du variant pathogène dans la fratrie.

► Huile de Lorenzo

L'huile de Lorenzo, mélange d'acide oléique (C18:1) et d'acide érucique (C22:1), en combinaison avec un régime pauvre en C26:0 permet une diminution significative du taux plasmatique de C26:0. Ce traitement a été longuement prescrit, en particulier dans l'idée d'une possible prévention de l'apparition des signes neurologiques (AMN, CALD).

Cependant, les données prouvant l'efficacité de l'huile de Lorenzo pour modifier la maladie chez les patients atteints d'ALD sont insuffisantes pour recommander ce traitement chez les patients, selon un consensus international d'experts.

5.4 Éducation thérapeutique

Les symptômes développés par les patients ALD détériorent progressivement leur qualité de vie et mettent en jeu le pronostic vital. Le dépistage systématique et prolongé d'une atteinte cérébrale débutante et d'une insuffisance surrénale est essentiel. Le suivi clinique des patients ALD doit donc se focaliser sur 4 axes majeurs : 1) la prévention du développement de CALD par le suivi régulier et standardisé des individus présymptomatiques, des patients avec insuffisance surrénalienne isolée et des patients AMN; 2) les traitements des symptômes causés par l'AMN tels que les troubles moteurs, les troubles vésico-sphinctériens et les douleurs; 3) le suivi endocrinien pour traiter l'insuffisance surrénale ; 4) l'accompagnement des patients à travers des structures médico-sociales et psychologiques. Ce suivi multidisciplinaire est d'autant plus important que l'évolution de la maladie ne peut pas être prédite, même au sein d'une même famille. Il est donc indispensable de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique afin de permettre le diagnostic précoce des complications de la maladie neurologique et endocrinienne et de proposer la mise en route de traitements optimisés pour l'ALD, dans l'enfance pour les garçons, et à l'âge adulte pour les hommes et les femmes.

La prise en charge médicale et paramédicale des patients et familles avec ALD est insuffisante sans la participation proactive du patient et de ses proches. Cette participation dépend de la compréhension de la maladie et de ses risques, ainsi que des alertes perçues par le patient et ses proches. Par exemple, l'apparition des troubles neuropsychologiques (troubles du comportement ou problèmes cognitifs) est un signe d'alerte précoce de l'apparition d'une atteinte cérébrale (CALD) mais est souvent interprétée par les soignants et les accompagnants comme un état dépressif du patient ALD. Ce retard diagnostique a pour conséquence de réduire considérablement la fenêtre d'intervention thérapeutique. La mise en

place de ressources en ligne – par exemple applications en ligne offrant accès à des informations sur le sujet permettant d’alerter les proches du patient et les centres de référence d’une possible évolution des symptômes – pourrait empêcher ce type de situation. Un autre exemple illustrant l’importance de la participation du patient dans le parcours de soins concerne le conseil génétique et les risques pour les apparentés des patients ALD. Ainsi, l’identification d’un jeune patient avec insuffisance surrénalienne ou d’une femme avec AMN doit conduire à identifier rapidement tous les sujets de sexe masculin à risque dans la famille.

Un programme d’éducation thérapeutique pour l’ALD est en cours de rédaction et sera publié fin 2022/début 2023.

5.5 Transition enfant adulte

La transition enfant-adulte risque de constituer une rupture de l’équilibre fragile de la prise en charge du patient. La prise en charge médicale va passer du domaine pédiatrique qui intervient depuis la petite enfance au domaine de l’adulte, inconnu pour les parents. Elle doit être anticipée et se faire le plus progressivement possible, accompagnée par un dialogue entre les différents intervenants, sans rupture, dans l’idéal dans le cadre d’un programme dédié à cette transition. Elle peut concerner les enfants qui n’ont pas développé de C-CALD, les enfants qui ont développé une C-CALD (rarement du fait du décès le plus souvent dans l’enfance) ou une Ado-CALD et les enfants ayant bénéficié d’une greffe de CSH.

5.6 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l’existence des associations de patients : ELA et EURORDIS (voir section 7.7)

Elles sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence et jouent un rôle essentiel dans l’accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu’elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

6 Suivi

Le tableau suivant (**Table 3**) donne les lignes directrices et les recommandations pour le suivi des patients atteints d'ALD (enfants, adultes, suivi neurologique et endocrinien). Il pourra aider les cliniciens qui rencontrent des patients atteints de cette pathologie complexe.

Table 3 : Suivi multidisciplinaire des patients ALD

Les items * font l'objet d'un consensus international (recommandations internationales en cours de publication).

Suivi	Patient asymptomatique	Patient symptomatique non greffé	Patient greffé
Clinique*	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans, puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Tous les 6 mois chez l'enfant puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte. Suivi à adapter selon les signes cliniques	Pré-greffe puis M3, puis M6, puis M12 puis M18, puis M24, puis tous les ans jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 10 ans puis tous les 3 ans.
IRM cérébrale*	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans, puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Pré-greffe puis M3, puis M6, puis M12, puis M18, puis M24, puis tous les ans jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 10 ans puis tous les 3 ans.
Bilan neuropsychologique	Annuel chez l'adulte	Annuel chez l'adulte	BNP pré-greffe, BNP plus court (2

			heures) à M6, puis à M12 et M24, puis tous les 3 ans.
Électromyogramme	Tous les 3 ans	Tous les 2 ans	Pré-greffe puis selon les symptômes
Bilan endocrinien*	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans
Bilan urodynamique	Pas en systématique	A la demande, selon les symptômes	A la demande, selon les symptômes

7 Prise en charge médico-sociale

Dans les suites de l'annonce diagnostique, des démarches médico-sociales sont à effectuer et peuvent être accompagnées par une assistante de service social.

7.1 Accès aux soins et aux droits

► Une Affection Longue Durée

Les personnes atteintes d'adrénoleucodystrophie doivent être déclarées en « *ALD 30* ». Les soins, les traitements médicaux, certains matériels (fauteuil roulant, lit médicalisé...), les transports liés à la pathologie déclarée sont pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale après avis du médecin-conseil de la Caisse Primaire d'Assurance maladie (CPAM).

► Le maintien à domicile

- L'aide-ménagère : elle assure les actes de la vie domestique (entretien du logement, du linge, les courses, préparation des repas...).
- La technicienne de l'intervention sociale et familiale : elle réalise des tâches de la vie quotidienne permettant la continuité de la vie familiale et assure la garde et les soins aux enfants.
- L'auxiliaire de vie : elle assure les actes essentiels de l'existence (alimentation, soins d'hygiène, toilette, habillage, le lever, le coucher, les transferts, l'élimination, la prise de traitement...).

- Le garde malade : Il assure une présence auprès du patient et participe aux gestes de la vie quotidienne (aller aux toilettes, alimentation, le coucher ...).
- L'infirmier : Il assure, sur prescription médicale, des prestations de soins infirmiers sous la forme de soins techniques (actes infirmiers : injections, soins d'escarre, prélèvements...) ou de soins de base (soins d'entretien et de continuité de la vie : toilette, prévention d'escarre, surveillance d'une hydratation et d'une alimentation équilibrée).
- L'hospitalisation à domicile : sur prescription médicale, elle permet d'assurer au domicile des soins médicaux et paramédicaux continus, des soins techniques et de nursing. Ces différents soins sont coordonnés entre le service hospitalier, le médecin traitant et les professionnels de santé intervenant auprès du patient.
- Le prestataire de santé spécialisé : Il suit le patient au domicile et livre le matériel nécessaire à sa prise en charge. Si besoin, il peut également trouver des intervenants libéraux, (infirmière, orthophoniste, kinésithérapeute...) pour les soins associés.
- Les aides techniques : le patient peut bénéficier d'aides techniques facilitant son autonomie ou sa prise en charge par les professionnels et l'entourage : lit médicalisé, lève-personne, siège de douche, fauteuil roulant, etc. Elles doivent être préconisées par l'ergothérapeute après une intervention à domicile afin de répondre au mieux aux besoins du patient et des aidants.

► Les soins de rééducation

En fonction de l'évolution de l'état neurologique, des prises en charges rééducatives (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue...) peuvent se faire en libéral, dans un centre de rééducation ou dans une structure de soins à domicile.

► Le congé de proche aidant

Il est ouvert à tout salarié qui cesse temporairement son activité ou travaille à temps partiel pour s'occuper d'un proche handicapé ou en perte d'autonomie (conditions à justifier).

Sa durée est fixée à 3 mois sur l'ensemble de la carrière. La personne perçoit une Allocation Journalière de Proche Aidant (AJPA) par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF).

► La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)

La PCH est attribuée lorsque le patient rencontre des difficultés pour la réalisation de certaines activités. Elle est destinée à couvrir les surcoûts de toute nature liés au handicap

dans la vie quotidienne, qu'il s'agisse d'aides humaines, d'aides techniques, de charges exceptionnelles ou encore d'aménagement du logement. Elle est versée par le Conseil Départemental après décision de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH).

► La Carte Mobilité Inclusion (CMI)

La CMI, attribuée sous certaines conditions par la CDAPH, a pour but de faciliter la vie quotidienne des personnes en situation de handicap et de perte d'autonomie. Il existe 3 CMI : CMI stationnement, CMI priorité et CMI invalidité.

7.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants

► Le congé pour enfant malade

Si l'enfant a moins de 16 ans, le parent a droit à un congé non rémunéré pour maladie : 3 jours par an ou 5 jours s'il assume la charge de 3 enfants ou plus âgés de moins de 16 ans.

► Le congé de présence parentale

Il est ouvert à tout salarié, dont l'enfant à charge de moins de 20 ans, nécessite une présence soutenue et des soins contraignants. Ce congé de 310 jours, s'étalant sur une période maximum de 3 ans, est à renouveler tous les 6 mois auprès de la CAF et de l'employeur. Une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) se substitue alors au salaire. Le contrat de travail est alors suspendu.

► L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)

L'AEEH est une allocation versée par la CAF, après décision de la CDAPH. Un complément peut être attribué en fonction des dépenses liées au handicap de l'enfant, de la cessation ou de la réduction d'activité professionnelle de l'un des parents et /ou de l'embauche d'une tierce personne.

L'attribution de l'AEEH exonère le patient du paiement du forfait journalier. Certaines aides ne sont pas cumulables : L'AJPP n'est pas cumulable avec le complément d'AEEH ou la PCH aide humaine, c'est le plus intéressant qui est versé à la famille par la CAF.

► Les soins de rééducation pédiatriques

L'intervention de certains professionnels en libérale est remboursée à 100% par la CPAM, d'autres peuvent être pris en compte dans l'attribution de l'AEEH (ergothérapeute, psychomotricien, psychologue...)

Les Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD) sont des services ambulatoires qui proposent une prise en charge globalisée de patients de 0 à 20 ans. Les professionnels interviennent principalement dans les différents lieux de vie et d'activité de l'enfant (domicile, école, crèche...). Les demandes doivent être transmises à la MDPH. Il est conseillé au service médical référent d'envoyer aux SESSAD notifiés les comptes rendus médicaux du patient.

Le recours à un centre de rééducation et de réadaptation est parfois nécessaire. Ces établissements sont pris en charge à 100 % par la sécurité sociale.

► Les Instituts Médico-Éducatifs (IME) ou les Instituts d'Éducation motrice (IEM)

Les IME participent à l'éducation, dispensent des soins et une éducation adaptée aux enfants et adolescents de 3 à 20 ans. Les IEM accueillent des enfants porteurs essentiellement d'un handicap moteur. Certains IME et IEM sont spécialisés dans l'accueil d'enfants ou adolescents polyhandicapés. L'admission est soumise à la décision de la CDAPH et de chaque établissement, en fonction des places disponibles.

► La scolarité adaptée

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est un document écrit, élaboré à la demande de la famille ou du chef d'établissement à partir des données transmises par le médecin référent du patient. Il permet d'établir les protocoles de traitements, le régime alimentaire et les aménagements du temps scolaire et périscolaire des enfants malades ou atteints d'une pathologie chronique.

Le Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) est un document élaboré à la suite d'une équipe pédagogique, à la demande des enseignants ou de la famille, pour les patients nécessitant uniquement des aménagements et des adaptations pédagogiques.

Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) organise le parcours et le suivi scolaire de l'élève en situation de handicap : recours à un Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap (AESH), mise en place de matériel pédagogique (ordinateur...) et d'aménagements scolaires. Il est soumis à la décision de la CDAPH.

Les Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) accueillent un effectif réduit d'élèves et dispensent un enseignement aménagé avec une pédagogie adaptée. Une scolarisation à temps plein ou partiel peut y être organisée après décision de la CDAPH.

Les élèves présentant un handicap peuvent solliciter des aménagements aux examens et concours auprès d'un médecin désigné par la CDAPH (souvent le médecin scolaire).

Pour les élèves en situation de handicap, présentant un taux d'incapacité \geq à 50 %, et ne pouvant pas utiliser les transports en commun, un transport individuel peut être mis en place après décision de la CDAPH.

7.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants

► Dispositifs dans les études supérieures

Pour les BTS : les conditions sont identiques (AESH, PAI, PPS, transport).

Pour les Universités ou les IUT : les aménagements précédents n'existent plus. Le référent handicap de l'université peut être contacté pour établir le projet pédagogique.

► Le Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires (CROUS)

Le CROUS est l'interlocuteur de référence pour l'organisation de la vie quotidienne des étudiants en situation de handicap, reconnu par la CDAPH, sans limite d'âge (logement, restauration, aides ...).

7.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes

► L'Allocation d'Adulte Handicapé (AAH)

Entre 20 ans et moins de 62 ans, une AAH, sous certaines conditions de ressources, peut être versée mensuellement par la CAF sur le compte en banque de l'adulte en situation de handicap, après décision de la CDAPH (taux d'incapacité \geq à 80 %).

► La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)

La RQTH permet de favoriser l'insertion professionnelle et le maintien dans l'emploi des personnes en situation de handicap (accompagnement Cap Emploi, aménagement du poste de travail, du temps de travail). La demande peut être réalisée à partir de 16 ans auprès de la MDPH.

► La Pension d'invalidité

C'est un revenu de remplacement accordé par le Médecin Conseil de la Caisse de Sécurité Sociale. Ce revenu compense la perte de salaire qui résulte de la réduction d'au moins de 2/3 de la capacité de travail de la personne.

Généralement le passage en invalidité fait suite à la fin de versement des indemnités journalières de la Sécurité Sociale au terme des 3 ans d'arrêt de travail possibles. Il peut également être proposé dans le cadre d'une réduction d'activité professionnelle en relais du temps partiel thérapeutique dont la durée est limitée.

► L'Allocation Personnalisée d'Autonomie à domicile ou en établissement (APA)

L'APA est une allocation attribuée par le Conseil Départemental, destinée aux personnes âgées de 60 ans et plus, en perte d'autonomie. L'évaluation de la dépendance est faite par une équipe médico-sociale. "L'APA à domicile" aide à payer les dépenses nécessaires pour rester vivre à domicile ; "l'APA en établissement" aide à payer une partie du tarif dépendance en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). Le dossier est disponible au Centre Communal d'Actions Sociales (CCAS) de la mairie du domicile du patient.

► Les services d'aide et d'accompagnement

Les Services d'Accompagnement Médico-Social pour adultes handicapés (SAMSAH) et les Services d'Accompagnement à la Vie Sociale (SAVS), accompagnent les adultes handicapés dans leur projet de vie tout en favorisant les liens familiaux, sociaux, scolaires, professionnels. Le SAMSAH propose en plus des prestations de soins.

Les Services de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD) apportent les soins infirmiers nécessaires aux personnes handicapées ou atteintes d'une maladie chronique.

Les Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile (SAAD) assurent au domicile des personnes des prestations de services ménagers et des prestations d'aide à la personne pour les activités ordinaires et les actes essentiels de la vie quotidienne.

Les Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile (SPASAD) sont des services assurant à la fois les missions d'un SSIAD et celles d'un SAAD.

► Les Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS)

Les MAS sont des établissements médico-sociaux. Elles peuvent accueillir, selon leur autorisation, des personnes polyhandicapées ou ayant acquis un handicap. L'admission est

soumise à la décision de la CDAPH et de chaque établissement, en fonction des places disponibles.

► **Orientation et insertion professionnelles adaptées**

Les établissements ou services d'aide par le travail (ESAT) accueillent des personnes handicapées dont les capacités de travail ne leur permettent, momentanément ou durablement, à temps plein ou partiel, de travailler. Ils proposent après décision de la CDAPH des activités diverses à caractère professionnel et un soutien médico-social et éducatif en vue de favoriser leur épanouissement personnel et social.

Les Unités d'Évaluation de Réentraînement et d'Orientation Sociale et professionnelle (UEROS) accueillent et accompagnent les personnes handicapées dans l'élaboration de leur projet de vie personnelle, scolaire et professionnelle.

Le Centre de Pré-Orientation (CPO) propose des stages afin de contribuer à l'orientation professionnelle des personnes en situation de handicap qui rencontrent des difficultés d'insertion.

► **L'accompagnement pour le maintien dans l'emploi**

Le Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés (SAMETH) accompagne les employeurs publics et les agents en situation de handicap (aménagement du poste de travail).

7.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires

Pour toutes informations, les structures sociales, médico-sociales et scolaires peuvent joindre les services sociaux hospitaliers ou des centres de référence prenant en charge les patients avec ALD.

L'impact de l'ALD et des handicaps potentiels associés, ne se limite pas aux symptômes physiques et neurologiques mais va également avoir des conséquences psychologiques et sociales. Un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire, il peut être mise en place par tous les professionnels. Un partenariat avec les différents personnels prenant en charge le patient est conseillé.

7.6 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte d'ALD

La Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), guichet unique d'accueil et d'accompagnement, est présente dans chaque département pour les démarches relatives aux aides et à l'orientation.

► Recommandations pour le certificat médical du dossier MDPH

Il faut impérativement remplir le nouveau certificat médical : *Cerfa n°15692*01*.

Le certificat médical MDPH doit être précis et complet. Il doit décrire l'état clinique du patient avec le maximum d'information ainsi que les répercussions du handicap sur la vie quotidienne.

Il est important de détailler les préconisations (*besoins et attentes exprimés page 1*) ; les prises en charges mises en place et recommandées (*page 4*) ; les retentissements sur la vie sociale et familiale ainsi que sur la scolarité ou l'activité professionnelle (*page 7*).

Il est conseillé de joindre les derniers bilans neurologiques, orthopédiques, ophtalmologiques et autres, et si possible, les derniers bilans des rééducateurs et du MPR.

Il est préférable lors d'une première demande, que le certificat médical soit rempli par un médecin du centre de référence ou de compétence ou par un médecin hospitalier.

► Recommandations pour le formulaire administratif de demande à la MDPH/MDA

Le formulaire administratif doit être rempli par les parents ou l'adulte concerné avec soins et précisions afin d'optimiser la compréhension et l'évaluation par les équipes de la MDPH/MDA.

Une attention particulière doit être portée sur « *le projet de vie quotidienne* » (*page 8*) qui doit contenir les difficultés, les besoins et les répercussions sur l'organisation de la vie familiale, scolaire ou professionnelle pour permettre l'obtention de la compensation la plus adaptée.

7.7 Contacts et autres informations utiles

Accès au dossier administratif et certificat médical MDPH

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>

Information pratique sur les droits, la MDPH et les aides

<https://www.cnsa.fr/>

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N19811>

Autres types d'informations (associations)

<https://ela-asso.com/>

<https://www.eurordis.org/fr>

<http://brain-team.fr/>

<http://filiere-q2m.fr/>

Associations pouvant accompagner l'élève ou l'étudiant en situation de handicap

<http://www.cidj.com/scolarite-et-handicap/amenagements-et-aides-pour-les-etudiants-et-stagiaires-handicapes>

<http://www.droitausavoir.asso.fr/>

Annuaire des centres de réadaptation, formations et aides à la reconversion des personnes handicapées

<https://www.fagerh.fr/centres-formations-prestations-accompagnement>

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le **Dr Caroline Sevin**, neuropédiatre dans le Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares, Hôpital Bicêtre, 78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, et par le **Dr Fanny Mochel**, Centre de Référence Maladies héréditaires du métabolisme, Service de Génétique clinique et médicale - Unité Maladies métaboliques héréditaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr. Caroline Sevin, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Fanny Mochel, neurométabolicienne, Paris 13 ;

Dr. Elise Yazbeck, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Dr. Claire Bouvatier, endocrinologue pédiatrique, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Camille Sergeant, endocrinologue adulte, Paris ;

Dr. David Cheillan, biologiste moléculaire, Lyon ;

Mme Elodie Schaerer, conseiller en génétique, Paris 13 ;

Mme Evelyne Yver, assistante sociale, Le Kremlin Bicêtre ;

M. Bernardo Blanco Sánchez, chef de projet, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Groupe de travail multidisciplinaire

Prof. Pierre Labauge, neurologue, Montpellier ;

Dr. Xavier Aygnac, neurologue, Montpellier ;

Prof. Odile Boespflug-Tanguy, neuropédiatre, Paris 20;

Prof. Brigitte Chabrol, neuropédiatre, Marseille ;

Dr Fabienne Clot, biologiste Moléculaire, Paris 13 ;

Prof. Françoise Durand-Dubief, neurologue, Lyon ;

Prof. Damien Galanaud, neuroradiologue, Paris 13 ;

Prof. Stéphanie Nguyen, hématologue, Paris 13 ;

Prof Jean-Hugues Dalle, pédiatre hématologue, Paris 20 ;
Mme Cecilia Galbiati, ergothérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Mme Angelina Geoffroy, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Mme Nathalie Grinda, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Dr. Nafissa Mamoudjy, médecin généraliste, Paris ;
Mr. Thierry Verlynde, Patient, Crosne.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

► Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares

Le **Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares** (LEUKOFRANCE) de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM est composé de 3 Centres de Référence et de 8 Centres de Compétence.

Centres de Référence

Site coordonnateur

Paris 19^{ème} - Pr Odile Boespflug-Tanguy

Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques, AP-HP, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris, Tel : 01 40 03 40 20

Sites constitutifs

Paris Sud – Dr Caroline Sevin

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP, GHU Paris Sud – Hôpital de Bicêtre, 78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, Tel : 01 45 21 30 17

Montpellier – Pr Pierre Labauge

Département de neurologie, service des scléroses en plaques et substance blanche, CHU Montpellier, site Gui de Chauliac, 80 av. Augustin Fliche, 34295 Montpellier, Tel : 04 67 33 94 69

Centres de Compétence

Brest – Dr Sylviane Peudenier

Service de Pédiatrie, CHU Brest, site Morvan, 2 av. Foch, 29200 Brest

Clermont-Ferrand – Dr Catherine Sarret

Service de neurologie pédiatrique, CHU Clermont-Ferrand, site d'Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

La Réunion – Dr Valérie Trommsdorff

Service de pédiatrie, CHU de La Réunion, GH Sud Réunion, site Saint-Pierre, av. François Mitterand, 97448 Saint-Pierre

Lyon – Dr Françoise Durand-Dubief

Service de neurologie, Hospices Civils de Lyon, site Pierre Wertheimer, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron

Marseille – Pr Jean Pelletier

Service de neurologie, AP-HM, site de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

Paris 13^{ème} – Dr Fanny Mochel

Département de Génétique, AP-HP, GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Paris 15^{ème} – Pr Isabelle Desguerres

Service de neurologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Toulouse – Pr David Brassat

Unité de neurologie inflammatoire et neuro-oncologie, CHU Toulouse, site Purpan, Place du Dr Joseph Baylac, 31059 Toulouse

► Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme

Le **Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme** (MHM) de la Filière de Santé Maladies Rares G2M est composé de 8 Centres de Référence et de 20 Centres de Compétence.

Centres de référence

Site coordonnateur

Marseille – Pr Brigitte Chabrol

Service de neurologie pédiatrique – Pédiatrie spécialisée et médecine infantile, AP-HM, Hôpital de la Timone enfants, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

Tel : 04 91 38 68 08 – Mail : rdv-neuropediatrie.timoneenfants@ap-hm.fr

Sites constitutifs

Lille – Dr Dries Dobbelaere

Unité Métabolisme – Pôle Enfant, CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille, Tel : 03 20 44 41 49

Lyon – Dr Nathalie Guffon-Fouilhoux

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques et maladies héréditaires du métabolisme, HCL, GH Est – Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron, Tel : 04 72 12 95 25

Nancy – Pr François Feillet

Service de médecine infantile, CHU Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Tel : 03 83 15 47 96

Paris 15^{ème} – Pr Pascale de Lonlay

Service des Maladies Métaboliques Pédiatriques – AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris, Tel : 01 44 49 48 52 – Mail : ref.metabolique@nck.aphp.fr

Paris 13^{ème} – Dr Fanny Mochel

Service de Génétique clinique et médicale - Unité Maladies métaboliques héréditaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Tel : 01 42 16 13 95

Toulouse – Dr Pierre Broue

Pédiatrie – Gastro-entérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie, CHU Toulouse, Hôpital des Enfants, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse, Tel : 05 34 55 85 66

Tours – Pr François Labarthe

Service de Médecine Pédiatrique, CHRU Tours, Hôpital Clocheville, 49 Boulevard Béranger, 37044 Tours, Tel : 02 47 47 47 55

Centres de compétence

Amiens – Dr Gilles Morin

Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, site Sud, 1 Rond Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens

Tel : 03 22 08 75 80 – Mail : genetique.secretariat@chu-amiens.fr

Angers - Dr Magalie Barth

Département de biochimie et génétique, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers

Tel : 02 41 35 40 09 – Mail : genetique-medicale@chu-angers.fr

Besançon – Dr Cécilia Altuzarra

Service de médecine pédiatrique – Consultation spécialisée Maladies métaboliques, CHRU Besançon, Hôpital Jean Minjoz, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon, Tel : 03 81 21 81 46

Bordeaux – Dr Delphine Lamireau

Service de pédiatrie médicale, CHU Bordeaux, GH Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, Tel : 05 57 82 28 28 – Mail : allopedia@chu-bordeaux.fr

Brest - Dr Elise Sacaze

Service de pédiatrie - Pôle Femme-Mère-Enfant, CHRU Brest, Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 Brest, Tel : 02 98 22 33 89

Caen – Dr Alina Arion

Service de pédiatrie médicale, CHU Caen, Hôpital de la Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, Tel : 02 31 27 25 94

Dijon - Dr Nada Houcinat

Consultations externes de pédiatrie, CHU Dijon-Bourgogne, Hôpital d'Enfants, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon, Tel : 03 80 28 14 35

Grenoble - Dr Gérard Besson

Service de Neurologie – Unité Neurologie Générale, CHU Grenoble Alpes, Site Nord – Hôpital Couple Enfant, Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble, Tel : 04 76 76 57 92

Lille - Dr Caroline Moreau

Service de neurologie A, Pôle Neurosciences et appareil locomoteur, CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, Rue du Pr Emile Laine, 59037 Lille, Tel : 03 20 44 67 52

Limoges - Dr Cécile Laroche

Département de pédiatrie médicale, CHU Limoges, Hôpital de la mère et de l'enfant, 8 avenue Dominique Larrey, 87042 Limoges, Tel : 05 55 05 68 07

Marseille - Pr Christophe Lançon

Service de psychiatrie, psychologie médicale et des addictions, AP-HM, Hôpitaux Sud – Sainte Marguerite, 270 boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille
Tel : 04 91 43 55 52 – Mail : secretariat.psy.lancon@ap-hm.fr

Montpellier – Pr Agathe Roubertie

Département de neuropédiatrie, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, Tel : 04 67 33 01 82 – Mail : neuro-ped@chu-montpellier.fr

Nantes – Dr Alice Kuster

Service de Réanimation pédiatrique, CHU Nantes, Hôpital mère-enfant, 38 boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes, Tel : 02 40 08 34 83

Poitiers - Pr Brigitte Gilbert-Dussardier

Service de génétique médicale, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
Tel : 05 49 44 39 22 – Mail : sec.genetique@chu-poitiers.fr

Reims - Pr Nathalie Bednarek

Service de pédiatrie B, CHU Reims, American Memorial Hospital, 49 Rue Cognacq Jay, 51092 Reims
Tel : 03 26 78 76 20

Rennes – Dr Léna Damaj

Service de pédiatrie, CHU Rennes, Hôpital Sud, 16 Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes
Tel : 02 99 26 71 14

Rouen – Dr Stéphanie Torre

Service de pédiatrie néonatale et réanimation – Neuropédiatrie, CHU Rouen, 1 Rue de Germont, 76031 Rouen, Tel : 02 32 88 82 58

Saint-Etienne - Dr Claire Gay

Service de Pédiatrie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, Tel : 04 77 82 80 38

Strasbourg – Pr Mathieu Anheim

Service de Pathologie du mouvement – Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel : 03 88 12 85 85

Strasbourg – Dr Marie-Thérèse Abi Warde

Service de Neuropédiatrie – Pédiatrie médico-chirurgicale, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel : 03 88 12 73 17

► **Associations de patients**

ELA: <https://ela-asso.com/>

EURORDIS : <https://www.eurordis.org/fr>

Annexe 3. Exemples d'imagerie de garçons avec CALD (C-CALD)

(A) Garçon de 6 ans, suivi IRM dans le cadre d'un dépistage familial d'ALD. Lésion débutante du splenium du corps calleux en hyperT2 (flèche en a), sans prise de contraste (b). Six mois plus tard, majoration de la lésion qui reste limitée au splenium (flèche en c) avec apparition d'une prise de contraste en lunette caractéristique (d). Score de Loes à 1.

=> Indication à une greffe de CSH, pas de donneur géno-identique, patient inclus dans le protocole de thérapie génique *ex vivo*.

(B) Garçon de 9 ans ½, suivi IRM dans le cadre d'une ALD découverte sur une insuffisance surrénale. Lésions des faisceaux-cortico-spinaux en hyperT2 (flèches en a) prenant faiblement le contraste (flèches en b), associée à une atteinte des voies auditives bilatérales dans le tronc (flèche en c) prenant le contraste à gauche (flèche en d). Score de Loes à 3.

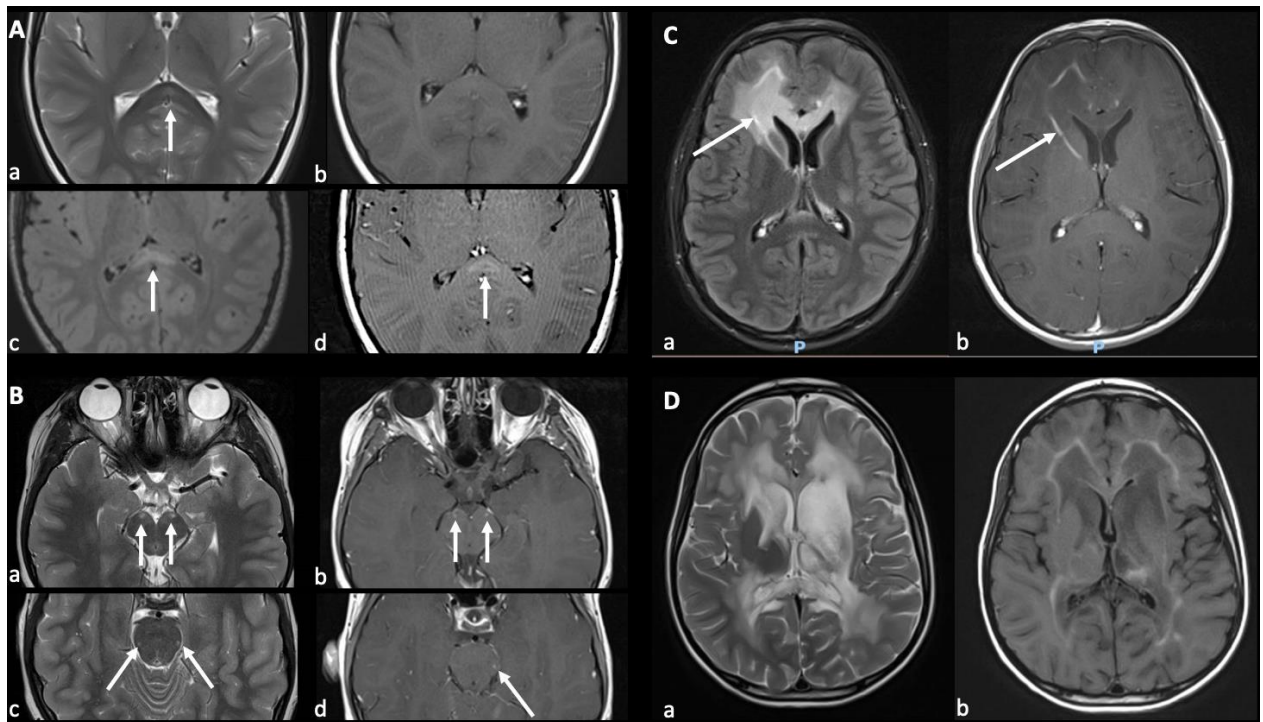
=> Indication à une GCSH, pas de donneur géno-identique, inclus dans le protocole de thérapie génique *ex vivo*.

(C) CCALD révélée par un état de mal convulsif. Troubles d'attention depuis 2 ans. Lésions bilatérales asymétriques du genou du corps calleux s'étendant dans la substance blanche frontale, en hyperT2 (a) et prenant le contraste de manière asymétrique (b).

=> Forme frontale d'ALD. Dégradation cognitive et extension très rapide des lésions excluant la possibilité d'une greffe.

(D) Enfant de 8 ans, régression psychomotrice, cécité corticale, troubles auditifs et troubles de la marche. Lésions de démyélinisation diffuses en T2 (a), bilatérales et symétriques, prenant le contraste en périphérie (b)

=> Forme avancée d'ALD, pas d'indication à une greffe, dégradation cognitive et motrice, état grabataire en quelques mois.



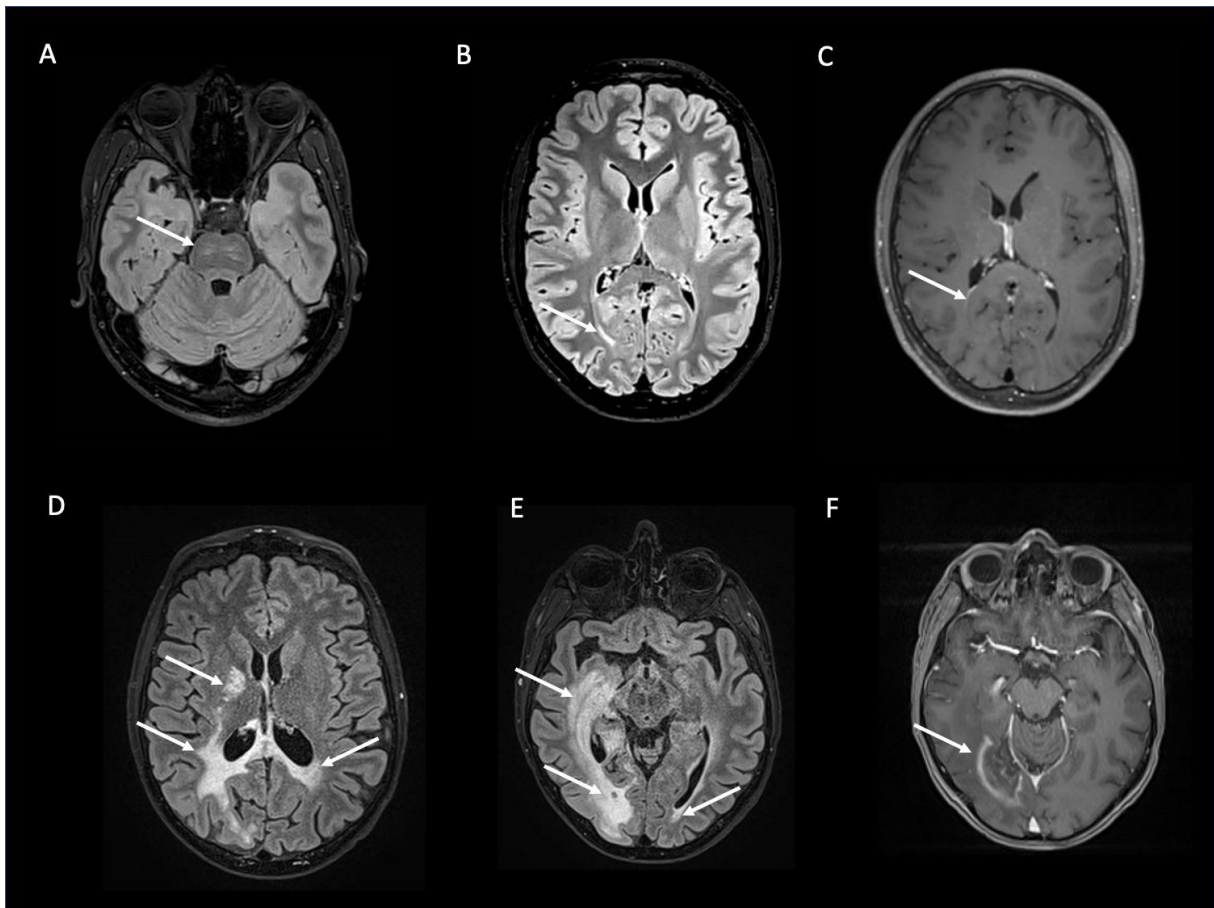
Annexe 4. Exemples d'imagerie d'hommes avec CALD (A-CALD)

A-B-C : Patient âgé de 21 ans asymptomatique. IRM cérébrale avec score de Loes à 5/34: (A) hypersignal FLAIR bilatéral des faisceaux cortico spinaux au niveau du pont et du mésencéphale, non rehaussé après injection ; (B) hypersignal FLAIR de la substance blanche centré par les radiations optiques droites, s'étendant en avant de la corne temporale du ventricule latéral ; (C) prise de gadolinium périventriculaire droite.

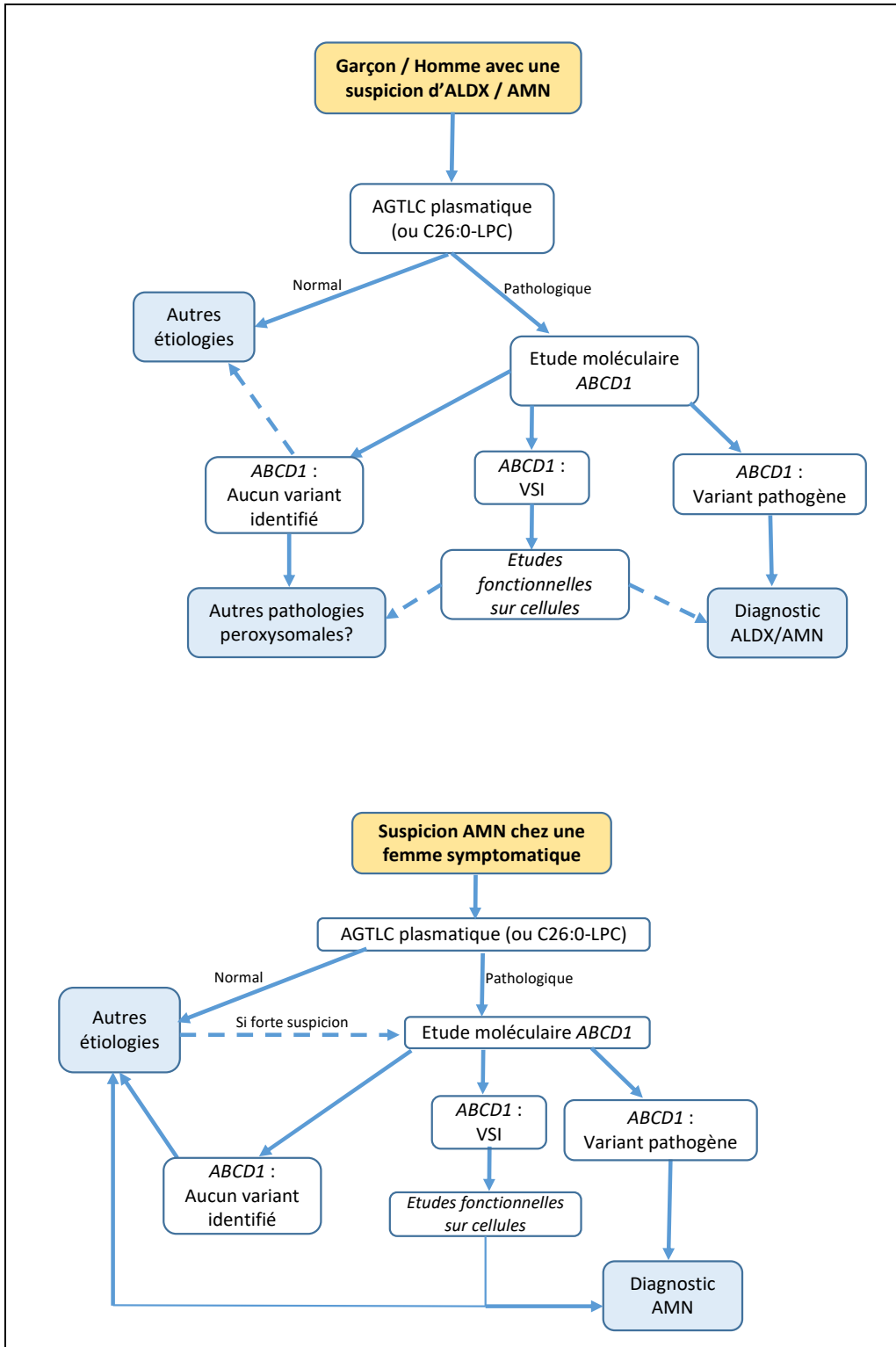
=> Allogreffe de CSH, stabilité clinique et radiologique à 12 mois de la greffe.

D-E-F : Patient 2 âgé de 32 ans présentant des troubles psychotiques, un syndrome tétrapyramidal, des éléments cérébelleux et un déficit auditif central rapidement évolutif. IRM cérébrale avec score de Loes à 9,5/34 : (D) hypersignal FLAIR du splenium du corps calleux, de la substance blanche périventriculaire autour des cornes occipitales et pariéto-occipitale droite, et de la partie antérieure du thalamus droit ; (E) hypersignal FLAIR des voies optiques droites et de la substance pariéto-occipitale droite ; (F) prise de contraste des radiations optiques droites et de la substance pariéto-occipitale droite.

=> Patient non candidat à la greffe en raison de l'évolution rapide clinico-radiologique.



Annexe 5. Algorithme du diagnostic d'ALD chez les garçons/hommes et les femmes symptomatiques



Annexe 6. Algorithme décisionnel pour la prise en charge endocrinienne des enfants ALD

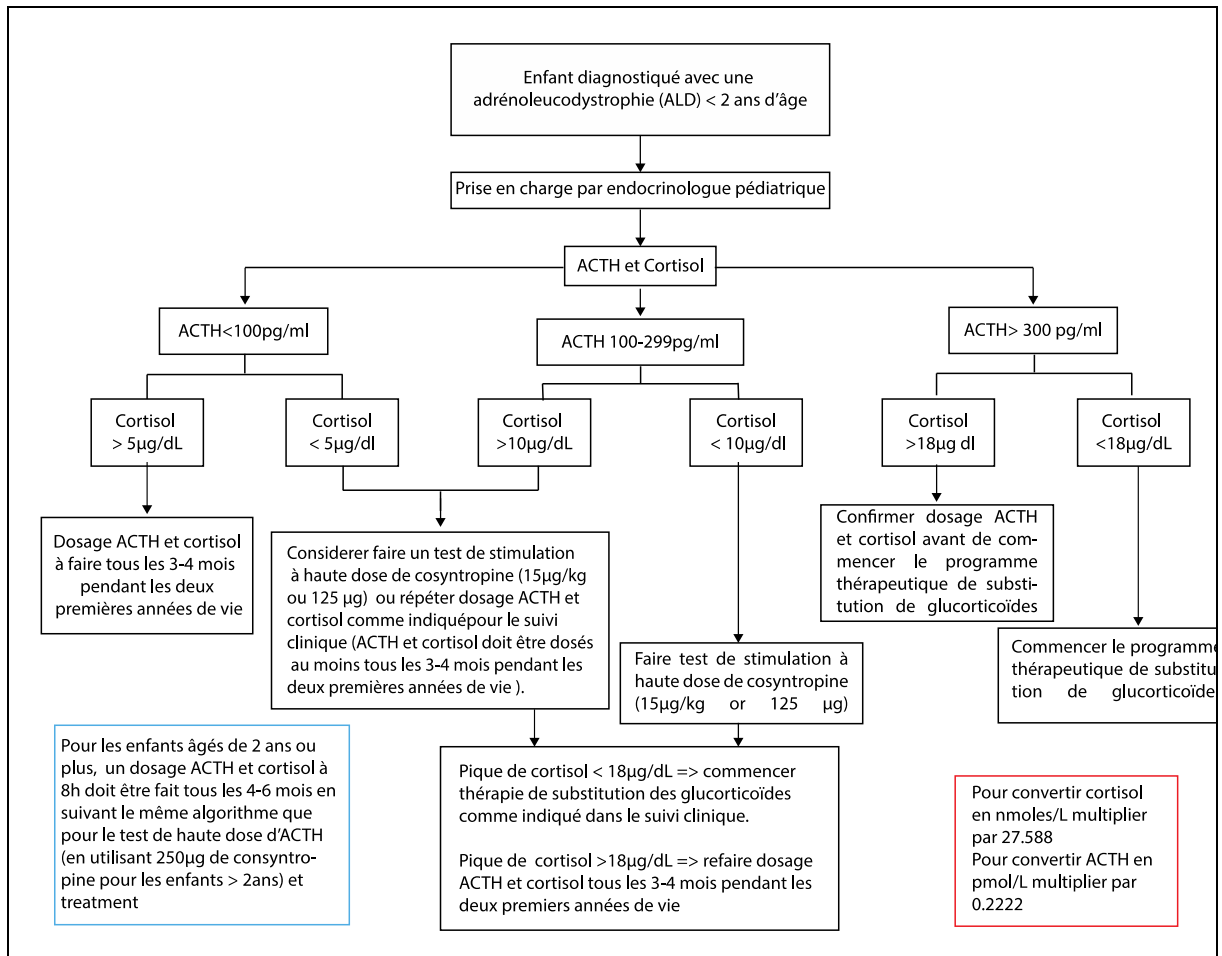


Figure modifiée à partir de Regelman et al. 2018.

Annexe 7. Score radiologique de Loes

	Score Maximum
SUBSTANCE BLANCHE PARIETO-OCCIPITALE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous-corticale	1
Atrophie	1
SUBSTANCE BLANCHE TEMPORALE ANTERIEURE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous corticale	1
Atrophie	1
SUBSTANCE BLANCHE FRONTALE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous corticale	1
Atrophie	1
CORPS CALLEUX	
Splenium	1
Corps	1
Genou	1
Atrophie du splenium	1
Atrophie du genou	1
VOIES VISUELLES	
Radiations optiques	1
Corps géniculé latéral	1
Boucle de Meyer	1
VOIES AUDITIVES	
Corps geniculé médian	1
Colliculus inférieur	1
Lemniscus Latéral	1
Corps trapézoïde (Pons)	1
VOIES PYRAMIDALES	
Capsule interne	1
Tronc cérébral	1
AUTRES	
Noyaux gris centraux	1
Thalamus	1
Cervelet	1
ATROPHIE	
Globale	1-3
Tronc	1
Cervelet	1
SCORE DE SEVERITE MAXIMUM	34

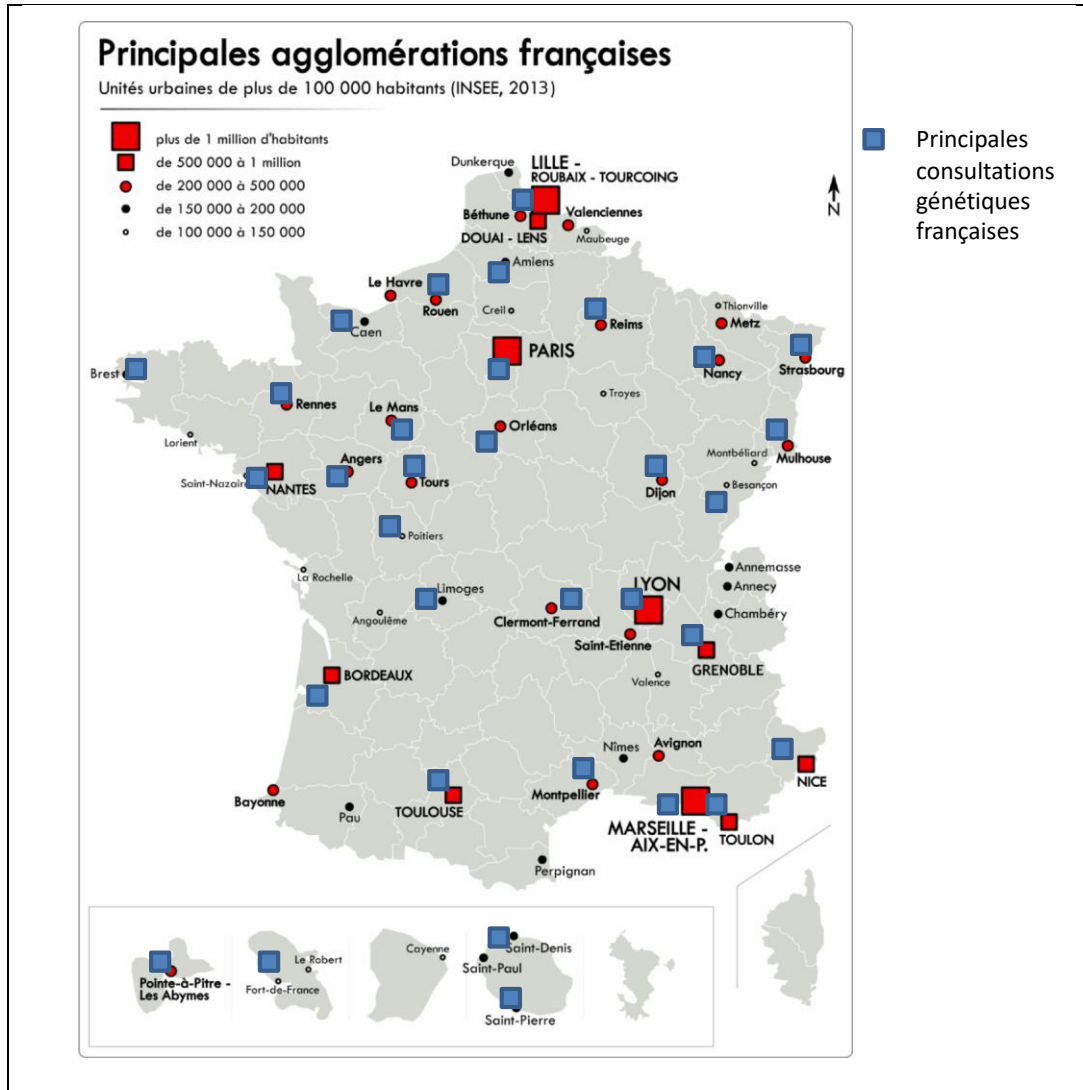
Pour chaque localisation : 0 = absence de lésion ; 0,5 = unilatéral ; 1= bilatéral

Annexe 8. Score NFS (Neurologic Function Scale)

Les 6 déficits fonctionnels majeurs (Major Functional Disabilities, MFD) sont indiqués en gras. Ils sont prédictifs d'une progression rapide et d'une évolution péjorative.

Symptôme	Score
Troubles de l'audition ou de la gestion des informations auditives.	1
Aphasie/ apraxie	1
Perte de la communication	3
Déficiences visuelle/ réduction du champ de vision	1
Cécité corticale	2
Difficulté pour avaler ou autres dysfonctions du SNC	2
Nutrition entérale	2
Difficulté à la course / hyper-réflexie	1
Difficulté à la marche / Spasticité / démarche spastique (sans assistance)	1
Démarche spastique (nécessitant une assistance)	2
Dépendance au fauteuil roulant	2
Absence de mouvement volontaire	3
Épisodes d'incontinence fécale ou urinaire	1
Incontinence fécale ou urinaire totale	2
Crise d'épilepsie non fébrile	1
Score maximum	25

Annexe 9. Cartographie des principales consultations de génétiques françaises



Références

- Adang, L.A., Sherbini, O., Ball, L., Bloom, M., Darbari, A., Amartino, H., DiVito, D., Eichler, F., Escolar, M., Evans, S.H., Fatemi, A., Fraser, J., Hollowell, L., Jaffe, N., Joseph, C., Karpinski, M., Keller, S., Maddock, R., Mancilla, E., McClary, B., Mertz, J., Morgart, K., Langan, T., Leventer, R., Parikh, S., Pizzino, A., Prange, E., Renaud, D.L., Rizzo, W., Shapiro, J., Suhr, D., Suhr, T., Tonduti, D., Waggoner, J., Waldman, A., Wolf, N.I., Zerem, A., Bonkowsky, J.L., Bernard, G., van Haren, K., Vanderver, A., Global Leukodystrophy Initiative, C., 2017. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab* 122, 18-32.
- Anderson, H.M., Wilkes, J., Korgenski, E.K., Pulsipher, M.A., Blaschke, A.J., Hersh, A.L., Srivastava, R., Bonkowsky, J.L., 2014. Preventable Infections in Children with Leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 370-374.
- Assies, J., Gooren, L.J., Van Geel, B., Barth, P.G., 1997. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl* 20, 315-321.
- Aubourg, P., Chaussain, J.L., 2003. Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. *Horm Res* 59 Suppl 1, 104-105.
- Aversa, A., Palleschi, S., Cruccu, G., Silvestroni, L., Isidori, A., Fabbri, A., 1998. Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. *Hum Reprod* 13, 2474-2479.
- Ayrignac, X., Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Denier, C., Aubourg, P., Bellesme, C., Castelnovo, G., Pelletier, J., Audoin, B., Kaphan, E., de Seze, J., Collongues, N., Blanc, F., Chanson, J.B., Magnin, E., Berger, E., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Camdessanche, J.P., Cohen, M., Lebrun-Frenay, C., Brassat, D., Clanet, M., Vermersch, P., Zephir, H., Outteryck, O., Wiertelowski, S., Laplaud, D.A., Ouallet, J.C., Brochet, B., Goizet, C., Debouverie, M., Pittion, S., Edan, G., Deburghgraeve, V., Le Page, E., Verny, C., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Hannequin, D., Guyant-Marechal, L., Derache, N., Defer, G.L., Moreau, T., Giroud, M., Guennoc, A.M., Clavelou, P., Taithe, F., Mathis, S., Neau, J.P., Magy, L., Devoize, J.L., Bataillard, M., Masliah-Planchon, J., Dorboz, I., Tournier-Lasserre, E., Levade, T., Boespflug Tanguy, O., Labauge, P., 2015. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain* 138, 284-292.
- Barendsen, R.W., Dijkstra, I.M.E., Visser, W.F., Alders, M., Bliet, J., Boelen, A., Bouva, M.J., van der Crabben, S.N., Elsingerhorst, E., van Gorp, A.G.M., Heijboer, A.C., Jansen, M., Jaspers, Y.R.J., van Lenthe, H., Metgod, I., Mooij, C.F., van der Sluijs, E.H.C., van Trotsenburg, A.S.P., Verschoof-Puite, R.K., Vaz, F.M., Waterham, H.R., Wijburg, F.A., Engelen, M., Dekkers, E., Kemp, S., 2020. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 8, 499.
- Buermans, N., van den Bosch, S.J.G., Huffnagel, I.C., Steenweg, M.E., Engelen, M., Oostrom, K.J., Geurtsen, G.J., 2019. Overall intact cognitive function in male X-linked adrenoleukodystrophy adults with normal MRI. *Orphanet J Rare Dis* 14, 217.
- Carra-Dalliere, C., Scherer, C., Ayrignac, X., Menjot de Champfleury, N., Bellesme, C., Labauge, P., Verny, C., 2013. Adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy with major contrast-enhancement mimicking acquired disease. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 1906-1907.
- Cartier, N., Hacein-Bey-Abina, S., Bartholomae, C.C., Veres, G., Schmidt, M., Kutschera, I., Vidaud, M., Abel, U., Dal-Cortivo, L., Caccavelli, L., Mahlaoui, N., Kiermer, V., Mittelstaedt, D., Bellesme, C., Lahlou, N., Lefrere, F., Blanche, S., Audit, M., Payen, E., Leboulch, P., l'Homme, B., Bougneres, P., Von Kalle, C., Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., Aubourg, P., 2009. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326, 818-823.
- Chabrol B. Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques [Disabled child, care and

- ethical aspects]. *Rev Prat*. 2020 Feb;70(2):222-226. French. PMID: 32877146.
- Cox, C.S., Dubey, P., Raymond, G.V., Mahmood, A., Moser, A.B., Moser, H.W., 2006. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 63, 69-73.
- de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2227-31. doi: 10.1212/WNL.0000000000001074. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25378668.
- de Freitas, J.L., Rezende Filho, F.M., Sallum, J.M.F., Franca, M.C., Jr., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G.P., 2020. Ophthalmological changes in hereditary spastic paraplegia and other genetic diseases with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 409, 116620.
- Dubey, P., Raymond, G.V., Moser, A.B., Kharkar, S., Bezman, L., Moser, H.W., 2005. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 146, 528-532.
- Eichler, F., Duncan, C., Musolino, P.L., Orchard, P.J., De Oliveira, S., Thrasher, A.J., Armant, M., Dansereau, C., Lund, T.C., Miller, W.P., Raymond, G.V., Sankar, R., Shah, A.J., Sevin, C., Gaspar, H.B., Gissen, P., Amartino, H., Bratkovic, D., Smith, N.J.C., Paker, A.M., Shamir, E., O'Meara, T., Davidson, D., Aubourg, P., Williams, D.A., 2017. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 377, 1630-1638.
- Eichler, F., Mahmood, A., Loes, D., Bezman, L., Lin, D., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2007. Magnetic resonance imaging detection of lesion progression in adult patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 64, 659-664.
- Eng, L., Regelman, M.O., 2019. Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review. *J Pediatr* 211, 211-214.
- Engelen, M., Barbier, M., Dijkstra, I.M., Schur, R., de Bie, R.M., Verhamme, C., Dijkgraaf, M.G., Aubourg, P.A., Wanders, R.J., van Geel, B.M., de Visser, M., Poll-The, B.T., Kemp, S., 2014. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 137, 693-706.
- Fatemi, A., Barker, P.B., Ulug, A.M., Nagae-Poetscher, L.M., Beauchamp, N.J., Moser, A.B., Raymond, G.V., Moser, H.W., Naidu, S., 2003. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 60, 1301-1307.
- Finsterer, J., Lasser, S., Stophasius, E., 2013. Dementia from the ABCD1 mutation c.1415-1416delAG in a female carrier. *Gene* 530, 155-157.
- Gong, Y., Berenson, A., Laheji, F., Gao, G., Wang, D., Ng, C., Volak, A., Kok, R., Kreouzis, V., Dijkstra, I.M., Kemp, S., Maguire, C.A., Eichler, F., 2019. Intrathecal Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Gene Delivery for Adrenomyeloneuropathy. *Hum Gene Ther* 30, 544-555.
- Grineski, S., Morales, D.X., Collins, T., Wilkes, J., Bonkowsky, J.L., 2020. Geographic and Specialty Access Disparities in US Pediatric Leukodystrophy Diagnosis. *J Pediatr* 220, 193-199.
- Guran, T., Buonocore, F., Saka, N., Ozbek, M.N., Aycan, Z., Bereket, A., Bas, F., Darcancan, S., Bideci, A., Guven, A., Demir, K., Akinci, A., Buyukinan, M., Aydin, B.K., Turan, S., Agladioglu, S.Y., Atay, Z., Abali, Z.Y., Tarim, O., Catli, G., Yuksel, B., Akcay, T., Yildiz, M., Ozen, S., Doger, E., Demirbilek, H., Ucar, A., Isik, E., Ozhan, B., Bolu, S., Ozgen, I.T., Suntharalingham, J.P., Achermann, J.C., 2016. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 284-292.
- Habekost, C.T., Pereira, F.S., Vargas, C.R., Coelho, D.M., Torrez, V., Osés, J.P., Portela, L.V., Schestatsky, P., Felix, V.T., Matte, U., Torman, V.L., Jardim, L.B., 2015. Progression rate of myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy heterozygotes. *Metab Brain Dis* 30, 1279-1284.
- Hjartarson, H.T., Ehrstedt, C., Tedroff, K., 2018. Intrathecal baclofen treatment an option in X-

linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 22, 178-181.

Huffnagel, I.C., Dijkgraaf, M.G.W., Janssens, G.E., van Weeghel, M., van Geel, B.M., Poll-The, B.T., Kemp, S., Engelen, M., 2019a. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis* 14, 30.

Huffnagel, I.C., Laheji, F.K., Aziz-Bose, R., Tritos, N.A., Marino, R., Linthorst, G.E., Kemp, S., Engelen, M., Eichler, F., 2019b. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 118-126.

Kaga, M., Furushima, W., Inagaki, M., Nakamura, M., 2009. Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev* 31, 558-561.

Kühl, J.-S. *et al.* Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw. Open* 1, e180769 (2018).

Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, Vuong GL, Aubourg P, Köhler W, Arnold R. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017 Apr 1;140(4):953-966. doi: 10.1093/brain/awx016. PMID: 28375456.

Laureti, S., Aubourg, P., Calcinaro, F., Rocchiccioli, F., Casucci, G., Angeletti, G., Brunetti, P., Lernmark, A., Santeusano, F., Falorni, A., 1998. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3163-3168.

Laureti, S., Casucci, G., Santeusano, F., Angeletti, G., Aubourg, P., Brunetti, P., 1996. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 470-474.

Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, Musolino PL, Eichler FS. MRI brain lesions in asymptomatic boys

with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15):e1698-e1708. doi: 10.1212/WNL.00000000000007294. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30902905; PMCID: PMC6511088.

Loes, D.J., Fatemi, A., Melhem, E.R., Gupte, N., Bezman, L., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2003. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61, 369-374.

Loes, D.J., Hite, S., Moser, H., Stillman, A.E., Shapiro, E., Lockman, L., Latchaw, R.E., Krivit, W., 1994. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 15, 1761-1766.

Lynch, D.S., Wade, C., Paiva, A.R.B., John, N., Kinsella, J.A., Merwick, A., Ahmed, R.M., Warren, J.D., Mummery, C.J., Schott, J.M., Fox, N.C., Houlden, H., Adams, M.E., Davagnanam, I., Murphy, E., Chataway, J., 2019. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90, 543-554.

Mahmood, A., Raymond, G. V., Dubey, P., Peters, C. & Moser, H. W. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 6, 687–692 (2007).

Mallack, E.J., Turk, B., Yan, H., Eichler, F.S., 2019. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 21, 61.

Mallack EJ, van de Stadt S, Caruso PA, Musolino PL, Sadjadi R, Engelen M, Eichler FS. Clinical and radiographic course of arrested cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2020 Jun 16;94(24):e2499-e2507. doi: 10.1212/WNL.00000000000009626. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482842; PMCID: PMC7455338.

Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Mano KK, Matsukawa MK, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S,

- Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun.* 2020 Jan 14;2(1):fcz048. doi: 10.1093/braincomms/fcz048. PMID: 32954314; PMCID: PMC7425345.
- Melhem, E.R., Loes, D.J., Georgiades, C.S., Raymond, G.V., Moser, H.W., 2000. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 839-844.
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011 Aug 18;118(7):1971-8. doi: 10.1182/blood-2011-01-329235. Epub 2011 May 17. PMID: 21586746.
- Moser, A.B., Jones, R.O., Hubbard, W.C., Tortorelli, S., Orsini, J.J., Caggana, M., Vogel, B.H., Raymond, G.V., 2016. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2.
- Moser, H.W., Loes, D.J., Melhem, E.R., Raymond, G.V., Bezman, L., Cox, C.S., Lu, S.E., 2000. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 31, 227-239.
- Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):881-8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3402. Epub 2004 Apr 8. Erratum in: *Blood.* 2004 Dec 15;104(13):3857. PMID: 15073029.
- Pierpont, E.I., Eisengart, J.B., Shanley, R., Nascene, D., Raymond, G.V., Shapiro, E.G., Ziegler, R.S., Orchard, P.J., Miller, W.P., 2017. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 74, 710-717.
- Pierpont, E.I., Nascene, D.R., Shanley, R., Kenney-Jung, D.L., Ziegler, R.S., Miller, W.P., Gupta, A.O., Lund, T.C., Orchard, P.J., Eisengart, J.B., 2020. Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 95, e591-e600.
- Powers, J.M., Schaumburg, H.H., 1981. The testis in adreno-leukodystrophy. *Am J Pathol* 102, 90-98.
- Raymond, G.V., Aubourg, P., Paker, A., Escolar, M., Fischer, A., Blanche, S., Baruchel, A., Dalle, J.H., Michel, G., Prasad, V., Miller, W., Paadre, S., Balsler, J., Kurtzberg, J., Nascene, D.R., Orchard, P.J., Lund, T., 2019. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25, 538-548.
- Raymond, G.V., Moser, A.B., Fatemi, A., 1993. X-Linked Adrenoleukodystrophy, in: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews((R))*, Seattle (WA).
- Regelmann, M.O., Kamboj, M.K., Miller, B.S., Nakamoto, J.M., Sarafoglou, K., Shah, S., Stanley, T.L., Marino, R., Pediatric Endocrine Society, D., Therapeutics/Rare Diseases, C., 2018. Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 4324-4331.
- Riva, D., Bova, S.M., Bruzzone, M.G., 2000. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 54, 1651-1655.
- Schirinzi, T., Vasco, G., Aiello, C., Rizzo, C., Sancesario, A., Romano, A., Favetta, M., Petrarca, M., Paone, L., Castelli, E., Bertini, E.S., Cappa, M., 2019. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. *Eur J Neurol* 26, 326-332.
- Tran, C., Patel, J., Stacy, H., Mamak, E.G., Faghfoury, H., Raiman, J., Clarke, J.T.R., Blaser, S., Mercimek-Mahmutoglu, S., 2017.

Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 21, 600-609.

Turk, B.R., Theda, C., Fatemi, A., Moser, A.B., 2020. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci* 80, 52-72.

van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I., 2019. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 18, 962-972.

van der Veldt, N., van Rappard, D.F., van de Pol, L.A., van der Knaap, M.S., van Ouwerkerk, W.J.R., Becher, J.G., Wolf, N.I., Buizer, A.I., 2019. Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 61, 232-235.

van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):186-94. doi: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<186::aid-ana38>3.0.co;2-r. PMID: 11220738.

van Geel, B.M., Koelman, J.H., Barth, P.G., Ongerboer de Visser, B.W., 1996. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 46, 112-118.

Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, Arnold R, Kühl JS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Mar;42(2):313-324. doi: 10.1002/jimd.12044. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746707.

Wang, Y., Busin, R., Reeves, C., Bezman, L., Raymond, G., Toomer, C.J., Watkins, P.A., Snowden, A., Moser, A., Naidu, S., Bibat, G., Hewson, S., Tam, K., Clarke, J.T., Charnas, L., Stetten, G., Karczeski, B., Cutting, G., Steinberg, S., 2011. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 104, 160-166.

Zhang, J., Ban, T., Zhou, L., Ji, H., Yan, H., Shi, Z., Cao, B., Jiang, Y., Wang, J., Wu, Y., 2020. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol* 267, 2612-2618.

Zhu, J., Eichler, F., Biffi, A., Duncan, C.N., Williams, D.A., Majzoub, J.A., 2020. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 41

CÉROÏDE- LIPOFUSCINOSES NEURONALES



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : novembre 2022

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filères de santé

maladies rares

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du medecin traitant	5
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	9
3.3 Histoire naturelle, explorations paracliniques et formes selon l'âge	10
3.3.1 Formes infantiles précoces débutant avant 18 mois (CLN1, CLN10).....	10
3.3.2 Formes infantiles tardives et juvéniles débutant après 18 mois (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7 et CLN8).....	11
3.3.3 Formes du grand enfant et de l'adulte.....	13
3.3.4 Atteinte ophtalmologique	15
3.4 Confirmation du diagnostic (voir Annexe 4).....	17
3.5 Diagnostic différentiel.....	19
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient sur les thérapies existantes et les aspects éthiques.....	20
3.7 Conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire	22
4 Prise en charge thérapeutique	23
4.1 Objectifs	23
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	23
4.3 Prise en charge thérapeutique et suivi	24
4.3.1 Thérapie spécifique pour CLN2	24
4.3.2 Traitements symptomatiques et prise en charge du polyhandicap.....	28
4.4 Rythme des consultations de suivi	35
4.5 Recours aux associations de patients	35
5 Situations particulières	35
5.1 Etudes et essais cliniques.....	35
5.2 Transition Enfant-Adulte.....	36
5.3 Prise en charge sociale du handicap	37
5.3.1 Couverture sociale	37
5.3.2 Scolarité de l'enfant	37
5.3.3 Vie professionnelle.....	38
5.3.4 Aides financières et sociales	39
5.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	41
Annexe 1. Liste des participants	43
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de reference, de competence et de(s) l'association(s) de patients.....	45
Annexe 3. Liste et coordonnées des laboratoires de diagnostic	47

Annexe 4.	Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	49
Annexe 5.	Exemple de protocole d'administration intra-cérébro-ventriculaire de Brineura® (cerliponase alpha).....	50
Annexe 6.	Exemple de protocole de conduite à tenir en cas de fièvre chez un patient porteur d'un réservoir d'Ommaya.....	55
Annexe 7.	Liste des traitements non spécifiques	57
Annexe 8.	Traitement de la douleur	59
	Références bibliographiques	64

Liste des abréviations

Seules les abréviations utilisées plus d'une fois dans le texte sont listées ci-dessous.

AEEH	allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AJPP	allocation journalière de présence parentale
ALD	allocation longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
CAF	caisse d'allocations familiales
CAMSP	centre d'action médico-sociale précoce
CCMR	centre de compétence maladies rares
CLN	céroïde-lipofuscinose neuronale
CLNx	céroïde-lipofuscinose neuronale de type x
CRMR	centre de référence maladies rares
DPN	diagnostic prénatal
DPNI	diagnostic prénatal non invasif
EEAP	établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés
EEG	électroencéphalogramme
ERG	électrorétinogramme
ESAT	établissement et service d'aide par le travail
HAD	hospitalisation à domicile
IRM	imagerie par résonance magnétique
LCR	liquide céphalo-rachidien
MDPH	maison départementale pour les personnes handicapées
MPR	médecin de médecine physique et de réadaptation
ORL	oto-rhino-laryngologiste
PCH	prestation de compensation du handicap
PNDS	protocole national de diagnostic et de soins
PPT1	palmitoyl protéine thioestérase 1
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	reflux gastro-œsophagien
SESSAD	service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SLI	stimulation lumineuse intermittente
SSR	soins de suite et de réadaptation
TPP1	tripeptidyl-peptidase 1

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le terme « céroïde-lipofuscinose neuronale » (CLN) désigne un ensemble de maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments autofluorescents (céroïde et lipofuscine), associée à une perte neuronale progressive. Il s'agit de maladies d'origine génétique qui ont principalement un mode de transmission récessif autosomique, à l'exception de la rare forme de l'adulte liée au gène *DNAJC5* qui est de transmission dominante autosomique.

Cliniquement, les CLN se caractérisent par des signes cliniques d'apparition et d'aggravation progressives :

- régression neurocognitive plus ou moins rapide et précoce
- apparition d'une cécité en lien avec une atteinte rétinienne et maculaire
- tableau d'épilepsie myoclonique progressive
- syndrome pyramidal
- ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

L'évolution se fait vers le polyhandicap de manière plus ou moins rapide et le décès survient généralement dans l'enfance ou chez le jeune adulte.

Quatre principales formes ont été définies sur des critères cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme de l'adulte.

Avec les progrès de la biologie moléculaire, 13 gènes différents ont été décrits dans la survenue de CLN1 à 14. L'existence d'une variabilité phénotypique complexifie les corrélations génotype / phénotype.

La forme infantile tardive de la CLN de type 2 (CLN2), en lien avec une mutation du gène *TPP1*, est la forme la plus fréquente de CLN en France. Son histoire naturelle bien connue, est aujourd'hui modifiée par l'avènement d'un traitement enzymatique substitutif.

Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques, notamment la NFS (recherche de lymphocytes vacuolés sur le frottis sanguin), l'IRM cérébrale (atrophie cérébelleuse et cérébrale), l'électroencéphalogramme (photo-entraînement à la stimulation lumineuse intermittente lente dans la CLN2), l'examen ophtalmologique (avec notamment l'altération des potentiels évoqués visuels et de

l'électrorétinogramme). Ces examens permettent d'écarter les diagnostics différentiels et de préciser le diagnostic.

Le diagnostic biologique repose dans un 1^{er} temps sur le dosage enzymatique de la palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1) et/ou la tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1) en fonction de l'âge de début des signes (forme infantile ou infantile tardive). Dans un second temps, l'étude génétique par séquençage ciblé ou par séquençage haut débit d'un panel de gènes incluant les 13 gènes des CLN est la référence. L'étude anatomopathologique en microscopie électronique de biopsies cutanées pourra aider dans certains cas où le panel ne retrouve pas d'anomalie ou pour faciliter la validation de variants de signification indéterminée sur les gènes des CLN.

Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie et son évolution.

La prise en charge doit être globale, incluant la prise en charge sociale. Elle repose sur les traitements symptomatiques, notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants musculaires, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, ainsi que du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif du handicap.

Un traitement spécifique est disponible dans la céréoïde-lipofuscinose de type 2 par mutation du gène *TPP1*. Il s'agit d'une enzymothérapie substitutive administrée tous les 15 jours par voie intra-cérébro-ventriculaire. Ce traitement ralentit l'évolution de la maladie et est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement. Son indication et sa mise en place doivent se faire en lien avec un centre de référence.

Le suivi des patients atteints de CLN doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie.

Des essais cliniques peuvent être accessibles, en particulier lorsque la maladie est à un stade précoce et peu symptomatique.

Aussi, et de ce fait, il faut penser à dépister la fratrie, notamment lors d'un diagnostic de CLN2.

Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une régression psychomotrice ou l'apparition de troubles neurologiques (moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels) auprès d'un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.

- Adresser tout patient adolescent/adulte présentant un déclin cognitif associé ou pas à l'apparition d'une ataxie, d'un syndrome pyramidal, d'une épilepsie myoclonique ou encore d'une atteinte rétinienne à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale avec spectroscopie, un EEG et un examen ophtalmologique.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales et neurodégénératives, en lien avec le centre de référence ou de compétence expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.
- Poursuivre les soins courants et le suivi pédiatrique habituel : vaccins, surveillance dentaire,...

Informations utiles

- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

Texte du PNDS

1 Introduction

Le terme « céréoïde-lipofuscinose neuronale » (CLN) désigne un ensemble de maladies génétiques neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments autofluorescents (céroïde et lipofuscine). L'incidence globale des CLN en Europe, aux États-Unis et autres pays est de 1/12 500 à 1/100.000.

Les CLN sont des maladies génétiques qui ont principalement un mode de transmission récessif autosomique, à l'exception de la rare forme de l'adulte liée au gène *DNAJC5* qui est à transmission dominante, sans variation intrafamiliale. Les CLN partagent les signes cliniques suivants : rétinopathie avec perte de la vision, épilepsie, régression psychomotrice et/ou intellectuelle, ataxie et troubles du comportement.

Sur le plan génétique, 13 gènes différents ont été répertoriés (*CLN1* à *CLN14*). Cinq de ces gènes codent des protéines solubles, les autres des protéines transmembranaires ou cytosoliques.

Quatre types principaux ont été définis sur des critères cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques : formes infantiles précoce et tardive, forme juvénile et adulte. Avec les avancées de la biologie moléculaire, la corrélation génotype/phénotype est toutefois plus complexe.

Les CLN se manifestent généralement pendant l'enfance et l'adolescence et très rarement chez le jeune adulte.

La physiopathologie n'est pas clairement établie et repose sur des mécanismes d'accumulation intracellulaire combinés à une perte neuronale progressive.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de CLN. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'affection de longue durée (17^{ème} maladie).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de CLN. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur les sites internet de la HAS : www.has-sante.fr et de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/professionnels/pnds/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ✧ Donner les critères diagnostiques
- ✧ Evoquer les diagnostics différentiels
- ✧ Donner les éléments concernant le pronostic

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de CLN constituent des motifs de consultation chez un pédiatre, un médecin généraliste, ou un ophtalmologue. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter un médecin généraliste, un psychiatre ou un neurologue. Ces professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre/neurologue ou un pédiatre/médecin spécialisé dans les maladies héréditaires du métabolisme (souvent hospitaliers) ou encore un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- ✧ Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- ✧ Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- ✧ Neurologue
- ✧ Ophtalmologue
- ✧ Pédopsychiatre et psychiatre
- ✧ Biologiste Médical
- ✧ Généticien
- ✧ Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR)

3.3 Histoire naturelle, explorations paracliniques et formes selon l'âge

Les CLN sont des maladies neuro-dégénératives dont l'apparition et l'aggravation des signes cliniques sont progressives et se caractérisent cliniquement par :

- une régression neurocognitive plus ou moins rapide et précoce
- des troubles du comportement
- l'apparition d'une cécité en lien avec une atteinte rétinienne et maculaire
- un tableau d'épilepsie myoclonique progressive
- un syndrome pyramidal
- une ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

Dans l'histoire naturelle de ces maladies, l'évolution vers un polyhandicap est systématique.

Ces dernières années, la biologie moléculaire a permis d'individualiser des génotypes pouvant être corrélés à certains phénotypes cliniques. Il existe toutefois dans chaque forme un continuum clinique et une variabilité phénotypique certaine.

La forme infantile tardive de la céréoïde-lipofuscinose de type 2 (CLN2), en lien avec une mutation du gène *TPP1*, reste la forme la plus fréquente de CLN en France. Son histoire naturelle bien connue, que nous allons décrire ci-dessous, est aujourd'hui modifiée par l'avènement d'un traitement enzymatique substitutif.

Nous allons différencier dans cette partie les formes infantiles précoces débutant avant l'âge de 18 mois, des formes infantiles tardives débutant précocement mais après 18 mois, des formes juvéniles du grand enfant et des formes de l'adulte.

3.3.1 Formes infantiles précoces débutant avant 18 mois (CLN1, CLN10)

Chez les patients les plus jeunes, il faut savoir évoquer les CLN dès qu'il existe une régression psychomotrice même en l'absence d'autres signes neurologiques.

D'autre part, chez le nourrisson qui a un décalage dans les apprentissages, la présence d'une atrophie cérébelleuse doit aussi faire évoquer la maladie.

Dans la **CLN1** par mutation du gène *PPT1*, les premiers signes surviennent précocement, généralement entre 3 et 18 mois. On observe une régression avec hypotonie, perte de la tenue de tête, inconfort et irritabilité, stéréotypies. L'épilepsie peut se caractériser par des myoclonies et des crises à début généralisé ou à début focal. Il y a très peu, voire pas d'acquisition. L'atteinte ophtalmologique est précoce avec une cécité en lien avec une atrophie optique et une dégénérescence maculaire. L'évolution est ensuite rapide avec une microcéphalie acquise associée à un tableau de quadriparésie spastique et d'épilepsie pharmaco-résistante. Le décès survient généralement dans les dix premières années de vie des complications du polyhandicap.

A noter qu'il existe dans la CLN1 des phénotypes hétérogènes avec des formes congénitales ou à début plus tardif (1).

L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébrale progressive et diffuse, associée à des anomalies également évolutives de la spectroscopie : élévation de la choline et baisse de l'acide N-Acétyl-Aspartique (NAA) initialement en lien avec la destruction neuronale puis disparition de tous les pics anormaux avec le temps (2).

L'EEG se caractérise par une disparition progressive des figures physiologiques et par l'apparition rapide d'un aspect de « Vanishing EEG » correspondant à un tracé quasiment isoélectrique.

La **CLN10** par mutation de la cathepsine D (gène *CTSD*) est une forme congénitale exceptionnelle avec microcéphalie congénitale (parfois anténatale), atteinte rétinienne, encéphalopathie épileptique myoclonique pharmaco-résistante dès la période néonatale et absence d'acquisition. L'évolution se fait rapidement vers le décès dans les premières années de vie, parfois dès les premières semaines.

3.3.2 Formes infantiles tardives et juvéniles débutant après 18 mois (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7 et CLN8)

Chez le nourrisson et le jeune enfant, il faut aussi savoir évoquer les CLN dès qu'il existe une régression psychomotrice même en l'absence d'autres signes neurologiques. On retrouve toutefois des présentations cliniques évocatrices. Tout patient avec une épilepsie comprenant des myoclonies doit avoir une IRM cérébrale qui permettra de regarder s'il existe une atrophie cérébelleuse, un enregistrement EEG avec une stimulation lumineuse intermittente (SLI) basse fréquence, et un électrorétinogramme. Il faut aussi savoir évoquer les CLN chez le

nourrisson débutant une épilepsie avec un retard dans les apprentissages en particulier dans la fenêtre d'âge de 2 à 4 ans.

La **CLN2** par mutation du gène *TPP1* est la forme la plus fréquente de céréoïde-lipofuscinose, **son histoire naturelle illustre la forme infantile tardive** (3). Dans la CLN2, le développement est subnormal les 2 à 3 premières années de vie. La marche est acquise, l'enfant progresse et communique. Le retard de langage est fréquent et constitue souvent la première inquiétude. Il peut également être rapporté précocement des troubles du comportement de type difficultés attentionnelles, intolérance à la frustration, trouble des interactions.

Le mode de révélation se fait ensuite sous la forme d'une régression psychomotrice avec installation progressive d'une marche ataxique, ou bien par l'entrée dans une maladie épileptique avec des crises épileptiques à début généralisé ou à début focal. Les myoclonies épileptiques sont très évocatrices mais ne sont pas toujours présentes. Le tracé EEG peut être très évocateur en particulier avec une SLI prolongée à basse fréquence (à mentionner dans la demande d'EEG car les stimulations à basse fréquence, soit 0,5Hz à 2 Hz, ne sont pas faites systématiquement et rarement de manière prolongée). L'aspect EEG caractéristique se traduit donc par un photo-entraînement à la SLI basse fréquence (0,5Hz à 2 Hz) avec des pointes ondes d'amplitude maximale dans les dérivations postérieures, synchrones aux éclairs lumineux. L'absence de cet aspect à l'EEG n'élimine pas le diagnostic.

L'évolution est ensuite rapide avec une aggravation de l'ataxie, l'installation progressive d'une tétraparésie spastique et une microcéphalie acquise. Cela va aboutir à une perte de la marche dans la première année qui suit le début des symptômes. L'atteinte ophtalmologique (atrophie optique et rétinopathie) est secondaire, mais également progressive, et aboutit rapidement à une cécité.

L'évolution est rapide vers un polyhandicap et un état grabataire qui peut persister plusieurs années. L'épilepsie myoclonique progressive est alors souvent pharmaco-résistante. Le décès survient vers l'âge de 10-15 ans des complications du polyhandicap.

L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébelleuse puis corticale diffuse avec une atteinte en hypersignal T2 de la substance blanche.

Des formes infantiles tardives d'évolution plus lente sont également décrites, comme par exemple dans certaines formes de **CLN5 et CLN6** débutant dans l'enfance, entre 4 et 6 ans. Les premières inquiétudes peuvent porter sur des difficultés de concentration et d'apprentissage ou bien sur des troubles moteurs. L'atteinte motrice avec initialement une ataxie retentissant sur les capacités de déplacement, évolue vers une perte de la marche et une tétraparésie spastique.

L'apparition de troubles du langage est rapide et la dégradation cognitive ensuite continue.

L'épilepsie myoclonique progressive n'est pas au premier plan et l'atteinte visuelle, inconstante, évolue progressivement sur plusieurs années.

L'évolution clinique est variable, souvent rapide une fois que la régression a débuté, vers l'installation d'un polyhandicap et un état grabataire pouvant durer plusieurs années. Le décès survient souvent dans l'enfance ou chez le jeune adulte.

Dans certaines formes infantiles tardives de type CLN7 et CLN8, l'entrée dans la maladie se fait plus tardivement dans l'enfance, vers l'âge de 4 à 10 ans, et l'évolution est plus lente. L'épilepsie est souvent au premier plan mais elle est peu active initialement. Les crises, décrites comme des crises à début généralisé, sont plus rares. C'est donc la présence d'une atrophie cérébelleuse à l'IRM du bilan de l'épilepsie qui fait souvent évoquer le diagnostic.

Une régression neurocognitive et motrice est observée. La régression neurocognitive est insidieuse avec apparition de troubles du comportement et de difficultés dans les apprentissages. Il peut exister un trouble du neuro-développement ou une déficience intellectuelle sous-jacente. L'atteinte rétinienne et la cécité surviennent dans un second temps. La perte de la marche survient vers l'âge de 10 ans.

Autres références utilisées pour cette partie : (4–7)

3.3.3 Formes du grand enfant et de l'adulte

La **CLN3** (maladie de Batten ou Spielmeyer-Vogt) est la forme juvénile de la maladie. Elle débute entre 4 et 9 ans de manière insidieuse par une baisse progressive de l'acuité visuelle liée à une rétinopathie pigmentaire.

Ensuite apparaît une régression neuropsychologique : troubles de la mémoire, du comportement et baisse du rendement scolaire.

Puis apparaissent essentiellement des signes extrapyramidaux, éventuellement cérébello-spastiques voire une épilepsie.

L'atteinte visuelle précoce et la longueur de l'évolution de cette forme sont particulièrement caractéristiques.

L'électrorétinogramme (ERG) s'éteint progressivement.

L'IRM montre une atteinte du cortex cérébral, puis du cervelet avec un hyposignal des thalamus et des noyaux gris centraux en T1 et T2.

Les anomalies ultrastructurales à la biopsie de peau sont typiquement en empreintes digitiformes.

Le gène le plus souvent impliqué est *CLN3* et la plus fréquente anomalie retrouvée est une grande délétion. Néanmoins, des variants sur d'autres gènes de CLN ont été identifiés dans les phénotypes juvéniles dont *CLN2*, mais aussi *CLN12* (*ATP13A2*) codant pour une ATPase lysosomale dont le déficit est responsable d'un syndrome parkinsonien dopa-sensible.

Les formes de l'adulte (début à partir de l'âge de 12 ans, mais début possible chez l'adulte jeune) sont plus rares que les formes pédiatriques et s'en différencient par plusieurs aspects : i) il existe une forme de CLN sans atteinte visuelle appelée syndrome de Kufs ; ii) il existe une forme de CLN avec transmission autosomique dominante appelée « maladie » de Parry (alors que toutes les formes pédiatriques sont récessives) ; iii) le diagnostic est plus difficile à faire que chez l'enfant du fait de l'atteinte visuelle qui peut faire défaut et de la moindre sensibilité et spécificité des anomalies de surcharge en microscopie électronique ; iv) les diagnostics différentiels sont très différents de ceux évoqués en population pédiatrique (voir paragraphe 3.5).

Cependant, les manifestations neurologiques dans la CLN adulte sont identiques à celles décrites chez l'enfant et associent de façon diverse une atteinte cognitive, des troubles du comportement, des troubles du mouvement (ataxie cérébelleuse, syndrome parkinsonien, myoclonies), une épilepsie, dans un contexte évolutif typique de maladie neurodégénérative (début insidieux chez un patient auparavant normal, avec aggravation lente progressive). Le patient évolue typiquement vers un état grabataire en plusieurs années. L'IRM cérébrale trouve des anomalies non spécifiques (atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse) qui n'oriente pas le diagnostic positif mais permet d'éliminer les diagnostics différentiels (comme une leucodystrophie). L'EEG par contre a une forte valeur d'orientation diagnostique, car il existe un pattern particulier assez spécifique des CLN : anomalies épileptiques postérieures avec photo-entraînement en stimulation lumineuse intermittente à basse fréquence (3 hertz). L'examen ophtalmologique peut aussi grandement aider au diagnostic positif de CLN dans les formes de l'adulte non Kufs, avec les mêmes anomalies que celles décrites en pédiatrie (voir paragraphe 3.3.4), qu'il faut savoir rechercher même en dehors d'une plainte visuelle évidente chez un patient suspect de CLN.

Classiquement, certains syndromes au sein des CLN adultes sont décrits, avec parfois une corrélation phénotype/génotype, sachant que seuls certains des 13 gènes connus des CLN ont été associés à une forme de l'adulte (voir tableau 1 ; *CLN1/PPT1*, *CLN4/DNAJC5*, *CLN5/CLN5*, *CLN6/CLN6*, *CLN10/CTSD*, *CLN11/GRN*, *CLN13/CTSF*) et qu'il existe des CLN adultes sans anomalie génétique identifiée à l'heure actuelle. L'épilepsie myoclonique progressive est un syndrome neurologique associant une épilepsie souvent complexe

(plusieurs types de crises dont des crises généralisées myocloniques), des troubles du mouvement (myoclonies, ataxie, parkinsonisme) et cognitifs d'aggravation progressive, ayant de multiples causes dont les CLN, soit sans rétinopathie (syndrome de Kufs A ; possiblement lié aux locus CLN4 ou CLN6), soit avec rétinopathie (possible dans toutes les CLN de l'adulte en dehors du Kufs). On distingue aussi le syndrome de Kufs B (CLN adulte sans rétinopathie avec signes moteurs et cognitifs sans épilepsie ; CLN6, CLN11, CLN13), et la « maladie » de Parry (CLN adulte à transmission autosomique dominante ; CLN4).

La démarche biologique pour le diagnostic des CLN est commune à l'ensemble des CLN (voir Annexe 4), à l'exception de l'intérêt d'un dosage biochimique spécifique des adultes, la progranulinémie (diminuée dans la CLN11/*GRN*). En l'absence d'anomalie génétique identifiée, la biopsie cutanée axillaire ou rectale avec étude en microscopie électronique peut conserver une utilité diagnostique chez l'adulte, en cas de forte suspicion clinique.

3.3.4 Atteinte ophtalmologique

La nature de l'atteinte ophtalmologique des CLN est identique, quel que soit l'âge de début des symptômes. Dans tous les cas, il s'agit d'une dystrophie (processus dégénératif) de la rétine (anciennement appelée « rétinopathie pigmentaire », « rétinite pigmentaire », ou encore « hérédodégénérescence rétinienne »). Le diagnostic de cette dystrophie rétinienne peut précéder celui de la CLN, ou lui succéder. Il est donc essentiel d'une part, que les ophtalmologistes puissent évoquer le diagnostic de CLN devant certaines particularités cliniques de cette atteinte ou certains signes extra-ophtalmologiques associés ; d'autre part, dès le diagnostic de CLN posé, qu'une évaluation ophtalmologique spécialisée soit réalisée afin de préciser l'atteinte de la rétine.

La physiopathologie de l'atteinte rétinienne n'est pas entièrement comprise. Il semblerait que l'atteinte commence non par une dysfonction des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), situés dans la « rétine externe » comme ceci est habituel, mais par une dysfonction de la « rétine interne », ce qui explique certaines particularités cliniques des atteintes précoces, qui doivent faire évoquer la possibilité d'une CLN. Il semble que dans la grande majorité des cas, la dystrophie rétinienne soit de type bâtonnets-cônes, c'est-à-dire que l'atteinte des bâtonnets précède celle des cônes. Les dystrophies rétiniennes peuvent être syndromiques ou non syndromiques, et les CLN représentent une petite minorité du premier groupe.

Les signes fonctionnels des dystrophies rétiniennes en général – et des CLN en particulier – sont, dans l'ordre d'apparition habituel : une héméralopie (malvoyance nocturne, pouvant être interprétée par l'entourage comme une « peur du noir » chez les jeunes enfants) en lien avec l'atteinte précoce des bâtonnets ; une baisse de l'acuité visuelle, en lien avec une atteinte des cônes de la rétine centrale ; une photophobie, en lien avec une atteinte avancée des cônes.

Les signes physiques des dystrophies rétiniennes en général – et des CLN en particulier – sont : un rétrécissement du champ visuel (exceptionnellement perçu par le patient avant un stade très avancé de la maladie) ; au fond d'œil les signes de dystrophie rétinienne peuvent être discrets, voire imperceptibles aux stades précoces de la maladie, d'où la nécessité, devant toute héméralopie, de réaliser des examens complémentaires systématiques, même en cas de normalité du fond d'œil. Lorsqu'ils sont présents, les signes au fond d'œil sont, variablement : une pâleur papillaire, un rétrécissement du calibre vasculaire, des modifications de la pigmentation rétinienne (aspect « poivre et sel » de la rétine périphérique, modifications de l'aspect de la macula ; dans les formes avancées, « maculopathie en œil de bœuf »).

Le nystagmus n'est quasiment jamais révélateur de la dystrophie : un syndrome du nystagmus précoce est associé aux atteintes rétiniennes précoces sévères (exceptionnelles) ; le nystagmus du regard excentré noté chez plusieurs patients est alors en lien avec l'ataxie cérébelleuse et non la dystrophie rétinienne ; enfin, dans les formes très avancées, un nystagmus de malvoyance peut s'installer. Les strabismes associés ne sont pas exceptionnels, mais peu spécifique : en cas d'atteinte rétinienne asymétrique, l'œil le plus atteint peut dévier (vers l'intérieur ou l'extérieur) : on parle alors de « strabisme sensoriel ».

Devant toute suspicion de dystrophie rétinienne, on réalisera donc systématiquement une imagerie multimodale de la rétine (généralement réalisable en consultation dès l'âge de 3 ans) et des explorations d'électrophysiologie visuelle (généralement réalisables en consultation avant l'âge d'un an et après l'âge de 4 ans).

Outre les photographies couleur de la rétine, deux examens d'imagerie sont capitaux : d'une part les clichés en autofluorescence, qui montreront des modifications de celle-ci, très évocatrices, parfois limitées à la rétine périphérique ; d'autre part la tomographie par cohérence optique (OCT) par technologie dite « *spectral domain* » (SD-OCT), qui montrera des altérations de la rétine externe, parfois limitées initialement à la rétine périphérique, d'où la nécessité d'obtenir des coupes en dehors de la macula.

L'ERG global, réalisé selon le protocole de l'*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV), permet désormais de manière non invasive, de préciser les dysfonctions des différentes composantes fonctionnelles de la rétine : le système des bâtonnets, le système des cônes et la rétine interne. Il consiste en l'enregistrement, après des durées d'adaptation à l'obscurité puis à la lumière, de la réponse de la rétine après exposition à des stimuli lumineux calibrés. Ceux-ci sont délivrés sous forme de flash, soit dans une coupole, soit par le biais d'un système portable. Les électrodes de recueil sont le plus souvent disposées sur la peau à côté des yeux (électrodes DTL le plus souvent, ou électrodes cutanées, ou encore électrodes cornéennes dans certaines situations). L'ERG global montrera initialement une atteinte de la rétine interne, puis (ou) une atteinte du système des bâtonnets, puis une atteinte du système

des cônes. Lorsque l'atteinte du système des bâtonnets devient importante, la dysfonction de la rétine interne est « masquée » par celle-là.

Références utilisées pour cette partie : (8–10)

3.4 Confirmation du diagnostic (voir Annexe 4)

Le diagnostic biologique des CLN doit être réalisé dans un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR ; voir Annexe 3). Il commence généralement par le dosage de la palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1) et/ou la tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1) en fonction de l'âge de début des signes (forme infantile ou infantile tardive), mais ils sont le plus souvent réalisés en même temps. Le dosage est généralement réalisé sur leucocytes ou sur taches de sang, plus rarement sur fibroblastes en culture. En cas de déficit de l'une de ces enzymes, le diagnostic est ensuite confirmé par le séquençage du gène correspondant (*PPT1* ou *TPP1*). Il est à noter que les diagnostics enzymatique et moléculaire de CLN2 doivent être réalisés le plus rapidement possible afin de permettre au patient d'avoir accès à la thérapie substitutive actuellement disponible. Concernant les autres formes de CLN impliquant des protéines solubles, un dosage plasmatique de la progranuline peut être réalisé dans la rare forme adulte liée au gène *GRN*, mais les dosages de la cathepsine D (gène *CTSD*) et de la cathepsine F (gène *CTSF*) ne sont pas de pratique courante. Des lymphocytes vacuolés peuvent être mis en évidence dans la céréoïde-lipofuscinose impliquant le gène *CLN3*.

Pour toutes les formes de CLN, le diagnostic (direct ou de confirmation) repose sur le séquençage du gène correspondant. Celui-ci sera fait par séquençage à haut débit par le biais d'un panel de gènes incluant les 13 gènes des CLN. Il est à noter que le diagnostic de CLN est parfois réalisé dans le cadre d'un panel orienté vers d'autres pathologies ayant des caractéristiques cliniques communes avec les CLN (épilepsies myocloniques, rétinites pigmentaires, ...). De nombreux variants ont été mis en évidence sur les différents gènes des CLN (<https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease>).

Cependant, quelques variants sont plus fréquents : c.509-1G>C et p.Arg208* sur le gène *TPP1* et c.461-280_677+382del966 (grande délétion de 1 kb) sur le gène *CLN3*.

Tableau 1 : Classification des CLN (gènes, protéines et formes cliniques).

Les différents loci sont notés en fonction de l'âge de début des principaux signes (en gras dans la colonne de droite). Les phénotypes non-CLN associés aux mêmes gènes sont indiqués en italique. Les gènes *ATP13A2* et *KCTD7* ont été rarement impliqués dans les CLN.

Gène (locus)	Protéine	Formes cliniques
<i>CTSD</i> (CLN10)	Cathepsine D	Congénitale Infantile tardive, juvénile, adulte
<i>PPT1</i> (CLN1)	Palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1)	Infantile classique Infantile tardive, juvénile, adulte
<i>KCTD7</i> (CLN14)	Protéine KCTD7 (<i>potassium channel tetramerization domain-containing protein 7</i>)	Infantile, infantile tardive (rare) <i>Epilepsie myoclonique progressive</i> <i>Opsoclonus-myoclonus ataxia-like syndrome</i>
<i>TPPI</i> (CLN2)	Tripeptidyl peptidase 1 (TPP1)	Infantile tardive classique Juvénile, ataxie spinocérébelleuse récessive de type 7 (<i>SCAR7</i>)
<i>CLN5</i> (CLN5)	Protéine CLN5	Infantile tardive Juvénile, adulte
<i>CLN6</i> (CLN6)	Protéine CLN6	Infantile tardive Adulte type A Kufs <i>Ataxie cérébelleuse juvénile</i>
<i>MFSD8</i> (CLN7)	Protéine MFSD8 (<i>major facilitator domain-containing protein 8</i>)	Infantile tardive Juvénile, prolongée <i>Adult macular or cone-rod dystrophy</i>
<i>CLN8</i> (CLN8)	Protéine CLN8	Infantile tardive Prolongée <i>Northern epilepsy</i> (EPMR)
<i>CLN3</i> (CLN3)	Protéine CLN3	Juvénile classique Prolongée <i>Myopathie autophagique vacuolaire, rétinite pigmentaire, dystrophie à cône-bâtonnet adulte</i>
<i>ATP13A2</i> (CLN12)	Protéine ATP13A2	Juvénile (rare) <i>Syndrome de Kufoor-Rakeb, paraplégie spastique héréditaire (SPG78), juvenile onset amyotrophic lateral sclerosis-like</i>
<i>DNAJC5</i> (CLN4)	Protéine CSP α (<i>cystein-string protein alpha</i>)	Adulte type A Kufs (dominant)
<i>CTSF</i> (CLN13)	Cathepsine F	Adulte type B Kufs
<i>GRN</i> (CLN11)	Progranuline	Adulte <i>Frontotemporal lobar dementia (hétérozygote)</i>

Jusque dans les années 2000, une étude en microscopie électronique sur biopsie cutanée était réalisée chez les patients suspects de CLN. Elle pouvait montrer la présence d'une surcharge caractéristique (aspect granulaire, corps curvilinéaires, empreintes digitiformes) (7). Du fait de l'efficacité des panels de gènes, cette approche n'est pratiquement plus utilisée, mais pourrait apporter des arguments quand le panel ne retrouve pas d'anomalie ou pour

faciliter la validation de variants de signification indéterminée sur les gènes des CLN, notamment pour les formes survenant à l'âge adulte.

Les différentes anomalies retrouvées en microscopie électronique sont les suivantes :

CLN1 : L'étude en microscopie électronique d'une biopsie cutanée, rectale, conjonctivale ou musculaire, permet de mettre en évidence des corps granuleux osmiophiles (GROD).

CLN2 : L'étude en microscopie électronique de la biopsie cutanée permet de mettre en évidence des corps curvilinéaires.

CLN3 : Des lymphocytes vacuolés sont habituellement retrouvés dans cette forme de la maladie. Par ailleurs, la microscopie électronique montre des anomalies ultrastructurales caractéristiques à type d'empreintes digitiformes, au niveau de la biopsie cutanée.

CLN5 : Au niveau ultrastructural, il existe une surcharge mixte associant corps curvilinéaires et empreintes digitiformes.

CLN6 : La surcharge en microscopie électronique associe généralement corps curvilinéaires et empreintes digitiformes.

3.5 Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels qui peuvent être évoqués sont les autres causes de perte visuelle, de démence, de régression psycho-motrice et d'épilepsie myoclonique progressive selon l'âge de début : les maladies mitochondriales, les autres maladies de surcharge lysosomale, le syndrome de Rett,...

A l'âge adulte, il s'agit surtout des diagnostics différentiels de démence du sujet jeune sans leucodystrophie ou lésion focale à l'imagerie cérébrale, incluant notamment des maladies d'ordre inflammatoires/auto-immunes (encéphalite dysimmune, neurosarcoidose, neuro-lupus,...), métaboliques (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale, hyperammoniémie...), des encéphalopathies carencielles (encéphalopathie de Gayet Wernicke, syndrome de Korsakoff, carence en vitamine B12 ou homocystinuries...), des maladies infectieuses (encéphalite au VIH, syphilis, Lyme, à prion...), ou encore génétiques (maladie de Huntington, maladie de Wilson, neuro-ferritinopathies, maladie d'Alzheimer génétique, démence fronto-temporale, maladie de Niemann-Pick C...).

Les examens paracliniques et l'évolution permettront de préciser le diagnostic.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient sur les thérapies existantes et les aspects éthiques

L'annonce du diagnostic fait partie intégrante du parcours de soins. L'annonce du diagnostic est toujours un moment difficile dans le parcours de ces familles. Elle doit se faire aux deux parents, ensemble dans la mesure du possible. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre. Le fait de lui expliquer avec des mots simples l'origine de ses difficultés, lui dire que l'on a compris pourquoi il ressentait tel ou tel symptôme, constitue une étape fondamentale pour l'enfant. Lors du diagnostic chez un adolescent, un entretien individuel pourra également lui être proposé. Chez l'adulte, l'annonce diagnostique se fera au mieux en présence d'un tiers (conjoint, personne de confiance).

Le retentissement sur les parents/personne de confiance de l'annonce du diagnostic s'apparente à un véritable traumatisme psychique. La façon dont le diagnostic est annoncé, et la nature des informations délivrées, s'avèrent cruciales pour le vécu de la prise en charge ultérieure et son acceptation. L'annonce du diagnostic doit donc toujours être faite par un médecin expérimenté dans ce domaine, au cours d'une consultation spécifique, en évitant de la proposer les veilles de week-end ou de vacances. Elle devra suivre les recommandations de bonne pratique existantes et avoir lieu au cours d'un entretien singulier, dans un lieu calme et tranquille qui permet de respecter l'impératif de confidentialité. Le médecin se rend disponible, prend le temps et adopte un langage simple, accessible. Il est souhaitable qu'il contacte le médecin traitant de l'enfant pour l'informer de l'annonce ainsi que des éléments importants du suivi et de l'accompagnement (11).

L'annonce de ces maladies est d'autant plus difficile pour les familles que dans la plupart des formes de CLN, les symptômes débutent après une période plus ou moins longue de développement normal, qui précède la dégradation ophtalmologique et neurologique.

Au cours de cet entretien, toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de prescrire un traitement spécifique, de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques sont données. Ces renseignements peuvent également être donnés de manière séquentielle en fonction du degré de compréhension et d'intégration des informations lors de l'annonce diagnostique. Ils devront être également être reprises par la suite lors des consultations de suivi ou de mise en place du/des traitement (s).

L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/les aidants sont informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique en dehors de la CLN2. Les objectifs thérapeutiques sont précisés et le

médecin évoque les grands principes de la prise en charge : contrôler au mieux les crises épileptiques, les mouvements anormaux, les troubles du comportement avec des thérapeutiques adaptées selon une balance bénéfico-risque semblant acceptable et un traitement qui sera adapté régulièrement, et très probablement poursuivi à vie (les anti-épileptiques et les neuroleptiques, surtout dans les stades avancés de la maladie, peuvent être progressivement moins efficaces) ; suivre et dépister les troubles nutritionnels, orthopédiques, psychologiques, respiratoires dans le cadre d'un suivi régulier ; prendre en charge la douleur et privilégier le confort ; possibilité de mettre en place une prise en charge en kinésithérapie ou encore ergothérapie selon les besoins.

Dans le cadre de la CLN2, un traitement spécifique par enzymothérapie par le réservoir d'Ommaya est maintenant disponible, permettant de ralentir l'évolution de la maladie. L'histoire naturelle de la maladie en est modifiée et ce d'autant plus que le traitement est débuté précocement.

Ce traitement peut être proposé à certains patients ; devront alors être abordés avec les parents les bénéfices et risques de cette enzymothérapie, mais également les objectifs thérapeutiques envisagés et attendus, ainsi que la réévaluation régulière de ceux-ci afin d'envisager son maintien. Il est important de donner une information claire sur les attentes liées à cette thérapeutique, sur l'absence d'objectif curatif et l'arrêt possible de celle-ci selon l'évolution du patient (voir paragraphe 4.3.1).

La possibilité d'inclusion dans des études épidémiologiques ou dans des essais thérapeutiques peut être proposée suite à l'annonce diagnostique, en fonction des différentes études ouvertes à ce moment-là et si le patient répond aux critères d'inclusion. Il est important alors de bien expliquer aux parents les objectifs de ces études, afin de ne pas nourrir d'espairs démesurés chez les familles. L'avis du patient lorsqu'il est capable de l'exprimer est bien sûr également fondamental.

Enfin, il s'agit de maladies rares, ce qui implique que chaque situation est individuelle et unique, empreinte d'incertitude ; les choix thérapeutiques sont donc pris par les équipes médicales et le médecin référent, au cas par cas, avec les familles et les patients dans la mesure du possible, dans le meilleur intérêt du patient, afin de privilégier ce qui est défini comme acceptable pour sa qualité de vie.

Un soutien psychologique est proposé dès l'annonce du diagnostic et l'information de l'existence d'associations de malades est donnée aux parents. Une deuxième consultation est planifiée rapidement afin de répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce. Il est également proposé à l'enfant/adulte un espace de parole afin qu'il puisse

exprimer ce qu'il ressent. Le pédiatre veillera également au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.7 Conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire

Une fois le diagnostic posé, il est recommandé d'adresser le couple parental (ou le patient adulte) à un généticien qui pourra expliquer le mode de transmission de la maladie, le risque de récurrence, la nécessité d'informer les apparentés et évoquer la possibilité d'avoir recours à un diagnostic prénatal pour les couples ayant eu un enfant atteint de CLN.

Dans la famille d'un patient atteint de CLN, le conseil génétique pourra permettre :

- de diagnostiquer une éventuelle céréoïde-lipofuscinose chez les frères et sœurs du patient afin de leur offrir l'accès à une thérapie (dans le cas de la CLN2) ou une meilleure prise en charge. Dans les CLN de l'adulte, le diagnostic des frères et sœurs se fera dans le cadre d'une consultation de génétique pré-symptomatique. Dans le cadre d'une forme autosomique dominante de l'adulte, le diagnostic pourra être recherché chez ses parents, ou chez son enfant apparemment sain mais uniquement lorsqu'il aura atteint la majorité et dans le cadre d'une consultation de génétique pré-symptomatique, ou bien dans l'enfance dès la survenue des premiers signes de la maladie s'il développe une forme symptomatique.
- de rechercher un éventuel statut hétérozygote (porteur) chez les apparentés du patient. Cette étude sera basée sur la recherche des variants familiaux préalablement caractérisés. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie chez les conjoints des sujets détectés à risque sera surtout utile en cas de consanguinité.

Un **diagnostic prénatal** (DPN) peut être proposé aux couples ayant eu un enfant atteint de CLN une fois le diagnostic confirmé sur le plan enzymatique et/ou moléculaire, et ce quelle que soit la forme. Il ne peut être entrepris qu'après caractérisation des anomalies moléculaires présentes chez le cas index et vérification de la ségrégation des allèles chez les deux parents. Le diagnostic prénatal sera basé sur la recherche des variants parentaux sur l'ADN extrait de villosités chorales (prélevées vers 10-12 semaines d'aménorrhée) ou de cellules amniotiques fraîches (obtenues par amniocentèse vers 15-16 semaines). Certains couples peuvent souhaiter avoir recours à un **diagnostic préimplantatoire** (refus d'interruption de grossesse). Cette démarche est envisageable pour toutes les CLN, mais les couples doivent être informés que cette technique a des délais d'attente longs et que son succès est d'environ 30% (efficacité de la fécondation *in vitro*).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- ✧ Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises épileptiques, les mouvements anormaux, les troubles du comportement, prendre en charge la douleur
- ✧ Prévenir et éviter les complications liées à la maladie : notamment reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs
- ✧ Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le médecin traitant, le pédiatre, le MPR, le neurologue, le médecin du centre expert (centre de référence (CRMR) ou de compétence maladies rares (CCMR)), le médecin de soins palliatifs ou du service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Selon les situations pourront intervenir une consultation multidisciplinaire dédiée, une équipe d'hospitalisation à domicile (HAD) ou une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- ✧ Médecin généraliste
- ✧ Pédiatre
- ✧ Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- ✧ Neurologue
- ✧ Psychiatre
- ✧ MPR
- ✧ Médecin de la douleur, médecin de soins palliatifs
- ✧ Pneumologue
- ✧ ORL
- ✧ Gastro-entérologue
- ✧ Chirurgien viscéral
- ✧ Chirurgien orthopédiste
- ✧ Kinésithérapeute
- ✧ Psychomotricien
- ✧ Ophtalmologue
- ✧ Orthophoniste
- ✧ Ergothérapeute
- ✧ Psychologue

- ✧ Diététicien
- ✧ Assistant de service social
- ✧ Infirmier, aide-soignant
- ✧ Orthoprothésiste

4.3 Prise en charge thérapeutique et suivi

4.3.1 Thérapie spécifique pour CLN2

a. Le traitement

La cerliponase alfa (BRINEURA®) est une enzymothérapie substitutive disponible en France depuis 2017 dans le cadre de la céréoïde-lipofuscinose de type 2 par déficit en *TPP1* uniquement.

Il s'agit d'une forme recombinante de la tripeptidyl peptidase-1 humaine (rhTPP1). Cette proenzyme protéolytique inactive entre dans les cellules neuronales par l'intermédiaire d'un récepteur mannose-6-phosphate pour être activée dans les lysosomes.

b. Evolution sous traitement

Des études réalisées chez des chiots et souriceaux porteurs d'un déficit en *TPP1* ont montré une efficacité des injections intra-cérébro-ventriculaires de cerliponase alfa (12,13) :

- avec une diminution de l'accumulation des dépôts autofluorescents dans les lysosomes des cellules neuronales ainsi qu'une diminution de l'inflammation,
- avec un ralentissement de la dégradation clinique, en particulier motrice, et une amélioration de la survie.

Les essais réalisés chez l'homme ont permis de conforter ces observations avec un ralentissement de l'évolution de la maladie mesuré à l'aide d'échelles spécifiques telle que la « CLN2 Clinical Rating Scale » (CLN2 ML) adaptée à partir des échelles de Hamburg et Weill Cornell, et permettant d'évaluer le déclin moteur et de langage dans la CLN2. L'activité de l'épilepsie est également un élément permettant d'évaluer l'efficacité du traitement.

Si ce traitement modifie l'histoire naturelle de la maladie, il ne fait toutefois que ralentir son évolution avec une efficacité qui semble en partie corrélée à la précocité de l'initiation du traitement (14). Ainsi la cécité, l'ataxie et le syndrome pyramidal peuvent s'installer progressivement sous traitement aboutissant à une perte de la marche. L'atteinte cognitive reste sévère et évolue lentement, avec souvent la perte d'un langage intelligible. Le contrôle de l'épilepsie est meilleur au long cours avec, chez certains patients, la possibilité de réaliser une désescalade des traitements anti-épileptiques tandis que d'autres continuent à faire des crises ponctuellement. (15,16).

Le suivi de ces patients est nécessaire pour mieux connaître l'efficacité à long terme. Ceci passe par la participation des médecins référents aux registres de données, seul outil permettant de connaître l'évolution sous traitement.

c. Réalisation pratique des perfusions (voir Annexe 5)

En pratique, ce traitement est administré par voie intra-cérébro-ventriculaire à l'aide d'un réservoir sous-cutané (type réservoir d'Ommaya) implanté chirurgicalement sous asepsie stricte. Ce réservoir est placé sous le scalp et constitue le point de départ d'un cathéter dont la terminaison se situe dans le ventricule.

La posologie de cerliponase alfa est de 300 mg administrée par perfusion de 4h tous les 15 jours en hospitalisation de jour. Pour les enfants de moins de 2 ans, des doses plus faibles seront administrées (3).

Le traitement sera débuté dans un centre ayant l'expérience et l'expertise de ces perfusions.

Le produit, gardé congelé, sera sorti à température ambiante le jour même une fois que les conditions de perfusions auront été vérifiées à l'arrivée du patient : absence de fièvre, de signe infectieux local...

La mise en place du cathéter de perfusion est réalisée par un médecin dans des conditions stériles avec l'aide d'une infirmière ayant l'habitude de réaliser ce geste. L'enfant doit être placé dans un milieu calme et rassurant, une prémédication est parfois nécessaire afin qu'il soit plus détendu, un dessin animé ou de la musique peuvent aider à le détendre

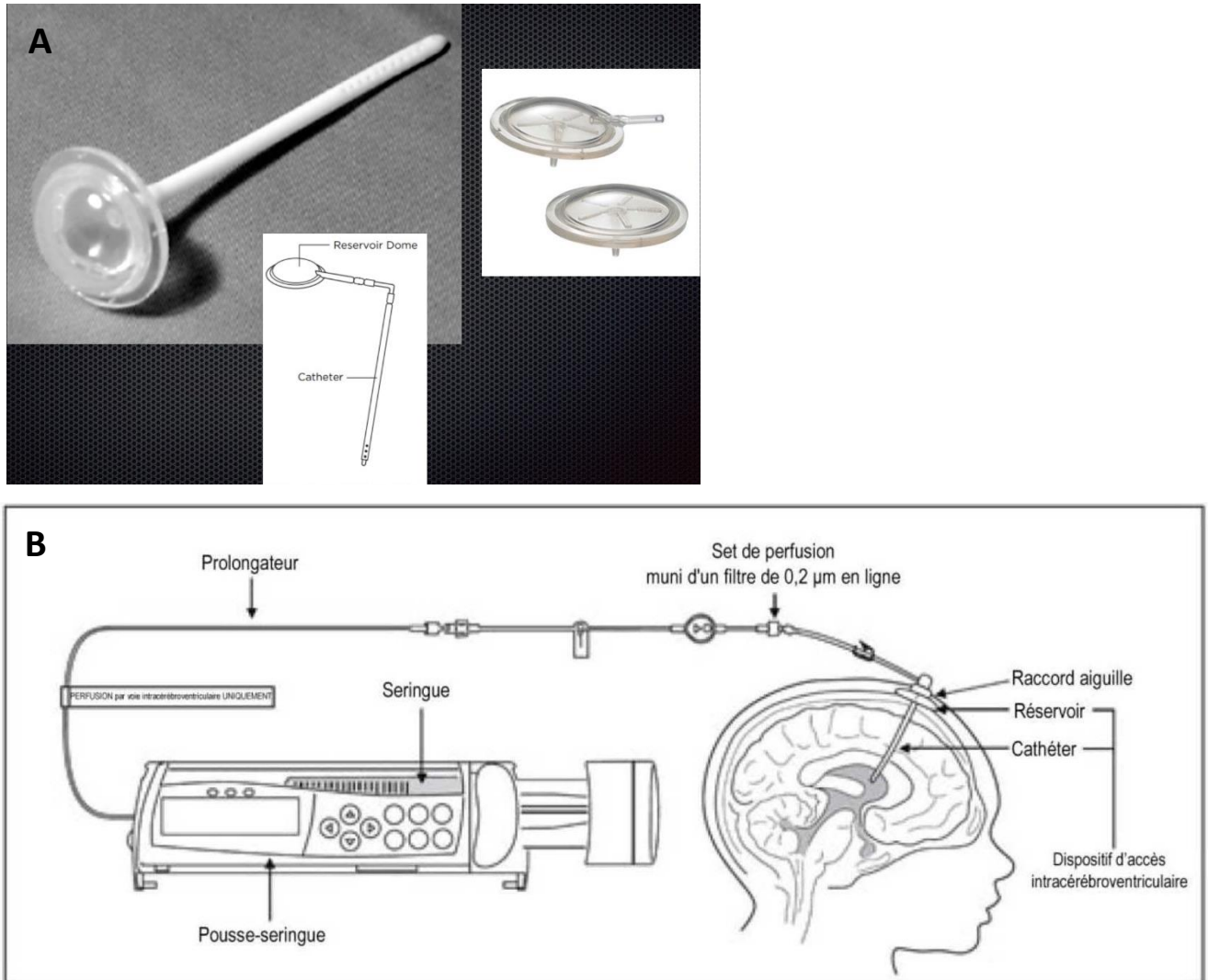
Le cathéter est fixé sur le scalp selon une méthode dépendante de chaque équipe mais nécessite que l'enfant reste calme pendant les 4h de perfusion.

Du liquide céphalo-rachidien (LCR) est systématiquement prélevé avant chaque injection pour analyses cyto-bactériologiques et biochimique afin de dépister précocement une infection du réservoir.

En cas de doute sur une infection intercurrente, un bilan sanguin pourra être prescrit par le médecin en charge de l'enfant : hémoculture, NFS, ionogramme sanguin, CRP et PCT en plus de l'analyse du LCR prélevé sur le réservoir d'Ommaya.

Les premières perfusions devront être suivies d'une période de surveillance hospitalière de 4h à la fin de la perfusion afin de s'assurer de la bonne tolérance et de l'absence d'effets secondaires. Cette surveillance pourra être par la suite diminuée en fonction de l'état de l'enfant.

Image d'un réservoir sous-cutané (A) et schéma général de mise en place de la perfusion (B)



d. Effets secondaires et complications (17)

Des difficultés techniques peuvent être rencontrées lors de la pose du cathéter de perfusion ou lors des 4h de perfusion :

- retrait secondaire accidentel du cathéter,
- déplacement du cathéter avec diffusion sous cutanée du traitement,
- agitation de l'enfant rendant impossible la mise en place du cathéter.

Ces évènements peuvent compromettre ponctuellement l'administration du traitement ou justifier de remettre en place le cathéter. Ils n'aboutissent en général pas à une hospitalisation.

Le traitement est, de manière générale, bien toléré. Des effets secondaires peuvent toutefois être constatés pendant ou dans les heures qui suivent les injections : fièvre, convulsion, vomissement, réaction allergique, irritabilité, céphalées, hématome au point de ponction... Ces effets secondaires sont généralement bien contrôlés par l'adaptation de la prémédication (anti histaminique, corticoïdes, antipyrétique). La mauvaise tolérance du traitement est rarement une cause isolée d'arrêt de l'enzymothérapie substitutive.

Des complications peuvent également survenir :

- infection du réservoir d'Ommaya se traduisant par un état fébrile persistant sans autre cause permettant d'expliquer la fièvre,
- déplacement du réservoir et du cathéter intraventriculaire,
- endommagement de la valve du réservoir du fait des ponctions régulières avec fuite de LCR en sous cutané
- calcifications autour du réservoir dome.

Ces complications peuvent être des indications de retrait et changement de réservoir à discuter avec le neurochirurgien.

A noter que l'infection du réservoir d'Ommaya peut être insidieuse, car la présence de signes systémiques n'est initialement pas constante.

D'autre part, les injections bimensuelles de ce traitement enzymatique peuvent entraîner des modifications de la composition du LCR avec notamment l'augmentation du nombre de leucocytes (pleiocytose) et de la concentration en protéines (hyperprotéinorachie). Ces modifications peuvent, selon le contexte clinique, soulever la question d'une infection sur réservoir. L'examen direct et la mise en culture du LCR systématiques avant chaque injection, ainsi que le séquençage ciblé par PCR, dans le LCR, de l'ARN 16S (spécifique des bactéries) et de l'ARN 18S (spécifique des champignons) peuvent aider dans ce type de situation.

En cas de suspicion d'infection du réservoir d'Ommaya, il est préconisé d'administrer une antibiothérapie probabiliste ciblant le Staphylocoque. Le patient peut bénéficier d'un protocole personnalisé indiquant la conduite à tenir en cas de fièvre et selon les indications de ponction de LCR sur le réservoir, en l'absence de point d'appel pour la fièvre (voir Annexe 6).

e. Indications d'introduction et d'arrêt du traitement

L'indication du traitement est à discuter au sein d'un centre de référence en lien avec un médecin référent ayant l'expérience du suivi de ces patients et au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des médecins référents aux registres de données colligeant l'ensemble des évolutions des patients, permettra de mieux définir les indications d'introduction et d'arrêt du traitement.

Le traitement est indiqué chez les patients présentant une céréoïde-lipofuscinose de type 2 par déficit en *TPP1*, idéalement le plus précocement possible. Il ne sera pas indiqué chez les patients pour qui la maladie est déjà évoluée avec un polyhandicap et notamment chez les patients ayant déjà perdu la marche.

Les bénéfices attendus et les inconvénients de ce traitement devront être régulièrement réévalués par le médecin référent et lors de RCP. Cette réflexion prend en compte :

- l'évolution de la maladie et l'installation d'un polyhandicap,
- la tolérance des perfusions par le patient liée aux conditions pratiques de réalisation des perfusions (mise en place d'un cathéter sur le crâne fixé par un volumineux bandage, nécessité de rester calme pendant 4h, déplacement à l'hôpital tous les 15 jours pour une demi-journée...),
- les complications en lien avec le réservoir.

4.3.2 Traitements symptomatiques et prise en charge du polyhandicap

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentielles (18,19).

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non, visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans les CLN, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé, médicaux ou paramédicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDs citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM. Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée aux CLN.

L'optimisation de la qualité de vie des patients nécessite une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé, comprenant des médecins neurologues/neuropédiatres, rééducateurs, médecins généralistes, pédiatre libéral, infirmières, orthophonistes, diététiciens, psychologues, assistants sociaux qui travaillent en collaboration pour offrir l'accompagnement le plus adapté aux besoins de la personne. L'intérêt et les valeurs des patients et de leur famille doivent être intégrés à tous les processus décisionnels.

Un médecin référent (neurologue/neuropédiatre, métabolicien, spécialiste en soins palliatifs, pédiatre, médecin traitant) supervise généralement la coordination des soins, celle-ci doit être

initiée le plus tôt possible, idéalement immédiatement après le diagnostic et doit se poursuivre tout au long de l'évolution de la maladie.

Les questions du lieu de vie – retour ou maintien au domicile, ou prise en charge institutionnelle – et du répit sont des enjeux pratiques à évoquer dans le respect de la temporalité de chaque famille mais si possible avec anticipation à chaque étape de l'évolution (18). De même pour les modalités de prise en charge des épisodes de d'aggravation ou de complication intercurrente, parfois sujets d'inquiétude majeure pour les familles (19,20).

Les mesures palliatives permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports nécessaires tout au long de la prise en charge du patient. Les mesures palliatives incluent le soutien aux parents/aidants. Elles sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie (20).

a. Symptômes neurologiques

Epilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), il convient de prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique, notamment en l'absence de facteur déclenchant identifié (fièvre, manque de sommeil, prise d'alcool...). Si la crise se prolonge (état de mal), une hospitalisation devient nécessaire en urgence en cas de crise généralisée (perte de connaissance) dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis prendre contact si nécessaire avec le CRMR/CCMR dans lequel le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication liée à cette maladie, à l'usage des benzodiazépines, ou d'autre traitement anti-épileptique d'urgence.

Plusieurs types de crises sont décrits dans les CLN (plus particulièrement dans les CLN2), myocloniques, toniques, atoniques, absences et tonico-cloniques. Avec l'évolution de la maladie, les crises myocloniques peuvent devenir prédominantes. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, autre que de tenir compte des recommandations liées au type d'épilepsie. Par exemple, la carbamazépine et le vigabatrin ont pu être associés à une aggravation des épilepsies comportant des crises généralisées avec myoclonies. A chaque étape de l'évolution, l'objectif est de minimiser l'impact des crises sur le bien-être du patient, de diminuer les crises les plus invalidantes et potentiellement mortelles et de maintenir la qualité de vie. Bien que la poly thérapie soit souvent nécessaire en raison de la nature réfractaire des crises, il est important

d'utiliser le moins de médicaments possible pour obtenir un contrôle satisfaisant : une combinaison de plus de trois à quatre antiépileptiques, même aux derniers stades de la maladie, devrait inciter à une évaluation sérieuse de l'indication et la balance bénéfique/effets secondaires doit être examinée, notamment concernant les effets indésirables de somnolence et sédation.

Les anti-épileptiques utilisés correspondent aux recommandations de principe de l'épilepsie et incluent le valproate de sodium, les benzodiazepines, le levetiracetam, la lamotrigine, et plus récemment le zonisamide, le perampanel, et le cannabidiol.

Des états de mal dystoniques ont été décrits chez des enfants atteints de CLN2 et traités par valproate de sodium. Le topiramate peut être utilisé mais avec vigilance car cette molécule peut accentuer les difficultés de langage.

Pour les myoclonies, les benzodiazepines, ethosuximide, levetiracetam, zonisamide sont conseillés. Des résultats encourageants ont aussi été obtenus avec le perampanel (20,21).

Le régime cétogène a une place, notamment pour les crises toniques généralisées ; il peut aussi être proposé pour permettre de limiter la polythérapie médicamenteuse : son utilisation est favorisée lorsque les enfants sont alimentés par gastrostomie (il est important de rester vigilants aux effets indésirables possibles à type de constipation, lithiases rénales et retard de croissance).

Des ateliers d'éducation thérapeutique aident les aidants dans la conduite à tenir en cas de survenue d'une crise généralisée tonico-clonique et les critères pour appeler les urgences et transférer l'enfant dans un centre hospitalier.

Troubles du mouvement

Prise en charge globale du handicap :

- évaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricité, podologue).
- orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé,...).
- des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...).

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur :

- spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : Baclofène, benzodiazépines, tizanidine), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à Baclofène, neurotomie, ...).

- dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines, clonidine...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.
- syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme: médicaments antiparkinsoniens (Levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.
- tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

Troubles cognitifs

Une prise en charge orthophonique ou encore psychologique pourront être proposées.

Troubles du rythme veille/sommeil

- insomnie : médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.
- trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, ou une narcolepsie peuvent bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : Méthylphénidate, Modafinil)

b. Troubles digestifs et nutritionnels

Troubles de la déglutition

Pendant que l'enfant/adulte s'alimente par voie orale, la déglutition doit être évaluée régulièrement et le risque d'inhalation doit être surveillé.

Les parents/aidants doivent apprendre à reconnaître et à alerter les cliniciens des premiers signes de dysfonctionnement, tels que la toux, la fausse route, l'étouffement et la détresse respiratoire pendant les repas. À mesure que les problèmes de dysphagie augmentent, la gestion des sécrétions orales/salive devient aussi plus complexe.

Les premières mesures reposent sur l'adaptation de la consistance des aliments et des liquides, et du positionnement pendant l'alimentation. Lorsqu'elle existe, une équipe multidisciplinaire d'alimentation et de nutrition (diététicien, gastro-entérologue, orthophoniste/un thérapeute de l'alimentation, ORL, physiothérapeute/ergothérapeute, une infirmière) pourra être sollicitée. Le recours à l'orthophonie peut permettre un travail moteur bucco-labio-linguo-pharyngé et l'apprentissage de postures de déglutition.

La prise en charge du retentissement nutritionnel repose sur :

- la modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée),

- des aliments enrichis et des compléments alimentaires qui peuvent être nécessaires pour répondre aux besoins nutritionnels, bien que les aliments enrichis riches en calories puissent ne pas être bien tolérés et entraîner des diarrhées.
- une nutrition entérale qui peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation et une hydratation correctes, ou est responsable de fausses routes afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie ou gastrojéjunostomie, dont l'utilisation ne contre-indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

L'écoulement salivaire, ou la stase salivaire pharyngée, a un impact majeur sur la qualité de vie de l'enfant et de la famille, et sont sources de fausses routes salivaires « chroniques », responsables d'un encombrement broncho-pulmonaire et d'une altération de la fonction respiratoire.

Les traitements médicamenteux reposent sur un programme progressif de traitement anticholinergique : atropine par voie orale/entérale, hyoscine transdermique, bromure d'ipratropium inhalé, ou le glycopyrronium oral/ entéral; des effets secondaires tels que rétention urinaire, constipation et aussi vision floue, irritabilité et céphalées, peuvent être observés en particulier lorsque les doses augmentent.

Des injections de toxine botulique à faible dose dans les glandes salivaires peuvent être nécessaires, répétées si besoin, pour contrôler les symptômes et minimiser les effets secondaires systémiques des médicaments.

Les traitements non pharmacologiques reposent sur les aspirations, les soins dentaires, la physiothérapie, voire exceptionnellement la chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires.

Troubles du transit

Des mesures diététiques pour traiter la constipation sont mises en place. La constipation est une complication courante de la personne handicapée ou polyhandicapée, qui peut entraîner douleur et exacerber à la fois les convulsions et les troubles du mouvement. Les mesures préventives pour gérer la constipation comprennent un apport suffisant en liquides, des changements alimentaires pour augmenter l'apport en fibres, et/ou des laxatifs.

Reflux gastro-œsophagien

Des traitements anti-acides et anti-RGO sont indiqués. Un reflux gastro-œsophagien sévère peut augmenter le risque d'inhalation. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent utilisés pour le RGO, mais la fundoplicature peut être nécessaire si les approches médicamenteuses échouent.

c. Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

- dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)
- autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles
- syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

d. Symptômes ophtalmologiques

- troubles visuels : la mise en évidence d'une dystrophie rétinienne, quel qu'en soit le stade évolutif, doit entraîner une série de mesures :
 - o prise en compte du handicap visuel associé (rédaction du feuillet ophtalmologique spécifique pour le dossier de la maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH) ; mise en place des aides visuelles requises)
 - o photoprotection spécifique : des verres teintés spécifiques (type ORMA ou LUMIOR) bloquant les basses longueurs d'ondes du spectre lumineux, dont la toxicité pour la rétine est avérée, doivent être prescrits et portés en extérieur.
- troubles de l'oculomotricité : prise en charge de la basse vision

e. Douleurs (voir Annexe 8)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a perdu la communication verbale. Il est important de distinguer la douleur des aspects émotionnelles sources d'inconfort; par exemple l'anxiété, la peur, l'ennui, la solitude qui peuvent se manifester par des grognements et être interprétés à tort comme de la douleur. Les déficiences langagières, motrices, cognitives et visuelles des personnes atteintes de CLN limitent la capacité d'évaluer la douleur. Il est essentiel d'aborder régulièrement la douleur dans les discussions avec les soignants et de valoriser leurs perceptions, en particulier lorsque la personne malade ne peut pas communiquer verbalement (20).

En pédiatrie, certains outils utilisés pour évaluer la douleur chez les enfants ayant des difficultés de communication, comme le profil douleur pédiatrique (PDP) ou la liste de contrôle

de la douleur des enfants non communicants, peuvent être utiles même s'ils n'ont pas été directement validés pour les enfants atteints de CLN.

Une étude préliminaire suggère que l'échelle d'observation de la douleur de Batten (22) pourrait être un outil utile pour les parents qui surveillent la douleur de leur enfant à la maison.

Les douleurs peuvent être nociceptives : liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales (constipation, RGO, rétention urinaire, lésions cutanées, cornéennes, dentaires, ...), aux troubles ou déformations neuro-orthopédiques (dystonie, spasticité, enraidissement articulaire) ou à l'ostéoporose. Il peut s'agir aussi de douleurs neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur :

- des mesures physiques (par exemple : thérapies complémentaires de relaxation, musicothérapie, massages, physiothérapie, aides au positionnement, couvertures lestées, couvertures chauffantes).
- des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (exemple : Carbamazépine et dérivés, gabamimétiques (Gabapentine, Prégabaline,...), antidépresseur tricycliques (Amitriptyline,..) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

f. Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant. Les interventions comprennent la vaccination des enfants et des membres de la famille contre les maladies respiratoires évitables (par exemple les vaccins contre le pneumocoque et la grippe), une hygiène pulmonaire régulière (par exemple l'utilisation de mucolytiques, l'oscillation à haute fréquence de la paroi thoracique, les insufflateurs-exsufflateurs mécaniques), la kinésithérapie respiratoire, et aussi les antibiothérapies, bronchodilatateurs et corticoïdes en administration générale ou par aérosols.

L'oxygénothérapie nasale à domicile peut être fournie en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire aigüe.

Le recours à une ventilation non invasive (VNI) peut prévenir les atélectasies ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

g. Traitements préventifs

- Vaccinations : il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle.
- Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques.
- Prévention de l'ostéoporose et de l'ostéopénie : mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire.
- Soins dentaires : suivi annuel recommandé

h. Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour les CLN : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évaluées et adaptées à chaque situation et à chaque patient.

Autre référence utilisée pour cette partie : (23)

4.4 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients. Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et de son stade d'évolution. Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRMR, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou d'HAD.

4.5 Recours aux associations de patients

Les patients atteints de CLN sont représentés par l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML, voir Annexe 2). Ils peuvent, ainsi que leur famille, y trouver soutien et informations. Dans le but de faciliter les échanges entre patients et parents concernés par une même maladie, un groupe spécifique céroïde-lipofuscinoses a été créé au sein de VML, animé par un référent bénévole en lien avec les associations internationales.

5 Situations particulières

5.1 Etudes et essais cliniques

A l'heure actuelle il n'existe qu'un seul traitement disponible pouvant modifier l'histoire naturelle de la céroïde-lipofuscinoïse de type 2 : l'enzymothérapie substitutive par injections répétées intra-cérébro-ventriculaires de cerliponase alfa.

L'administration intrathécale d'une enzyme recombinante PPT1 sur des modèles de souris porteuses d'une CLN1 a montré des effets positifs sur la survie et la dégradation motrice (13).

D'autres approches thérapeutiques ont été étudiées :

- des traitements visant à diminuer l'inflammation cérébrale tels que des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs ou encore interagissant avec la neurotransmission, ont ainsi été testés sur des modèles animaux avec des résultats mitigés (24,25).

- la transplantation de cellules souches humaines précurseurs des cellules du système nerveux central directement en intracérébral par un abord neurochirurgical a également été réalisée chez 2 patients porteurs d'une CLN1 et 4 patients porteurs d'une CLN2 (26). Bien qu'il n'y ait pas eu de complication en lien avec cette approche, cette prise en charge n'a pas permis de ralentir l'évolution de la maladie. L'évaluation de l'efficacité de ce traitement était toutefois limitée par le petit groupe de patients étudié à un stade avancé de la maladie.

Ces différentes approches sont supplantées par la thérapie génique qui semble être aujourd'hui la piste la plus prometteuse (27,28) :

- l'injection intracérébrale de vecteurs virus adéno-associé (AAV) a été testée sur des modèles animaux de CLN 1, 2, 3, 5, 6, 10 et 11 avec des résultats encourageants.

- des essais thérapeutiques de phase 1 et 2 sont en cours ou en train de se mettre en place dans le cadre des CLN 2, 3 et 6 notamment. Un essai sur l'atteinte ophtalmologique semble être en cours dans la CLN2 avec injection d'enzymothérapie par voie intravitréenne (Clinicaltrials.gov).

L'efficacité de ce type de traitement injecté en intracérébral, sur l'atteinte rétinienne est plus limitée.

5.2 Transition Enfant-Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants atteints de forme infantile ou juvénile atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant le transfert de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

Le passage des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de CLN doit être anticipé, organisé par une période de transition, où il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes sont essentielles. Les modalités de la transition pourraient comporter une consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

C'est aussi le rôle des filières de santé pour les maladies rares (FSMR) d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

Ces pathologies nécessitent un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des recommandations spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborées (29).

Des modèles de transition réunissant, lors d'une consultation commune, le médecin adulte, le pédiatre, la psychologue et l'assistante sociale, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres avec succès.

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique (30). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité.

5.3 Prise en charge sociale du handicap

Les CLN ont un retentissement important sur la vie des patients et de leur famille à plusieurs niveaux : vie sociale, scolarité, vie professionnelle,... L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie.

Le CRMR/CCMR doit pouvoir informer et accompagner les patients et leurs proches sur leurs droits et les aides possibles. Il peut les orienter vers les structures et institutions appropriées.

5.3.1 Couverture sociale

Le patient atteint d'une CLN bénéficie d'une exonération du ticket modérateur, avec une prise en charge à 100% des frais de santé liés à sa pathologie au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Même si le diagnostic conduit à l'élaboration d'un protocole en ALD, il est primordial de s'assurer que les patients bénéficient d'une couverture sociale (PUMA, CSS, AME,...). En effet le 100% ne prend pas en charge le forfait journalier (21€/jour) et les spécialités (hôpitaux de jour par exemple ou consultations spécialisées).

5.3.2 Scolarité de l'enfant

La scolarisation des enfants atteints d'une CLN est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui

constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

L'équipe soignante peut être amenée à rédiger un projet d'accueil individualisé (PAI) qui prévoit par exemple le passage d'une infirmière pour donner les traitements ou une conduite à tenir en cas de situation particulière (ex : crise d'épilepsie,...).

Avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap se fait en lien avec le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) de proximité. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale (IME, IEM) ou un établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés (EEAP) en fonction de la gravité du handicap. Le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

Sur le plan sanitaire, une prise en charge en soins de suite et de réadaptation (SSR) peut être proposée si nécessaire dans le cadre de séjours itératifs de répit ou encore au décours d'une poussée de la maladie.

5.3.3 Vie professionnelle

a. Du parent aidant

Lorsque le patient est mineur, son parent doit adapter sa vie professionnelle à la prise en charge médicale de son enfant. Aussi la caisse d'allocations familiales (CAF) propose dans certains cas) un dispositif lui permettant de suspendre son activité professionnelle pour rester

auprès de lui : l'allocation journalière de présence parentale (AJPP). Ce dispositif est flexible car le parent peut utiliser les jours d'AJPP en fonction des besoins de l'enfant ; la durée continue et maximale du congé de présence parentale (CPP) et de l'AJPP est de 28 mois. Par la suite, le parent pourra prétendre à un complément d'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), auprès de la MDPH, si l'état de santé de son enfant nécessite une réduction de son activité professionnelle.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leurs enfants malades lors des situations médicales critiques (soins de confort), des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés. Il existe également auprès de certaines entreprises des dons de RTT dont peut bénéficier le parent du patient.

b. Du patient adulte

Pour les maladies apparaissant à l'âge adulte, il sera d'abord nécessaire que le patient bénéficie d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la MDPH, afin de protéger ses droits et de favoriser son insertion/maintien dans son milieu professionnel et social. Il peut être nécessaire d'envisager un reclassement professionnel (identifié dans le dossier de MDPH, éventuellement aidée par Cap Emploi), en milieu normal ou protégé (établissement et service d'aide par le travail (ESAT)).

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS) pourra être préconisée par la MDPH. Si le sujet est toujours en vie à 60 ans (ou quelques années avant avec dérogation d'âge obtenue auprès du médecin de l'ARS), une prise en charge en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pourra être également envisagée.

5.3.4 Aides financières et sociales

a. Par la sécurité sociale

Les patients atteints d'une CLN bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle. Du fait du handicap, le patient peut bénéficier d'un transport en taxi ou ambulance pour se rendre à un rendez-vous

médical s'il n'a pas de moyen de s'y rendre par ses propres moyens. Il faudra pour cela établir un bon de transport. Les frais de transports pour se rendre auprès d'un CRMR/CCMR situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du CRMR/CCMR.

En cas d'incapacité à exercer un travail, le patient pourra bénéficier d'une pension d'Invalidité de catégorie I (incapacité d'exercer une activité rémunérée), II (incapacité d'exercer une activité professionnelle quelconque) ou III (incapacité d'exercer une activité professionnelle quelconque et dans l'obligation d'avoir recours à l'assistance d'une tierce personne pour effectuer les actes ordinaires de la vie).

b. Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande et selon la profession du parent, la CAF pourra indemniser ces absences par les AJPP.

Pour les patients adultes en charge d'enfant(s) de moins de 7 ans et bénéficiant de la prestation de compensation du handicap (PCH), ils peuvent bénéficier d'un complément d'aide humaine et/ou technique par la PCH parentalité, pour l'aider à s'occuper de son enfant le plus jeune.

c. Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être partiellement compensé par l'AEEH, par le complément d'AEEH, par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la PCH, en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie ainsi que les comptes rendus des consultations médicales de spécialités (ophtalmologiques, gastro-entérologiques...) et des examens complémentaires.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap ou d'une carte de station debout pénible pour les transports en commun.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du

dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations,...).

d. Séjour de répit

Lorsque les aidants rencontrent des difficultés dans l'accompagnement du malade, des solutions existent. Certains établissements (hôpitaux, EEAP, SSR) proposent des séjours temporaires pour accueillir le patient et permettre à l'aidant un temps de repos.

5.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Du fait de l'absence de traitement curatif (sauf pour la CLN2) et au vu de l'évolutivité des CLN, la prise en charge de ces maladies reste une prise en charge palliative.

Elle doit donc se faire, comme vu précédemment, au sein d'une équipe pluridisciplinaire afin d'accompagner au mieux le patient et sa famille. L'objectif est donc de mettre en place un projet de soins centré sur la qualité de vie en accord avec le patient et sa famille, de privilégier le confort et d'adapter l'environnement du patient aux handicaps engendrés par la maladie.

Les traitements symptomatiques, médicamenteux ou non, vus précédemment pourront alors être mis en place afin de lutter contre la douleur, les mouvements anormaux, les crises, les complications du polyhandicap et de la dégradation neurologique progressive (transit, déglutition, atteinte respiratoire..). Ces thérapeutiques permettent alors de cibler les manifestations les plus gênantes au fur et à mesure de l'évolution, en évitant une surmédicalisation qui risquerait d'engendrer des effets indésirables et d'aggraver d'autres signes.

L'accompagnement autour du lieu de vie (domicile, institution) est aussi fondamental.

L'impact des fonctions visuelles, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes, est progressive et impacte la communication. Il est alors important d'adapter l'environnement à ce handicap spécifique, et de soutenir le développement d'autres modes de communication notamment avant la dégradation cognitive.

La prise en charge palliative est à différencier de l'accompagnement de la fin de vie. Une équipe de soins de support peut être impliquée précocement dans le parcours de ces patients, même lorsque des thérapeutiques spécifiques sont encore en place. Cela permet d'accompagner au mieux ces familles dans leur quotidien et leur cheminement face à la maladie.

Enfin, l'impact de ces maladies sur les familles, les aidants et les fratries est majeure et à prendre en compte, afin de les accompagner au mieux. Des séjours de répit pourront être proposés, ainsi que des rencontres des fratries par les équipes ou un soutien psychologique.

Les questions liées à la fin de vie en elle-même pourront ainsi être abordées, tout au long du parcours du patient, en lien avec l'ensemble des professionnels impliqués dans la prise en charge. Les situations les plus fréquemment rencontrées notamment de décompensation respiratoire, infection intercurrente, majoration des douleurs seront ainsi abordées en amont si possible, dans le respect de la temporalité de chacun afin de définir le juste niveau de soin et d'éviter l'obstination déraisonnable.

Une fiche patient remarquable peut ainsi être rédigée à destination de l'ensemble des professionnels entourant la famille, ainsi que des professionnels des soins urgents (urgences locales, SAMU,...) afin de déterminer les thérapeutiques à mettre en place ou à ne pas débiter. Lorsque cela est possible, l'avis du patient notamment dans le cas de jeunes adolescents ou adultes doit être recueilli, si possible avant la dégradation cognitive.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de sur-spécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles.

Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours l'enfant au centre du projet.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P^r Brigitte CHABROL, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme (CHU Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Brigitte CHABROL, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Bénédicte HERON, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Service de neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP, Paris
- Dr Catherine CAILLAUD, biochimiste, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Célia HOEBEKE, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Céline CUDEJKO, chef de projet, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- P^r Didier SCAVARDA, neurochirurgien pédiatrique, Service de neurochirurgie infantile CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Eugénie SARDA, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- P^r Matthieu ROBERT, ophtalmopédiatre, Service d'ophtalmologie enfants et adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Mélodie AUBART, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Silvia Adriana NAPURI PEIRANO, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, CHU Rennes, Hôpital Sud, Rennes
- P^r Stéphane AUVIN, neuropédiatre, Centre de référence des épilepsies rares, Service de neuropédiatrie, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris
- D^r Yann NADJAR, neurologue, Centre de référence des maladies lysosomales, Département de neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Déclarations d'intérêts

La plupart des rédacteurs ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêts.

Les déclarations d'intérêts ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Relecteurs et groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Aline CANO, pédiatre métabolicien, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre métabolicien, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres
- D^r Cécile HALBERT, pédiatre libéral, Maternité de l'Etoile, 13540 Puyricard
- D^r Christine LORTHOLARY, médecin généraliste, 78150 Le Chesnay
- Mme Delphine GENEVAZ, association Vaincre les Maladies Lysosomales, Massy
- D^r Elsa KAPHAN, Neurologue, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de Marseille, Service de Médecine Interne et d'Immunologie, CHU Conception, AP-HM, Marseille
- D^r Roseline FROISSART, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Est, CHU Lyon

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

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

MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

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

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : D^r GUFFON Nathalie
Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : D^r DOBBELAERE Dries
Nancy - CHU de Nancy : P^r FEILLET François
Paris - APHP, Hôpital Necker : P^r DE LONLAY Pascale
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : D^r MOCHEL Fanny
Toulouse - CHU de Toulouse : D^r BROUE Pierre
Tours - CHU de Tours : P^r LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : D^r BARTH Magalie
Amiens - CHU Amiens : D^r MORIN Gilles
Besançon - CHU Besançon : D^r ALTUZARRA Cécilia
Bordeaux - CHU Bordeaux : D^r LAMIREAU Delphine
Brest - CHU Brest : D^r SACAZE Elise
Caen - CHU Caen Côte de Nacre : D^r ARION Alina
Dijon - CHU Dijon : P^r HUET Frédéric
Grenoble - CHU Grenoble : D^r BESSON Gérard
Lille - CHU Lille : D^r MOREAU Caroline
Limoges - CHU Limoges : D^r LAROCHE Cécile
Marseille - AP-HM : P^r LANCON Christophe
Montpellier - CHU Montpellier : P^r ROUBERTIE Agathe
Nantes - CHU Nantes : D^r KUSTER Alice
Poitiers - CHU Poitiers : D^r LE GUYADER Gwenaël
Reims - CHU Reims : D^r BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU Rennes : D^r DAMAJ Léna
Rouen - CHU Rouen : D^r TORRE Stéphanie
Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : D^r GAY Claire
Strasbourg - CHU Strasbourg : P^r ANHEIM Mathieu
Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : D^r ABI WARDE Marie-Thérèse

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Trousseau : D^r HERON Bénédicte

3 CRMR constitutifs :

Paris - APHP, Hôpital Beaujon : D^r BELMATOUG Nadia
Paris - APHP, Hôpital de la Croix St Simon : D^r LIDOVE Olivier
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : D^r NADJAR Yann

3 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Clermont-Ferrand - CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing : D^r BERGER Marc
Toulouse - CHU Toulouse, Hôpital Joseph Ducuing : D^r GACHES Francis
Rennes - CHU Rennes, Hôpital Sud : D^r CADOR Bérangère

Association de patients

VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

2 ter Avenue de France
91300 MASSY

Tél : 01.69.75.40.30

Site internet : <http://www.vml-asso.org>

Facebook : asso vaincre maladies lysosomales

Tweeter : Association VML

Instagram : Lysosome Asso-vml

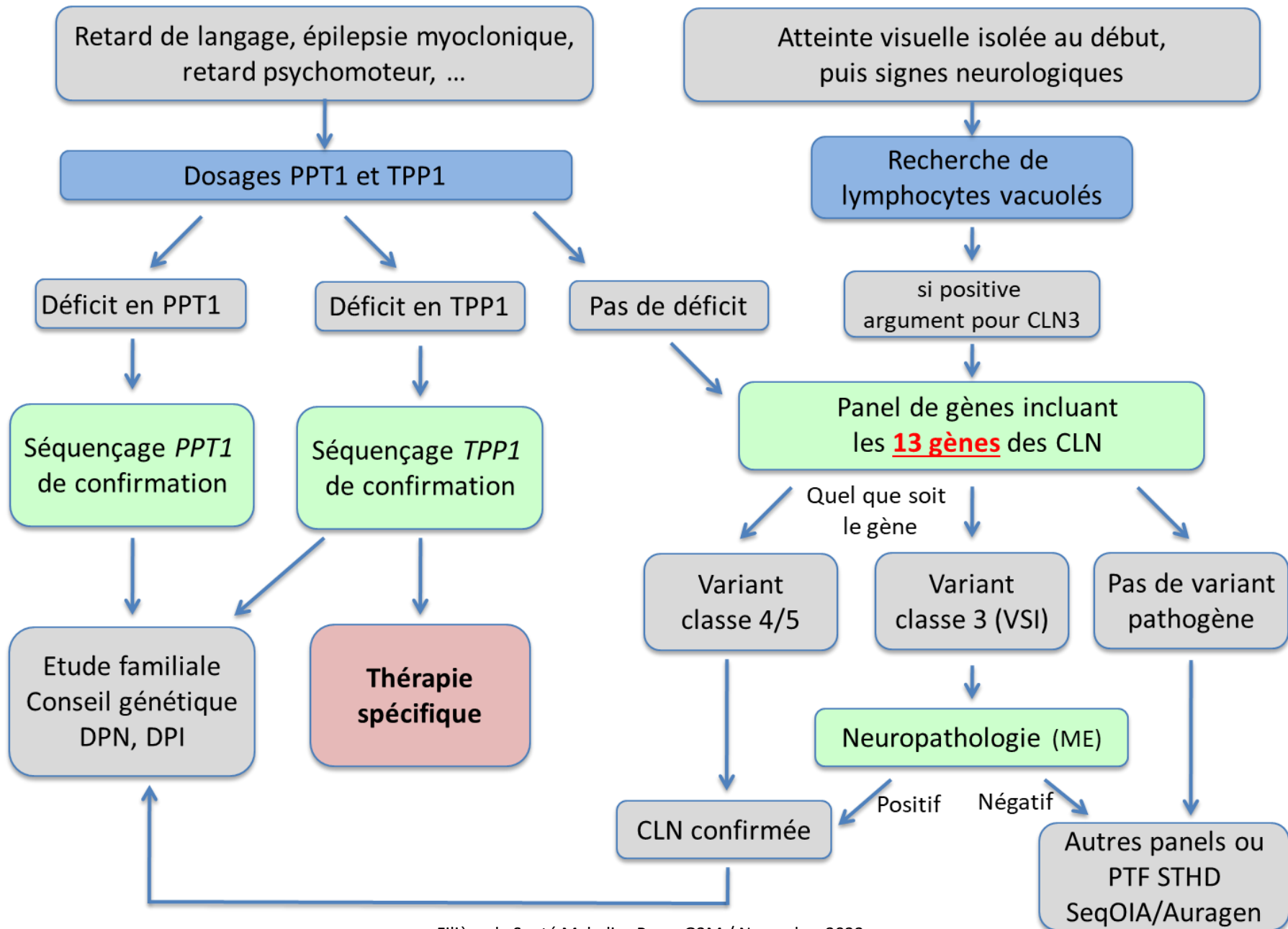
Annexe 3. Liste et coordonnées des laboratoires de diagnostic

Noms des responsables - Coordonnées des laboratoires	Examens réalisés	Lien vers le manuel de prélèvement
<p>Pr Soumeya BEKRI Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 E-mail : soumeya.bekri@chu-rouen.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://chu-rouen.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Catherine CAILLAUD, Dr Edouard LE GUILLOU Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker - Enfants Malades, Tour Lavoisier (4^{ème} étage) 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France Tel : 01 44 49 58 58 Fax : 01 44 49 51 30 E-Mail : catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://nck.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Roseline FROISSART, Dr Magali PETTAZZONI Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge Hospices Civils de Lyon Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est 59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 E-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://biobook.chu-lyon.fr/</p>

Noms des responsables - Coordonnées des laboratoires	Examens réalisés	Lien vers le manuel de prélèvement
<p>Dr Foudil LAMARI Laboratoire de Biochimie métabolique Hôpital Pitié Salpêtrière 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France Tel : 01 42 16 21 90 E-Mail : foudil.lamari@aphp.fr</p>	<p>Dosage progranuline (plasma, LCR)</p>	<p>https://psl-cfx.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Pr Thierry LEVADE Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France Tel : 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61 Fax : 05 67 69 03 77 E-mail : levade.t@chu-toulouse.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes)</p>	<p>https://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</p>

A noter : Les panels indiqués dans le tableau sont ceux des laboratoires spécialisés dans les maladies lysosomales. Certains des gènes responsables des céréoïde-lipofuscinoses peuvent parfois être présents sur d'autres panels de gènes (épilepsies myocloniques, rétinites pigmentaires, ataxies, ...)

Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 5. Exemple de protocole d'administration intra-cérébro-ventriculaire de Brineura® (cerliponase alpha)

BRINEURA® : flacons de 150 mg/5 ml

Posologie : 300 mg tous les 15 jours en perfusion intra-cérébro-ventriculaire

A chaque perfusion, tous les 15 jours :

- Poids du patient et constantes avant la perfusion
- Relevé des événements depuis la dernière perfusion
- Relevé des traitements administrés
- Examen clinique
- Score de la maladie (voir feuille spécifique sur le DPI)
- Ponction du LCR sur le réservoir pour examen biochimique et cytologique et bactériologique

Entrée le matin de l'injection

S'assurer de l'absence de tout événement inhabituel pour le patient (événement infectieux, changement de comportement, crises convulsives inhabituelles, vomissements, anomalie cutanée au niveau du réservoir...).

La veille au soir à domicile :

Préparation du site d'injection :

- Shampoing Bétadine
- Atarax® sirop (2 mg/ml) : 8 ml au coucher (selon le protocole en cours dans le service)

Le jour de la perfusion

Prémédication à domicile avant le départ pour l'hôpital :

- Doliprane® : per os, 1 dose 15 kg, ou 200 mg 1h avant la perfusion
- Atarax® sirop : 8 ml per os, 1h avant la perfusion (selon le protocole en cours dans le service)
- Shampoing betadiné
- Mise crème Emla® sur le site d'injection, en regard du réservoir

Récupérer les produits à la pharmacie (se mettre d'accord 48h avant avec le pharmacien)

Ne pas oublier que les flacons de Brineura® seront donnés congelés et qu'ils doivent être laissés à température ambiante au moins 1h avant la perfusion.

Un des parents doit rester présent avec le patient tout le long de la perfusion. Celui-ci est tenu de porter une blouse manches longues, un masque pendant la préparation et la perfusion.

Il leur est conseillé de prévoir de quoi occuper l'enfant pendant la durée de la perfusion (tablette, livre, jouet préféré...).

Conditions de réalisation de la perfusion

- S'assurer que la prémédication ait été donnée à domicile et que la crème Emla® soit appliquée
- La perfusion doit être débutée après au moins 2h de jeûne
- Prémédication par NUBAIN 7mg en intra-rectal 20min avant la perfusion et MELATONINE 4mg per os 15 minutes avant la perfusion.
- Patient positionné assis, tenu par derrière, le parent occupant l'enfant par devant, un soignant tenant la tête de l'enfant
- Soins locaux avant la perfusion : préparation du champ en conditions stériles
 - o Désinfection : nettoyage de la zone avec Bétadine gel et plaquer les cheveux sur les côtés avec le gel, lavage avec Bétadine rouge, rinçage eau stérile, sécher avec compresse stérile, désinfecter avec Bétadine jaune
 - o Changer de gants avant la perfusion
 - o Toutes les personnes dans la salle doivent porter un masque au minimum

La surveillance

- Scope branché pendant toute la durée de la perfusion
- Constantes FC, FR, SaO₂, TA, T° : selon protocole du patient, surveillance des constantes toutes les heures jusqu'à 4h après la fin de la perfusion.
- Vérification du bon fonctionnement de la pompe toutes les 15 min la première heure, puis toutes les 30 min.

Préparation du produit :

Les flacons de Brineura ® et de la solution de rinçage sont récupérés congelés à la pharmacie et doivent être administrés après être restés au moins 1h à température ambiante.

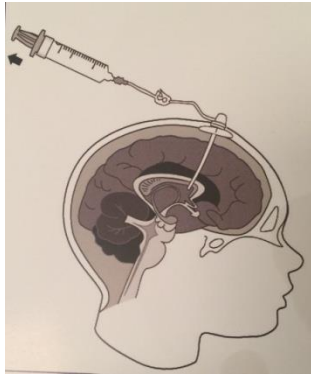
- Ne pas remuer les flacons
- Ne pas diluer le produit
- Vérifier la couleur du produit (transparent à légèrement opalescent, incolores à jaune pâle)

Préparation en conditions stériles :

- Changer de gants après avoir nettoyé le lieu d'injection
- Prélever les 2 flacons de 5 ml de cerliponase dans une seringue de 20 ml
- Préparer la solution de rinçage (solution ICV) : 4 ml dans une seringue de 20 ml
- Bien identifier les 2 seringues

La perfusion :

- Insérer le porte-aiguille dans le réservoir
- Connecter une seringue stérile de 2 ml
- Retirer doucement 0.5 à 1 ml de LCR (pour vérifier la perméabilité et pour envoyer en bacterio- standard + demande PCR 16S/18S au besoin, cytologie, chimie)
- ! Ne pas re-injecter ce LCR !



- Connecter le filtre PAL 0.2 micron et la tubulure de 2 mètres
- Mettre des compresses au-dessus de l'aiguille, puis maintien du dispositif selon le protocole en cours dans le service puis bandage Velpeau stérile autour de la tête du patient

Injection de l'enzyme : Brineura®

- Programmer les alarmes sonores de la pompe aux valeurs de pression limite à 250 mmHg
- Adapter la seringue de 20 ml contenant 10 ml de cerliponase= Brineura® (= 300 mg) à la tubulure de 2 mètres
- Injection sur 4 heures, à un débit de 2.5 ml/h (possibilité de brider les pompes à 2.5ml/h)

Vérification fréquente des connexions et de la pompe

Une fois les 10 ml de Brineura® injectés, rinçage avec la solution ICV :

- Vérifier que la seringue de Brineura® est vide, fermer le robinet, la retirer
- Brancher en conditions stériles la seringue contenant 4 ml de la solution ICV, ouvrir le robinet
- Mettre la seringue dans la pompe débit 2,5ml/h
- Vérifier régulièrement le branchement
- A la fin de la seringue, clamper l'aiguille, déconnecter la tubulure de l'aiguille
- Retrait des bandes Velpeau, des compresses
- Retrait de l'aiguille du réservoir par un médecin et vérification du site d'injection : absence de retrait accidentel de l'aiguille, avec de lésions, absence de fuite de LCR, absence de rougeur localisée, absence d'œdème

Après la perfusion :

- Nettoyage stérile (4 temps : lavage betadine rouge, rinçage eau stérile, séchage compresse stériles, puis application de betadine jaune)
- Application d'une compresse avec betadine pendant 24h
- Puis réfection du pansement et compresse stérile sèche pendant 24h selon le protocole en cours dans le service

Effets indésirables :

Comme pour toute enzymothérapie des réactions indésirables peuvent avoir lieu

(voir feuille spécifique à la fin du protocole)

En cas d'effet indésirable type anaphylaxie, symptômes les plus fréquents : Tachycardie, Polypnée ou bronchospasme, Frissons, Fièvre, Éruption cutanée, Malaises, Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, Céphalées ; dans ces cas :

- Arrêt de la perfusion
- Prévenir le médecin
- Administration de traitements sur prescription médicale :
- Antihistaminiques, corticoïdes, remplissage vasculaire, adrénaline...
- Prélever dans l'heure : NFS, CRP, IgE totales, 1 tube sec à centrifuger et garder congelé

- Le « kit » d'urgence doit être présent et préparé dans la chambre (Polaramine 1 ampoule, Solumedrol 20 mg, Adrenaline 1 mg=1 ml dans 9 ml de serum physiologique, poche de serum physiologique, Ventoline 2.5 mg pour aérosol)

TRAITEMENT POUR LES REACTIONS ASSOCIEES AUX PERFUSIONS : DANS TOUS LES CAS PREVENIR LE MEDECIN IMMEDIATEMENT

REACTIONS PEU SEVERES

- Picotements périphériques
- Sensation de chaleur
- Eternuements
- Yeux larmoyants
- Congestion nasale
- Nausées peu sévères
- Urticaire mineur
- Démangeaisons localisées ou généralisées peu intenses

- RALENTIR LE DEBIT DE 50% (enregistrer le changement de vitesse et l'heure du changement)
- Si les symptômes s'apaisent : APRES 15 à 30 MIN. après avis médical : RE-AUGMENTER LE DEBIT DE 50%, et si bonne tolérance reprendre le protocole de perfusion

REACTIONS MODEREES

- Urticaire
- Œdème local
- Nausées modérées à sévères
- Vomissements
- Démangeaisons généralisées
- Tachycardie (< 140 /min)
- Frissons
- HTA
- Anxiété
- Toux, Dyspnée peu sévère
- Asthme

- **ARRET DE LA PERFUSION**
- **POLARAMINE : 1 ampoule en IVL**
- Après 30 minutes : si les symptômes s'apaisent, après avis médical reprendre à 50% du débit auquel est arrivé l'effet indésirable pendant 15-30 minutes et si aucun symptôme ne réapparaît envisager augmentation selon protocole
- si sibilant, dyspnée : Ventoline 5 mg en aerosol + O2

REACTIONS SEVERES

- Bronchospasmes
- Œdème de Quincke
- Tachycardie (> 140 /min)
- Hypotension
- Arythmie
- Dyspnée sévère
- Collapsus cardiovasculaire

- **ARRET IMMEDIAT DE LA PERFUSION**
- POLARAMINE : 1 ampoule en IVD
- SOLUMEDROL : 1 mg/kg= 25 mg
- AEROSOL DE VENTOLINE : 2.5 mg + O2
- **ADRENALINE IV (0,01 mg/kg)** soit :
Préparation : 1ml= 1mg =1 ampoule + 9 ml sérum physiologique (soit 1 ml=0.1 mg d'adrénaline)
Administer : 0.15 mg= 1.5 ml (poids 15 kg)

+ Prélever dans l'heure : NFS, CRP, IgE totales, 1 tube sec à centrifuger et garder congelé pour dosage Anticorps

En cas d'effets secondaires retardés présents dans les 24h suivant la perfusion (fièvre, vomissements) sans cause infectieuse ou de dysfonction du matériel retrouvé, évoquer la possibilité d'une cause allergique et discuter d'introduire une prémédication par corticoïdes par voie générale 1h avant le début des perfusions.

Annexe 6. Exemple de protocole de conduite à tenir en cas de fièvre chez un patient porteur d'un réservoir d'Ommaya

L'enfant XX est suivi dans le service dans le cadre d'une Ceroid Lipofuscinose type 2 pour laquelle il lui est administré une enzymothérapie substitutive sur réservoir d'Ommaya (Brineura®), par injections intra-ventriculaire, tous les 15 jours.

- **En cas de fièvre SANS point d'appel clinique :**
 - Bilan sanguin : NFS, CRP, procalcitonine, ionogramme, TP, TCA, fibrinogène, hémocultures, BU, PCR virales rhinopharyngées
 - Récupérer la culture du LCR de la dernière ponction du réservoir (prélèvements tous les 15 jours lors de l'administration de l'enzymothérapie)
 - Pas d'antibiothérapie d'emblée
 - **Si syndrome inflammatoire biologique : avis astreinte neuro-métabolique et neuro-chirurgiens pour discuter réalisation d'une ponction de LCR**
- **En cas de fièvre AVEC signes méningés cliniques** (raideur méningée, irritabilité, changement de comportement, convulsion inhabituelle ou état de mal convulsif, trouble de la conscience) **ET/OU syndrome inflammatoire biologique ET après avis astreinte neuro-métabolique et neuro-chirurgiens**
- - **Appliquer les consignes ci-dessus et réaliser une ponction du LCR sur réservoir Ommaya**, par un médecin ayant l'expérience de ce geste, avec envoi de tubes en biochimie, cytobactériologie (standard + avec demande PCR ARN 16S/18S) et mycologie (préciser PL sur Ommaya sur les bons)

Après bilans sanguin et analyse du LCR :

- **Si LCR AVEC germes à l'examen direct ET/OU signes méningés cliniques ET/OU syndrome inflammatoire biologique :** Antibiothérapie à débiter Claforan 50mg/kg/6h et Vancomycine 15mg/kg/6h
- **Si LCR AVEC éléments SANS germe au direct :**
 - Surveillance clinique hospitalière jusqu'aux résultats de la culture.
 - Discussion sur antibiothérapie selon clinique et comparaison avec PL faites habituellement en HDJ

- Si LCR SANS élément ET examen direct négatif (= PL normale) : pas d'argument pour une infection du cathéter

Annexe 7. Liste des traitements non spécifiques

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitements des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippale
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

- ORL : adénoïdectomie, amygdalectomie, drains trans-tympaniques, tympanoplastie, trachéotomie
- Ophtalmologique
- Odontologique
- Soins dentaires
- Neurochirurgie
- Orthopédique : arthrodèse, chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou de fracture déplacée
- Viscérale : gastrostomie, cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Ophtalmologie : La mise en évidence d'une dystrophie rétinienne, quel qu'en soit le stade évolutif, doit entraîner une série de mesures :
 - o prise en compte du handicap visuel associé (rédaction du feuillet ophtalmologique spécifique pour le dossier MDPH ; mise en place des aides visuelles requises)
 - o photoprotection spécifique : des verres teintés spécifiques (type ORMA ou LUMIOR) bloquant les basses longueurs d'ondes du spectre lumineux, dont la toxicité pour la rétine est avérée, doivent être prescrits et portés en extérieur.
- Orthoptie : prise en charge de la basse vision
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets, etc.
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap

- Correction auditive : appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale

Annexe 8. Traitement de la douleur

1. Introduction

1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...) cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).

2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuropathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).

3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.

4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.

Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.

Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.

Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles, ou ayant des contractions spastiques ou dystoniques ou des douleurs neuropathiques : douleurs à l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les

contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'antalgiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...).

1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, RGO...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter et la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.

2. Thérapies médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent poly-médicamentées.

2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques

fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

- les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

- les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine,...

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	<p>Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire.</p> <p>Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation)</p> <p>Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles</p> <p>Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates</p> <p>Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...</p>	<p>Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) :</p> <p>Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire</p> <p>Benzodiazépines</p> <p>Dopamine et agonistes</p> <p>Anticholinergiques : trihexyphénidyle</p> <p>Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine)</p> <p>Vigabatrin</p> <p>Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)</p>	<p>Certains médicaments ont une action mixte :</p> <p>Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines</p> <p>Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin</p> <p>Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)</p>
Traitements potentiellement aggravants	<p>Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++</p>	<p>Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par :</p> <p>Les neuroleptiques</p> <p>Le valproate de sodium (même sans surdosage)</p> <p>Une intoxication à la phénytoïne</p>	<p>Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée :</p> <p>Amitriptyline</p> <p>Baclofène</p>

	-Benzodiazépines -Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)		
Indications particulières	Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métachromatique, maladie d'Austin...), ou neuronopathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A): Carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine. Prégabaline (AMM adulte). Benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse) Amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : - Dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin - Tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : Epilepsie et douleurs neuropathiques : Carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte) Benzodiazépines (tous types d'épilepsie)

3. Thérapies chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

3.2 Traitements neuro-chirurgicaux

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4 Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont

complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants,...) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.1 L'installation

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable, qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoin de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements,...).

4.2 Méthodes de distraction

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang, mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans. La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.

Références bibliographiques

1. Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, et al. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol.* 2021;120:38-51.
2. Baker EH, Levin SW, Zhang Z, Mukherjee AB. MRI Brain Volume Measurements in Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2017;38(2):376-82.
3. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 21 2021;16(1):185.
4. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol.* janv 2014;50(1):85-95.
5. Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, Lopez Hernandez E, Gelot A, Ilea A, et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(4):528-30.
6. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 1 sept 2016;18(S2):73-88.
7. Ponsot G, Dulac O, Arthuis M, Mancini J, Chabrol B. *Neurologie pédiatrique (3e édition). Broché. Médecine sciences Flammarion; 2010. 1042 p. (Péditrie).*
8. Bozorg S, Ramirez-Montealegre D, Chung M, Pearce DA. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) and the eye. *Surv Ophthalmol.* août 2009;54(4):463-71.
9. Ouseph MM, Kleinman ME, Wang QJ. Vision loss in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3 disease). *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1371(1):55-67.
10. Smirnov VM, Nassisi M, Solis Hernandez C, Méjécase C, El Shamieh S, Condroyer C, et al. Retinal Phenotype of Patients With Isolated Retinal Degeneration Due to CLN3 Pathogenic Variants in a French Retinitis Pigmentosa Cohort. *JAMA Ophthalmol.* 01 2021;139(3):278-91.
11. Chabrol B. [Disabled child, care and ethical aspects]. *Rev Prat.* févr 2020;70(2):222-6.
12. Vuilleminot BR, Katz ML, Coates JR, Kennedy D, Tiger P, Kanazono S, et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* nov 2011;104(3):325-37.
13. Lu J-Y, Nelvagal HR, Wang L, Birnbaum SG, Cooper JD, Hofmann SL. Intrathecal enzyme replacement therapy improves motor function and survival in a preclinical mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* oct 2015;116(1-2):98-105.
14. Schaeffers J, van der Giessen LJ, Klees C, Jacobs EH, Sieverdink S, Dremmen MHG, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 14 2021;16(1):221.
15. Estublier B, Cano A, Hoebeke C, Pichard S, Scavarda D, Desguerre I, et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* janv 2021;30:17-21.
16. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, Kim B. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020;35(5):348-53.
17. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 17 2018;378(20):1898-907.
18. Band H, Stehr F, Murphy N. Contribution of patient organisations to the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165773.
19. Kohlschütter A. Ethical Issues in Care and Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)-A Personal View. *Front Neurol.* 2021;12:692527.
20. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12.
21. Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 7 août 2007;69(6):521-35.
22. Breau LM, Camfield CS, Camfield PR. Development and initial validation of the Batten's Observational Pain Scale: A preliminary study. *J Pain Manag.* janv 2010;3(3):283-92.

23. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):160-7.
24. Kauss V, Dambrova M, Medina DL. Pharmacological approaches to tackle NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165553.
25. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019;33(4):315-25.
26. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, Koch TK, Sikora DM, Nguyen-Driver MD, et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr.* juin 2013;11(6):643-52.
27. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs.* janv 2021;81(1):101-23.
28. Liu W, Kleine-Holthaus S-M, Herranz-Martin S, Aristorena M, Mole SE, Smith AJ, et al. Experimental gene therapies for the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165772.
29. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 15 juin 2018;
30. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, Manzato E, Guillonnet C, Mochel F, et al. Making a « JUMP » from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. *J Neurol Sci.* 15 2018;395:77-83.

DÉFICIT EN MCAD (ACYL-CoA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNE MOYENNE) ET AUTRES DÉFICITS DE LA BÊTA-OXYDATION MITOCHONDRIALE DES ACIDES GRAS



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

Juin 2021

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Table des matières

Liste des abréviations	2
1. Préambule	3
1.1. Objectif du PNDS	3
1.2. Méthode d'élaboration du PNDS	3
1.3. Liens d'intérêts	3
1.4. Liste des professionnels impliqués	3
2. Synthèse pour le médecin traitant	4
2.1. Introduction	4
2.2. Présentation clinique et diagnostic	4
2.3. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique	4
2.4. Evolution	5
2.5. Rôle du médecin traitant	5
2.6. Informations utiles	5
2.7. Associations de patients	5
3. Introduction	6
3.1. Définition et classification	6
3.2. Physiopathologie	7
3.3. Épidémiologie	7
3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues	7
4. Evaluation initiale et diagnostic	7
4.1. Objectifs principaux	7
4.2. Présentations cliniques	8
4.3. Dépistage néonatal systématique	13
4.4. Explorations biologiques	14
4.5. Annonce diagnostique	17
4.6. Prise en charge thérapeutique initiale	17
5. Prise en charge thérapeutique à long terme	21
5.1. Objectifs principaux	21
5.2. Les principes du régime	21
5.3. Les traitements médicamenteux	24
5.4. Prévention et traitement des décompensations	25
5.5. Education thérapeutique	26
6. Suivi à long terme	26
6.1. Objectifs principaux	26
6.2. Suivi clinique et diététique	27
6.3. Suivi biologique et examens paracliniques	27
6.4. Complications à long terme	29
6.5. Situations particulières	29
7. Annexes	31
7.1. Tableaux annexes	31
7.2. Exemple de liste d'aliments pauvres en graisses	37
7.3. Algorithme décisionnel du dépistage néonatal du déficit en MCAD	40
7.4. Exemple de préparation de régime d'urgence proposée pour les déficits en MCAD	40
7.5. Certificats d'Urgence	41
7.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	45
7.7. Participants	45
7.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence	46
7.9. Liste des associations de patients	47
7.10. Références bibliographiques	47

Liste des abréviations

AG : Acides gras
AGCL, AGCM, AGCC : Acides gras à chaîne longue, moyenne, courte
AGL : Acides gras libres
ALD : Affection longue durée
CACT : Carnitine-acylcarnitine-translocase
CAOu : Chromatographie des acides organiques urinaires
CK : Créatine kinase
CoA : Coenzyme A
CPT-I : Carnitine-palmitoyl-transferase-I
CPT-II : Carnitine-palmitoyl-transferase-II
CRDN : Centre Régional de Dépistage Néonatal
DHA : acide docosahexaénoïque
ETF : Electron transfer flavoprotein
ETF-QO : Electron transfer flavoprotein ubiquinone oxidoreductase
HAS : Haute Autorité de Santé
LCEH : Long-chain enoyl-CoA hydratase
LCHAD : Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase
LCKAT : Long-chain ketoacyl-CoA thiolase
MAD : Multiple acyl-CoA dehydrogenase
MCAD : Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
MCKAT : Medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase
MS/MS : Spectrométrie de masse en tandem
MTP : enzyme trifonctionnelle mitochondriale
OCTN2 : transporteur de la carnitine
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
RNC : Références Nutritionnelles Conseillées
SCAD : Short-chain acyl-CoA dehydrogenase
SCHAD : Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase
SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique
T2 : acetoacetyl-CoA thiolase
TCM : Triglycéride à chaîne moyenne
VLCAD : Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase

1. Préambule

1.1. Objectif du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un déficit congénital de la β -oxydation mitochondriale des acides gras (AG), maladie admise en affection longue durée (ALD) au titre de l'ALD 17.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient, notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'un déficit en MCAD ou d'un autre déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

1.2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

1.3. Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

1.4. Liste des professionnels impliqués

- Pédiatre, métabolicien, néonatalogiste, neuropédiatre, cardiopédiatre, pédiatre hépatologue,
- Urgentiste, réanimateur
- Médecin d'adulte, interniste, neurologue, cardiologue, endocrinologue, hépatologue, médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste
- Biologiste, notamment spécialisé en maladies héréditaires du métabolisme ou impliqué dans le dépistage néonatal
- Généticien moléculaire, généticien clinique
- Anatomopathologiste
- Diététicien
- Psychologue, neuropsychologue
- Infirmier, puéricultrice, sage-femme
- Personnel impliqué dans la rééducation (kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, éducateur, ...)
- Assistante sociale
- Personnel des Centres de référence et de compétences pour les maladies héréditaires du métabolisme.

2. Synthèse pour le médecin traitant

2.1. Introduction

Les acides gras à chaîne longue (AGCL), au même titre que les glucides, sont un des substrats énergétiques majeurs pour l'être humain. Pour produire de l'énergie, les AGCL doivent être β -oxydés dans la mitochondrie par une multitude de réactions enzymatiques successives. Il existe des déficits génétiques de la plupart de ces enzymes*, avec un mode de transmission autosomique récessif. Ce sont des maladies très rares avec une incidence souvent inférieure à 1/100 000 naissances, excepté le déficit en MCAD dont l'incidence est plus élevée, estimée entre 1/15 000 et 1/20 000 naissances en France. Le déficit en MCAD fait partie depuis décembre 2020 des maladies systématiquement dépistées à la naissance en France et deux autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG devraient bientôt le rejoindre (déficit primaire en carnitine et déficit en LCHAD).

2.2. Présentation clinique et diagnostic

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG ont une symptomatologie révélatrice relativement identique, associant de façon variable des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne prolongé, avec une atteinte hépatique (insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie et sans ictère), cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée avec défaillance cardiaque et risque de troubles du rythme ventriculaire), ou musculaire (myopathie avec accès de rhabdomyolyse favorisés par l'effort prolongé ou par une infection intercurrente). Les formes cardiaques et hépatiques sont le plus souvent précoces (période néonatale et 2 premières années de vie), sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent néanmoins se révéler à l'âge adulte. Les formes musculaires ont une révélation souvent plus tardive, probablement favorisée par une activité enzymatique résiduelle même s'il n'existe pas toujours une corrélation étroite phénotype-génotype. Il existe toutefois des tableaux cliniques sensiblement différents en fonction du déficit enzymatique. La présentation clinique des déficits d'oxydation mitochondriale des AG à chaîne moyenne (AGCM, déficit en MCAD) se limite principalement à des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne dans la petite enfance, et les déficits d'oxydation mitochondriale des AG à chaîne courte (AGCC, déficit en SCAD et SCHAD) ont une symptomatologie à part (retard psychomoteur, hyperinsulinisme, ...).

Le profil sanguin des acylcarnitines et la chromatographie des acides organiques urinaires permettent généralement de préciser l'enzyme déficitaire, le diagnostic devant être confirmé par la recherche de deux mutations dans le gène de l'enzyme déficitaire.

2.3. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique

La physiopathologie des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG s'explique par deux mécanismes : une carence énergétique du fait de l'absence plus ou moins complète de production d'énergie à partir des AG (et absence de corps cétoniques dont la synthèse provient de la β -oxydation mitochondriale des AG), et l'accumulation de dérivés des AG potentiellement toxiques en amont du déficit enzymatique. Les buts du traitement sont donc de restaurer la production d'énergie (en apportant d'autres substrats énergétiques utilisables) et de limiter l'accumulation de dérivés toxiques des AG en limitant leur apport exogène (régime alimentaire) et endogène (lipolyse induite par le jeûne prolongé).

La base du traitement est donc un régime contrôlé en graisses et privilégiant les glucides complexes, associé à une limitation des périodes de jeûne. Les situations à risque de décompensation (infection intercurrente, jeûne, anesthésie, effort physique intense, intolérance alimentaire) doivent être prévenues par une adaptation des mesures diététiques (voir conduites à tenir spécifiques et régime

**Les différents déficits : primaire en carnitine, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II (CPT-I et CPT-II), Carnitine-acylcarnitine-translocase (CACT), Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD), Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), enzyme triFonctionnelle mitochondriale (MTP), Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD), Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD), Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (SCHAD), Multiple en acyl-CoA dehydrogenase (MAD).*

d'urgence). Dans les déficits d'oxydation des AGCL (CPT-I et -II, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP), l'apport énergétique est souvent complété par une supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) qui entrent dans la β -oxydation mitochondriale en aval du déficit enzymatique et peuvent être utilisés ainsi pour produire de l'énergie, et par une supplémentation en corps cétoniques de synthèse (3-hydroxybutyrate de sodium). Par contre l'utilisation des TCM est contre-indiquée dans les déficits en MAD et en MCAD, et il n'y a pas de régime spécifique pour les déficits primaires en carnitine ou pour les déficits d'oxydation des AGCC.

Un traitement par L-carnitine (Levocarnil[®]) est habituellement associé, visant à épurer les dérivés toxiques accumulés. Une éventuelle carence en AG essentiels et en vitamines liposolubles induite par le régime limité en graisse doit également être compensée.

2.4. Evolution

Elle dépend du type de déficit et de sa sévérité. Dans les déficits d'oxydation mitochondriale des AGCL et les déficits en MAD, les formes sévères se révèlent précocement (<2 ans) et ont une mortalité et une morbidité importantes malgré une prise en charge adaptée. Il existe fréquemment des décompensations aiguës cardiaques, hépatiques ou musculaires pouvant aboutir à des symptômes chroniques d'insuffisance de ces organes et des séquelles. Dans les formes plus modérées, de révélation plus tardive y compris jusqu'à l'âge adulte, l'évolution se fait souvent vers une forme myopathique avec fatigabilité musculaire et accès de rhabdomyolyse. Une rétinopathie et/ou une neuropathie périphérique sont des complications fréquentes spécifiques des déficits en LCHAD ou en MTP. Les déficits primaires en carnitine et en MCAD ont un excellent pronostic sans complication une fois que le diagnostic est fait, sous réserve que le traitement ne soit pas interrompu.

Ces maladies nécessitent donc un suivi spécialisé régulier, à la fois médical et diététique. La fréquence du suivi est à adapter en fonction de la sévérité de la maladie. La surveillance biologique et les examens complémentaires s'assurent du bon équilibre métabolique et dépistent précocement l'apparition des complications. Les patients et leur entourage, y compris le médecin traitant et le service hospitalier de proximité, doivent être informés de la conduite à tenir en cas d'urgence.

2.5. Rôle du médecin traitant

Même s'il s'agit de maladies rares avec une prise en charge spécifique, le médecin traitant doit jouer un rôle clé dans la prise en charge au quotidien et fait le lien avec le centre expert de compétences ou de référence. Il s'assure que le patient et son entourage ont compris la maladie et son traitement, que le patient a toujours avec lui un protocole d'urgence écrit, et qu'ils adhèrent pleinement au traitement et au suivi. Il s'assure du bon développement (staturο-pondéral, psychomoteur, suivi vaccinal, ...) et gère les pathologies courantes en adéquation avec les consignes du centre expert. Il communique avec ce centre en cas de problème ou de question.

2.6. Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet de la haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>).

Coordonnées de la Filière G2M :

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme AP-HP NECKER, Carré Necker - Porte N4 - 2ème étage - 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Fiches d'urgence disponibles sur le site internet de la Filière : <http://www.filiere-g2m.fr>.

Informations générales disponibles sur le site Orphanet (<http://www.orpha.net>)

2.7. Associations de patients

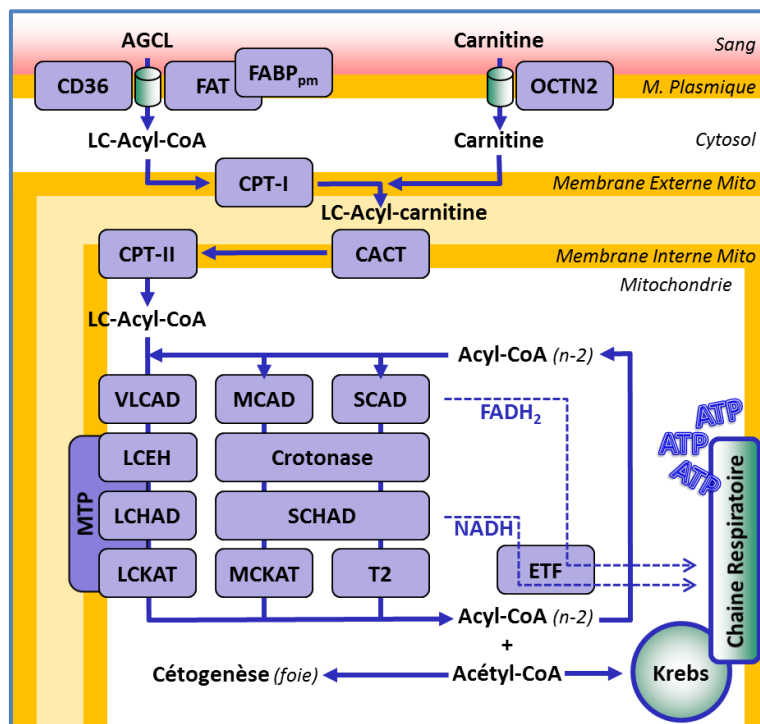
Il n'y a pas à ce jour en France d'association de patients spécifique des déficits de β -oxydation mitochondriale des AG. En cas de souhait de s'adresser à une association, les patients peuvent se tourner vers l'association « No myolyse » (<https://www.nomyolyse.com>) ou vers l'association « Alliance Maladies Rares » (<https://www.alliance-maladies-rares.org>).

3. Introduction

3.1. Définition et classification

Les acides gras (AG), au même titre que les glucides, sont un des substrats énergétiques majeurs pour l'être humain. On les différencie selon leur longueur de chaîne carbonée en AG à chaîne longue (AGCL, 14 à 18 carbones), à chaîne moyenne (AGCM, >6 et <14 carbones) ou courte (AGCC, ≤ 6 carbones). Chez l'homme, les AG proviennent de l'alimentation, principalement sous forme d'AGCL (les seules sources d'AGCM étant la noix de coco et les aliments enrichis en TCM notamment certains laits pour nourrissons, liste disponible dans la « boîte à outils MCAD » auprès de la filière G2M), et de la lipolyse fournissant exclusivement des AGCL. Pour produire de l'énergie, ces AGCL doivent être β -oxydés dans la mitochondrie par une succession de réactions enzymatiques (Figure 1). Les AGCL sont couplés au coenzyme A dès leur entrée cellulaire (acyl-CoA), substrats qui ne diffusent pas librement au travers des membranes. L'étape régulatrice de l'oxydation des AGCL est leur entrée mitochondriale via 3 enzymes successives : remplacement du CoA par une molécule de carnitine (CPT-I), transport intra-mitochondrial de l'acylcarnitine (CACT) et resynthèse de l'acyl-CoA dans la mitochondrie (CPT-II). L'acyl-CoA mitochondrial est réduit de 2 carbones (= synthèse d'un acétyl-CoA) à chaque tour de β -oxydation mitochondriale par des enzymes spécifiques de la longueur de chaîne de l'AG. La production d'ATP provient de l'oxydation de l'acétyl-CoA par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire et par le transfert direct d'électrons de la β -oxydation à la chaîne respiratoire par un système de transport (ETF et ETF-DH). Au niveau hépatique, l'acétyl-CoA spécifiquement issu de l'oxydation des AG est également utilisé pour la synthèse de corps cétoniques. Les AGCM et AGCC diffusent librement au travers des membranes (sans nécessité de transporteur) et intègrent directement la β -oxydation sous forme d'acyl-CoA à CM ou CC.

Figure 1 : Voies métaboliques de la β -oxydation mitochondriale des acides gras



AGCL, acides gras à chaîne longue ; CD36/FAT/FABP, transporteur de la membrane plasmique des AGCL ; CACT, Carnitine-acylcarnitine-translocase ; CPT-I, CPT-II, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II ; ETF, Electron transfer flavoprotein et ETF-ubiquinone oxidoreductase ; LCEH, Long-chain enoyl-CoA hydratase ; LCHAD, Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; LCKAT, Long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase ; MCAD, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; MCKAT, Medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase ; OCTN2, transporteur de la carnitine ; SCAD,

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase ; SCHAD, Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; T2, acetoacetyl-CoA thiolase ; VLCAD, Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

Toutes ces étapes peuvent être déficitaires, aboutissant à un déficit primitif d'oxydation des AGCL (CPT-I, CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD/MTP), des AGCM (MCAD) ou des AGCC (SCAD et SCHAD). Le déficit du transporteur de la carnitine (déficit primaire en carnitine) et le déficit Multiple en AcylCoA Dehydrogenase (MAD, par déficit en ETF ou en ETF-QO) sont des entités un peu à part, aboutissant à un déficit secondaire d'oxydation des AGCL pour le premier (par carence en carnitine) et à un déficit global de la β -oxydation mitochondriale (toutes longueurs de chaîne) pour le deuxième.

3.2. Physiopathologie

Le déficit d'une des étapes de la β -oxydation mitochondriale des AG aboutit à un défaut de production d'énergie à partir des AG se traduisant par une hypoglycémie de jeûne sans production appropriée de corps cétoniques (dite hypocétosique), le glucose étant le seul substrat utilisable par les organes. Chaque déficit s'accompagne en amont d'une accumulation d'acyl-CoA et d'acylcarnitines spécifiques de l'enzyme déficiente. Les acylcarnitines, contrairement aux acyl-CoA, diffusent librement au travers des membranes et leur profil sanguin reflète l'accumulation intracellulaire, permettant ainsi d'identifier le déficit enzymatique. Une acidurie dicarboxylique (chromatographie des acides organiques urinaire, CAO_u) non spécifique, témoin de capacités d'oxydation des AG mitochondriales dépassées et remplacées par une ω -oxydation microsomale dans le réticulum endoplasmique, est habituellement associée. L'accumulation d'acyl-CoA et d'acylcarnitines à chaîne longue joue un rôle toxique majeur dans la physiopathologie de ces déficits en aggravant le défaut de production d'énergie mitochondriale (hyperlactacidémie fréquente). Elle inhibe également la première étape du cycle de l'urée, engendrant une hyperammoniémie parfois majeure mimant un déficit du cycle de l'urée.

3.3. Épidémiologie

Il s'agit de maladies de transmission autosomique récessive. La plupart de ces déficits sont très rares, avec une incidence de l'ordre de 1/100 000 naissances, voire moins, excepté le déficit en MCAD dont l'incidence en France est estimée aux alentours de 1/15 000 à 1/20 000 naissances.

3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues

Ce PNDS est dédié à la prise en charge de tous les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, que ce soit les maladies bénéficiant en France d'un dépistage néonatal systématique (déficit en MCAD depuis décembre 2020, et à venir déficit primaire en carnitine et déficit en LCHAD), ou les autres déficits diagnostiqués cliniquement.

Les déficits du transporteur de la membrane plasmique des AG (FAT-CD36), en ACAD9 (plus proche d'un déficit en complexe I de la chaîne respiratoire), du métabolisme des corps cétoniques (cétogenèse, cétolyse) et du métabolisme de la riboflavine (hormis les déficits en MAD sensibles à la riboflavine) ont été considérés comme hors-champ de ce PNDS et ne seront pas abordés.

4. Evaluation initiale et diagnostic

4.1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux de ce paragraphe sont :

- De rappeler les circonstances révélatrices devant faire évoquer ces maladies,
- De définir les stratégies diagnostiques afin d'aboutir à un diagnostic précis,
- D'encadrer l'annonce du diagnostic,
- D'établir la prise en charge thérapeutique initiale.

4.2. Présentations cliniques

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG ont une symptomatologie révélatrice relativement identique associant de façon variable des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne prolongé, une insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie et sans ictère (pseudo syndrome de Reye), une stéatose hépatique avec foie hyperéchogène, une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée avec défaillance cardiaque et risque de troubles du rythme ventriculaires, et une myopathie avec ou sans accès de rhabdomyolyse favorisée par l'effort prolongé ou par une infection intercurrente [Baruteau J, 2013, Knottnerus SJ, 2018]. Les formes cardiaques et hépatiques sont le plus souvent précoces, sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles restent toutefois possibles à l'âge adulte. Les formes musculaires ont une révélation souvent plus tardive, probablement favorisées par une activité enzymatique résiduelle même s'il n'existe pas toujours une corrélation étroite phénotype-génotype. Il existe toutefois des tableaux cliniques sensiblement différents en fonction du déficit enzymatique.

4.2.1. Déficit en MCAD

La présentation clinique la plus classique du déficit en MCAD est un épisode aigu ou rapidement progressif de troubles de conscience [Derks TG 2006, Merritt JL 2000, Schatz UA 2010]. Il survient principalement entre 3 et 24 mois dans un contexte de jeûne prolongé et/ou d'infection intercurrente (notamment gastroentérite aiguë) et est souvent précédé de vomissements. Il existe habituellement une hypoglycémie hypocétosique. Une hépatomégalie et des signes évocateurs de syndrome de Reye (hyperammoniémie, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie) sont fréquemment associés, avec élévation des transaminases et des CK. Ces anomalies biologiques peuvent persister ou se majorer même après correction de l'hypoglycémie qui elle-même est parfois absente. Des convulsions sont possibles dans les suites immédiates de l'épisode initial et habituellement de mauvais pronostic. Un certain nombre d'enfants (≈ 10 -25%) décède au décours de l'épisode initial et des séquelles neurologiques sont décrites chez 5 à 20% des survivants [Derks TG 2006, Grosse SD 2006, Schatz UA 2010].

Un malaise hypoglycémique est possible dès les premiers jours de vie, notamment chez les enfants en allaitement maternel exclusif. Des troubles du rythme cardiaque ont également été rapportés comme signes révélateurs, principalement en période néonatale [Bala P 2016]. Un décès subit est possible dès les premiers jours de vie. Plus tard, le mode de révélation peut être une mort inattendue du nourrisson, même si le déficit en MCAD ne semble représenter qu'une faible proportion de ces décès. Des diagnostics plus tardifs sont également possibles, jusqu'à l'âge adulte [Feillet F 2003, Schatz UA 2010]. Dans ce cas, il existe souvent un facteur déclenchant tel que la prise d'alcool, une grossesse, un jeûne, ou une sous-alimentation notamment dans un contexte d'effort physique, précédant le trouble de conscience. L'hypoglycémie n'est pas obligatoire et une prise de toxiques est parfois évoquée. Un tableau clinique inaugural classique chez l'adulte semble associer des céphalées avec vomissements, et troubles de conscience suivis d'une défaillance multiviscérale (neurologique, musculaire, hépatique et cardiaque), avec acidose métabolique, hyperammoniémie, hyperlactatémie, et hypoglycémie [Schatz UA 2010]. L'issue peut être fatale, notamment si le diagnostic est évoqué trop tardivement. Certaines femmes asymptomatiques ont été diagnostiquées suite à un résultat faux-positif de déficit primaire en carnitine lors du dépistage néonatal systématique chez leur enfant [Leydiker KB 2011]. Le dépistage néonatal systématique est fiable et permet d'améliorer nettement la morbidité et la mortalité [Derks TG 2006, Wilcken B 2007] même si des décompensations précoces parfois fatales ont été exceptionnellement décrites avant d'avoir les résultats du dépistage chez environ 5% des patients.

4.2.2. Déficit primaire en carnitine

La présentation clinique la plus habituelle est un malaise hypoglycémique de jeûne prolongé, principalement dans les toutes premières années de vie (3 mois à 2 ans), avec souvent relativement peu de cétose [El-Hattab AW 2015, Longo N 2016]. L'autre circonstance de découverte habituelle est une cardiomyopathie dilatée et/ou hypertrophique avec défaillance cardiaque entre l'âge de 6 mois et

5-7 ans, souvent associée à une faiblesse musculaire [El-Hattab AW 2015, Longo N 2016]. Quel que soit l'âge, une hépatomégalie, une hyperammoniémie modérée, une élévation des transaminases et des enzymes musculaires et une anémie sont souvent associées.

Des symptômes musculaires peuvent apparaître plus tardivement et être le symptôme révélateur, que ce soit une faiblesse musculaire ou une intolérance à l'effort avec des accès de rhabdomyolyse déclenchés par l'effort ou par une infection intercurrente [El-Hattab AW 2015], y compris à l'âge adulte [Echaniz-Laguna A 2018]. En dehors des accès aigus, les enzymes musculaires peuvent rester élevées. Le diagnostic de déficit primaire en carnitine est également possible à l'âge adulte. Il peut être posé chez des patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques (fatigabilité) suite à la découverte d'un taux effondré de carnitine sanguine chez leur enfant (le plus souvent hétérozygote sain) lors du dépistage néonatal systématique [Lee NC 2010]. Il peut également être révélé par un trouble du rythme ventriculaire parfois létal, éventuellement précédé d'un syndrome du QT court, plus rarement du QT long, et habituellement sans cardiomyopathie sous-jacente [Longo N 2016, Roussel J 2016]. Exceptionnellement, des cardiomyopathies hypertrophiques ont été décrites chez des patients adultes hétérozygotes [Koizumi A 1999, Almannai M 2019].

4.2.3. Déficit en CPT-I, CACT, CPT-II

Le déficit en CPT-IA (isoforme hépatique) se révèle habituellement avant l'âge de 2 ans. Il est caractérisé par des épisodes d'encéphalopathie déclenchés par le jeûne ou par une infection intercurrente, avec une hypoglycémie hypocétosique, une hépatomégalie et une élévation des transaminases, et souvent une hyperammoniémie modérée [Almannai M 2019]. Sans traitement, l'évolution peut se faire vers des convulsions et un coma. Les autres signes sont une acidose tubulaire rénale et une élévation des enzymes musculaires. Des signes cliniques cardiaques ou musculaires sont moins fréquents, une splénomégalie et une néphromégalie ou un ictère ont été rapportés exceptionnellement. Enfin, des cas de stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) ont été décrits de manière rare chez des mères hétérozygotes porteuses d'un fœtus atteint. Plus exceptionnellement, quelques cas de stéatose hépatique avec ictère ont permis de révéler un déficit en CPT-IA [Morris AA 2013, Phowthongkum P 2019]. Il n'existe pas de déficit en CPT-IB (isoforme musculaire) rapporté chez l'être humain et le déficit en CPT-IC (isoforme cérébrale) est exceptionnel (tableau de paraplégie spastique).

Le déficit en CACT se présente dans la majorité des cas dans les 48 premières heures de vie par une défaillance multiviscérale sévère d'aggravation rapide aboutissant souvent au décès. Les signes cliniques sont un trouble de conscience avec hypoglycémie hypocétosique pouvant évoluer vers un coma avec des convulsions, une défaillance respiratoire et une défaillance cardiaque avec cardiomyopathie et troubles du rythme, une insuffisance hépatocellulaire et parfois un décès brutal [Almannai M 2019, Ryder B 2021]. Il existe fréquemment une tubulopathie qui peut récidiver lors des décompensations ultérieures. Le bilan biologique initial retrouve, en plus de l'hypoglycémie hypocétosique, une hyperammoniémie parfois majeure [Ryder B 2021] avec élévation des transaminases et des enzymes musculaires. Des formes plus modérées en lien avec un déficit partiel ont été rapportées mais semblent beaucoup plus rares [Ryder B 2021]. Elles se révèlent plus tardivement et sont limitées à des épisodes d'hypoglycémies hypocétosiques favorisés par le jeûne prolongé ou par une infection intercurrente.

Pour le déficit en CPT-II, trois phénotypes distincts ont été décrits : une forme myopathique (de très loin la plus fréquente), une forme néonatale létale et une forme infantile sévère. La forme myopathique est la forme la plus fréquente de déficit d'oxydation des AG touchant le muscle squelettique. Elle peut se révéler à tout âge, notamment dans l'enfance (environ 70% des patients sont symptomatiques avant l'âge de 12 ans), éventuellement à l'adolescence (environ 25% des patients symptomatiques entre 13 et 22 ans), par des accès récurrents de rhabdomyolyse déclenchés le plus souvent par un effort physique prolongé ou une infection intercurrente, éventuellement un jeûne prolongé ou l'exposition au froid [Almannai M 2019, Fanin M 2012, Wieser T 2019]. Durant ces accès,

les symptômes au premier plan sont des douleurs musculaires, souvent associées à une faiblesse musculaire, une myoglobulinurie et une élévation des enzymes musculaires. Ces épisodes de rhabdomyolyse peuvent se compliquer d'insuffisance rénale aiguë (7 à 23% des cas). Entre les accès, la plupart des patients sont asymptomatiques mais quelques-uns gardent des douleurs musculaires. Cette forme est plus souvent décrite chez l'homme que chez la femme. Des symptômes musculaires ont parfois été décrits chez les patients hétérozygotes [Fanin M 2012, Wieser T 2019].

Les autres formes de déficit en CPT-II sont plus rares [Almannai M 2019, Wieser T 2019]. La forme néonatale se révèle dès les premières heures ou premiers jours de vie par un trouble de conscience avec défaillance multiviscérale : cardiomyopathie et troubles du rythme cardiaque, détresse respiratoire, hypoglycémie hypocétosique, insuffisance hépatocellulaire, évoluant vers un coma et des convulsions. Des malformations associées ont été rapportées, telles qu'une dysgénésie rénale avec des reins polykystiques, des malformations cérébrales (hydrocéphalie, hypoplasie vermineuse, ...) parfois avec des calcifications ou des anomalies de la gyration, ou un syndrome dysmorphique [Wieser T 2019]. Le pronostic est sombre avec un décès souvent dans les premiers jours ou mois de vie.

La forme infantile sévère est caractérisée par des hypoglycémies hypocétosiques survenant entre 6 et 24 mois, souvent associées à une hépatomégalie avec défaillance hépatique, une défaillance cardiaque et/ou des troubles du rythme cardiaque, favorisés par le jeûne prolongé ou une infection intercurrente [Wieser T 2019]. Un coma et des convulsions peuvent se développer après l'hypoglycémie et les troubles du rythme cardiaque peuvent engendrer une mort subite [Wieser T 2019]. Dans les formes néonatales et infantiles, le bilan initial retrouve souvent une hyperammoniémie, une acidose métabolique, une hypoglycémie hypocétosique et une élévation des enzymes musculaires. Parmi les présentations plus exceptionnelles, on retrouve des accès d'hyperammoniémie jusqu'à l'âge adulte.

4.2.4. Déficit en VLCAD, LCHAD et MTP

Trois phénotypes différents sont décrits pour les déficits en VLCAD : la forme sévère à début précoce avec défaillance cardiaque et multiviscérale, la forme hépatique de l'enfance avec hépatomégalie et hypoglycémies hypocétosiques, et la forme musculaire de révélation tardive par des épisodes de rhabdomyolyse [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021, Spiekerkoetter U 2009a].

La forme sévère à début précoce se révèle dans les premiers mois de vie par une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, fréquemment associée à un épanchement péricardique et des troubles du rythme (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, bloc atrioventriculaire), pouvant aboutir à un décès brutal par défaillance cardiaque [Leslie ND 2021]. C'est une cause de mort inattendue du nouveau-né et du nourrisson. Elle est souvent accompagnée d'une hypotonie, d'une hépatomégalie et d'hypoglycémies intermittentes.

La forme hépatique se révèle classiquement dans la petite enfance par des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne avec hépatomégalie parfois massive, généralement sans atteinte cardiaque et ressemblant aux déficits en MCAD [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021]. Les hypoglycémies peuvent débuter dès la période néonatale, notamment si le nouveau-né ne boit pas bien [Pena LD 2016]. Un décès brutal favorisé par le jeûne est possible.

La forme musculaire de révélation tardive est probablement la plus fréquente et se révèle dans l'enfance ou à l'âge adulte par des épisodes intermittents de rhabdomyolyse déclenchés par l'exercice physique et associés à des crampes ou douleurs musculaires et/ou une intolérance à l'effort [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021]. Il n'y a habituellement pas d'hypoglycémie associée. Les patients sont généralement asymptomatiques entre les épisodes aigus. Plus rarement, certains patients présentent une faiblesse musculaire non fluctuante, d'allure myopathique. Les premiers symptômes peuvent apparaître depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte [Laforêt P 2009]. Des cardiomyopathies ont été décrites chez quelques patients atteints d'une forme musculaire tardive. Des symptômes musculaires modérés ont été rapportés chez des patients hétérozygotes.

Il existe un continuum phénotypique entre ces trois formes, les symptômes d'un même patient pouvant évoluer avec l'âge. L'activité enzymatique résiduelle semble prédictive de la sévérité clinique [Schiff M 2013].

Dans le déficit isolé en LCHAD, les premiers symptômes apparaissent habituellement dans les deux premières années de vie, parfois dès la période néonatale. Le symptôme révélateur le plus fréquent est une hypoglycémie hypocétosique de jeûne, accompagnée d'un dysfonctionnement hépatique (79%), un coma (56%) avec convulsions (38%), des épisodes d'apnées (23%), une mort subite ou des arythmies (9 à 21%) [den Boer ME 2002]. La mortalité est d'environ 30 à 40% au moment du diagnostic. Un certain nombre de symptômes chroniques sont souvent associés. Environ un patient sur 5 présente uniquement des symptômes chroniques tels qu'une hépatomégalie (60%) avec dysfonction hépatique (80%) et cholestase (30%), des difficultés alimentaires (55%) et un retard de croissance (73%), une hypotonie (64%) avec retard psychomoteur et microcéphalie (27%), une cardiomyopathie (36%) [den Boer ME 2002]. La révélation peut être plus tardive, jusqu'à l'âge adulte, par des accès de rhabdomyolyse. La majorité des patients développe une rétinopathie qui n'est habituellement pas présente au moment du diagnostic [Fletcher AL 2012]. Une neuropathie périphérique est également possible, même si elle est plus habituelle dans les déficits complets en MTP [Grünert SC 2021]. Une naissance prématurée est plus fréquente que dans la population générale, souvent déclenchée pour une stéatose gravidique de fin de grossesse [Karall D 2015]. Il a été rapporté un risque très élevé de SHAG pour les grossesses où le fœtus est atteint de déficit en LCHAD avec la mutation commune c.1528G>C. Cette association est fréquente dans le déficit en LCHAD et représenterait plus de 20% des étiologies de SHAG, alors qu'elle est exceptionnelle dans les autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG [Casey LC 2020, Rector RS 2010].

Les déficits en MTP sont souvent plus sévères, avec trois phénotypes distincts : une forme sévère de début précoce avec habituellement une cardiomyopathie, hypertrophique ou dilatée, pouvant débuter dès la vie fœtale, d'aggravation rapide et source de troubles du rythme et de décès précoces [Spiekerkoetter U 2003], une forme intermédiaire du jeune enfant avec des hypoglycémies hypocétosiques à répétition favorisées par le jeûne prolongé, et une forme tardive, plus modérée, révélée par des épisodes de rhabdomyolyse et une neuropathie sensitivomotrice périphérique [Dagher R 2021, den Boer ME 2003]. Comme la plupart des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, les accès de rhabdomyolyse sont favorisés par les efforts prolongés, les infections et l'exposition au froid. Les épisodes de rhabdomyolyse débutent souvent dans l'enfance ou à l'adolescence mais une révélation à l'âge adulte reste possible notamment s'il persiste un certain degré d'activité enzymatique résiduelle. Il faut noter que les épisodes de rhabdomyolyse peuvent coexister avec les symptômes précédents des formes infantiles. Une neuropathie périphérique apparaît chez plus de la moitié des patients et est parfois présente au moment du diagnostic [Grünert SC 2021, van Vliet P 2018]. L'évolution est semblable à celle d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth et peut précéder l'apparition des autres symptômes. Dans ces formes modérées de l'adulte, le profil des acylcarnitines peut être normal en dehors des crises aiguës [van Vliet P 2018]. Quelques cas ont été rapportés avec une hypocalcémie et une hypoparathyroïdie [Labarthe F 2006, van Vliet P 2018].

4.2.5. Déficit en SCAD, SCHAD

Les premiers cas de déficit en SCAD décrits étaient deux nouveau-nés avec un tableau de léthargie et hypertension associé à une acidose métabolique et à une excrétion urinaire anormale d'acide éthylmalonique. Par la suite des tableaux cliniques variables ont été rapportés allant d'une forme néonatale sévère à des formes asymptomatiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Les symptômes les plus fréquemment décrits sont un retard de développement, des traits dysmorphiques, des convulsions, une hypotonie, des hypoglycémies, un retard de croissance, des difficultés alimentaires ainsi qu'une myopathie [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Le diagnostic de déficit en SCAD peut être fait à tout âge, depuis la période néonatale jusqu'à l'âge adulte [Jethva R 2008]. La plupart des patients s'améliore jusqu'à une disparition des symptômes, ou reste stable mais une aggravation voire un décès sont possibles [Nochi Z 2017]. Le caractère pathogène de certaines mutations, retrouvées de façon très fréquente dans la population générale, reste controversé [Nochi Z 2017].

Le déficit en SCHAD se révèle dans les premières années de vie (de la naissance à 3 ans). La présentation clinique est celle d'hypoglycémies par hyperinsulinisme révélées principalement par des convulsions [Flanagan SE 2011]. Les hypoglycémies peuvent être favorisées par les apports en protéines, notamment en leucine (en raison d'une dysrégulation de la glutamate déshydrogénase) [Heslegrave AJ 2013]. Un retard de développement et une microcéphalie sont parfois rapportés, supposés secondaires aux hypoglycémies.

4.2.6. Déficit en MAD (ou acidurie glutarique de type II)

Le déficit en MAD est une maladie avec un phénotype hétérogène, allant d'une forme précoce sévère (incluant les types I et II) d'apparition néonatale avec généralement une évolution fatale en quelques jours, à une forme modérée d'apparition plus tardive et de meilleur pronostic (type III) [Mereis M 2021, Prasun P 2020].

Dans le déficit en MAD de type I, les symptômes apparaissent dans les premières heures de vie avec une détresse respiratoire due à une acidose métabolique sévère, une hypotonie et une hépatomégalie qui peuvent être accompagnées d'une hypoglycémie sans cétose profonde et d'une hyperammoniémie [Prasun P 2020]. Une odeur de « pieds en sueur » est souvent présente. Le pronostic est très défavorable, un décès survenant habituellement au cours de la première semaine de vie malgré la prise en charge. Des anomalies congénitales, pouvant être vues aux échographies prénatales, incluent de gros reins kystiques (parfois isolés), des traits du visage dysmorphiques, des anomalies uro-génitales chez les garçons, des pieds convexes congénitaux et des anomalies de la migration neuronale (hétérotopies). Une cardiomyopathie et une hépatomégalie peuvent être présentes [Carmant L 2021, Mereis M 2021, Prasun P 2020].

Le type II, correspond au même type de décompensation métabolique sans anomalie congénitale. Le pronostic est également sévère. Les nouveau-nés qui survivent à la période néonatale présentent ultérieurement des décompensations métaboliques récurrentes (à type de syndrome de Reye) et développent une cardiomyopathie hypertrophique, le décès survenant plus tard dans la petite enfance [Prasun P 2020].

La forme la plus fréquente est le déficit en MAD de type III, avec un large spectre clinique. La révélation peut se faire depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte, par des symptômes aigus et/ou chroniques [Angelini C 2018, Grünert SC 2014, Xi J 2014]. Les épisodes aigus se révèlent par un tableau de décompensation métabolique pouvant associer des signes neurologiques (trouble de la conscience, léthargie) et digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, hépatomégalie). Le bilan initial retrouve une acidose métabolique, parfois avec hyperlactatémie, une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie et/ou une insuffisance hépato-cellulaire [Angelini C 2018, Prasun P 2020]. Une atteinte rénale, cardiaque (troubles du rythme, angor, insuffisance cardiaque) et pancréatique ont été rapportées chez quelques patients [Xi J 2014]. Chez l'adulte, cette décompensation aiguë s'accompagne de symptômes neuromusculaires faisant évoquer une myasthénie, un Guillain-Barré ou une rhabdomyolyse et pouvant conduire à une insuffisance respiratoire parfois létale [Prasun P 2020, Xi J 2014]. Ces décompensations sont souvent déclenchées par un facteur de stress (fièvre, dénutrition, alcoolisme...).

Des symptômes chroniques peuvent être associés (environ 20% des patients) ou être révélateurs de la maladie. L'atteinte musculaire typique est une faiblesse musculaire proximale, fluctuante et/ou d'aggravation progressive [Mereis M 2021, Prasun P 2020, Xi J 2014]. Une atteinte axiale, des muscles de la nuque ou du tronc est fréquemment associée mimant un syndrome de la « tête tombante ». L'atteinte musculaire peut également prendre la forme d'une intolérance à l'exercice, de myalgies, ou d'épisodes de rhabdomyolyse [Mereis M 2021, Prasun P 2020, Xi J 2014]. Moins fréquemment, certains patients développent une neuropathie sensitive sévère [Prasun P 2020]. Une atteinte du système nerveux central est possible, avec des retards de développement rapportés chez les patients les plus jeunes, des troubles psychiatriques et des atteintes de la substance blanche à l'IRM [Van Hove JL 2003]. Des signes digestifs chroniques sont souvent associés voire prédominant : douleurs abdominales chroniques, vomissements récurrents, et stéatose hépatique [Prasun P 2020, Xi J 2014].

La sévérité est variable, la décompensation aiguë initiale ou l'absence de diagnostic pouvant conduire au décès [Prasun P 2020]. Les types I et II sont toujours non-sensibles à la riboflavine mais la majorité des types III y sont sensibles [Béhin A 2016, Yıldız Y 2019].

Des tableaux cliniques plus ou moins similaires sont décrits pour les syndromes « MADD-like » secondaires à une anomalie du métabolisme de la riboflavine, ou à une mutation de l'ADN mitochondrial codant pour le cytochrome b [Kaphan E 2018, Prasun P 2020]. Ces anomalies du métabolisme de la riboflavine peuvent se révéler par un tableau de déficit en MAD chez un nouveau-né de mère déficitaire mais avec une évolution favorable sous riboflavine [Mereis M 2021].

4.3. Dépistage néonatal systématique

Le dépistage de tout ou partie des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG à la naissance fait partie du programme national de nombreux pays. En France, dès juin 2011 la HAS recommandait l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD. Ce programme a démarré pour tous les nouveau-nés à partir du 1er décembre 2020. L'évaluation de la HAS du 03 février 2020 a encore élargi ce périmètre en recommandant l'extension du programme de dépistage au déficit en LCHAD et au déficit primaire en carnitine.

4.3.1. Dépistage du déficit en MCAD

Dans les pays qui ont mis en place un dépistage néonatal, le risque de mortalité et de décompensation est divisé par 4 environ, chez les nouveau-nés dépistés positifs, par rapport aux cohortes historiques diagnostiquées sur symptômes [Derks TG 2007, Grosse SD 2006, Hsu HW 2008].

Le biomarqueur utilisé est l'octanoylcarnitine sanguine (acylcarnitine en C8), dont l'élévation anormale évoque un déficit en MCAD, avec une sensibilité de 97% [Bentler K 2016]. L'octanoylcarnitine et la phénylalanine (marqueur de la phénylcétonurie) sont dosées simultanément sur la même tache de sang par MS/MS. Actuellement, en cas d'anormalité du test au dépistage, le rapport C8/C10 est donné au clinicien à titre indicatif, un rapport élevé étant en faveur d'un vrai positif. Il est envisagé que ce rapport C8/C10 ou un autre rapport d'acylcarnitines, soit un jour intégré à l'algorithme décisionnel des laboratoires de dépistage.

Le jour du résultat, le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) avertit l'équipe clinique d'aval, dont le clinicien appelle les parents le jour même. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation devra faire si possible l'objet d'un protocole organisé. Le but de l'appel est multiple :

- Evaluer l'état clinique de l'enfant : nécessité d'hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité en cas de fièvre, de vomissement ou de léthargie, sinon l'enfant et ses parents peuvent être reçus dans les 24 heures en consultation ou en hospitalisation. Dans de rares cas, il est possible que l'enfant ait présenté une décompensation inaugurale entre le jour du prélèvement du dépistage et le rendu des résultats. Il faut donc envisager la possibilité que l'enfant soit déjà hospitalisé au moment de l'appel.
- Informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, et ainsi instaurer d'emblée un lien de confiance soignants/parents.
- Donner les premières consignes d'éviction du jeûne et de conduite à tenir en cas de situation à risque de décompensation.
- Transmettre les coordonnées du service où l'enfant sera évalué.

L'objectif de la première consultation ou hospitalisation d'aval du dépistage est de contrôler le diagnostic : tout dépistage implique un certain nombre de faux positifs (prématurité, alimentation entérale ou parentérale avec TCM, hétérozygote sain avec une mutation sévère (ex. c.985A>G), ...) et de diagnostics secondaires (autre déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG, notamment déficit en MAD). A noter également que, chez tout nouveau-né, la concentration de C8 plasmatique diminue au cours des premiers jours de vie, tandis que le ratio C8/C10 reste stable [Jager EA 2019].

Le bilan biologique à visée diagnostique doit comporter un profil des acylcarnitines sanguines ou plasmatiques sur un nouveau prélèvement fait après quatre heures de jeûne (maximum) et avec un

lait sans TCM, et une CAOu. Les résultats doivent être obtenus idéalement dans les 48 heures ouvrées (à réception au laboratoire) pour les acylcarnitines et dans les 72 heures pour la CAOu. L'étude moléculaire du gène *ACADM* est à réaliser dans tous les cas où les acylcarnitines et la CAOu n'éliminent pas un déficit en MCAD. Le résultat doit idéalement pouvoir être obtenu dans les 3 mois. L'étude génétique permet à la fois de confirmer le diagnostic, mais aussi de préciser le phénotype attendu, certains génotypes étant jusqu'à 5 fois plus à risque de décompensation [Bentler K 2016]. Quelquefois, l'étude génétique ne permet pas de conclure. Une étude fonctionnelle peut alors être envisagée. La prise en charge sera identique que l'enfant déficitaire en MCAD soit porteur d'une mutation sévère (activité enzymatique résiduelle nulle) ou d'une mutation modérée. Si le déficit en MCAD est confirmé chez l'enfant, il convient de dépister sa fratrie. L'algorithme décisionnel est présenté en annexe 7.3.

4.3.2. Dépistage des autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG

L'évaluation de la HAS du 03 février 2020 a encore élargi ce périmètre en recommandant l'extension du programme de dépistage au déficit en LCHAD et au déficit primaire en carnitine. La date du début effectif de ces dépistages en France n'est pas arrêtée à ce jour, mais pourrait survenir dès 2022. Les algorithmes décisionnels sont en cours d'élaboration et ne seront pas détaillés dans ce PNDS.

4.4. Explorations biologiques

Les prélèvements destinés aux examens biologiques d'orientation et au bilan métabolique spécialisé doivent idéalement avoir lieu en période aiguë de décompensation, classiquement au moment de l'épisode d'hypoglycémie : avant resucrage pour le sang, le plus près possible de la crise pour l'urine. A défaut, sang et urine doivent être collectés au décours d'un jeûne physiologique, adapté à l'âge du patient. Chez le nouveau-né, le prélèvement doit être réalisé juste avant un biberon. L'épreuve de jeûne est contre-indiquée et ne pourra être envisagée qu'en dernier recours et en milieu spécialisé.

4.4.1. Examens biologiques de première intention

Les examens indispensables en phase aiguë (à exiger en urgence) sont :

- **Glucose sanguin (le dosage en capillaire est à contrôler en veineux),**
- **Recherche de corps cétoniques sanguins et/ou urinaires à la bandelette.**

Ils permettent de mettre en évidence la discordance entre la durée du jeûne et la faible excrétion de corps cétoniques en contexte d'hypoglycémie, caractéristique des anomalies de la β -oxydation mitochondriale des AG.

Le bilan d'urgence doit être complété par les examens suivants :

- **Enzymes musculaires (CK) et hépatiques (transaminases),**
- **Lactate,**
- **Ammoniémie** (augmentation secondaire à l'inhibition du cycle de l'urée),
- **Ionogramme sanguin, bicarbonates, urée, créatinine, TP, facteur V.**

Ils contribuent à évaluer la sévérité de la décompensation et à orienter le diagnostic.

4.4.2. Bilan métabolique spécialisé

Il peut être urgent d'obtenir les résultats de ce bilan spécialisé, justifiant de contacter le laboratoire. Si les prélèvements destinés au bilan métabolique spécialisé n'ont pas été réalisés en période critique/aiguë, des profils frustes voire normaux peuvent être obtenus. **En cas de suspicion clinique forte, ce bilan métabolique spécialisé doit être répété, si possible après un jeûne physiologique.**

4.4.2.1. Acides gras libres et corps cétoniques

Un dosage d'acides gras libres (AGL) et de corps cétoniques (3-hydroxybutyrate et acétoacétate) et l'augmentation du rapport AGL/3-hydroxybutyrate permettent d'objectiver la lipolyse induite par le jeûne et l'insuffisance de production de corps cétoniques.

4.4.2.2. Dosage de la carnitine et analyse du profil d'acylcarnitines

Le dosage de la carnitine libre et totale, et surtout le profil/dosage des acylcarnitines sanguines constituent un élément essentiel du bilan métabolique d'exploration des anomalies de la β -oxydation

mitochondriale des AG. En effet, la physiopathologie des anomalies du cycle de la carnitine et de la β -oxydation mitochondriale des AG conduit à l'accumulation d'une ou plusieurs acylcarnitines caractéristiques associée à une diminution de la carnitine libre et/ou de l'acétylcarnitine. Le profil des acylcarnitines peut être réalisé sur plasma/sérum (en même temps que le dosage de carnitine) ou sur une tache de sang séchée sur buvard en fonction des laboratoires de diagnostic. Enfin, l'intérêt du dosage de carnitine libre urinaire est restreint aux suspicions de déficit primaire en carnitine. Le profil des acylcarnitines permet d'orienter vers un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG et de préciser l'étape déficitaire. Le Tableau en annexe 1 décrit pour chaque déficit les perturbations caractéristiques observées sur le profil des acylcarnitines. A noter qu'un profil normal n'exclut pas une anomalie de l'oxydation des AG, notamment dans les déficits les plus modérés ou prélevés non à jeun, éventuellement après supplémentation en carnitine en cas de profil initial pauvre.

4.4.2.3. Chromatographie des acides organiques urinaires

Le profil des acides organiques urinaires (CAOu) permet d'explorer en un seul examen de nombreuses voies du métabolisme intermédiaire, parmi lesquelles l'oxydation mitochondriale des AG. Le profil des acides organiques urinaires aide à préciser l'étape déficitaire. Le Tableau en annexe 1 décrit pour chaque déficit les perturbations observées sur le profil des acides organiques urinaires.

Cependant il est à noter que pour une même pathologie, le profil peut varier d'un patient à un autre, et que pour un même patient il peut varier d'un échantillon à un autre. Enfin, **un profil normal n'exclut pas une anomalie de l'oxydation mitochondriale des AG, notamment dans les déficits les plus modérés**. Il faut savoir répéter les prélèvements, en particulier au moment d'une décompensation.

4.4.3. Explorations fonctionnelles *in vitro*

Les explorations fonctionnelles *in vitro* offrent la sensibilisation diagnostique d'une épreuve de jeûne sans en faire courir les risques au patient lui-même. En effet, elles visent à reproduire les conditions d'un jeûne à l'échelle cellulaire. Dans le cas présent, un AGCL stablement marqué est ajouté dans l'environnement des cellules, mimant l'afflux d'AG induit par la lipolyse de jeûne. Celui-ci est pris en charge par les cellules et intégralement oxydé en acétyl-CoA au cours du temps. En cas d'anomalie du cycle de la carnitine, de la β -oxydation mitochondriale des AG ou du système de transfert d'électrons à la chaîne respiratoire, l'oxydation est interrompue ou ralentie et des acylcarnitines marquées incomplètement raccourcis s'accumulent, signant le déficit. Les explorations fonctionnelles *in vitro* peuvent être réalisées sur des types cellulaires variés (fibroblastes en culture, lymphocytes isolés ou non) [Dessein AF 2009, Janzen N 2017, Law LK 2007].

Enfin, la mesure d'une activité enzymatique spécifique constitue un cas particulier d'exploration fonctionnelle *in vitro*, dans lequel le substrat choisi cible une enzyme en particulier et non pas la voie métabolique dans son ensemble [Bouvier D 2017].

Ces explorations plus ou moins ciblées constituent un recours dans les circonstances suivantes, pour affirmer ou pour infirmer un diagnostic de déficit de l'oxydation mitochondriale des AG :

- 1) *Avant toute analyse génétique* si :
 - Profil des acylcarnitines atypique,
 - Arguments cliniques forts en faveur d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG et bilan métabolique spécialisé peu/non contributif malgré la répétition.
- 2) *En complément d'une analyse génétique* si :
 - Identification de variants de signification inconnue,
 - Identification d'une seule mutation à l'état hétérozygote.

La réalisation de tests fonctionnels *in vitro* doit être réalisée en concertation clinico-biologique. La liste des laboratoires spécialisés proposant ce type d'analyse est disponible sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

4.4.4. Etude génétique

Les déficits de β -oxydation mitochondriale des AG sont des maladies autosomiques récessives. Les anomalies du bilan métabolique spécialisé et/ou des études fonctionnelles permettent d'orienter l'étude génétique vers l'analyse d'un ou plusieurs gènes spécifiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Gènes impliqués dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG.

DEFICIT	GENE(S)	LOCALISATION CHROMOSOMIQUE
OCTN2 (déficit primaire en carnitine)	<i>SLC22A5</i>	5q31.1
CPT-IA	<i>CPT1A</i>	11q13.2
CPT-II	<i>CPT2</i>	1p32.3
CACT	<i>SLC25A20</i>	3p21.31
VLCAD	<i>ACADVL</i>	17p13.1
LCHAD/MTP	<i>HADHA, HADHB</i>	2p23.3 / 2p23.3
MCAD	<i>ACADM</i>	1p31
SCAD	<i>ACADS</i>	12q24
SCHAD	<i>HADH</i>	4q25
MAD	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>	15q24.2/19q13.3/4q32.1
Métabolisme de la riboflavine	<i>SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC25A32, RFK, FLAD1</i>	17p13.2, 8q24.3, 20p13, 8q22.3, 9q21.13, 1q21.3

CACT, Carnitine-acylcarnitine-translocase ; *CPT-I*, *CPT-II*, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II ; *LCHAD*, Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; *MAD*, Multiple acyl-CoA dehydrogenase ; *MCAD*, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; *MTP*, enzyme trifonctionnelle mitochondriale ; *OCTN2*, transporteur de la carnitine ; *SCAD*, Short-chain acyl-CoA dehydrogenase ; *SCHAD*, Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; *VLCAD*, Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

La confirmation du diagnostic repose sur l'identification de variants pathogènes, ou probablement pathogènes, bi-alléliques dans le gène d'intérêt. A l'issue de ce diagnostic le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée. La recherche dans la fratrie des variants identifiés chez le cas index doit être proposée. Dans certains cas, pour les couples à risque, un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés.

4.4.5. Diagnostics différentiels

Différents diagnostics différentiels peuvent ou doivent être évoqués sur la base des modifications du profil des acylcarnitines, examen clé du diagnostic des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG. En effet, indépendamment des anomalies de la β -oxydation mitochondriale des AG, de nombreuses situations physiologiques, pathologiques, ou la prise de certaines substances peuvent entraîner des variations du profil des acylcarnitines et compliquer son analyse. Le Tableau en annexe 2 présente un certain nombre d'entre elles.

Remarque : le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase) mitochondriale, diagnostic différentiel devant un tableau d'hypoglycémie sans cétose.

Le déficit enzymatique en HMG-CoA synthase mitochondriale affecte la cétogenèse. Il s'exprime en période de jeûne de la même manière que les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, et

empêche toute suppléance énergétique par les corps cétoniques. Ce déficit ne concerne pas la voie de la β -oxydation mitochondriale et n'induit aucune modification biologique spécifique.

De fait, en cas d'hypoglycémie sans cétose en contexte de jeûne prolongé, un profil des acylcarnitines et une CAOu simplement évocateurs de jeûne prolongé (mais sans cétose), doit faire évoquer le diagnostic différentiel de déficit en HMG-CoA synthase mitochondriale. Dans ce cas, l'augmentation du rapport AGL/3-hydroxybutyrate constituera un argument supplémentaire majeur pour réaliser une étude moléculaire. Dans d'autres cas d'hypoglycémie sans cétose, la CAOu (déficit en HMG-CoA Lyase) ou le contexte (hyperinsulinisme) orientent vers d'autres diagnostics.

4.5. Annonce diagnostique

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée et être en accord avec les recommandations de la HAS. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, dans la mesure du possible en présence des deux parents pour les enfants. Elle comprend dans un premier temps l'explication du diagnostic suspecté et des enjeux vitaux, puis dans un second temps, une fois la maladie confirmée, l'explication des complications de la maladie, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques. Cette consultation doit également proposer un conseil génétique pour les grossesses à venir et pour le dépistage familial. Elle doit être faite si possible en présence d'un psychologue et éventuellement d'un diététicien. Cette consultation réalisée en plusieurs temps est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour le patient et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie rare, potentiellement grave et chronique.

4.6. Prise en charge thérapeutique initiale

4.6.1. Buts du traitement initial

Au moment du diagnostic, les patients peuvent être dans un état précaire, instable et avec de multiples défaillances d'organe. Ils peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation. Le traitement initial vise à stabiliser le patient, notamment le temps d'avoir la confirmation du diagnostic précis afin de mettre en route un traitement spécifique au long cours.

Les buts du traitement initial sont donc :

- De corriger une éventuelle hypoglycémie et de relancer le métabolisme énergétique en apportant des quantités importantes de glucides,
- De stopper une éventuelle intoxication par accumulation de dérivés des AG en excluant les apports lipidiques et en bloquant la lipolyse,
- De corriger de manière non spécifique d'éventuelles défaillances d'organe : hyperammoniémie et insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque et troubles du rythme, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë, convulsions, ...

Dans le cas où le patient est dans un état stable et sans défaillance d'organe, il est possible de passer directement à la prise en charge thérapeutique à long terme.

4.6.2. Correction de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est habituellement sans cétose, ce qui signifie que l'organisme n'a plus aucune source énergétique pour compenser le manque de glucose. La correction de l'hypoglycémie est donc une urgence vitale, sa prolongation étant source de séquelles notamment neurologiques.

L'hypoglycémie est corrigée par l'administration de glucose en intraveineux, voire en intra-osseux, ou éventuellement per os/entéral en l'absence de voie veineuse (à répéter si besoin toutes les 5 à 10 min jusqu'à normalisation de la glycémie) [Aldubayan SH 2017] :

- **Nouveau-né et nourrisson : G10% 2 mL/kg, IVD**
- **Enfant : G10% 2-3 mL/kg ou G30% 10 mL par 20 kg de poids, IVD**
- **Grand enfant / Adulte : G30%, 10 à 30 mL IVD**

La normalisation de la glycémie est souvent simple mais ne permet pas la plupart du temps de corriger à elle seule les autres signes de défaillance clinico-biologiques. Elle doit être suivie d'une perfusion continue de glucose à forte dose.

4.6.3. Défaillance multiviscérale et hémodynamique

Les formes les plus sévères et surtout néonatales se révèlent par une défaillance multiviscérale et notamment cardiovasculaire (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme ventriculaires). La réalisation en urgence d'une échographie cardiaque et d'un ECG est indispensable en début de prise en charge. Dans ces conditions, le métabolisme est souvent très altéré par la carence en substrats énergétiques et par l'accumulation mitochondriale de dérivés toxiques des AG. Le glucose est le seul substrat utilisable pour la production d'énergie, les AG ne pouvant pas être utilisés pour la fourniture énergétique ou pour la synthèse de corps cétoniques. L'apport continu de quantités importantes de glucose est le meilleur moyen de relancer le métabolisme énergétique et de freiner la lipolyse [Aldubayan SH 2017]. Il se fait par une perfusion de sérum glucosé à 10% (G10%) avec un apport ionique adapté sur veine périphérique ou en utilisant une solution plus concentrée si une voie veineuse centrale est disponible. L'utilisation de solutions concentrées en glucose peut être vitale, notamment s'il existe une défaillance cardiaque imposant de limiter le volume d'hydratation. L'apport ionique est à adapter en fonction du patient.

L'apport glucidique visé doit être supérieur aux apports normaux, le glucose étant le seul substrat énergétique. L'objectif visé correspond à 120-200 % des apports glucidiques normaux pour l'âge, c'est-à-dire 10-12 mg/kg/min chez le nouveau-né et le jeune enfant, 6-8 mg/kg/min chez le grand enfant, et 3-4 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte (Tableau 2).

Tableau 2 : Apports glucidiques de base chez le sujet sain et recommandés en cas de suspicion de déficit de β -oxydation mitochondriale des acides gras.

Age	Besoin de base en glucose* (mg/kg/min)	Apports recommandés en intraveineux (suspicion déficit β -oxydation)	
		(mg/kg/min)	(g/kg/j)
Nouveau-né prématuré	5,46 [4,85-6,07]	10-12	14,4-17,3
Nouveau-né à terme	6,07 [5,17-6,97]	10-12	14,4-17,3
1 mois – 6 ans	7 [6,31-7,69]	8-12	11,5-17,3
6 ans – 14 ans	5,36 [4,79-5,93]	6-8	8,6-11,5
Adulte	2,23 [1,76-2,70]	3-4	4,3-5,8

*Besoin de base en glucose chez le sujet sain correspondant à la production hépatique à jeun, d'après référence Bier DM 1977, résultat exprimé en moyenne [IC-95%].

Afin de prévenir l'hyperglycémie souvent associée à de tels apports glucidiques, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement sur quelques heures en débutant par exemple aux 2/3 de l'objectif souhaité. L'ajout d'insuline (débutée à 0,2 UI/kg/h) doit être préféré à la diminution du débit de perfusion glucidique [Aldubayan SH 2017]. L'insulinothérapie est ensuite adaptée pour maintenir une glycémie entre 1 et 1,5 g/L. La normalisation de l'hyperlactatémie est un bon marqueur de l'amélioration du métabolisme énergétique aérobie.

Une alimentation entérale (de préférence continue) ou éventuellement orale fractionnée doit être débutée dès que possible. Elle vise à prendre le relais de la perfusion dès que la tolérance digestive et l'état hémodynamique le permettent. L'alimentation initiale est dépourvue de lipides, et éventuellement de protéines s'il existe une hyperammoniémie significative associée. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique peut se faire avec un soluté glucosé (soluté de perfusion G30% ou maltodextrine dans de l'eau, sans protéine) ou en utilisant du lait écrémé (avec protéines), ou certaines formules commerciales qui ne sont pas encore disponibles en France (Basic F[®], Vivonex Ten[®]). L'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être adapté. L'utilisation de corps cétoniques de synthèse (3-hydroxybutyrate de sodium, 400-900 mg/kg/j, per os) est possible à la phase aiguë pour augmenter l'apport énergétique mais son utilisation doit tenir compte de l'apport potentiellement important de sodium qui n'est pas toujours compatible avec une insuffisance cardiaque sévère [Bhattacharya K 2020, Van Hove JL 2003]. Une supplémentation en AG à chaîne moyenne (à nombre pair ou impair d'atomes de carbone) peut éventuellement être rajoutée après confirmation du diagnostic, mais n'est pas adaptée à toutes les situations (comme par exemple dans le déficit en MCAD ou en MAD) [Brown-Harrison MC 1996]. Le traitement spécifique de chaque maladie est détaillé dans la partie traitement au long cours.

Les mesures non spécifiques de soutien cardio-respiratoire (drogues à visée hémodynamique, ventilation, ...) doivent être associées de manière adaptée.

4.6.4. Hyperammoniémie et insuffisance hépatocellulaire

Une hyperammoniémie, parfois sévère, est un mode de révélation de la maladie. Elle est due à une carence en acétyl-CoA et en ATP, indispensables pour les premières étapes du cycle de l'urée. Elle est souvent associée à une insuffisance hépatocellulaire. La prise en charge n'est pas spécifique et dépend de la sévérité clinique et biologique de l'hyperammoniémie. En cas d'hyperammoniémie modérée (<2-3 fois la normale), aiguë et bien tolérée (état de conscience normal), la relance du métabolisme énergétique par des apports conséquents de glucides et par la suppression des lipides est souvent suffisante pour normaliser l'ammoniémie [Ryder B 2021]. En cas d'hyperammoniémie plus sévère, la prise en charge proposée est semblable à celle des déficits du cycle de l'urée [Häberle J 2019]. Le régime doit être hyperglucidique, dépourvu de lipides et les protéines doivent être transitoirement (24-48 heures) exclues. Les molécules épuratrices de l'ammoniaque sont le benzoate de sodium, le phénylbutyrate (uniquement per os) ou l'association phenylacétate + benzoate de sodium (Ammonul[®]). La posologie habituelle est d'une dose de charge de 250 mg/kg IVL sur 90-120 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 250-500 mg/kg/j en IV continu (posologie identique mais per os pour le phénylbutyrate). Un relai oral est possible (Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate, Ammonaps[®], Pheburane[®], Ravicti[®] per os) avec une posologie adaptée à chaque molécule (cf. Tableau en annexe 3, extrait du PNDS « Déficit du cycle de l'urée », avec posologies maximales chez l'adulte). L'acide carglumique (Carbaglu[®], 100 mg/kg en dose de charge, puis 100-250 mg/kg/j en 4 prises orales) agit sur les premières étapes déficitaires du cycle de l'urée et est une alternative possible. En cas de signes de gravité (cf. certificat d'urgence en annexe) ou en l'absence d'amélioration malgré une prise en charge adaptée, une épuration extrarénale peut être discutée [Phowthongkum P 2018].

L'insuffisance hépatocellulaire peut également justifier une prise en charge adaptée (perfusion de plasma frais congelé, albumine, ...). L'insuffisance hépatocellulaire est secondaire et habituellement rapidement résolutive. Sa prise en charge ne relève habituellement pas d'une transplantation hépatique.

4.6.5. Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse aiguë est également un mode de révélation des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, notamment dans les formes tardives. Dans ce cas, il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë. Le traitement non spécifique consiste à hyperhydrater le patient et à alcaliniser les urines, proposer un traitement antalgique et surveiller la fonction rénale et la kaliémie

[Angelini C 2006]. Une insuffisance rénale aiguë peut nécessiter une épuration extrarénale [Topçu Y 2014]. Le traitement spécifique consiste à associer une prise en charge diététique avec un régime hyperglucidique hypolipidique. Un certificat d'urgence « rhabdomyolyse » est en cours de rédaction par la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

4.6.6. Les autres traitements

4.6.6.1. La L-carnitine

La carnitine joue un rôle majeur dans le traitement aigu des déficits de β -oxydation mitochondriale des AG. Elle joue le rôle d'épurateur des acyl-CoAs accumulés notamment dans la mitochondrie et permet leur élimination sous forme d'acylcarnitines. Elle permet également de cette manière de relibérer du CoA libre indispensable à de nombreuses réactions métaboliques. Enfin, elle permet de corriger une éventuelle carence en carnitine libre secondaire à l'élimination urinaire d'acylcarnitines [Hori T 2010]. Les effets bénéfiques d'une supplémentation en carnitine passent par une possible augmentation de synthèse des acylcarnitines. Toutefois, les acylcarnitines à chaîne longue sont suspectes d'être responsables des troubles du rythme cardiaque par effet toxique sur les canaux ioniques des cardiomyocytes. Dans chaque situation aiguë, il faut donc peser les avantages et les inconvénients d'une supplémentation en L-carnitine [Winter S 2016].

Dans la plupart des cas, une supplémentation en L-carnitine est proposée à petites doses (10-50 mg/kg/j), en intraveineux (Levocarnil[®] solution injectable, 5 mL=1 g, perfusion continue ou fractionnée en 3 à 4 prises/j) ou en entéral/oral (Levocarnil[®] solution buvable, 10 mL=1g, fractionné en 3 à 4 prises/j, la forme injectable peut être donnée per os en tenant compte du fait qu'elle est deux fois plus concentrée). En cas de symptomatologie cardiaque, notamment en cas de troubles du rythme ou de QT-long, la prudence est de mise et il est préférable d'attendre avant de débiter une supplémentation en L-carnitine. En cas de forte suspicion de déficit primaire en carnitine, le traitement curatif consiste à donner de fortes doses de L-carnitine (100-200 mg/kg/j) [Longo N 2016]. D'une manière générale, l'indication de cette supplémentation est réévaluée au cas par cas quand le diagnostic est confirmé (voir traitement au long cours).

4.6.6.2. Les compléments nutritionnels et caloriques

Les compléments nutritionnels et caloriques sont d'un intérêt évident dans le traitement au long cours mais leur utilisation en urgence dans l'attente de la confirmation du diagnostic est moins étudiée. L'utilisation des maltodextrines est fréquente pour enrichir l'alimentation, par contre l'utilisation de TCM n'est pas habituelle tant que le diagnostic précis n'est pas établi (résultat du profil des acylcarnitines et de la CAOu). Il en est de même pour l'utilisation de la triheptanoïne. Les corps cétoniques de synthèse peuvent être proposés en cas de carence énergétique grave [Bhattacharya K 2020].

4.6.6.3. Les vitamines, minéraux et oligoéléments.

Le régime initial doit couvrir les besoins selon les références nutritionnelles conseillées (RNC) pour l'âge en vitamines, minéraux et oligoéléments afin de ne pas aggraver le défaut de production d'énergie. La riboflavine (100-200 mg/j, per os) a un intérêt thérapeutique dans les déficits en MAD et doit être proposée dans toute suspicion de ce diagnostic [Angelini C 2006].

La prise en charge initiale dépend bien évidemment de l'état de santé du patient. En l'absence de défaillance aiguë sévère initiale, les premières étapes telles que la correction de l'hypoglycémie et la perfusion de glucose peuvent être évitées pour aller directement à l'étape de mise en place d'un régime adapté.

5. Prise en charge thérapeutique à long terme

5.1. Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont :

- De réaliser un régime adapté à l'âge et à la pathologie du patient et de le faire évoluer pour qu'il reste adapté aux besoins, notamment chez l'enfant en phase de croissance,
- De débiter les traitements médicamenteux adaptés à l'état de santé du patient, notamment les traitements épurateurs et les compléments nutritionnels,
- De prévenir et de traiter les décompensations,
- De mettre en place des séances d'éducation thérapeutique afin que le patient et son entourage gèrent au mieux au quotidien la maladie et son traitement.

5.2 Les principes du régime

5.2.1. Principes généraux

La prise en charge diététique des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG repose sur la limitation des périodes de jeûne et sur un régime contrôlé quantitativement et qualitativement en graisses et privilégiant les glucides complexes [Knottnerus SJ 2018, Van Calcar SC 2020]. De plus toutes les situations conduisant soit à un défaut d'apport alimentaire (jeûne, vomissements, intervention chirurgicale, ...), soit à une augmentation des besoins énergétiques (infection, maladie intercurrente, exercice physique, stress, ...) doivent faire l'objet de mesures préventives pour éviter l'apparition d'une décompensation de la maladie.

Le niveau de ces mesures va dépendre d'une part de la nature précise du déficit enzymatique et d'autre part de la sévérité de ce déficit représentée par l'âge de survenue des symptômes, leur intensité et l'importance des perturbations biologiques.

La notion de jeûne prolongé est fonction de l'âge du patient. La durée de jeûne à ne pas dépasser va varier en fonction de l'âge du patient, de la sévérité du déficit et de la réponse au traitement. Cette durée doit être définie pour chaque patient par l'équipe spécialisée assurant la prise en charge. Les durées de jeûne nocturne maximales à ne jamais dépasser dans des conditions normales d'alimentation, c'est-à-dire sans anorexie ni trouble digestif, sont données à titre indicatif en dessous de ce paragraphe. Cependant pour les formes les plus graves de ces déficits, ces durées de jeûne ne pourront pas être atteintes, ce qui nécessitera la mise en place d'une alimentation entérale nocturne (par sonde nasogastrique ou gastrostomie) en veillant à apporter un débit glucidique suffisant (au moins 10 mg/kg/min chez le nourrisson et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte). De même, le recours à une alimentation entérale peut être nécessaire chez les enfants ne respectant pas ce rythme alimentaire ou n'étant pas capable de prendre la totalité de leur ration par voie orale.

Tableau 3 : Durée de jeûne conseillée et maximale (à ne pas dépasser) en fonction de l'âge, à réadapter au cas par cas (tolérance plus courte pour les formes les plus sévères).

Age	Durée de jeûne recommandée	Durée de jeûne maximale
Nouveau-né	3 h	4 h
1-6 mois	4 h	6-8 h
6-12 mois	4 h (jour) / 6-8 h (nuit)	10-12 h (nuit)
1-6 ans	4 h (jour) / 10 h (nuit)	12 h (nuit)
> 6 ans	4 h (jour) / 12 h (nuit)	14 h (nuit)

D'une façon générale, dans le régime utilisé dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG :

- L'apport énergétique est normal pour l'âge (en fonction du poids de l'enfant et de son niveau de dépense énergétique).

- L'apport énergétique fourni par les glucides représente au minimum 50 à 55 % de l'apport énergétique total.
 - L'apport énergétique fourni par les lipides totaux est contrôlé et représente habituellement 20 à 35% de l'apport énergétique total (avec une exception pour les déficits en MAD) avec une répartition entre TCM et AGCL variable en fonction des pathologies (voir plus loin). Une liste d'aliments pauvres en graisses est donnée à titre indicatif en annexe.
 - L'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être celui des références nutritionnelles pour la population, en prêtant tout particulièrement attention aux vitamines liposolubles (pour lesquelles il peut être nécessaire de donner une supplémentation médicamenteuse).
 - Les besoins en AG essentiels (acide linoléique et acide α -linoléique) doivent être couverts par un apport d'huile de noix ou de soja, ou d'un mélange huile de tournesol/huile de colza, ou par l'apport direct d'acide docosahexaénoïque (DHA, Omacor[®], cf paragraphe « 5.3.4. Acides gras polyinsaturés ») ; ces apports en AG essentiels sont couverts en cas d'utilisation de préparation adaptée pour nourrisson (Monogen[®], Lipistart[®]) [MacDonald A 2018].
- Il existe des règles diététiques spécifiques à certains déficits [Van Calcar SC 2020].

5.2.2. Déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (VLCAD, LCHAD/MTP, CPT-I, CPT-II, CACT) :

- Limitation des lipides sous forme d'AGCL (au maximum 10% de l'apport énergétique total), complétés par des TCM (20 à 25% de l'apport énergétique total), soit un apport final d'AGCL + AGCM représentant 25 à 30% de l'apport énergétique total.
- Possible nécessité de limiter les apports en protéines en cas d'hyperammoniémie.
- Utilisation d'une préparation pour nourrisson riche en TCM et pauvre en triglycérides à chaîne longue (Monogen[®], Lipistart[®])
- Utilisation possible de préparations pour nourrisson exemptes de graisses (Milupa Basic-f[®], Vivonex Ten[®] – actuellement non disponibles en France) ou de préparation à base de lait écrémé.
- Utilisation de produits diététiques à base de TCM proposés sous différentes formes : Liquigen[®] (TCM en émulsion aqueuse), huile de TCM, margarine Cérès[®], poudre de TCM (MCT Procal[®]), ...
- Utilisation de triheptanoïne (UX007) à envisager en fonction de la situation du patient (cf. en-dessous).

5.2.3. Déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCM (MCAD) :

- Contre-indication des TCM, dont les suppléments cités ci-dessus et faire attention aux préparations pour nourrisson contenant des TCM de façon importante (notamment préparations pour prématurés, hydrolysats poussés de protéines et préparations anti-diarrhée pour nourrissons).
- Contre-indication des aliments riches en TCM : noix de coco et aliments dérivés (lait de coco, huile de coco, huile de coprah...).
- Contre-indication de la triheptanoïne (UX007).

5.2.4. Déficit global de la β -oxydation mitochondriale des AG (Déficit en MAD) :

- Régime plus restreint en lipides que dans les pathologies précédentes, visant à limiter au maximum l'apport de tous les lipides (au maximum 10% de l'apport énergétique total sous forme d'AGCL).
- Contre-indication des TCM (cf aliments et compléments alimentaires cités précédemment).
- Contre-indication de la triheptanoïne (UX007).
- A noter que pour les formes moins sévères, de révélation tardive ou sensibles à la riboflavine, le régime peut être moins restreint en lipides.

5.2.5. Régime d'urgence :

En cas de situation de décompensation (infection, maladie intercurrente, intolérance digestive, intervention chirurgicale, ...), il est recommandé de réaliser un régime d'urgence afin d'optimiser l'apport calorique et de limiter le jeûne. Si la tolérance digestive le permet, il peut être réalisé per os

en fractionnant l'alimentation qui sera enrichie en glucides (un exemple de préparation proposée pour les déficits en MCAD est donné en annexe). Sinon, une nutrition entérale continue sera proposée. Cette alimentation est alors normocalorique, hyperglucidique et hypolipidique (poursuite de l'utilisation des produits du régime habituel en prenant soin de stopper les suppléments en AG essentiels) avec un débit glucidique suffisant (au minimum 10 mg/kg/min de glucose chez le nourrisson, et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte) pour bloquer la lipolyse. En cas d'intolérance digestive, un apport glucidique intraveineux doit être envisagé en suivant les mêmes règles que pour une décompensation initiale (cf. paragraphe « 4.6. Prise en charge thérapeutique initiale »).

5.2.6. Utilisation de la triheptanoïne (UX007)

La triheptanoïne est un TCM mais à nombre impair d'atomes de carbone (7 carbones). Son oxydation complète engendre la production d'acétyl-CoA pour la production d'énergie, mais également de propionyl-CoA qui est un précurseur de l'oxaloacétate et améliore par cette voie le fonctionnement du cycle de Krebs, favorisant également de cette manière la production d'énergie. Il s'agit d'une alternative aux TCM « classiques » à nombre pair d'atomes de carbone (mélange de C8 et C10) et son utilisation est plus récente. Ses indications précises sont en cours de définition. Elle semblerait être plus efficace que les TCM conventionnels dans la prévention des décompensations et pourrait être proposée en relais des TCM conventionnels en cas d'efficacité insuffisante de ces derniers ou d'emblée dans les formes sévères, notamment néonatales.

Son utilisation est proposée dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL à une posologie pouvant être calculée en fonction du poids du patient ou de l'apport énergétique souhaité sous forme de triheptanoïne (25 à 35 % de l'apport énergétique total), en s'adaptant aux bénéfices cliniques et aux résultats biologiques [Guffon N 2021, Norris MK 2021, Vockley J 2021].

Son introduction peut être faite en relais des TCM à nombre pair d'atomes de carbone qui seront arrêtés d'un coup ou progressivement en remplacement par la triheptanoïne. Une introduction progressive facilite la tolérance digestive. Cette introduction doit s'accompagner à terme d'un arrêt de la prise de TCM conventionnels et de l'utilisation d'un lait ou d'une préparation sans graisse (lait de vache écrémé, ou Milupa basic-f[®]) en veillant à couvrir les apports en AG essentiels, vitamines, minéraux et oligoéléments.

La prise de triheptanoïne devra être fractionnée au mieux en 4 à 6 prises par jour et mélangée avec de la nourriture ou une boisson (bien émulsionner) afin d'améliorer la tolérance digestive (ex : yaourt à 0% MG, fromage blanc 0% MG, lait sans matière grasse, compote, potage, purée de légumes, ...). La triheptanoïne peut être employée dans la composition d'une alimentation entérale et poursuivie en régime d'urgence. Une intolérance digestive (douleurs abdominales, diarrhée) est possible en début de traitement, notamment chez les patients les plus âgés, mais la tolérance s'améliore avec le temps.

5.2.7. Utilisation de l'amidon de maïs

L'emploi d'amidon de maïs (de type Maïzena[®] ou équivalent) peut s'envisager pour permettre l'arrêt de l'alimentation entérale nocturne ou augmenter la durée de jeûne dans la journée. Il sera alors utilisé cru, à partir de l'âge de 12 à 24 mois, si la tolérance digestive et la sévérité de la maladie le permettent. Son utilisation doit être évaluée en hospitalisation de façon précise pour être certain qu'elle ne perturbe pas l'équilibre biologique (apprécié par un dosage des AGL, lactate, acylcarnitines) sans se satisfaire d'une simple absence d'hypoglycémie.

5.2.8. Activité physique

Des conseils devront être donnés en cas de réalisation d'activité physique. Il faut tout particulièrement veiller à ne pas débiter une activité physique en étant à jeun (prise de glucides complexes et/ou de TCM avant l'effort) [Behrend AM 2012, Ørngreen MC 2007, Vissing J 2016]. Il peut être également conseillé de consommer régulièrement des aliments ou boissons sucrés pendant l'effort physique.

5.2.9. Surpoids

En cas de surpoids, toute prescription de régime amincissant ou de réalisation de chirurgie bariatrique peut être dangereuse et ne doit pas être décidée sans avis préalable d'un centre expert [Gillingham MB 2007, Zweers H 2012].

5.3. Les traitements médicamenteux

La rareté et la variabilité phénotypique de ces pathologies expliquent les difficultés pour obtenir la démonstration scientifique de l'efficacité des différents traitements par des études prospectives de bonne qualité [Kley RA 2013, Spiekerkoetter U 2009b, Winter S 2016, Yamada K 2019]. Il s'agit donc dans la plupart des cas de recommandations d'experts basées sur leur expérience et leurs convictions.

5.3.1. L-carnitine

La carnitine joue le rôle d'épurateur des acyl-CoAs accumulés dans la mitochondrie et permet leur élimination sous forme d'acylcarnitines dans le sang puis dans les urines. L'élimination urinaire des acylcarnitines peut être responsable d'un déficit secondaire en carnitine libre, ce qui peut justifier une supplémentation orale au long cours [Hori T 2010]. De plus, la carnitine pourrait avoir un effet antioxydant dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG [de Moraes MS 2020]. D'un autre côté, la supplémentation en carnitine peut augmenter la synthèse d'acylcarnitines qui sont suspectées de jouer un rôle majeur dans l'apparition des troubles du rythme cardiaque (dérivés à chaîne longue principalement). Une éventuelle supplémentation orale en L-carnitine (Levocarnil®) se discute donc au cas par cas en tenant compte du type de déficit, d'une éventuelle carence en carnitine libre et de la présence d'anomalies du rythme cardiaque [Almannai M 2019, Knottnerus SJ 2018, Winter S 2016].

La supplémentation orale en L-carnitine est le traitement de choix du déficit primaire en carnitine. Elle est habituellement proposée à la posologie de 100 à 200 mg/kg/j en 3 à 4 prises, mais des doses supérieures peuvent être prescrites [Angelini C 2006, Longo N 2016, Magoulas PL 2012]. Il est à noter que des doses très élevées peuvent être responsables d'un inconfort digestif ou d'une odeur nauséabonde de toutes les sécrétions du corps pouvant interférer avec l'acceptabilité du traitement [Angelini C 2006 ; Magoulas PL 2012]. La riboflavine permettrait de diminuer la mauvaise odeur et peut être proposée en association (50-100 mg/j). Dans le déficit en MCAD, un traitement par L-carnitine est recommandé lorsqu'un déficit en carnitine est mis en évidence au moment du diagnostic ou lors des bilans biologiques de contrôle. La dose recommandée est de 20 à 50 mg/kg/j en 2 prises [Feillet F 2012]. Dans les déficits responsables d'une accumulation d'acylcarnitines à chaîne longue (CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD et MTP, MAD), une supplémentation orale en L-carnitine est habituellement proposée, plutôt à faible dose (10 à 50 mg/kg/j) et sans qu'aucune étude n'ait été menée sur l'efficacité et les effets secondaires de cette approche [Almannai M 2019, Arnold GL 2009, Knottnerus SJ 2018, Spiekerkoetter U 2009b]. Une supplémentation orale est parfois également proposée dans les déficits en SCAD sans risque d'accumulation de dérivés toxiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017].

5.3.2. 3-hydroxybutyrate de sodium

Le 3-hydroxybutyrate est un corps cétonique utilisable facilement par la majorité des organes pour produire de l'énergie. Il n'est pas commercialisé sous forme médicamenteuse mais une préparation magistrale est possible à partir de son sel de sodium. Il peut être proposé per os dans les formes sévères des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG comme complément énergétique à une posologie de 300 à 1000 mg/kg/j (maximum 2600 mg/kg/j) réparti en 4 à 6 prises/jour. Il a montré une efficacité au long cours sur les atteintes cardiaques et cérébrales dans les déficits en CACT, CPT-II, et MAD [Bhattacharya K 2020, van Hove JL 2003, Knottnerus SJ 2018]. Le risque théorique de surcharge sodée ne semble pas avoir entraîné de défaillance cardiaque chez les patients traités et présentant une cardiomyopathie.

5.3.3. Riboflavine et autres vitamines, minéraux et oligoéléments

La riboflavine (vitamine B2, 100-200 mg/j, per os) a un intérêt thérapeutique dans certaines formes de déficit en MAD (dites « sensibles à la riboflavine ») et doit être essayée dans toute suspicion de ce

diagnostic [Angelini C 2006]. Elle est également parfois proposée dans les déficits en SCAD symptomatiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Le régime limité en AG naturels est souvent responsable d'une carence d'apport en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, éventuellement K) qui doit être compensée par un apport oral de ces vitamines (Uvestérol ADEC[®], Seravit Pédiatrique[®], FruitiVits[®], PhlexyVits[®], Dekas Essential[®], ...). Les RNC dans les autres vitamines, minéraux et oligoéléments doivent également être couvertes.

5.3.4. Acides gras polyinsaturés

Le régime limité en AG naturels étant également responsable d'une carence d'apport en AG essentiels (acide linoléique et α -linoléique) précurseurs des AG polyinsaturés de la série n-3 et n-6, cette carence doit être compensée (cf. paragraphe « 5.2. Principes du régime ») [Spiekerkoetter U 2009b]. De plus, une supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA) doit être proposée spécifiquement dans les déficits en LCHAD et MTP du fait du risque élevé de carence (ces enzymes intervenant dans la synthèse endogène du DHA). La carence en DHA pourrait participer à la physiopathologie de la rétinopathie et/ou de la neuropathie périphérique fréquemment observées dans cette pathologie [Spiekerkoetter U 2009 b, den Boer ME 2002]. La posologie proposée est de 190 mg/j de DHA pour un poids corporel <20 kg et de 380 mg/j pour un poids supérieur, en utilisant le plus souvent des esters éthyliques d'oméga-3 (Omacor[®]). Cette supplémentation peut également être proposée dans les autres déficits en cas de carence avérée en oméga-3.

5.3.5. Créatine

La créatine est un composé énergétique utilisé notamment par les muscles squelettiques et le cerveau. Une supplémentation orale peut être proposée à une posologie très variable (3 à 20 g/j) afin d'améliorer les symptômes musculaires mais cette approche n'a jamais fait la preuve de son efficacité [Kley RA 2013].

5.3.6. Bézafibrate

Le bézafibrate, médicament classiquement utilisé comme hypolipémiant, est un agoniste PPAR α qui pourrait par ce mécanisme augmenter l'expression des enzymes de la β -oxydation mitochondriale, sous-réserve qu'il existe une activité enzymatique résiduelle significative. Une amélioration clinique, biologique et de la qualité de vie a été rapportée chez des patients adultes avec une forme myopathique de déficit en VLCAD ou en CPT-II mais cet effet bénéfique n'a pas été reproduit dans toutes les études et reste encore controversé [Bastin J 2015, Ørngreen MC 2014]. Son efficacité dans les autres formes de déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG reste à démontrer.

5.4. Prévention et traitement des décompensations

Au-delà du régime, de la prévention du jeûne et des traitements médicamenteux, l'hygiène de vie des patients est une partie importante de la prise en charge. Une activité physique régulière est recommandée, notamment dans les formes musculaires tardives, afin de préserver la masse musculaire et de limiter le surpoids [Karall D 2014]. Elle doit être encadrée par la prise de sucres complexes ou de TCM, éventuellement de 3-hydroxybutyrate, avant l'effort, et possiblement pendant l'effort s'il se prolonge [Behrend AM 2012, Vissing J 2016, Yamada K 2019]. Les efforts physiques excessifs sont toutefois à proscrire chez les patients avec une atteinte musculaire sévère. La consommation de toxiques pour le foie, le cœur et les muscles est à proscrire (alcool, tabac, ...). Les infections intercurrentes favorisent les décompensations métaboliques, notamment dans les formes les plus sévères et/ou chez les patients les plus jeunes. Il est donc recommandé dans ces périodes de réduire la durée de jeûne, de favoriser la consommation de glucides et/ou de TCM quand ils sont déjà recommandés dans le régime de base [Knottnerus SJ 2018]. La fièvre doit également être traitée activement.

Si malgré les mesures préventives le patient débute une décompensation, lui ou sa famille doivent être capables d'identifier les premiers symptômes et de débiter le traitement d'urgence. En cas d'hospitalisation, la prise en charge de la décompensation rejoint la prise en charge initiale (cf. paragraphe correspondant). Le patient doit toujours avoir avec lui un protocole d'urgence écrit (cf. certificats d'urgence en annexe) et comportant les coordonnées du centre de suivi, notamment si la prise en charge ne se fait pas dans le centre de suivi habituel.

5.5. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une prise en charge multidisciplinaire visant à améliorer la santé et la qualité de vie des patients et de leurs proches par le biais d'une meilleure connaissance et compréhension de la maladie, des traitements (bénéfiques, risques, effets secondaires), des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme). Le patient et sa famille acquièrent des compétences pour mieux gérer la maladie au quotidien et mieux vivre avec elle. Ils deviennent acteurs en participant aux soins et en s'impliquant dans la prise en charge de la maladie (prise de décisions). Cela permet aux patients et à sa famille d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Le programme d'ETP, majoritairement développé dans les hôpitaux par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme, repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives proposées au patient et à sa famille afin de les aider à mieux vivre avec la maladie. Initialement à destination des parents, l'éducation thérapeutique va progressivement inclure l'enfant en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Elle visera à renforcer l'observance, notamment au moment de l'adolescence. Elle tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose, préparation à une grossesse) et comprend un accompagnement psycho-social.

6. Suivi à long terme

6.1. Objectifs principaux

Les objectifs du suivi à long terme sont :

- De s'assurer du bon équilibre métabolique et de la bonne observance du traitement, de réadapter le régime et les différents traitements en fonction de l'évolution, et le cas échéant, le protocole d'urgence.
- De dépister l'apparition d'éventuelles complications liées à la maladie ou à son traitement et de les prendre en charge.
- D'informer le patient et son entourage sur la maladie, son mode de transmission (conseil génétique), son traitement (y compris les innovations thérapeutiques), ainsi que sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et d'associer les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge (notamment le médecin traitant et le service hospitalier de proximité, éventuellement la médecine scolaire et du travail).
- De proposer un traitement personnalisé, tenant compte de la qualité de vie du patient et de son entourage, d'inclure le patient et sa famille dans le processus de décision afin de favoriser le lien de confiance et l'adhérence à la stratégie thérapeutique, et de proposer des séances d'éducation thérapeutique.
- De proposer si nécessaire au patient et à sa famille un soutien psychologique, de les informer sur les différentes structures de recours qui peuvent les aider (CPAM, MDPH, association de patients, ...).

6.2. Suivi clinique et diététique

Une évaluation clinique et diététique régulière est indispensable, afin notamment de réadapter le traitement, de dépister l'apparition d'éventuelles complications, d'anticiper les situations particulières à venir et de répondre à d'éventuelles questions. Cette surveillance est habituellement organisée par un centre de référence ou de compétences, en consultation externe mais des évaluations plus poussées peuvent nécessiter une hospitalisation de jour voire une hospitalisation complète de quelques jours. La fréquence de ces évaluations est à déterminer au cas par cas en fonction du type de maladie, de sa sévérité, de l'équilibre métabolique et du contexte psychosocial. Un ordre de fréquence de ces évaluations est donné dans le Tableau en annexe 4.

La croissance staturopondérale et/ou l'indice de masse corporelle doivent être évalués à chaque consultation, afin notamment de dépister précocement un gain pondéral trop rapide en lien avec une alimentation hypercalorique favorisée par le régime riche en sucres complexes et fractionné en prévention du jeûne [Haglund CB 2013]. Un examen clinique complet recherche l'apparition d'éventuelles complications de la maladie. Une évaluation neuropsychologique spécialisée peut être utile chez l'enfant à certains âges clés, notamment pour repérer de rares séquelles d'hypoglycémie, mais des évaluations plus simples (par exemple par le bulletin scolaire) peuvent être suffisantes en l'absence de problème avéré.

Une évaluation diététique doit être faite systématiquement. La réalisation dans les jours précédents d'une enquête de recueil alimentaire sur 3 jours faite à domicile et dans des conditions de vie normale est très utile. Elle consiste à évaluer l'apport calorique, la répartition des glucides, lipides et protides, l'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments et la répartition de la ration alimentaire sur la journée. Elle permet de vérifier la bonne adéquation du régime en conditions de vie réelle et de corriger d'éventuelles erreurs. Cette évaluation peut être plus informelle pour les maladies ne nécessitant pas de régime strict (déficit primaire en carnitine, ou en MCAD, SCAD et SCHAD, et formes tardives modérées). Une optimisation du régime est faite en fonction des habitudes alimentaires du patient et/ou de son entourage pour offrir une médecine et une alimentation personnalisées, notamment en facilitant la réalisation pratique quotidienne du régime par des conseils pour l'intégration dans les repas de la supplémentation lipidique (TCM ou triheptanoïne) et l'utilisation comme alternative des différents produits proposés par les industriels de santé. A chaque consultation, les limites de temps de jeûne sont revues (ex : grasse matinée) ainsi que les recommandations en cas d'activité physique. Une révision et une mise à jour des fiches d'urgence sont conseillées (notamment en cas de maladie intercurrente), y compris pour les déficits en MCAD. Toutes les consignes sont expliquées au patient et/ou à son entourage, en tenant compte de la qualité de vie des familles, et sont transmises au médecin traitant et aux services d'hospitalisation de proximité (coordonnées mises à jour).

6.3. Suivi biologique et examens paracliniques

La rareté et la variabilité phénotypique de ces maladies font qu'il n'est pas possible de proposer un protocole unique et scientifiquement validé de suivi biologique. Il s'agit donc dans la plupart des cas de recommandations d'experts basées sur leur expérience et leurs convictions [Lund AM 2010, Spiekerkoetter U 2009b, Van Calcar SC 2020]. Elles sont à adapter au cas par cas. La surveillance biologique vise à s'assurer du bon équilibre métabolique, c'est-à-dire de l'efficacité du régime et des différents traitements, et de l'absence de complication. Le bilan sanguin de base (à adapter selon la situation du patient) comprend :

- NFS-plaquettes,
- Ionogramme sanguin, protides, bicarbonates, urée, créatinine,
- Glycémie, lactate,
- Bilan hépatique et de coagulation (TP, facteur V), ammoniémie,
- CK
- NT-ProBNP (ou BNP) et troponine en cas d'atteinte cardiaque avérée.

Un bilan biologique sanguin nutritionnel doit être proposé au moins annuellement chez les patients qui suivent un régime strict, et comprend un bilan martial et phosphocalcique (fer sérique, ferritine, transferrine et coefficient de saturation de la transferrine, réticulocytes, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, vitamine 25-hydroxy-D3), une évaluation du statut vitaminique, notamment des autres vitamines liposolubles (A et E), et des AG essentiels érythrocytaires.

L'indication et l'interprétation des dosages sanguins de carnitine libre et du profil des acylcarnitines dans le suivi au long cours est à discuter au cas par cas. Dans le déficit en MCAD, le dosage de carnitine libre permet de juger de la nécessité d'une supplémentation orale en L-carnitine (recommandée si carnitine libre effondrée $\leq 12 \mu\text{mol/L}$) ou de l'efficacité de cette dernière [Lund AM 2010]. Dans le déficit primaire en carnitine, le dosage de la concentration résiduelle en carnitine libre permet de vérifier que la supplémentation orale est prise et que la posologie est adaptée (Cible thérapeutique $> 20 \mu\text{mol/L}$) [Magoulas PL 2012]. En revanche, le suivi du profil des acylcarnitines a peu d'intérêt dans ces 2 indications. Dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (excepté le déficit en CPT-I) et dans le déficit en MAD, une surveillance régulière de la carnitine libre et du profil sanguin des acylcarnitines est conseillée, même si l'interprétation des variations du profil des acylcarnitines reste controversée [Elizondo G 2020, Spiekerkoetter U 2009b]. Certaines équipes proposent un dosage des corps cétoniques (3-hydroxybutyrate, acétoacétate) en cas de supplémentation orale. De même, le suivi de la CAO peut être proposé, notamment dans le déficit en MAD.

Enfin, les épreuves dynamiques de jeûne sont contre-indiquées car dangereuses et l'évaluation de la tolérance du jeûne n'est envisageable qu'en milieu spécialisé étant donné le risque de décompensation qu'elle occasionne. Un dosage sanguin d'AGL, de glycémie, un profil des acylcarnitines et une ammoniémie peuvent avoir un intérêt pour vérifier la bonne tolérance d'une augmentation du temps de jeûne ou pour réadapter le débit glucidique en cas de nutrition entérale nocturne, sans se contenter de l'absence d'hypoglycémie (inconstante et trop tardive dans les décompensations). Les épreuves d'effort ne sont envisageables qu'en milieu spécialisé.

En ce qui concerne les examens paracliniques, une échographie cardiaque et un électrocardiogramme sont recommandés chez les patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (sauf le déficit en CPT-I), de déficit primaire en carnitine, ou de déficit en MAD, au moins une fois par an et plus en cas d'atteinte cardiaque avérée et instable [Knottnerus SJ 2018, Lund AM 2010, Magoulas PL 2012, Spiekerkoetter U 2009b]. Un holter de rythme est proposé annuellement en cas de risque de troubles du rythme cardiaque, notamment dans le déficit primaire en carnitine [Lund AM 2010]. Une échographie hépatique annuelle est indiquée en cas de signes d'insuffisance hépatique mais sa valeur dans le suivi au long cours reste débattue. Une évaluation annuelle musculaire et de la fonction respiratoire (à adapter selon les capacités du patient) est conseillée en cas de tableau myopathique. Un examen ophtalmologique annuel est préconisé chez les patients atteints de déficit en LCHAD ou en MTP (\pm électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels si indication) en raison du risque de rétinopathie, ainsi qu'un électroneuromyogramme en cas de suspicion clinique de neuropathie périphérique. Enfin, il n'y a pas d'examen paraclinique particulier dans le suivi des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCC (SCAD, SCHAD) ou AGCM (MCAD).

6.4. Complications à long terme

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG s'accompagnent d'un certain nombre de complications à long terme, vraisemblablement dues à l'accumulation chronique de dérivés toxiques dans les tissus. Ces complications sont favorisées par la sévérité de la maladie, le mauvais équilibre métabolique et la mauvaise compliance au traitement.

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (excepté le déficit en CPT-I) et les déficits en MAD peuvent s'accompagner du développement d'une cardiomyopathie hypertrophique et/ou dilatée évoluant vers une insuffisance cardiaque, et de troubles du rythme [den Boer ME 2002, den Boer ME 2003, Pena LD 2016, Spiekerkoetter U 2009a]. Ces déficits peuvent également être à l'origine d'une faiblesse musculaire chronique en lien avec une myopathie et pouvant se compliquer d'une insuffisance respiratoire chronique. Beaucoup de patients évoluent à l'âge adulte vers une forme

principalement musculaire avec fatigabilité chronique et épisodes aigus de rhabdomyolyse [den Boer ME 2002, Pena LD 2016, Spiekerkoetter U 2009a]. Une atteinte hépatique chronique (élévation des transaminases, fibrose hépatique) est également possible, plus spécifiquement dans les déficits en LCHAD et MTP [den Boer ME 2002, Karall D 2015]. Une rétinopathie et/ou une neuropathie périphérique sont fréquentes dans l'évolution à long terme des déficits en LCHAD ou en MTP malgré la supplémentation en oméga-3 [Fletcher AL 2012, Grünert SC 2021]. Une hypoparathyroïdie a également été rapportée dans ces déficits, mais de manière plus sporadique [Labarthe F 2006]. Dans le déficit primaire en carnitine, l'évolution à long terme est habituellement bonne et sans complication, sous réserve que la supplémentation en carnitine soit poursuivie, au risque sinon de complications et notamment de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite [Magoulas PL 2012]. Il n'y a pas de complication spécifique à long terme décrite dans les déficits en CPT-I, ou de la β -oxydation mitochondriale des AGCM (MCAD) ou des AGCC (SCAD, SCHAD) [Lund AM 2010].

6.5. Situations particulières

6.5.1. Scolarité

La scolarisation des enfants atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG est celle de tout enfant porteur d'une maladie chronique et/ou d'un handicap qui peut être inscrit dans l'établissement de proximité de son domicile. En cas de soins sur le temps scolaire ou d'adaptations justifiées par un déficit moteur ou intellectuel, les organisations sont définies dans le cadre d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS, en collaboration avec la MDPH) ou d'un projet d'accueil individualisé (PAI, organisé par l'établissement d'accueil) en collaboration avec une équipe éducative et la famille. La réalisation du régime sur le temps scolaire fait partie de ces organisations et peut nécessiter que les parents fournissent un panier repas ou des compléments nutritionnels quand le régime est strict. Il n'y a pas de contre-indication obligatoire à la pratique du sport en milieu scolaire mais des adaptations peuvent être utiles au cas par cas. Si nécessaire, l'orientation scolaire peut se faire en collaboration avec la MDPH vers un établissement spécialisé.

6.5.2. Vie sociale et professionnelle

Les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG doivent bénéficier d'une intégration sociale la plus normale possible. Pour l'intégration dans le milieu du travail, des adaptations peuvent être nécessaires, notamment pour les patients qui présentent un déficit moteur ou une faiblesse musculaire chronique et pour lesquels les efforts physiques peuvent être limités. Un déficit visuel est possible dans les déficits en LCHAD et MTP pouvant nécessiter des adaptations.

6.5.3. Grossesse

Une grossesse est envisageable chez les patientes porteuses d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG mais comporte un risque de décompensation. Elle doit donc être anticipée et planifiée. Le premier trimestre est à risque de décompensation du fait des nausées et des vomissements, et nécessite une surveillance accrue et une adaptation du régime. Pour les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL, il est conseillé d'augmenter les apports caloriques de 350-400 Calories au 2^{ème}, puis au 3^{ème} trimestre. L'accouchement et le post-partum immédiat sont une période plus particulièrement à risque de décompensation, notamment sous forme de rhabdomyolyse, justifiant un apport constant de glucose par voie veineuse pendant l'accouchement, puis un relais per os et une surveillance biologique répétée [Leslie ND 2009, Slater PM 2009]. En cas d'allaitement, des apports caloriques importants doivent être maintenus. Dans le déficit primaire en carnitine, la grossesse peut engendrer une baisse de la concentration sanguine en carnitine. Il est donc nécessaire de surveiller la concentration sanguine de carnitine libre de la femme enceinte et de réadapter si besoin la posologie de la supplémentation orale afin de prévenir toute carence chez le fœtus comme chez la patiente [Magoulas PL 2012].

6.5.4. Anesthésie

L'anesthésie générale est une situation à risque de décompensation pour les patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Elle doit être anticipée et préparée en collaboration étroite entre l'équipe d'anesthésie et le centre expert qui prend en charge le patient. Le jeûne doit être limité et ses conséquences prévenues par une perfusion continue de glucose apportant une quantité de glucose au moins égale aux apports de base du sujet normal (cf. Tableau 2, 6-8 mg/kg/min de glucose chez l'enfant et 2.2 mg/kg/min chez l'adulte), voire plus si le jeûne doit se prolonger [Allen C 2017, Redshaw C 2014, Vellekoop P 2011]. L'apport de glucose peut être inférieur aux recommandations proposées pour le traitement des décompensations aiguës étant donné qu'il s'agit d'une attitude préventive. En pratique, une perfusion de sérum glucosé G10% avec apport ionique adapté peut être utilisée à 100-150 ml/kg/j de la naissance à 6 ans, 80-120 ml/kg/j chez l'enfant et 2,5-4 L/j chez l'adolescent/adulte (ou 1-1,5 L/j de G30% chez l'adulte), relayée dès que possible par un apport calorique oral. En cas d'hyperglycémie, il est préférable d'associer une perfusion d'insuline plutôt que de réduire le débit glucidique.

En ce qui concerne les médicaments anesthésiques, le propofol dont l'excipient est une émulsion lipidique, doit être évité ou ne peut être utilisé qu'en bolus à l'induction [Allen C 2017]. L'étomidate doit être évité car il contient, en fonction de sa forme commerciale, soit du propylène glycol qui augmente la charge d'acide gras des patients, soit une émulsion lipidique. La kétamine est à éviter à dose anesthésique car elle stimule le système nerveux sympathique et peut augmenter le taux de catécholamines endogènes. En revanche, les gaz halogénés, le thiopental, le midazolam et les opiacés peuvent être utilisés en sécurité [Redshaw C 2014, Leslie ND 2009, Vellekoop P 2011]. Les curares dépolarisants peuvent provoquer une augmentation des CK qui est aussi un des marqueurs de décompensation postopératoire de la maladie. Les curares non dépolarisants peuvent être utilisés sous contrôle d'un monitoring de la curarisation. Il n'y a pas de complication spécifique rapportée après l'utilisation d'opiacés, d'AINS, de paracétamol ou d'une anesthésie locale ou régionale chez ces patients [Redshaw C 2014].

La prémédication, la prévention de l'hypothermie per opératoire, l'analgésie adaptée et multimodale (y compris par une anesthésie locale ou locorégionale associée) contribuent à réduire le stress péri opératoire qui peut être une cause de décompensation.

6.5.5. Aides financières et sociales

Les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG bénéficient d'une exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à leur maladie au titre de l'ALD17. Des aides complémentaires sont possibles avec la CAF et avec la MDPH. Les patients et leur entourage doivent être guidés par une assistante sociale dans toutes ces démarches.

6.5.6. Transition enfant-adulte

La transition des services pédiatriques aux services destinés aux adultes doit être anticipée et s'organise au plus tôt pour préparer l'adolescent (et sa famille) au transfert de services, en encourageant l'autonomie et la confiance en soi. Les spécialistes adultes de la prise en charge de ces maladies sont rares, ce qui impose parfois au patient des déplacements pour trouver une équipe spécialisée. Des recommandations de bonnes pratiques émises par la filière G2M ont été publiées et peuvent servir de guide pour organiser la transition (<http://www.filiere-g2m.fr>).

6.5.7. Qualité de vie

La prise en compte de la qualité de vie des patients et de leur entourage est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique. Malheureusement à ce jour peu d'études se sont intéressées à la qualité de vie et aux facteurs qui l'influencent chez les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Pour les patients présentant une forme myopathique de la maladie, un certain nombre de déterminants sont communs avec ceux des patients porteurs d'une myopathie non métabolique.

7. Annexes

7.1. Tableaux annexes

- Tableau annexe 1 : Perturbations caractéristiques du profil des acylcarnitines et du profil des acides organiques urinaires observées en cas d'anomalies de l'oxydation mitochondriale des acides gras, du cycle de la carnitine et de déficit en transporteur de la carnitine.

- Tableau annexe 2 : Diagnostics différentiels à partir du profil des acylcarnitines

- Tableau annexe 3 : Médicaments épurateurs de l'ammoniaque, extrait du PNDS « Déficiets du cycle de l'urée ».

- Tableau annexe 4 : Suivi clinique et paraclinique des patients atteints d'un déficit de β -oxydation mitochondriale des acides gras.

Tableau annexe 1 : Perturbations caractéristiques du profil des acylcarnitines et du profil des acides organiques urinaires observées en cas d'anomalies de l'oxydation mitochondriale des acides gras, du cycle de la carnitine et du déficit en transporteur de la carnitine.

PATHOLOGIE	VARIATION SPECIFIQUE DES ACYLCARNITINES	VARIATION DES ACIDES ORGANIQUES URINAIRES
Déficit en transporteur de la carnitine (OCTN2)	C0 effondrée dans le sang et excrétion urinaire paradoxalement conservée Autres acylcarnitines basses	Profil sans particularités, pas d'acidurie dicarboxylique (sauf en cas d'hypoglycémie)
Déficit en carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I)	C0 \nearrow C16, C18, C18:1 \searrow Rapport C0/(C16+C18) \nearrow Privilégier le profil sur buvard si suspicion clinique	Profil sans particularités, pas d'acidurie dicarboxylique
Déficit en carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) Déficit en carnitine-acylcarnitine-translocase (CACT)	C16 \nearrow , C16:1 \nearrow , C18 \nearrow , C18:1 \nearrow , C18:2 \nearrow Rapport (C16 + C18:1)/(C2) \nearrow <i>NB : Il n'est pas possible de différencier les deux pathologies sur le simple profil des acylcarnitines</i> Privilégier le profil sur plasma si suspicion clinique	Profil sans particularités, \pm acidurie dicarboxylique
Déficit en very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)	C14:1 \nearrow , C14 \nearrow , C14:2 \nearrow , C16 \nearrow , C18:1 \nearrow Rapports C14:1/C16 et C14:1/C12:1 \nearrow	acidurie dicarboxylique (C6 à C14)
Déficit en enzyme trifonctionnelle mitochondriale (MTP) Déficit en long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)	C14-OH \nearrow , C16-OH \nearrow , C16:1-OH \nearrow , C18-OH \nearrow , C18:1-OH \nearrow et augmentation des acylcarnitines en C14, C16 et C18 <i>NB : Il n'est pas possible de différencier les deux pathologies sur le simple profil des acylcarnitines</i>	acidurie dicarboxylique (C6 à C14) et 3-OH dicarboxylique (C6 à C14)
Déficit en medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)	C8 \nearrow , C6 \nearrow , C10 \nearrow , C10:1 \nearrow Rapports C8/C10 et C8/C2 \nearrow	Hexanoylglycine, subérylglycine, \pm phénylpropionylglycine acidurie dicarboxylique (C6 à C10)
Déficit en short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD)	C4 \nearrow ou normale (variants fréquents)	Acides éthylmalonique et méthylsuccinique \pm butyrylglycine
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD)	C4-OH \nearrow	Acide 3-hydroxy-glutarique
Déficit multiple en acyl-CoA dehydrogénases (MAD) Anomalies du métabolisme de la riboflavine	C4 à C18 \nearrow , C5DC \nearrow (profil variable d'un patient à un autre) Si C8 \nearrow , rapport C8/C10 normal	Acides éthylmalonique et méthylsuccinique Hexanoylglycine, subérylglycine, isovalérylglycine, isobutyrylglycine, 2-méthylbutyrylglycine \pm phénylpropionylglycine Acide glutarique Acide 2-hydroxyglutarique et lactone associée \pm acidurie dicarboxylique

C0, carnitine libre, Cx, x nombre d'atomes de carbone dans le dérivé étudié (ex : C8, acylcarnitine à 8 carbones), ...

Tableau annexe 2 : Diagnostics différentiels à partir du profil des acylcarnitines

ORIGINE DE LA VARIATION	MODIFICATION DU PROFIL DES ACYLCARNITINES	COMMENTAIRE / REFERENCE
SITUATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES		
Hémolyse	Relargage de composés intracellulaires produisant un profil plasmatique intermédiaire se rapprochant du profil obtenu sur buvard (élévation des acylcarnitines à chaîne longue en C16 et C18:1).	
Profil de jeûne	Elévation de C2 et C4OH Elévation de C14:1 +/- acylcarnitines à chaîne longue +/- C10 :1 avec rapport molaire C14:1/C12:1 normal	
Cytolyse hépatique	Présence possible d'acide formiminoglutamique (FIGLU) + élévation des acylcarnitines à chaîne courte si la lyse cellulaire s'accroît	
Insuffisance rénale	Elévation des dicarboxylylcarnitines de C3DC à C7DC + élévation des acylcarnitines à chaînes courte et moyenne (C8:1 surtout) si sévère/dialyse	
Lyse cellulaire Prélèvement réalisé en <i>peri mortem</i>	Elévation non spécifique des acylcarnitines à chaîne courte (C2, C3, C4, C5, C4OH) puis à chaîne moyenne puis à chaîne longue	Profil non spécifique témoignant d'une lyse cellulaire +/- prononcée
Présence d'acide formiminoglutamique (FIGLU)	Contamination du pic en C4	Résultat à confronter au profil des acides organiques urinaires et au contexte clinique : cytolyse hépatique ? acidurie formiminoglutamique ? carence en folates ?
SUBSTANCES EXOGENES		
Prise de compléments alimentaires contenant de la L-carnitine Traitement par L-carnitine	Elévation de C0	Doses thérapeutiques : 50-100 mg/kg/j Doses de supplémentation chez les sportifs : 3-30 g/j
Alimentation enrichie en triglycérides à chaîne moyenne	Elévation de C6, C8, C10 avec C10 > C8 > C6	
Traitement par triheptanoïne	Présence d'heptanoylcarnitine C7 Majoration de C5 et C3	
Utilisation du mélange anesthésiant lidocaïne – prilocaïne associée au prélèvement sur buvard	Apparition de deux pics interférents avec les étalons internes de C3 et C4*	Kuster et al., 2004

Traitement par pivampicilline ou pivmecillinam <i>NB : le pivalate est également appelé néopentanoate en cosmétique et entre dans la composition de crèmes utilisées par les femmes allaitantes contre les crevasses</i>	Diminution variable de la carnitine libre C0 Contamination du pic en C5 par la pivaloylcarnitine	Abdenur et al., 1998; Chace et al., 2003; Yahyaoui et al., 2015
Traitement par benzoate de sodium	Présence de benzoylcarnitine	
Traitement par phénylbutyrate de sodium	Présence de phénylacétylcarnitine	
Traitement par salicylés	Présence de salicylylcarnitine	
Traitement par valproate de sodium	Diminution variable de la carnitine libre C0 Contamination du pic en C8 (valproylcarnitine) et du pic en C8DC (propylglutarylcarnitine)	Chace et al., 2003; Okumura et al., 2019
Traitement par céfotaxime	Contamination du pic de C16:1OH	Vianey-Saban et al., 2004
Prélèvement sur EDTA	Plusieurs pics inconnus	

Tableau annexe 3 : Médicaments épurateurs de l'ammoniaque, extrait du PNDS « Déficit du cycle de l'urée »**Recommandations par consensus concernant les posologies à suivre dans l'hyperammoniémie aiguë et les décompensations aiguës des UCD**

Trouble	Benzoate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	de PBA de sodium/Phénylacétate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	de Chlorhydrate de arginine ^a (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	L- L-Citrulline*	N- carbamylglutamate (uniquement par voie orale/entérale)
Patient à maladie non diagnostiquée ^b	250 mg/kg en bolus/90-120 min (max 6 g/2h), puis en entretien : 250-500 mg/kg/j	250 mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250-500 mg/kg/j (max 12 g/24h)	L-arginine : (-400) mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250 mg/kg/j (max 12 g/24h)	250 en	Dose de charge de 100 mg/kg puis dose d'entretien 100-250 mg/kg/jour en 4 prises
	(si poids > 20 kg : 5,5 g/m ² /j) (max 12 g/24 h)				
NAGSD	Idem	Idem	Idem		Idem
CPS1D & OTCD	Idem	Idem	Idem		-
ASSD	Idem	Idem	Idem		-
ASLD ^d	Idem	Idem	Idem		-
ARG1D ^e	Idem	Idem	Non indiqué		-
Syndrome triple H	Idem	Idem	-		-





*La L-citrulline peut être utilisée à la place de la L-Arginine, sauf en cas de la citrullinémie de type 1 ou ASLD. La L-citrulline n'est pas indiquée chez le patient dont le déficit n'est pas identifié.


Tableau annexe 4 : Suivi clinique et paraclinique des patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras.







	Déficit en MCAD	Déficit primaire en carnitine	Déficit β -ox chaîne longue et MAD ⁽¹⁾
Consultation	1 ^{ère} consultation systématique 1 mois après le diagnostic		
Fréquence des évaluations cliniques ⁽²⁾	/3 mois de 0 à 1 an /6 mois jusqu'à 18 ans /1 an à l'âge adulte	/3 mois de 0 à 1 an /6 mois jusqu'à 18 ans /1 an à l'âge adulte	/3 mois. Possibilité d'espacer pour formes tardives et stables
Mesures anthropométriques	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Examen clinique complet (signes de la maladie, complications)	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Evaluation diététique	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Evaluation scolaire et/ou neuropsychologique	Ages clés : 1, 3, 6, 10-11, et 14-15 ans		
Bilan sanguin			
Biologie de base ⁽³⁾		A chaque visite	A chaque visite
NT-ProBNP ou BNP, troponine		En cas d'atteinte cardiaque avérée	En cas d'atteinte cardiaque avérée
Bilan nutritionnel ⁽⁴⁾			/6 à 12 mois
Carnitine libre et totale	/6 à 12 mois	A chaque visite	A chaque visite
Profil acylcarnitines			A chaque visite
Examens complémentaires			
Echographie cardiaque + ECG		/1 an ⁽⁵⁾	/1 an ⁽⁵⁾
Holter cardiaque		/1 an	/1 à 2 ans si anomalie à l'ECG ou atteinte cardiaque connue
Echographie abdominale (avec élastométrie)			1/an si atteinte hépatique
Evaluation motrice ⁽⁶⁾		/1 an si tableau myopathique	/1 an si tableau myopathique
EFR ⁽⁶⁾			/1 an, si insuffisance respiratoire ou tableau myopathique sévère
Evaluation ophtalmologique (\pm ERG et PEV)			/1 an si déficit en LCHAD ou MTP
Electroneuromyogramme			Si suspicion neuropathie (déficit en LCHAD ou MTP)

⁽¹⁾Déficits en CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD et MTP, MAD, la surveillance peut être allégée pour les formes tardives modérées et le déficit en MAD sensible à la riboflavine. ⁽²⁾Fréquence à adapter au cas par cas, notamment en fonction de la compliance au traitement. ⁽³⁾NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, protides, bicarbonates, urée, créatinine, glycémie, lactate, bilan hépatique et de coagulation (TP, facteur V), ammoniémie, CK. ⁽⁴⁾Fer sérique, ferritine, transferrine et coefficient de saturation de la transferrine, réticulocytes, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, vitamine 25-hydroxy-D3, vitamines A, vitamine E, acides gras essentiels érythrocytaires. ⁽⁵⁾Plus fréquent en cas d'anomalie cardiaque avérée. ⁽⁶⁾A adapter en fonction des capacités du patient.

7.2. Exemple de liste d'aliments pauvres en graisses

		AUTORISES	INTERDITS
	Lait et produits laitiers	Lipistart, Monogen Basic F Lait écrémé liquide ou en poudre Yaourt à 0 % MG nature ou aux fruits Fromage blanc 0 % MG nature ou fruits Petit-suisse 0 % MG nature Crèmes dessert 0 % MG Carré frais à 0 % MG	Lait demi-écrémé ou entier Yaourt, fromage blanc, qui ne sont pas à 0 % MG Fromages
	Viandes, Poissons, Crustacés, Coquillages	Aliments avec une quantité de lipides < 4 g/100 g de produit (voir liste jointe)	Viandes et poissons non cités dans la liste jointe Viandes en sauce, fritures Poissons en conserve à huile Poissons frits Poissons panés ou en sauce
	Œufs	Blanc	Jaune
	Charcuteries		Toutes les charcuteries : Rillettes, pâtés, saucisses, saucissons, boudins, andouilles

		AUTORISES	INTERDITS
	Féculents	Pommes de terre, pâtes, riz, semoule, Maïs Châtaigne, marron Pain Farine, féculés, maïzena, tapioca Céréales pour petit déjeuner < 2 % MG (ex : Smacks, Frosties, Miel Pops, Rice Krispies, Corn Flakes, All Bran Pétales, Spécial K aux fruits, Fitness) Biscuits pauvres en lipides < 2 % MG (ex : pailles d'or, barquettes 3 chatons aux fruits, chamonix, pain d'épice, meringues, galettes de riz Suzi Wan ou Bjorg) Attention, toujours vérifier les teneurs en lipides sur les emballages	Farines lactées Farines chocolatées Pâtes aux œufs, gnocchis, cannellonis, lasagnes Pommes de terre sautées à l'huile Frites, chips Toutes les préparations en sauce Biscottes, pain de mie Viennoiseries (pain au lait, croissant, pain au chocolat, brioche...) Biscuits (sauf ceux autorisés) Pâtisseries Biscuits salés

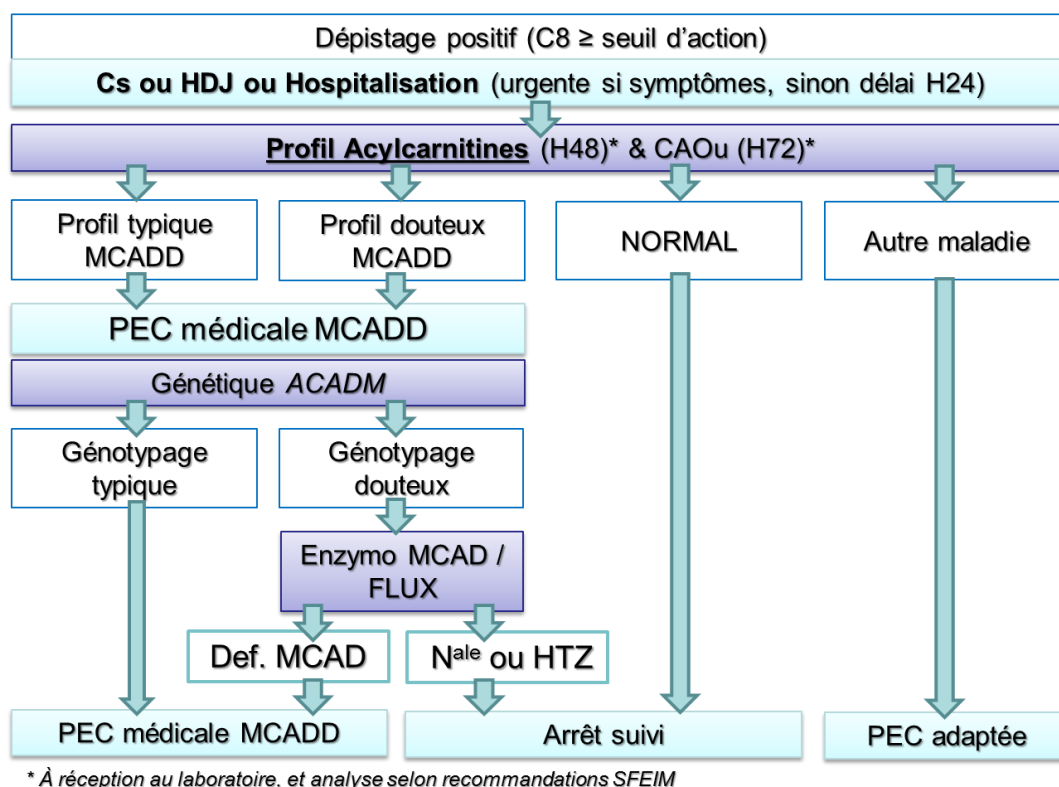
		AUTORISES	INTERDITS
	Légumes secs	Pois cassés, pois chiche, lentilles Haricots rouges, blancs, fèves = Tous non cuisinés	Tous les légumes secs déjà cuisinés
	Légumes et fruits	Tous crus ou cuits si non cuisinés, en conserve, surgelés au naturel Tous les fruits frais, fruits au sirop, compote Fruits secs : dattes, figues, raisins secs, pruneaux, bananes séchées, abricots secs, ...	Tous les légumes cuisinés en conserve ou surgelés du commerce Avocats Fruits oléagineux : olives, graines de soja, cacahuètes, noix de coco, graines de tournesol, amandes, noix, noisettes, pistaches, pignons, noix de cajou, noix du Brésil
	Sucre et produits sucrés	Sucre blanc, roux, cassonade Confiture, gelée, miel Pâtes de fruits, fruits confits Sorbets sans ajout de lait Bonbons aux fruits, à la menthe Confiseries sans lait Crème de marrons	Chocolat Pâte à tartiner au chocolat Barres chocolatées Caramels au lait Bonbons avec beurre ou crème ou chocolat ou autre MG Barres céréalières
		AUTORISES	INTERDITS
	Matières grasses	Huile TCM (Nutricia) : 100 % TCM Liquigen (Nutricia) : émulsion de TCM à 50 % MCT Procal : 10g de TCM/sachet Margarine céréales aux TCM : 66 % TCM kopra trading b.v. i.o. postbus 5055 5800 GB Kenray Pays-Bas tel : 0478 531 311 Fax : 047 831 351 mctinfo@kopra-trading.com http://www.kopra-trading.com	Toutes les huiles Saindoux Crème fraîche Beurre doux ou salé, beurre « allégé » Margarines Mayonnaise
	Boissons	Eaux plates, gazeuses ou aromatisées Jus de fruits Sirops, sodas Thé, café, tisanes Boissons alcoolisées sans lait	Boissons lactées pour petit déjeuner Boissons alcoolisées avec lait (Baileys)
	Autres	Poivre, sel Cornichons, pickles Herbes aromatiques, épices Moutarde, vinaigre Concentré de tomates, ketchup Fond de volaille poudre	Toutes les sauces du commerce Bouillons cube Potages instantanés en sachets, en brique ou surgelés du commerce (voir étiquetage)

VIANDES ET POISSONS AVEC LIPIDES < 4% MG

POISSONS DE MER OU D'EAU DOUCE		CRUSTACES / MOLLUSQUES	VIANDES
Anchois	Lingue bleue	Araignée de mer	<u>Veau</u> : Paleron, Filet, Collet, Jarret, Côtelette, Cuisse, Ris, Mou
Baudroie	Lotte	Bigorneaux	<u>Bœuf</u> : filet, rumsteck, Gîte noix, mou
Brochet	Loup ou Bar	Bulot	<u>Porc</u> : filet, cœur, rognon, jambon blanc sans couenne
Cabillaud	Merlu	Calamar	<u>Mouton</u> : foie, rognon, mou
Carrelet	Perche	Chair de crabe	<u>Dindon</u> : poitrine, cuisse sans peau
Chinchard	Raie	Coques	<u>Dinde</u> : blanc, escalope
Corégone	Rouget barbet	Coquilles st jacques	Blanc de poulet
Eglefin	Saint Pierre	Escargots	Caille
Eperlan	Sandre	Crevettes	Faisan sans peau
Filet, cabillaud	Sébaste	Ecrevisses	Pigeon sans peau
Flet	Sole commune	Homard	Cerf
Flétan	Surimi	Huîtres	Cheval
Grenadier	Tanche	Langoustes	Chevreuil : cuissot, selle
Lieu d'Alaska	Thon blanc albacore au naturel	Langoustines	Lièvre
Lieu noir	Truite	Moules	
Limande	Turbot	Palourde	
Lingue		Poulpe	
		Seiche	
		Tortue	

Documents fournis par l'équipe de diététique de l'hôpital Necker Enfants Malades, APHP Paris et reproduits avec leur autorisation.

7.3. Algorithme décisionnel du dépistage néonatal du déficit en MCAD



Algorithme disponible dans la « boîte à outils MCAD », proposée par la filière G2M.

7.4. Exemple de préparation de régime d'urgence proposée pour les déficits en MCAD

Age	Durée de jeûne maximale (si en bonne santé)	Composition du régime d'urgence	Volume par prise et fréquence	Volume / 24hs
0-1 mois	3-4 h	Glucides 10%	70-120 mL/3 h	600-1000 mL/j
1-4 mois	4-6 h	Glucides 10%	70-130 mL/3 h	600-1000 mL/j
4-8 mois	6-8 h	Glucides 10%	130-150 mL/3 h	1000-1200 mL/j
8-10 mois	8-10 h	Glucides 10%	150 mL/3 h	1200 mL/j
10-12 mois	10-12 h	Glucides 10%	150 mL/3 h	1200 mL/j
1-2 ans	12 h	Glucides 15%	150 mL/3 h	1200 mL/j
2-3 ans	12 h	Glucides 20%	150 mL/3 h	1200 mL/j
3-5 ans	12 h	Glucides 20%	170 mL/3 h	1300-1400 mL/j
5-7 ans	12 h	Glucides 20%	200 mL/3 h	1600 mL/j
7-9 ans	14 h	Glucides 20%	210 mL/3 h	1700 mL/j
9-10 ans	14 h	Glucides 20%	220 mL/3 h	1800 mL/j
10-11 ans	14 h	Glucides 25%	220 mL/3 h	1800 mL/j
11-14 ans	14 h	Glucides 25%	250 mL/3 h	2000 mL/j
14-16 ans	14 h	Glucides 25%	270 mL/3 h	2200 mL/j
>16 ans	14 h	Glucides 25%	300 mL/3 h	2400 mL/j

7.5. Certificats d'Urgence

7.5.1. Certificat d'urgence « Déficit en MCAD » de la Filière G2M



Etiquette

**Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras
MCAD**

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

En cas de vomissements, diarrhée, situation de jeûne :

Risque d'hypoglycémie, de trouble du rythme cardiaque et/ou d'insuffisance cardiaque

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, ASAT, ALAT, GGT, TP, CPK, ionogramme sanguin, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, ammonémie. **Si signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. **Ne doit pas retarder la perfusion.**

2. PRISE EN CHARGE A DOMICILE :

En cas de maladie intercurrente, les parents ont la consigne de donner une solution sucrée (SRO enrichi en glucose, ou dextrine maltose dans de l'eau) de manière fractionnée toutes les 3 heures. Si cette solution est bien prise per os sans vomissement, la poursuivre. (Composition connue des parents, à 10% de glucose avant 2 ans et 20% après 2 ans, volume journalier QSP apports de base). En cas d'échec, débiter la prise en charge ci-dessous.

3. EN CAS DE VOMISSEMENTS / REFUS ALIMENTAIRE : TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- Si dextro < 3mmol/L, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion, Compensal... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits

- Poursuivre les traitements habituels (dont le levocarnil si donné en chronique), en l'absence de trouble du rythme
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si NH₃ > 150 μ M (enfants) ou >100 μ M (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter Benzoate de Sodium IV continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).

4. SIGNES DE GRAVITE = Avis/transfert en USC/réanimation

- Trouble neurologique, prostration, coma, rhabdomyolyse ou Hyperammoniémie sévère : Nouveau-né >200 μ M – Enfant & Adulte >150 μ M
- Trouble du rythme, signes ECG d'hyperkaliémie, hyperkaliémie > 7 mmol/L : si trouble du rythme, arrêter le levocarnil
- Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique sévère: TP<50% facteur V<30%
- **Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

5. SURVEILLANCE

- Scope, ECG - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- Dextro /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager réduction d'apports en sucre (20- 25 %) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- Bilan biologique de contrôle CPK, iono, NH₃, TP, bilan hépatique :
 - si bilan initial normal et stabilité clinique: contrôle du bilan entre H12 et H24
 - dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. 1
En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le déficit MCAD est un déficit d'oxydation des acides gras (OAG). L'OAG est une voie de production d'énergie majeure de l'organisme, en particulier au jeûne et dans les états inflammatoires, dans le cœur, les muscles, le foie et le cerveau.

Le traitement au long cours du déficit MCAD repose sur :

- Limitation du temps de jeûne. Le temps de jeûne a été déterminé par le service spécialisé ; Il est régulièrement évalué en fonction de l'âge et de la tolérance spécifique de l'enfant.
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10- 50 mg/kg/j en 2 prises PO) si nécessaire
- Pas de régime spécifique mais éviter les laits ou huiles contenant des TCM.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3-4 prises orales/j
- BENZOATE DE SODIUM IV (amp. 1g=10ml), à diluer volume à volume dans du G10%. Se passe sur une 2ème VVP. Attention contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION

- Jeûne prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, **soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme**. Rarement effort intense.
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence :** techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes !

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépato cellulaire, hyperammonémie
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (Dépakine®...), Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Déficit en MCAD : éviction des TCM (laits ou huiles en contenant)
- Tous les vaccins sont préconisés (notamment la grippe)
- **En cas de chirurgie**, même si urgente. appliquez la perfusion préventive décrite au recto. Pour l'anesthésie, les perfusions continues de propofol et d'étomidate sont à éviter car présentées sous forme d'émulsion lipidique (possible en injection unique pour l'induction), les gaz anesthésiants peuvent être utilisés.
- **Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC)**
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- 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.

A compléter par chaque service

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 _____

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. 2
En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

7.5.2. Certificat d'urgence « Déficit en VLCAD, LCHAD, CPT-II, CACT, MTP, MAD » de la Filière G2M



Etiquette

Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras
VLCAD, LCHAD, CPT2, Translocase, Trifonctionnelle, Acidurie Glutarique de type 2(AG2)

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

En cas de fièvre, vomissements, diarrhée, situation de jeûne

Risque d'hypoglycémie, coma, de trouble du rythme cardiaque et/ou d'insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, rhabdomyolyse

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, CPK, Ammoniémie, ionogramme sanguin, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, ASAT, ALAT, GGT, TP - **Facteur V. Si signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. Ne doit pas retarder la perfusion.

2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- Si **dextro** < 3mmol/L, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Si **hypovolémie, remplissage** avec Ringer Lactate ou NaCl 0.9% à **10ml/kg** (maximum 500 ml) en l'absence de signes cardiaque, à réévaluer et compléter si besoin.
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** + NaCl 6g/L (100 meq/L) SANS POTASSIUM jusqu'à exclusion d'une rhabdomyolyse.
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- En l'absence de rhabdomyolyse (si CPK<1000) et d'insuffisance rénale : remettre du potassium dans la perfusion selon les apports standards
- **L-carnitine (LEVOCARNIL)** : poursuivre la carnitine per os. Si PO impossible, donner doses habituelles du patient en IV continu . Arrêter si trouble du rythme
- Poursuivre les autres traitements habituels (riboflavine, corps cétoniques...) si disponibles et PO possible
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si **NH3 > 150 μ M** (enfants) ou **>100 μ M** (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter **Benzoate de Sodium IV** continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).
- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)

3 SIGNES DE GRAVITE = Avis/transfert en USC/réanimation

- **Trouble neurologique, prostration, coma** ou **Hyperammoniémie sévère** : Nouveau-né >200 μ mol/L – Enfant & Adulte >150 μ mol/L
- **Trouble du rythme, signes ECG** d'hyperkaliémie, **hyperkaliémie > 7 mmol/L** : si trouble du rythme, arrêter le levocarnil
- **CPK > 15 000UI/L** : discuter transfert USC/Réa avec avis métabolicien, revoir l'hydratation 3L/m²/j
- **Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale**
- **Insuffisance hépatique sévère**: TP<50% facteur V<**30%**
- **Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

4 SURVEILLANCE :

- **Scope, ECG** - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- **Dextro /4h** : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (20-25%) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- **Bilan biologique** de contrôle CPK, iono, NH3, TP, bilan hépatique :
 - si bilan initial normal et stabilité clinique: contrôle du bilan entre H12 et H24
 - dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. 1
En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'oxydation des acides gras (OAG) est une voie de production d'énergie majeure de l'organisme, en particulier au jeûne et dans les états inflammatoires, dans le cœur, les muscles et le foie.

Le traitement au long cours des déficits de l'OAG repose sur :

- Régime PAUVRE en graisses, enrichi en glucose (sauf pour les déficits en MCAD)
- TCM (ou triheptanoïne) (sauf pour les déficits en MCAD et AG2)
- Limitation du temps de jeûne. Le temps de jeûne a été déterminé par le service spécialisé : Il est régulièrement évalué en fonction de l'âge et de la tolérance spécifique de l'enfant (NEDC nocturne pour nourrisson, Maïzena crue au coucher chez l'enfant)
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10- 50 mg/kg/j en 2 à 4 prises PO, et jusqu'à 200-600mg/kg/j pour les déficits en translocase.
- +/- Supplémentation en corps cétoniques de synthèse (3-OH- BUTYRATE).
- Supplémentation en riboflavine (MADD)

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3 à 4 prises orales/j
- BENZOATE DE SODIUM IV (amp. 1g=10ml), à diluer volume à volume dans du G10%. Attention contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION

- Jeûne prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, **soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme**. Rarement effort intense.
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence** : techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes !

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépato cellulaire, hyperammoniémie
- **Troubles digestifs, vomissements,**
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (Dépakine®...), Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Tous les vaccins sont préconisés (notamment la grippe)
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto. Pour l'anesthésie, les perfusions continues de propofol et d'étomidate sont à éviter car présentées sous forme d'émulsion lipidique (possible en injection unique pour l'induction), les gaz anesthésiants peuvent être utilisés.
- **Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC)**
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- 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.

A compléter par chaque service

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

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. 2
En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

7.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

7.6.1. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS (<https://www.has-sante.fr>)).

7.6.2. Recherche documentaire

- Sources d'information :

Base de données bibliographiques automatisées : Medline (PubMed)

- Stratégie de recherche :

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 2010 et 2021, en utilisant avec les mots clés du tableau suivant. Lorsque l'article renvoyait à une référence antérieure à 2010 mais qui paraissait originale ou intéressante, cet article était également sélectionné. Les articles retenus sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier des déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras, publiés entre 1996 et mai 2021.

Mots clés	Nombre de résultats (2010-2021)	Nombre d'articles sélectionnés (2010-2021)	Articles avant 2010
OCTN2 deficiency OR primary carnitine deficiency	190	77	23
Carnitine palmitoyl transferase deficiency OR CPT1 deficiency OR CPT2 deficiency OR acylcarnitine translocase deficiency	329	74	65
Very long chain acyl coa dehydrogenase deficiency OR VLCAD	559	83	60
long chain hydroxyacyl coa dehydrogenase OR LCHAD OR trifunctional protein deficiency OR TFP deficiency	254	86	90
Medium chain acyl-coa dehydrogenase deficiency OR MCAD	359	74	59
Multiple Acyl CoA dehydrogenase deficiency OR MADD OR Glutaric aciduria II OR ETFDH OR electron transfer flavoprotein deficiency	466	138	6
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency OR SCAD deficiency OR Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency OR SCHAD deficiency	132	41	7
Fatty acid oxidation disorder OR fatty acid oxidation disease OR fatty acid oxidation deficiency OR fatty acid oxidation defect OR FAOD	500 (Best match)	56	

7.7. Participants

7.7.1. Groupe de rédaction

- Pr François Labarthe, Pédiatre, CHU Tours (Coordonnateur)
- Dr Cécile Acquaviva, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Jean-Baptiste Arnoux, Pédiatre, APHP Paris
- Mme Charlotte Bazireau, Diététicienne, CHU Tours
- Mme Clémence Bontemps, Diététicienne, CHU Tours
- Dr David Cheillan, Biologiste, CHU Lyon

- Dr Christelle Corne, Biologiste, CHU Grenoble
- Pr Pascale De Lonlay, Pédiatre, APHP Paris
- Mme Aline Dernis, Diététicienne, CHU Lille
- Dr Anne-Frédérique Dessen, Biologiste, CHU Lille
- Mme Sabine Dewulf, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Dries Dobbelaere, Pédiatre, CHU Lille
- Dr Alain Fouilhoux, Pédiatre, CHU Lyon
- Dr Mylène Gilleron, Biologiste, CHU Lille
- Dr Violette Goetz, Pédiatre, CHU Tours
- Dr Elsa Kaphan, Neurologue, APHM Marseille
- Dr Karine Mention, Pédiatre, CHU Lille
- Dr Alexandre Nguyen, Médecine Interne, CHU Caen
- Dr Marie Nowoczyn, Biologiste, CHU Caen
- Mme Annick Perrier, Diététicienne, CHU Lyon
- Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Marine Tardieu, Pédiatre, CHU Tours

7.7.2. Groupe de relecture

- Mme Murielle Assoun, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Magalie Barth, Pédiatre, CHU Angers
- Mme Claire Belloche, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Gérard Besson, Neurologue, CHU Grenoble
- Dr Anaïs Brassier, Pédiatre, APHP Paris
- Dr Pierre Broué, Pédiatre, CHU Toulouse
- Dr Aline Cano, Pédiatre, APHM Marseille
- Dr Léna Damaj, Pédiatre, CHU Rennes
- Dr Pierre-Antoine Faye, Biologiste, CHU Limoges
- Mr Laurent François, Diététicien, APHP Paris
- Dr Marguerite Gastaldi, Biologiste, APHM Marseille
- Dr Elise Jeannesson, Biologiste, CHU Nancy
- Dr Delphine Lamireau, Pédiatre, CHU Bordeaux
- Dr François Lengellé, Anesthésiste, CHU Tours
- Dr Samir Mesli, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Régine Minet-Quinard, Biologiste, CHU Clermont Ferrand
- Dr Fanny Mochel, Généticienne, APHP Paris
- Pr Sylvie Odent, Généticienne, CHU Rennes
- Mme Angélique Tondut, Association NoMyolyse, Nimes
- Dr Sylvain Trubert, Médecin Généraliste, 37260 Monts
- Dr Christine Vianey-Saban, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Camille Wicker, Pédiatre, CHU Strasbourg

7.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétences

La liste des centres de référence et des centres de compétences pour les « Maladies héréditaires du métabolisme » est disponible et actualisée sur le site de la filière de santé G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

7.9. Liste des associations de patients

Il n'y a plus à ce jour en France d'association de patients spécifique des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG. En cas de souhait de s'adresser à une association, les patients peuvent se tourner vers l'association « No myolyse » (<https://www.nomyolyse.com>) ou vers l'association « Alliance Maladies Rares » (<https://www.alliance-maladies-rares.org>).

7.10. Références bibliographiques

- Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, et al. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(4):296-301.
- Allen C, Perkins R, Schwahn B. A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(1):60-65.
- Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019;24(18):3251.
- Angelini C, Federico A, Reichmann H, et al. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):923-9.
- Angelini C, Tavian D, Missaglia S. Heterogeneous Phenotypes in Lipid Storage Myopathy Due to ETFDH Gene Mutations. *JIMD Rep*. 2018;38:33-40.
- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):85-90.
- Bala P, Ferdinandusse S, Olpin SE, et al. Recurrent Ventricular Tachycardia in Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2016;27:11-5.
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):795-803.
3. PMID: 23053472.
- Bastin J, Bonnefont JP, Djouadi F, et al. Should the beneficial impact of bezafibrate on fatty acid oxidation disorders be questioned? *J Inher Metab Dis*. 2015;38(2):371-2.
- Béhin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:231-41.
- Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, et al. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):110-5.
- Bentler K, Zhai S, Elsbecker SA, et al. 221 newborn-screened neonates with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Findings from the Inborn Errors of Metabolism Collaborative. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):75-82.
- Bhattacharya K, Matar W, Tolun AA, et al. The use of sodium DL-3-Hydroxybutyrate in severe acute neuro-metabolic compromise in patients with inherited ketone body synthetic disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):53.
- Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(3):414-423.
- Bouvier D, Vianey-Saban C, Ruet S, et al. Development of a Tandem Mass Spectrometry Method for Rapid Measurement of Medium- and Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Activity in Fibroblasts. *JIMD Rep*. 2017;35:71-78.
- Brown-Harrison MC, Nada MA, Sprecher H, et al. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: successful treatment of acute cardiomyopathy. *Biochem Mol Med*. 1996;58(1):59-65.
- Carmant L, Karalis A, Rypens F, et al. Prenatal presentation of glutaric aciduria type II: A case report with radiologic, clinical, biochemical, molecular, and pathological phenotyping. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1101-1103.
- Casey LC, Fontana RJ, Aday A, et al. Acute Liver Failure (ALF) in Pregnancy: How Much Is Pregnancy Related? *Hepatology*. 2020;72(4):1366-1377.
- Dagher R, Massie R, Gentil BJ. MTP deficiency caused by HADHB mutations: Pathophysiology and clinical manifestations. *Mol Genet Metab*. 2021;133(1):1-7.
- de Moraes MS, Guerreiro G, Sitta A, et al. Oxidative damage in mitochondrial fatty acids oxidation disorders patients and the in vitro effect of L-carnitine on DNA damage induced by the accumulated metabolites. *Arch Biochem Biophys*. 2020;679:108206.

- den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr.* 2003;142(6):684-9.
- den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics.* 2002;109(1):99-104.
- Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(5):665-670.
- Derks TG, van Spronsen FJ, Rake JP, et al. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):5-11.
- Dessein AF, Fontaine M, Dobbelaere D, et al. Deuterated palmitate-driven acylcarnitine formation by whole-blood samples for a rapid diagnostic exploration of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Clin Chim Acta.* 2009;406(1-2):23-6.
- Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Gaignard P, et al. Primary carnitine deficiency in a 57-year-old patient with recurrent exertional rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018-224272.
- El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):107-12.
- Elizondo G, Matern D, Vockley J, et al. Effects of fasting, feeding and exercise on plasma acylcarnitines among subjects with CPT2D, VLCADD and LCHADD/TFPD. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):90-97.
- Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet.* 2012;82(3):232-9.
- Feillet F, Ogier H, Cheillan D, et al. Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD): consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pediatr.* 2012;19(2):184-93.
- Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1594-7.
- Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic-hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E498-502.
- Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, et al. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):18-24.
- Gillingham MB, Purnell JQ, Jordan J, et al. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007;90(1):64-9.
- Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, et al. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med.* 2006;8(4):205-12.
- Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:117.
- Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, et al. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inherit Metab Dis.* 2021 [Online ahead of print].
- Guffon N, Mochel F, Schiff M, et al. Clinical outcomes in a series of 18 patients with long chain fatty acids oxidation disorders treated with triheptanoin for a median duration of 22 months. *Mol Genet Metab.* 2021;132(4):227-233.
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192-1230.
- Haglund CB, Stenlid MH, Ask S, et al. Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep.* 2013;8:81-90.
- Heslegrave AJ, Hussain K. Novel insights into fatty acid oxidation, amino acid metabolism, and insulin secretion from studying patients with loss of function mutations in 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):496-501.
- Hori T, Fukao T, Kobayashi H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: the time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221(3):191-5.
- Hsu HW, Zytovicz TH, Comeau AM, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1108-14.
- Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, et al. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(5):890-897.

- Janzen N, Hofmann AD, Schmidt G, et al. Non-invasive test using palmitate in patients with suspected fatty acid oxidation defects: disease-specific acylcarnitine patterns can help to establish the diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):187.
- Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;95(4):195-200.
- Kaphan E, Bou Ali H, Gastaldi M, et al. Myopathy with MTCYB mutation mimicking Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(10):731-735.
- Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:21.
- Karall D, Mair G, Albrecht U, et al. Sports in LCHAD Deficiency: Maximal Incremental and Endurance Exercise Tests in a 13-Year-Old Patient with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD) and Heptanoate Treatment. *JIMD Rep.* 2014;17:7-12.
- Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD004760.
- Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93-106.
- Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2247-54.
- Labarthe F, Benoist JF, Brivet M, et al. Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Eur J Pediatr.* 2006;165(6):389-91.
- Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(5):324-9.
- Law LK, Tang NL, Hui J, et al. A novel functional assay for simultaneous determination of total fatty acid beta-oxidation flux and acylcarnitine profiling in human skin fibroblasts using (2)H(31)-palmitate by isotope ratio mass spectrometry and electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):25-30.
- Lee NC, Tang NL, Chien YH, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):46-50.
- Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 [updated 2021]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, et al. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):495-500.
- MacDonald A, Webster R, Whitlock M, et al. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: a phase I study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):297-304.
- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
- Mereis M, Wanders RJA, Schoonen M, et al. Disorders of flavin adenine dinucleotide metabolism: MADD and related deficiencies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021;132:105899.
- Merritt JL 2nd, Chang IJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Morris AA, Olpin SE, Bennett MJ, et al. Cholestatic Jaundice Associated with Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency. *JIMD Rep.* 2013;7:27-9.
- Nochi Z, Olsen RKJ, Gregersen N. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from gene to cell pathology and possible disease mechanisms. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):641-655.
- Norris MK, Scott AI, Sullivan S, et al. Tutorial: Triheptanoin and Nutrition Management for Treatment of Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(2):230-238.
- Ørngreen MC, Madsen KL, Preisler N, et al. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2014;82(7):607-13.

- Ørngreen MC, Nørgaard MG, van Engelen BG, et al. Effects of IV glucose and oral medium-chain triglyceride in patients with VLCAD deficiency. *Neurology*. 2007;69(3):313-5.
- Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):272-81.
- Phowthongkum P, Ittiwut C, Shotelersuk V. Severe Hyperammonemic Encephalopathy Requiring Dialysis Aggravated by Prolonged Fasting and Intermittent High Fat Load in a Ramadan Fasting Month in a Patient with CPTII Homozygous Mutation. *JIMD Rep*. 2018;41:11-16.
- Phowthongkum P, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency in an adult with recurrent severe steato hepatitis aggravated by high pathologic or physiologic demands: A roller-coaster for internists. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(4):412-416.
- Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020 Jun 18. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):122-8.
- Redshaw C, Stewart C. Anesthetic agents in patients with very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a literature review. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(11):1115-9.
- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):165-74.
- Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Feb 26 [Online ahead of print].
- Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):513-20.
- Schiff M, Mohsen AW, Karunanidhi A, et al. Molecular and cellular pathology of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):21-7.
- Slater PM, Grivell R, Cyna AM. Labour management of a woman with carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiency. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(2):305-8.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009a;32(4):488-97.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009b;32(4):498-505.
- Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, et al. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat*. 2003;21(6):598-607.
- Topçu Y, Bayram E, Karaoğlu P, et al. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(5):343-4.
- Van Hove JL, Grünewald S, Jaeken J, et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet*. 2003;361(9367):1433-5.
- Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):23-37.
- van Vliet P, Berden AE, van Schie MKM, et al. Peripheral Neuropathy, Episodic Rhabdomyolysis, and Hypoparathyroidism in a Patient with Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency. *JIMD Rep*. 2018;38:101-105.
- Vellekoop P, Diekman EF, van Tuijl I, et al. Perioperative measures in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):96-7.
- Vissing J. Exercise training in metabolic myopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(10):559-565.
- Vockley J, Burton B, Berry G, et al. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):253-263.
- Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [updated 2019]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet*. 2007;369(9555):37-42.
- Winter S, Buist NR, Longo N, et al. Round Table Discussion. *Ann Nutr Metab*. 2016;68 Suppl 3:21-23.

Xi J, Wen B, Lin J, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2014;37(3):399-404.

Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet. 2019;64(2):73-85.

Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, et al. Determinants of Riboflavin Responsiveness in Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. Pediatr Neurol. 2019;99:69-75.

Zweers H, Timmer C, Rasmussen E, et al. Successful weight loss in two adult patients diagnosed with late-onset long-chain Fatty Acid oxidation defect. JIMD Rep. 2012;6:127-9.

Version du 30 juin 2021

DÉFICITS DU CYCLE DE L'URÉE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : avril 2021

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Les Déficiets du cycle de l'urée

Centre de référence promoteur¹ : Le CR Maladies héréditaires du métabolisme – Hôpital Jeanne de Flandre – LILLE au sein de la filière maladies rares : Dr Dries DOBBELAERE

Centres de référence associés² :

Le CR MHM – Hôpital Jean de Flandre – LILLE : Mme. Claire JONVEL (psychologue)/ Dr. Gustavo SOTO ARES (neuroradiologue)/Dr. Marie JONCQUEL (biochimiste)

Le CR MHM – Hôpital Necker – AP-HP : Pr Pascale DE LONLAY/Pr Jean-François BENOIST/Dr. Juliette BOUCHEREAU/ Dr. Jean-Baptiste ARNOUX/Dr. Apolline IMBARD/Dr Florence LACAILLE (hépatogastropédiatrie)/Mme Claire BELLOCHE (diététicienne)/Mme Valérie BARBIER (psychologue)/Mr. Laurent FRANCOIS (diététicien)/Dr.Samia PICHARD

Le CC MHM – Strasbourg : Dr. Esther NOEL

Le CC MHM – Bordeaux : Mr. William PERET (diététicien)

Le CC MHM - Reims : Dr. Roselyne GARNOTEL

1 Centre de référence à l'origine du projet de PNDS et qui en assure la coordination

2 Centres de référence qui participent à l'élaboration du PNDS

En annexe : liste des CR MHM et CC MHM

Table des matières

Liste des abréviations	6
1. Synthèse destinée au médecin traitant.....	8
2. Introduction.....	10
2.1. Objectif	10
2.2. Les déficits du cycle de l'urée	11
2.3. Méthodes.....	12
2.4. Physiopathologie	12
3. Diagnostic	12
3.1. Tableau clinique - à tout âge	12
3.1.1. Présentation néonatale	13
3.1.2. Présentation infantile/juvénile.....	13
3.1.3. Présentation adulte	15
3.2. Données biologiques	15
3.3. Diagnostic différentiel	16
3.4. Confirmation diagnostique : dosages enzymatiques et biologie moléculaire	18
3.5. Diagnostic Prénatal.....	20
3.6. Dépistage néonatal (NBS).....	20
4. Prise en charge thérapeutique	21
4.1. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë.....	21
4.1.1. Objectifs.....	21
4.1.2. Prise en charge initiale d'une hyperammoniémie aiguë d'étiologie inconnue (cf tableau 5)..	22
4.1.3. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë des patients UCD connus.....	24
4.1.3.1. Médicaments et posologies dans les décompensations aiguës.....	26
4.1.3.1.1. Médicament.....	26
4.1.3.1.2. Posologies.....	27
4.1.3.2. Perfusion/NEDC	28
4.1.3.3. Epuration extracorporelle	29
4.1.3.4. Régime alimentaire dans les prises en charge des décompensations aiguës	30
4.1.3.5. Surveillance et évolution en phase postaiguë.....	31
4.2. Prise en charge à long terme des UCDs.....	32
4.2.1. Alimentation	32
4.2.1.1. Objectifs.....	32
4.2.1.2. Régime hypoprotidique : le régime de croisière	32
4.2.1.3. Aspects pratiques du contrôle du régime hypoprotidique	34
4.2.1.4. Recours à une nutrition entérale (sonde nasogastrique (SNG), gastrostomie)	36
4.2.2. Pharmacothérapie au long cours.....	36

4.2.2.1.	Objectifs.....	36
4.2.2.2.	Les chélateurs	37
4.2.2.3.	Stimulation.....	38
4.2.2.4.	Supplémentation	38
4.3.	Fiche d'urgence.....	39
4.4.	La transplantation hépatique	39
4.4.1.	Généralités.....	39
4.4.2.	Particularités techniques	40
4.4.3.	Complications	40
4.4.4.	Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques	40
4.4.5.	Bilan avant greffe.....	41
4.4.6.	Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi	41
4.4.7.	Pronostic après transplantation	42
5.	Suivi du patient.....	43
5.1.	Objectifs.....	43
5.2.	Suivi clinique	43
5.3.	Evaluation et suivi du traitement diététique.....	43
5.4.	Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique	44
5.5.	Grossesse chez les femmes porteuses d'un déficit du cycle de l'urée.....	45
5.6.	Suivi biologique.....	46
5.7.	Imagerie.....	47
6.	Impact cognitif et problématiques psychosociales	48
7.	Recommandations spécifiques à certaines pathologies	50
7.1.	Déficits en NAGS et CPS1.....	50
7.2.	Déficit en OTC	51
7.3.	Déficit en ASS (citrullinémie de type 1)	52
7.4.	Déficit en ASL (acidurie argininosuccinique)	52
7.5.	Déficit en Arginase (argininémie)	52
7.6.	Syndrome triple H.....	53
8.	Nouvelles approches potentielles et thérapies émergentes.....	53
9.	Education thérapeutique et adaptation du mode de vie/qualité de vie.....	54

Figure 1 Cycle de l'urée.....	11
Tableau 1 Signes et symptômes cliniques des présentations aiguës et chroniques des UCD, et facteurs déclenchants de l'hyperammoniémie chez les patients UCD	14
Tableau 2 Maladies métaboliques.....	17
Tableau 3 Dosages enzymatiques et biologie moléculaire.....	18
Tableau 4 Spécificités tissulaires	19
Tableau 5 Recommandations par consensus concernant les posologies à suivre dans l'hyperammoniémie aiguë et les décompensations aiguës des UCD	27
Tableau 6 Posologie des médicaments po dans le traitement au long court des UCDs	37
Annexe 1 Exemples de régimes d'urgence et de croisière	56
Annexe 2 Ordonnance d'aliments hypoprotidiques.....	61
Annexe 3 Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution	62
Annexe 4 Déficits associés au cycle de l'urée.....	63
Annexe 5 fiche d'urgence (rédigé sous l'égide de la filière G2M)	68
Annexe 6 Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	72
Annexe 7 Centres de référence des Maladies héréditaires du métabolisme	73
Annexe 8 Références	74

Liste des abréviations

AAH : allocation aux adultes handicapés
ACS : aide à la complémentaire santé
AdoCbl : adénosylcobalamine
AEEH : allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH : accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)
AJPP : allocations journalières de présence parentale
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : acidémie méthylmalonique
ANC : apports nutritionnels conseillés
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP : acidémie propionique
AP-HP : Assistance Public Hôpitaux de Paris
ARG1D : déficit en arginase 1
ARNm : acide ribonucléique messenger
ASLD : déficit en argininosuccinate lyase
ASSD : déficit en argininosuccinate synthétase
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
AVS : auxiliaire de vie scolaire
C3 : propionyl-carnitine
CAVAD : déficit en anhydrase carbonique Va
CCMR : centre de compétence maladies rares
CDAPH : commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CEAM : carte européenne d'assurance maladie
CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPMR : cholangio-pancréatographie par résonance magnétique
CPS1D : déficit en carbamyl phosphate synthétase 1
CRM : centre de référence maladies rares
CVVHDF : hémodiafiltration continue veino-veineuse
DADFMS : denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DCI : prescription en Dénomination Commune Internationale
DFG : débit de filtration glomérulaire
DGP : diagnostic prénatal
ESAT : établissement et service d'aide par le travail
ETP : éducation thérapeutique du patient
FAM : foyer d'accueil médicalisé
G-CSF : « Granulocyte-Colony Stimulating Factor », facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain
HD : hémodialyse
HTA : hypertension artérielle
i.m : intra-musculaire
i.v : intra-veineux
IGF-1 : « Insuline-like Growth Factor-1 », facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
IRC : insuffisance rénale chronique
IRM : imagerie par résonance magnétique
KTC : cathéter central

MAS : maison d'accueil spécialisée
MDPH : maison départementale des personnes handicapées
MLPA : « multiplex ligation-dependent probe amplification », amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
MPR : médecine physique et de réadaptation
MRC : maladie rénale chronique
NAA : N-acétyl aspartate
NAGSD : déficit en N-acétylglutamate synthase
NE : nutrition entérale
NEDC : nutrition entérale à débit continu
NGS : « next-generation sequencing », le séquençage haut débit
ORNT1 : antiport ornithine-citrulline mitochondrial
OTCD : déficit en ornithine transcarbamylase
PAI : projet d'accueil individualisé
PCH : prestation de compensation du handicap
PEAtc : potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
PEV : potentiels évoqués visuels
PIRES : protocole inter régimes d'examens spéciaux
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS : projet personnalisé de scolarisation
RNP : références nutritionnelles pour la population
RQTH : reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RT-PCR : « Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction », réaction en chaîne par polymérisation après transcription inverse de l'acide ribonucléique ARN
SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SMR : spectroscopie par résonance magnétique
SNG : sonde naso-gastrique
Syndrome triple H : syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie
UCD : « Urea Cycle Disorders », Déficiences du Cycle de l'Urée
VMO : vitamines, minéraux et oligo-éléments

1. Synthèse destinée au médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDIS disponible sur le site www.has-sante.fr

Les troubles du cycle de l'urée (UCD, Urea Cycle Disorders) sont des anomalies héréditaires des voies de détoxification de l'ammoniac ainsi que de la synthèse de l'arginine. Elles sont dues à des déficits des protéines essentielles du cycle de Krebs-Henseleit (décrit en 1932) composées de 5 enzymes principales, 1 enzyme d'activation et 1 antiport ornithine-citrulline mitochondrial. L'incidence globale de ces déficits est estimée à 1 pour 35000.

La clinique est caractérisée par sa non-spécificité avec des symptômes soit neurologiques, soit psychiatriques, soit hépatiques/gastro-intestinaux, soit une combinaison de ces trois catégories. Les UCD se manifestent par une hyperammoniémie survenant peu après la naissance (environ 50% des cas) ou plus tard au cours de l'existence. En l'absence de traitement, ou en cas de retard diagnostique, ils entraînent le décès ou un handicap neurologique sévère. Des séquelles neurologiques sont cependant possibles malgré l'existence d'un traitement efficace. Ceci peut s'expliquer par une sous-identification des cas et un diagnostic tardif imputable à la présentation clinique non spécifique de la maladie et par une sensibilisation insuffisante des professionnels de santé à ces maladies rares. Les moyens thérapeutiques reposent sur un régime nutritionnel contrôlé en protéines (diminution de la charge azotée du cycle de l'urée déficitaire et supplémentation en acides aminés essentiels) associé à des chélateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium et phénylbutyrate), des stimulants (L-arginine et acide carglumique), des suppléments (L-citrulline et L-arginine), et au recours possible à la détoxification extracorporelle (en cas d'urgence) et/ou la greffe hépatique.

Le traitement s'est enrichi au cours des dernières années avec les données sur le dépistage néonatal, le renfort de l'arsenal en chélateurs de l'ammoniac et l'ouverture vers de nouvelles approches thérapeutiques comme la thérapie génique.

Tout patient UCD doit bénéficier d'un suivi régulier comprenant le contrôle biologique (ammoniémie, chromatographie des acides aminés sanguins, bilan hépatique) ainsi qu'un bilan nutritionnel. L'étude du statut osseux, l'évaluation neurologique (IRM cérébrale, EEG) et un bilan neuropsychologique doivent faire partie du suivi systématique de ces patients.

Les patients UCD doivent être suivis sur le plan médical et diététique dans des centres de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et dans des centres régionaux en lien avec ces centres spécialisés.

Le médecin traitant joue un rôle primordial initial et dans le suivi :

- Suspicion diagnostic et orientation initiale
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuels signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations, qui sont toutes fortement recommandées, dont la vaccination annuelle anti-grippale
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles, en l'absence d'indication d'hospitalisation.

- Contacter en urgence l'équipe spécialisée référente en cas de situation à risque de décompensation ou de décompensation avérée.
- Savoir reconnaître les situations à risque de décompensation : toute infection fébrile, écart alimentaire (excès d'apports en protéine), prise alimentaires insuffisantes (vomissements, diarrhée, anorexie), prise insuffisante du mélange d'acides aminés (moins que prescrit par l'équipe spécialisée). Toutes ces situations pourraient conduire à des signes d'intoxication aigue (troubles du comportement, ralentissement idéo moteur, troubles de vigilance, coma etc.) dans les 24h et nécessite une adaptation thérapeutique en urgence, à domicile ou à l'hôpital selon les cas : le service spécialisé doit être alerté en urgence.
- Savoir reconnaître les signes de décompensation : vomissements, anorexie, ralentissement idéo-moteur, troubles de vigilance (confusion, somnolence coma), hallucination, tout trouble neurologique aigu, etc
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel, en relation si besoin avec la PMI, et les éventuelles rééducateurs (orthophonistes etc.).
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet : <http://www.has-sante.fr>.

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M

Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique déficit du cycle de l'urée

Association de patient

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Site internet : www.lesenfantsdujardin.fr

2. Introduction

2.1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce protocole de soins pourra être rempli par le pédiatre hospitalier spécialiste jusqu'à l'âge de 16 ans. A partir de 16 ans, ce protocole (établi par le pédiatre ou médecin adulte spécialiste) devra toujours être signé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs remplie, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS.

Ce PNDS est limité aux troubles du cycle de l'urée (UCD).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins (avec éventuel montage d'un dossier MDPH) conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité de conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'un déficit du cycle de l'urée basée sur une revue actualisée de la littérature scientifique et des bonnes pratiques cliniques des médecins spécialistes français. Le PNDS pour les troubles du cycle de l'urée a été rédigé selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014).

Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs. La rédaction s'est faite par chapitre, chaque chapitre ayant été attribué à un petit groupe d'experts. La validation des chapitres a été ensuite réalisée au cours de plusieurs téléconférences regroupant l'ensemble des rédacteurs experts.

Liens d'intérêt

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont, en tant qu'experts des maladies métaboliques, des relations avec l'industrie pharmaceutique (Invitations à des congrès, interventions comme orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par : 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS, 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail ou de relecture décrit ci-dessus, 3) la validation du document global exclusivement par les personnes impliquées dans le PNDS lors de réunions téléphoniques.

Le cycle de l'urée

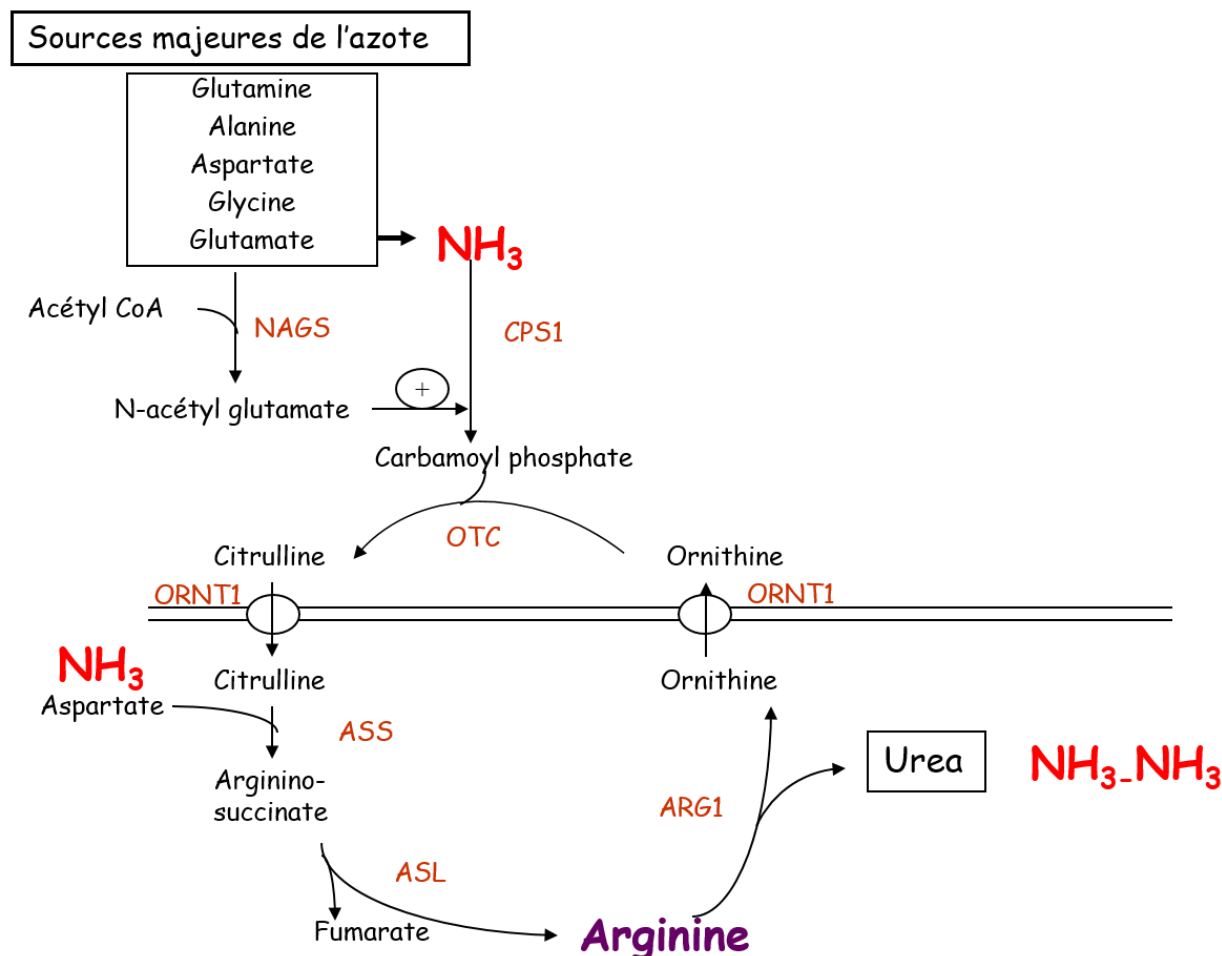


Figure 1 | Cycle de l'urée

Les maladies du cycle de l'urée (UCD) sont des anomalies héréditaires de la voie de détoxification de l'ammoniac/synthèse de l'arginine, dues à des déficits des enzymes du cycle de l'urée (Figure 1), à savoir la carbamyl phosphate synthétase 1 (CPS1), l'ornithine transcarbamylase (OTC), l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) ou l'arginase-1 (ARG1) (déficits respectivement abrégés comme suit : CPS1D, OTCD, ASSD, ASLD et ARG1D ; et portant les numéros MIM respectifs suivants : 237300, 311250, 215700, 207900, 207800).

Ces troubles comprennent également les déficits en N-acétylglutamate synthase (NAGS) (n° MIM 237310) associés au déficit en N-acétylglutamate (NAG), l'activateur principal de CPS1, et de l'antiporteur ornithine-citrulline mitochondrial (ORNT1), qui induit le syndrome d'hyperornithinémie-hyperammonémie-homocitrullinurie (syndrome triple H) (n° MIM 238970).

Il se pourrait que la prévalence de ces troubles soit supérieure aux estimations actuelles (1/35 000 – 1/69 000 naissances en considérant l'ensemble des UCD) en raison d'un manque de fiabilité dans le dépistage des nouveau-nés ainsi que d'un sous-diagnostic des cas décédés.

Le tableau clinique des cas de déficits complets est caractéristique, à savoir un coma hyperammonémique survenant quelques jours après la naissance avec un taux de mortalité de près de 50 %. Les survivants, quant à eux, présentent des retards de développement sévères et des crises d'hyperammonémies récurrentes. Même dans les cas de déficit partiel, dont la manifestation clinique est plus variable et d'apparition plus tardive (à tout âge), il existe un risque de séquelles neurologiques liées à l'hyperammonémie et un risque de décès. Il existe une forte corrélation entre la durée et la sévérité de l'hyperammonémie et les lésions cérébrales rendant un diagnostic rapide et un traitement adaptés essentiels à l'optimisation du devenir des patients.

2.3. Méthodes

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et s'appuie en particulier sur le consensus européen publié en 2019 (Häberle et al, 2019).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

2.4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte neurologique/psychiatrique n'est pas tout à fait élucidée mais certains mécanismes ont été proposés impliquant à la fois une toxicité directe de l'ammoniac et indirecte via la production de glutamine. En effet, l'augmentation de l'ammoniac active la synthèse de glutamine par la glutamine synthétase astrocytaire entraînant un appel d'eau dans la cellule (Brusilow et al, 1996) (A Kouatchet et al 2007). L'œdème cérébral est dû à l'augmentation de la concentration intra-astrocytaire de la glutamine pouvant atteindre 5 à 20 mmol/L qui, par phénomène osmotique, entraîne un œdème astrocytaire. Par ailleurs, l'ammoniac, sous ses deux formes NH_3 et NH_4^+ (cette dernière représente 98% de l'ammoniac à pH physiologique), peut pénétrer dans les cellules par différents mécanismes (diffusion passive, canaux de transport et transport actif) et influencer le pH intracellulaire. De plus, le NH_4^+ pouvant entrer en compétition avec le potassium (K^+), il peut aussi avoir un effet direct sur le potentiel membranaire. Enfin, l'ammoniac est à la fois produit et substrat de nombreuses réactions biochimiques intracérébrales (Bosoi et al, 2009), tout excès peut donc perturber l'homéostasie cellulaire.

3. Diagnostic

3.1. Tableau clinique - à tout âge

Les manifestations cliniques des UCD peuvent survenir à tout âge par des manifestations de type aigu ou chronique. La sévérité des symptômes est liée à l'activité enzymatique résiduelle et à la position de l'enzyme déficitaire dans le cycle de l'urée. Ainsi un déficit enzymatique sévère ou une absence totale d'activité enzymatique est responsable d'une accumulation d'ammoniac et des autres métabolites dès les premiers jours de vie, alors qu'un déficit partiel peut donner des hyperammonémies d'intensité variable souvent déclenchées par des événements cataboliques, une surcharge protéique ou certains médicaments, quel que soit l'âge.

Une vérification minutieuse des antécédents médicaux et familiaux doit être systématique. Elle doit notamment aborder les questions suivantes : décès inexpliqués ; présence de troubles psychiatriques ou neurologiques dans la famille ; consanguinité (fréquente dans tous les UCD, excepté l'OTCD, qui est lié au chromosome X) ; évitement spontané avéré des protéines par le patient et/ou les membres de sa famille ; prise médicamenteuse par le patient.

3.1.1. Présentation néonatale

Les nouveau-nés atteints n'ont habituellement aucun symptôme à la naissance. Après un intervalle libre de 24 heures à quelques jours, ils présenteront rapidement une somnolence avec une anorexie, un œdème cérébral se traduisant par une léthargie, une hyper ou hypoventilation, une hypothermie, une hypotonie ou une hypertonie, des convulsions et finalement un coma. Ces symptômes peuvent mimer un tableau de septicémie ce qui peut être source de retard au diagnostic.

A l'examen clinique, outre l'altération de la conscience, une hypotonie du tonus axial contraste avec une hypertonie périphérique.

Parfois ces symptômes surviennent alors que l'enfant est rentré à domicile après une surveillance habituelle en maternité sans particularités (en France, le suivi minimal est de 48 heures. Ce suivi est adapté ensuite en fonction de l'état clinique de l'enfant d'une part et de l'état de la mère d'autre part).

3.1.2. Présentation infantile/juvénile

Les symptômes initiaux d'une hyperammoniémie ne sont pas spécifiques : difficultés alimentaires, troubles de la thermorégulation, somnolence. Ces symptômes évoluent progressivement par la suite. Ils peuvent être discrets et chez certains patients, des épisodes symptomatiques peuvent s'atténuer voire se résoudre avec des interventions médicales non spécifiques.

Les symptômes d'hyperammoniémie les plus fréquents sont neurologiques et non spécifiques (troubles du tonus, encéphalopathie progressive, convulsions, hyperventilation..., Tableau 1) pouvant évoluer vers une hypoventilation puis un arrêt cardiorespiratoire secondaire à l'hypertension intracrânienne.

Les secondes manifestations d'hyperammoniémie les plus fréquentes sont hépatogastrointestinales ou psychiatriques et sont également non spécifiques (Tableau 1).

Une insuffisance hépatique aiguë a été rapportée comme manifestation de la maladie chez des patients atteints d'OTCD, d'ASSD et de syndrome triple H. D'autres manifestations d'hyperammoniémie plus rares et non spécifiques ont été décrites dans les UCD (des épisodes de pseudo-AVC, des chorées, des paralysies cérébrales, des cécités corticales prolongées ou épisodiques/transitoires, des dermatites (très vraisemblablement dues à une malnutrition liée au traitement), des symptômes pseudo-autistiques, des problèmes de comportement durant l'enfance et chez les patients post-pubères, des symptômes psychiatriques épisodiques isolés).

Ces symptômes, qui peuvent révéler une hyperammoniémie, sont détaillés dans le tableau 1.

Présentation aiguë	Présentation chronique
<ul style="list-style-type: none"> • Altération du niveau de conscience (allant de la somnolence/léthargie au coma) rappelant une encéphalite ou une intoxication médicamenteuse • Encéphalopathie aiguë • Convulsions (généralement accompagnées d'une altération du niveau de conscience et non isolées) • Ataxie (généralement associée à une altération du niveau de conscience) • Épisodes de pseudo-AVC • Perte temporaire de la vue • Vomissements et perte progressive de l'appétit • Insuffisance hépatique • Défaillance de plusieurs organes • Troubles de la circulation périphérique • Psychose du post-partum • Symptômes psychiatriques (hallucinations, paranoïa, épisodes maniaques, troubles émotionnels et altération de la personnalité) <p>Ches le nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tableau pseudo-septicémique, instabilité de la température • Détresse respiratoire, hyperventilation 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion, léthargie, étourdissements • Céphalées pseudo-migraineuses, tremblements, ataxie, dysarthrie • Astérixis (chez l'adulte) • Troubles de l'apprentissage, retard du neuro-développement, retard mental • Chorée, paralysie cérébrale • Cécité corticale prolongée • Diplégie ou quadriplégie spastique progressive (décrite dans l'ARGD1 ou le syndrome triple H) • Aversion pour les protéines, régime hypoprotidique volontaire • Douleurs abdominales, vomissements • Retard de croissance • Hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques • Symptômes psychiatriques : hyperactivité, altération de l'humeur, altération du comportement, agressivité • Mise en danger de soi • Symptômes pseudo-autistiques • Cheveux fragiles (caractéristique de l'ASLD) • Phénotype neuropsychologique spécifique chez les patientes OTC hétérozygotes • Caractère épisodique des signes et symptômes

Facteurs favorisant des crises hyperammoniémiques chez les patients UCD

- **Infections**
- **Fièvre**
- Vomissements, diarrhées
- Hémorragie interne ou gastro-intestinale
- Diminution des apports protéiques ou énergétiques (ex. : jeûne préopératoire, perte de poids majeure chez le nouveau-né)
- Catabolisme et involution de l'utérus durant la période post-partum (essentiellement chez les patientes OTC)
- Chimiothérapie, fortes doses de glucocorticoïdes
- Exercices physiques intenses ou prolongés
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- Apport excessif en protéines (ex. : aliments riches en protéines : viande, poisson, œufs, produits laitiers ; nutrition artificielle inadaptée)
- Médicaments : essentiellement le **valporate et la L-asparaginase/pégaspargase**. Le topiramate, la carbamazépine, la phénobarbitone, la phénytoïne, la primidone, le furosémide, l'hydrochlorothiazide et les salicylés ont également été associés à des décompensations hyperammoniémiques.
- Un peu plus spécifique pour les adultes : la perte de poids rapide (les régimes amaigrissants, la chirurgie bariatrique) l'anorexie, le *post-partum*

Les signes et symptômes les plus caractéristiques sont en caractères gras

Tableau 1| Signes et symptômes cliniques des présentations aiguës et chroniques des UCD, et facteurs déclenchants de l'hyperammoniémie chez les patients UCD

3.1.3. Présentation adulte

Les adultes (âge supérieur à 16 ans) atteints de déficit en UCD sont soit issus de la cohorte pédiatrique, soit diagnostiqués plus tardivement (tout âge possible, jeunesse comme vieillesse). Dans les deux cas, les manifestations cliniques sont les mêmes que celles de la forme infantile ou juvénile (Tableau 1).

Chez l'adulte, un dosage d'ammoniémie devrait être fait en première intention pour tout trouble de conscience non immédiatement expliqué (au même titre que la recherche de toxiques exogènes, d'une intoxication au CO...), ou survenant de manière inattendue au cours de la prise en charge bien conduite d'une condition catabolisante (ex. coma apparaissant au cours du traitement d'une pneumopathie).

Les facteurs déclenchants sont les mêmes que pour l'enfant auxquels on peut rajouter d'autres états de stress métabolique spécifiques de l'adulte tels que la perte de poids rapide (les régimes amaigrissants, la chirurgie bariatrique), l'anorexie, le *post-partum*.

Le diagnostic d'UCD à l'âge adulte est généralement fait lors d'une décompensation aiguë. Ce sont très majoritairement des déficits en OTC et plutôt des femmes. Les signes cliniques sont surtout neurologiques dominés par les troubles de la conscience et les symptômes psychiatriques. Seul un faible pourcentage de patients n'a jamais présenté de signes préalables évocateurs de décompensation et les deux tiers ont une aversion pour les protéines animales et une alimentation spontanément végétarienne. La variabilité de la sévérité de la maladie est caractéristique chez les femmes OTCD hétérozygotes en raison de l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X (ou lyonisation).

Le diagnostic peut se faire après enquête familiale chez des adultes considérés comme asymptomatiques mais dont pratiquement la moitié a présenté des symptômes épisodiques de décompensation aiguë et/ou des symptômes chroniques tels qu'ils sont résumés dans le tableau 1. Ce sont exclusivement des diagnostics de déficit en OTC.

Pendant la grossesse, bien que le déficit en enzymes du cycle de l'urée peut se manifester à tout moment, le risque d'hyperammoniémie prédomine en *post-partum* jusqu'à 14 jours après l'accouchement. Les symptômes sont de type neurologique aigu apparemment inexplicable (cas rapportés de CPS1D, OTCD, ASSD) ou miment une psychose puerpérale. Le déficit en cause pouvait être connu mais considéré comme asymptomatique, y compris pendant la grossesse. Les complications hépatiques de la grossesse (pré-éclampsie et insuffisance hépatique) ne sont pas plus fréquentes chez ces patientes.

3.2. Données biologiques

Le dosage de l'ammoniémie

Il est essentiel de connaître les conditions de réalisation de cet examen (prendre contact avec le laboratoire pour les recommandations) car de mauvaises conditions de prélèvement, un délai d'acheminement du prélèvement trop long, un transport du prélèvement à température ambiante ou de nombreux autres facteurs préanalytiques peuvent faussement majorer

l'ammoniémie. Un prélèvement capillaire augmente faussement l'ammoniémie. Idéalement le résultat doit être obtenu dans la demi-heure suivant le prélèvement qui doit être acheminé au laboratoire à 4°C. Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 50 µmol/L (100 µmol/L dans les 24 à 48 premières heures de vie). Si elle est confirmée, l'hyperammoniémie doit entraîner rapidement la recherche de la cause de son augmentation et un traitement adapté.

Bien que non spécifique d'un déficit du cycle de l'urée, toute hyperammoniémie non expliquée doit être immédiatement contrôlée (contrôle des conditions pré-analytiques et de l'évolution spontanée). En effet, la toxicité de l'ammoniac et le pronostic neurologique sont liés à la concentration maximale et à la durée d'exposition. De plus, l'évolution des concentrations sanguines peut être très rapide.

Biologiquement, toutes maladies du cycle de l'urée peuvent présenter une hyperammoniémie d'importance variable :

- Dans les formes néonatales, l'hyperammoniémie apparaît après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours. Elle est rapidement évolutive en l'absence de prise en charge spécifique et peut atteindre des concentrations très élevées. La majorité des patients ont une ammoniémie > 500 µmol/L. Une ammoniémie normale au cours d'une détresse neurologique néonatale exclut un déficit du cycle de l'urée. Chez le nouveau-né, l'hyperammoniémie s'accompagne souvent d'une alcalose respiratoire transitoire laissant place secondairement à une acidose métabolique à trou anionique. C'est pourquoi l'alcalose respiratoire néonatale doit entraîner un dosage de l'ammoniac s'il n'est pas déjà documenté.
- Dans les présentations juvéniles, l'hyperammoniémie est d'importance variable.
- Dans les formes adultes, l'hyperammoniémie n'est souvent retrouvée qu'en situations d'hypercatabolisme ou de charge azotée importante.

3.3. Diagnostic différentiel

Il existe de nombreuses causes d'hyperammoniémie, la majorité est secondaire et il convient rapidement de les éliminer.

1/ Causes secondaires

- Insuffisance hépatocellulaire
- Sepsis en période néonatale
- Pullulation ou infection à bactéries uréase positive (ex. chlamydie chez le transplanté pulmonaire...)
- Iatrogène : asparaginase, Valproate, 5FU, déférasirox, sunitimib, regorafenib,
- Intoxication exogène (amanite phalloïde)
- Shunt porto-cave, fistule uro-digestive (montage de Coffey)
- Persistance du canal d'Arantius chez le nouveau-né,
- Hyperammoniémie transitoire du nouveau-né
- Autres causes à l'âge adulte : dénutrition aiguë (post by-pass gastrique par exemple), certaines tumeurs (carcinome hépatique fibro-lamellaire, myélome ...)

2/Causes primitives (maladies métaboliques voir tableau 2)

- Déficients du cycle de l'urée et déficits associés (CAVA, LPI, OAT néonatale, citrullinémie de type II, cf annexe 4)
- Aciduries organiques
- Anomalies de la bêta-oxydation des acides gras mitochondriale
- Autres : déficits en PC, DLD, HIHA, HMG-CoA lyase, et cytopathies mitochondriales.

Tableau 2 | Maladies métaboliques

Pathologie	Acidose	Cétose	Hypoglycémie	Hyperlactatémie	Augmentation des transaminases	Augmentation des CPK	Cytopénies (leucopénie, anémie, thrombopénie)
Anomalies du cycle de l'urée	+/-	-	-	-	+/-	-	-
Aciduries organiques	++	++	+/-	+	-	-	+
Anomalies de la bêta-oxydation	+/-	Absent	+	+/-	+/-	+/-	-
Déficit en HMG-CoA lyase	+/-	-	+/-	+/-	- ??	-	-
Syndrome HIHA	-	-	+	-	-	-	-
Déficit en pyruvate carboxylase	++	++	+/-	++	+/-	-	-
Cytopathies mitochondriales	+	+	+/-	++	+/-	-	-

Toute hyperammoniémie doit être contrôlée immédiatement et doit entraîner la réalisation d'examens de routine et d'examens spécialisés afin d'en déterminer l'étiologie **sans pour autant attendre les résultats pour débiter le traitement :**

Examen de routine :

Gaz du sang, lactate, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, glycémie, bilan hépatique complet, hémostase, créatine phosphokinase (CPK), BU pour recherche de corps cétoniques, CRP et bilan infectieux.

Examens spécialisés (prendre contact avec le laboratoire afin qu'il priorise ces examens dont les résultats devraient être obtenus sous 48 heures) :

- une chromatographie des acides aminés plasmatiques
- un profil des acylcarnitines plasmatiques
- une chromatographie des acides organiques urinaires
- /+ dosage d'acide orotique urinaire

En cas d'évolution dramatique il est important de prélever du sang sur EDTA pour extraction d'ADN, de congeler du plasma, du sérum et des urines et de réaliser une biopsie de peau (à conserver dans du sérum physiologique) pour mise en culture des fibroblastes afin de pouvoir réaliser les examens nécessaires au diagnostic différentiel.

3.4. Confirmation diagnostique : dosages enzymatiques et biologie moléculaire

Un nombre limité de déficits du cycle de l'urée présente un profil métabolique spécifique (cf tableau 3) conduisant au diagnostic. Cependant, cette première approche diagnostique, faite grâce à des méthodes biochimiques rapides, permet d'adapter rapidement le traitement.

Tableau 3 | Dosages enzymatiques et biologie moléculaire

	Pathologie	Acide orotique U	Glutamine P	Citrulline P	Autres marqueurs
Anomalies du cycle de l'urée	Déficit en N-acétylglutamate synthase	N	↗	↘	↘ arginine
	Déficit en carbamoyl phosphate synthétase 1	N	↗	↘	↘ arginine
	Déficit en ornithine transcarbamoylase	↗	↗	↘	↘ arginine
	Citrullinémie de type 1	↗	↗	↗ ↗ ↗ (>500µmol/L)	
	Acidurie argininosuccinique	↗	↗	↗ ↗	↗ Acide argininosuccinique (plasma, urines, LCR)
	Déficit en arginase	↗	↗	N ou ↗	↗ arginine
	Triple H syndrome	↗	↗	↘	↗ ornithine ↗ homocitrulline
Anomalies apparentées	Déficit en anhydrase carbonique	N	N ou ↗	N ou ↘	Acidose métabolique néonatale, hypoglycémie, hyperlactatémie
	LPI	↗	↗	N	↘ Ornithine, Arginine, Lysine plasmatique ↗ ↗ Ornithine, Arginine, Lysine urinaire
	Déficit en citrine	N	N	↗	↗ Thréonine Méthionine, Tyrosine, galactose
	OAT en période néonatale	N ou ↗	↗	N	↗ Ornithine

La confirmation du diagnostic doit être réalisée par l'étude génétique (prélèvement sanguin sur tube EDTA). La recherche de variants pathogènes et la confirmation du génotype par l'étude de la transmission est essentielle pour pouvoir proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire aux familles. Surtout dans le cas d'un déficit en OTC dont la transmission est liée à l'X, l'établissement d'un arbre généalogique familial est indispensable afin de dépister tous les autres membres de la famille potentiellement atteints. L'analyse moléculaire se fait le plus souvent par séquençage nouvelle génération (NGS) sur une puce ciblée comprenant les différents gènes impliqués dans les maladies du cycle de l'urée. Dans les cas les plus évidents,

le diagnostic peut également se faire par séquençage direct du gène cible par la méthode classique de Sanger. L'étude des séquences régulatrices des gènes, voire des séquences introniques, est parfois indispensable notamment dans les déficits en OTC. En effet, plusieurs variants introniques profonds ont été validés dans ce déficit et l'analyse standard ne retrouve pas de variant pathogène dans environ 10% à 20% des cas. Les variants identifiés sont recherchés dans les bases de données répertoriant les mutations décrites et leur caractère pathogène est estimé par analyse *in silico*. Si besoin, le séquençage peut être complété par la recherche de larges remaniements comprenant la délétion de gènes contigus (comme observé dans certains déficits en OTC).

Dans les situations où la génétique moléculaire ne permet pas de conclure sur le diagnostic, le recours à la mesure des activités enzymatiques peut alors être envisagé, cependant ce recours est limité par la spécificité tissulaire de certains enzymes (cf tableau 4) ce qui nécessite parfois des ponctions invasives.

Tableau 4 | Spécificités tissulaires

Pathologie	Gène	Transmission	DPN	Protéine (enzyme/transporteur)	Activité enzymatique/tissus
Déficit en N-acétylglutamate synthase	NAGS	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes	EC 2.3.1.1 - aminoacid N-acetyltransferase	Foie
Déficit en carbamoyl phosphate synthetase 1	CPS1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie hépatique fœtale	EC 6.3.4.16 - carbamoyl-phosphate synthase	Foie Biopsie intestinale
Déficit en ornithine transcarbamoylase	OTC	X	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Difficultés d'interprétation pour les fœtus de sexe féminin Activité enzymatique sur biopsie hépatique fœtale chez les garçons	EC 2.1.3.3 - ornithine carbamoyltransferase	Foie Biopsie intestinale
Citrullinémie de type 1	ASS1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes Métabolites dans le liquide amniotique (rapport citrulline/ornithine)	EC 6.3.4.5 - argininosuccinate synthase	Foie Fibroblastes
Acidurie argininosuccinique	ASL	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes Métabolites dans le liquide amniotique (acide argininosuccinique)	EC 4.3.2.1 - argininosuccinate lyase	Foie Globules rouges Fibroblastes
Déficit en arginase	ARG1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur erythrocytes fœtaux	EC 3.5.3.1 - arginase	Foie Globules rouges
Triple H syndrome	SLC25A15	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Test fonctionnel sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes	ORNT1	Foie Fibroblastes

3.5. Diagnostic Prénatal

Avant d'envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire, il est nécessaire que les variants causaux aient été identifiés et confirmés par l'étude des ADNs des parents. Le couple doit être informé des options possibles dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

Le diagnostic prénatal (biopsie de trophoblastes ou amniocytes) ou préimplantatoire par génétique moléculaire est réalisable pour toutes les maladies du cycle de l'urée. Ces maladies sont transmises sur le mode autosomique récessive avec un risque d' $\frac{1}{4}$ de récurrence à chaque grossesse à l'exception du déficit en OTC dont la transmission est liée à l'X avec un risque dépendant du sexe de l'enfant.

Dans le cas de l'OTC, alors que les garçons hémizygotés sont systématiquement malades, les conséquences d'un génotype hétérozygote chez un fœtus féminin sont peu prévisibles. En effet, chez les filles, l'activité enzymatique hépatique résiduelle dépend de l'inactivation aléatoire de l'X (lyonisation) dans ce tissu. Il est donc impossible de prédire le degré d'atteinte clinique attendu chez une fille ayant hérité l'allèle morbide maternel. Le plus souvent les filles ont un phénotype pauci- ou asymptomatique mais peuvent exceptionnellement avoir une forme aussi sévère que les garçons. La détermination du sexe du fœtus est donc systématiquement réalisée. Une réunion pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) s'impose en amont de ces grossesses afin d'optimiser leur prise en charge dans tous les cas de figure.

Pour tous les déficits, la recherche des variants délétères identifiés chez le cas index par séquençage est habituellement complétée par une méthode indirecte à l'aide de marqueurs génétiques au locus du gène candidat.

L'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel est une nouvelle technique en cours de développement car beaucoup moins invasive.

A défaut, si la/les mutation(s) causale(s) n'a/ont pas été identifiée(s) chez le cas index, le diagnostic prénatal peut être réalisé par la mesure de l'activité enzymatique sur les amniocytes ou sur les villosités chorales natives intactes ou après mise en culture (cf tableau 4). L'analyse des biomarqueurs dans le liquide amniotique pour le diagnostic prénatal n'est pertinente que pour le déficit en argininosuccinate synthétase (dosage de la citrulline et de l'ornithine et calcul du rapport citrulline/ornithine) et le déficit en argininosuccinate lyase (dosage de l'acide argininosuccinique) (Tableau 4).

3.6. Dépistage néonatal (NBS)

En France, à ce jour, aucun déficit du cycle de l'urée n'a été inclus dans le programme national de dépistage néonatal. Le déficit en OTC et la citrullinémie de type I seront réévalués d'ici à trois ans par la haute autorité de santé afin de statuer sur leur éventuelle inclusion dans le programme national.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin métabolicien hospitalier d'un centre de référence ou de compétence coordonné par la filière G2M (www.filiere-g2m.fr). Cette prise en charge implique :

- * Les cliniciens métaboliciens pédiatres et adultes, réanimateurs, urgentistes, néonatalogistes, médecins internistes, néphrologues, cardiologues, neurologues, hépatogastro-entérologues, radiologues, hématologues, généticiens,
- * Les biochimistes,
- * Les diététiciens,
- * L'équipe paramédicale,
- * Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre généraliste),
- * Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

La prise en charge des hyperammoniémies développée dans ce PNDS concerne exclusivement les hyperammoniémies en rapport avec une maladie héréditaire du métabolisme.

4.1.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge des situations aiguës sont

- i) en cas de situations à risque de décompensation hyperammoniémique : de prévenir les décompensations métaboliques, et
- ii) en cas d'hyperammoniémie : de traiter cette décompensation métabolique afin de limiter/éviter les risques de décès et de séquelles neurologiques.

Les facteurs déclenchants des décompensations métaboliques sont listés dans le tableau 1. Les décompensations métaboliques peuvent également survenir sans facteur déclenchant apparent, bien qu'il y en ait un : une décompensation survient toujours en lien avec un facteur déclenchant, même si ce dernier n'a pas été clairement identifié

Il est important que le patient atteint de déficit du cycle de l'urée ou ses parents apprennent à identifier ces facteurs déclenchants. Il faut être vigilant sur la perte d'appétit, source de décompensation (carence d'apport calorique, perte de poids).

Lors de toute infection, il est recommandé de consulter rapidement le médecin traitant pour traiter la cause de l'infection. Un traitement antipyrétique pour une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ doit être administré rapidement. L'apport protéique doit être d'emblée diminué de moitié (régime de semi-urgence) voire totalement (régime d'urgence) selon la situation après avis du médecin métabolicien référent. Ces régimes sont connus des parents et des patients et sont débutés à domicile (voir paragraphe 4.1.8.2.).

En cas de fièvre persistante, de vomissements/diarrhées ou d'anorexie, le patient devra consulter aux urgences avec son certificat d'urgence rédigé par son Centre de Référence ou de Compétence (paragraphe 4.3.). Il bénéficiera d'un suivi rapproché ou d'une hospitalisation selon l'avis du médecin métabolicien référent. Pour anticiper une prise en charge optimale à l'arrivée aux urgences, une consultation annuelle dans l'hôpital de proximité est conseillée pour préparer les hospitalisations en urgence (disponibilité des médicaments d'urgence dans la pharmacie...).

Les signes cliniques de décompensations diffèrent d'un patient à l'autre et sont essentiellement neurologiques, digestifs et/ou psychiatriques. (cf tableau 1) Il est important que le patient ou ses parents apprennent à reconnaître ces signes.

L'ammoniémie doit pouvoir être dosée en urgence à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Ceci impacte le choix de l'hôpital de proximité du patient qui doit être en mesure d'assurer ce dosage avec rendu du résultat en moins d'une heure et d'initier le traitement adapté en concertation avec le centre de référence (certificat d'urgence).

Les signes biochimiques de décompensation (cf paragraphe 3.2.) sont une hyperammoniémie > 100 $\mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né, > 50 $\mu\text{mol/L}$ chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte, et/ou une atteinte hépatique avec une cytolyse hépatique (élévation des AST, ALT), et/ou une diminution du TP, et/ou une diminution du facteur V. Des corps cétoniques dans les urines (bande urinaire dite positive) témoignent d'une situation de catabolisme.

Les signes cliniques liés à la décompensation apparaissent si les ammoniémies sont élevées, généralement > 100 $\mu\text{mol/L}$ chez l'adulte et 150 $\mu\text{mol/L}$ chez l'enfant. En effet, une hyperammoniémie n'a pas la même valeur de gravité selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte.

4.1.2. Prise en charge initiale d'une hyperammoniémie aiguë d'étiologie inconnue (cf tableau 5)

Puisque le pronostic vital et neurologique à terme est fortement influencé par la durée, la profondeur du coma et la concentration sanguine maximale d'ammoniac, le traitement ne doit pas être retardé. Par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément. La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Stabiliser le patient : réhydratation en lien avec un réanimateur expert,
- 2) Arrêter l'apport protéique et lipidique (ce dernier jusqu'à la preuve de l'absence d'un déficit de la bêta-oxydation). L'apport protéique ne peut pas être arrêté au-delà de 24 à 48 heures (induction du catabolisme protéique endogène),
- 3) Administrer du glucose polyionique par voie intraveineuse au moyen d'un soluté hyperosmolaire,
- 4) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme,
- 5) Initier le traitement de première intention spécifique et symptomatique (cf. tableau 5),

- 6) Prélever des échantillons (sang sur carton Guthrie, plasma et urines) à des fins diagnostiques (voir ci-dessus).

Gestion générale en soins intensifs/réanimation

L'évaluation de l'état de l'hydratation constitue une étape essentielle de la prise en charge et peut nécessiter une expansion volémique avec du chlorure de sodium isotonique si besoin. La restauration de la volémie ne doit pas engendrer de variations brutales de l'osmolarité plasmatique délétères dans les situations d'agressions cérébrales. En effet, une réhydratation agressive avec des solutions hypotoniques et une alcalinisation peuvent provoquer ou exacerber un œdème cérébral préexistant. La perfusion de bicarbonate n'est pas recommandée pour corriger l'acidose si le pH est > 7,10.

Le degré de gravité est évalué sur des paramètres cliniques (troubles hémodynamiques, coma profond, troubles de conscience, crises convulsives même infracliniques) et biologiques (acidose avec pH ≤ 7,10, hyperammoniémie, hyperlactatémie). Il est donc nécessaire d'évaluer la situation toutes les 3 à 6 heures, avec le suivi de l'acidose, de l'ammoniémie et de l'état neurologique.

Perfusion

Après correction de la déshydratation, la prise en charge initiale comprend l'arrêt des apports protéiques et lipidiques et le début d'une perfusion hyperosmolaire à base d'un soluté glucosé avec électrolytes (perfusion riche en sodium pour éviter l'œdème cérébral). Ces apports doivent être adaptés à l'âge, à l'état de déshydratation et la présence ou non d'un œdème cérébral (cf. tableau 3). En cas d'hypertension intracrânienne, le débit volémique sera limité à 1,5 L/m²/j avec 6 g NaCl/L pour limiter l'œdème cérébral. Dès que le cathéter central sera mis en place, l'apport glucosé sera concentré sous forme de G30%. Les lipides ne seront rajoutés que si un déficit de la bêta-oxydation est formellement infirmé.

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	6 mL/kg/h (10 mg/kg/min)	5 mL/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 mL/kg/h (6 mg/kg/min)	2, 5 mL/kg/h (4 mg/kg/min)	120 mL/h

Les médicaments associés à la perfusion comprennent la L-carnitine parentérale, l'hydroxocobalamine (sera éventuellement efficace en cas d'anomalies du métabolisme de la vitamine B12), la biotine (rarement efficace en cas d'AP), le benzoate de sodium (iv ou per os) et le N-carbamylglutamate (par voie orale). Ces traitements sont administrés dès la suspicion diagnostique, sans attendre la confirmation biochimique.

Médicaments	Posologie	Indications
Benzoate de sodium IV ou po	Dose de charge 250 mg/Kg sur 2h puis 100 à 250 mg/kg/jour en IVC ou en 4x/jour	Si hyperammoniémie > 100 µmol/L
L Carnitine (Levocarnyl) IV ou po	50 à 100 mg/kg/jour en IVC ou en 3 X/jour	Dans tous les cas
Vitamine B12 : hydroxocobalamine ou cyanocobalamine	1 mg/jour en IM	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
Vitamine B8 (Biotine)	10 à 20 mg/jour po	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
N acétylglutamate (Carbaglu) po	Dose de charge de 100 mg/kg puis dose d'entretien 100 mg/kg/jour en 4 prises	Si hyperammoniémie > 100 µmol/L et jusqu'au diagnostic final

Place de l'épuration extracorporelle

Il n'existe pas de critères stricts cliniques et biologiques pour la décision d'épuration extracorporelle parfois nécessaire dans les comas sévères et qui doit être discutée au cas par cas entre médecins réanimateur et expert des MHM. Une hyperammoniémie persistante (>500 µmol/L chez l'enfant et >200 µmol/L chez l'adulte), une acidose métabolique sévère et prolongée (pH<7,10), des déséquilibres électrolytiques sévères et un coma profond sont des critères défavorables et peuvent être des indications à une épuration extracorporelle. La situation doit donc être réévaluée toutes les 3 à 6 heures : c'est le temps estimé nécessaire à la préparation de l'épuration, y compris les accès vasculaires. Etant donné le risque important de développer un œdème cérébral sévère, la décision de la mise en place d'une épuration sera envisagée à des seuils inférieurs d'ammoniémie et en fonction de l'état clinique du patient.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle est l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF). La CVVHDF est une procédure continue avec une excellente clairance de l'ammoniac et elle est généralement bien tolérée chez les nourrissons. L'hémodialyse (HD) est une alternative selon la disponibilité des techniques. L'HD est une technique occasionnelle qui permet l'extraction de l'ammoniac la plus élevée mais son utilisation chez les nourrissons peut entraîner de graves complications techniques et hémodynamiques. La dialyse péritonéale n'est pas recommandée du fait de son action trop lente.

Une fois ces premières mesures réalisées, le patient doit être adressé dans un centre spécialisé pour la poursuite de la prise en charge.

Si la situation clinique et biologique est manifestement trop dégradée, avec des évidences de souffrance cérébrale majeure et irréversible, une décision de limitation de soins pourrait être proposée et impliquera de ne plus réaliser de techniques invasives supplémentaires, dont l'épuration extra-rénale.

4.1.3. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë des patients UCD connus

Le traitement vise à bloquer le catabolisme protéique chez ces patients, et à normaliser la concentration de l'ammoniac et donc à rétablir l'équilibre azoté (entrées = sorties) en cas de décompensation métabolique.

Equilibre azoté : les entrées sont constituées par les apports alimentaires et médicamenteux en azote. Les sorties sont constituées de la synthèse protéique endogène (anabolisme, la croissance pendant l'enfance et l'adolescence) et de l'excrétion résiduelle d'urée, des pertes

extrarénales d'azote (faibles), et, en cas de traitement, de l'excrétion d'azote grâce aux épurateurs médicamenteux. Pour obtenir cet équilibre, il faudra donc :

- diminuer les sources d'azote exogène (alimentaire) et endogène,
- rétablir une excrétion de l'azote excédentaire grâce à des chélateurs d'azote médicamenteux permettant une excrétion (hors urée) d'azote,
- maintenir une disponibilité en arginine suffisante (en apportant de l'arginine ou de la citrulline en fonction du déficit enzymatique) pour assurer les besoins de la synthèse protidique,
- instituer et maintenir un apport calorique suffisant pour bloquer le catabolisme protidique.

Le traitement est donc à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux (épurateurs de l'ammoniac et arginine et/ou citrulline). Un régime « de semi-urgence » ou « d'urgence », c'est à dire respectivement contrôlé en protéines ou aprotidique, connu du patient et/ou des parents, est mis en place dès l'apparition d'une situation à risque. Les épurateurs de l'ammoniac et l'arginine et/ou citrulline que le patient reçoit tous les jours sont poursuivis par voie orale. Les doses d'épurateurs peuvent être doublées. Les mélanges d'acides aminés, si le patient en reçoit, doivent être arrêtés pendant les premières 24-48 heures.

A l'arrivée dans un hôpital de proximité, les parents et/ou patients devront présenter leur certificat d'urgence (en annexe) à l'équipe médicale des urgences. Les différentes conduites à tenir initiales (apports glucido-lipidiques, épurateurs de l'ammoniac) y sont indiquées pour éviter tout retard à la prise en charge et guider les médecins.

Un bilan est prescrit : ammoniémie, ionogramme sanguin, TP, facteur V, AST, ALT, NFS plaquettes, bicarbonates, pH sanguin et est à compléter en fonction de l'état clinique

Le traitement doit être débuté en parallèle des prélèvements sans attendre les résultats du bilan !!

Transfert en réanimation en cas de signes de gravité : présence d'un coma ou aggravation de l'état clinique neurologique ou persistance des signes neurologiques 3 h après le début de la prise en charge et/ou hyperammoniémie sévère (Nouveau-né >250-300 μ M - Enfant et Adulte >150 μ M), et/ou signes d'insuffisance hépatique sévère : TP<50%, facteur V<30%.

En phase aiguë, il faut bien entendu mettre rapidement en route tout traitement symptomatique adapté (notamment traitement de l'infection, réhydratation), et, si l'ammoniémie est très élevée, il faut considérer l'épuration de l'ammoniac par épuration extracorporelle. En urgence, la complication majeure qu'il faut craindre en présence d'une hyperammoniémie est l'œdème cérébral.

Enfin, la prise en charge des hyperammoniémies aiguës est un exemple type de la médecine personnalisée et les patients doivent donc être traités au cas par cas, les mesures proposées étant en fonction du degré d'hyperammoniémie et la symptomatologie. Ce qui suit sont des généralités qui doivent être appliquées en concertation avec le médecin métabolicien référent.

4.1.3.1. Médicaments et posologies dans les décompensations aiguës

4.1.3.1.1. Médicament

Le traitement repose sur l'association de médicaments épurateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium, phénylbutyrate de glycérol) et d'acides aminés participant au cycle de l'urée (citrulline et/ou arginine en fonction du déficit enzymatique).

Epurateurs de l'ammoniac :

Ils éliminent l'azote excédentaire en court-circuitant le cycle de l'urée, par l'utilisation de voies métaboliques latentes (systèmes d'acylation et d'acétylation). L'apport de benzoate permet une épuration azotée par l'excrétion urinaire d'acide hippurique après acylation de la glycine. L'apport de phénylbutyrate permet, après acylation de la glutamine, une excrétion azotée sous forme de phénylacétylglutamine. L'utilisation de benzoate permet l'épuration d'un atome d'azote (provenant de la glycine) par molécule d'hippurate excrétée alors que l'utilisation de phénylbutyrate permet l'épuration de deux atomes d'azote (provenant de la glutamine) par molécule de phénylacétylglutamine excrétée ce qui, en théorie, en fait un composé deux fois plus efficace. Le benzoate de sodium ne peut être utilisé à de trop fortes doses en raison d'effets secondaires (convulsions, encombrement bronchique).

- 1 g de benzoate de sodium épure une concentration d'azote équivalente à 0,6 g de protéine (= 3,6 mmol d'urée = 7,2 mmol d'azote).
- 1 g de phénylbutyrate épure une quantité d'azote équivalente à 1 g de protéine (=12 mmol azote).

Les molécules disponibles sont les suivantes :

- Le Benzoate de sodium iv ou po : 1 ml = 100 mg ; en officine de ville, le pharmacien prépare les gélules en fonction de la posologie.
- Le Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps® ou Phéburane®) ou le Phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®) po en plusieurs prises, en pharmacie hospitalière.

On associe parfois les 2 médicaments en cas d'équilibration difficile.

L'Ammonul® peut être aussi utilisée, seulement en phase aigüe (en réanimation, sur KTC). Il est obtenu sous ATU. Il s'agit de l'association équimolaire de phénylacétate de sodium et benzoate de sodium, sous forme injectable, pouvant remplacer le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium prescrits séparément.

Arginine et/ou citrulline

Le chlorhydrate d'arginine est donné à visée substitutive dans tous les déficits du cycle de l'urée sauf le déficit en arginase. Il permet de relancer la synthèse protéique en compensant le déficit en arginine associé au blocage du cycle de l'urée. L'arginine, via la production de citrulline, ou la citrulline elle-même dans certains cas, permettent de relancer le fonctionnement du cycle de l'urée, et ainsi d'épurer de l'azote. L'arginine étant un précurseur de NO, il peut être vasodilatateur et responsable d'hypotension à de trop fortes doses.

Le carbamylglutamate (Carbaglu®)

Est efficace seulement en cas de déficit en NAGS, qui en est donc la seule indication. Le carbamylglutamate va stimuler la CPS1 et normaliser le fonctionnement du cycle de l'urée.

Il y a quelques rares formes de déficits en CPS1 qui sont également sensibles au carbamylglutamate, un régime hypoprotidique sera alors le plus souvent toujours nécessaire.

4.1.3.1.2. Posologies

Tableau 5 | Recommandations par consensus concernant les posologies à suivre dans l’hyperammoniémie aiguë et les décompensations aiguës des UCD

Trouble	Benzoate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	PBA de sodium/Phénylacétate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	Chlorhydrate de L-arginine ^a (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %) L-Citrulline*	N-carbamylglutamate (uniquement par voie orale/entérale)
Patient à maladie non diagnostiquée ^b	250 mg/kg en bolus/90-120 min (max 6 g/2h), puis en entretien : 250-500 mg/kg/j (si poids > 20 kg : 5,5 g/m ² /j) (max 12 g/24 h)	250 mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250-500 mg/kg/j (max 12 g/24h)	L-arginine : 250 (-400) mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250 mg/kg/j (max 12 g/24h)	Dose de charge de 100 mg/kg puis dose d’entretien 100-250 mg/kg/jour en 4 prises
NAGSD	Idem	Idem	Idem	Idem
CPS1D & OTCD	Idem	Idem	Idem	-
ASSD	Idem	Idem	Idem	-
ASLD ^d	Idem	Idem	Idem	-
ARG1D ^e	Idem	Idem	Non indiqué	-
Syndrome triple H	Idem	Idem	-	-

***La L-citrulline peut être utilisée à la place de la L-Arginine, sauf en cas de la citrullinémie de type 1 ou ASLD.** La L-citrulline n’est pas indiquée chez le patient dont le déficit n’est pas identifié.

Dans les formes sévères de décompensation aiguë, le benzoate de sodium et le PBA/phénylacétate de sodium doivent **tous deux** être administrés parallèlement en « dernier recours ». Dans les formes moins sévères, une approche progressive est préférée avec l’administration initiale de benzoate de sodium, puis, en cas de persistance ou d’aggravation de l’hyperammoniémie, l’ajout éventuel du PBA/phénylacétate de sodium. Les doses présentées peuvent être utilisées en début de traitement, mais doivent faire l’objet d’une adaptation en fonction des taux plasmatiques de l’ammoniac et des acides aminés. La dose journalière maximale de benzoate de sodium, de PBA de sodium et de L-arginine ne doit pas dépasser 12 g pour chaque médicament.

Aide pour l'utilisation de ces médicaments :

- BENZOATE DE SODIUM IV : ampoule 1 g = 10 mL, à diluer volume à volume dans du G10%. Se passe sur une 2^{ème} VVP. Attention contient 7 mol/L de sodium par gramme de benzoate !
- ARGININE IV (si per os impossible) : Arginine chlorhydrate poche 400 mL à 6.25% = 25 g d'arginine. Il existe également une concentration à 21%, 1 ampoule à 20 mL (bien vérifier donc ce que la pharmacie aura distribué). A administrer en Y de la perfusion, vitesse max 1 g/kg/h. Attention au risque de nécrose et d'alcalose hyperchlorémique.
- AMMONUL® : Uniquement en réa sur voie centrale. Utiliser un filtre 0,22 µm. Disponible en urgence sur ATU. Flacon 50 mL = 5 g de benzoate et 5 g de phenylacétate. Dilution volume à volume dans du G10%.

Il faut faire attention au surdosage en épurateur au cas où l'épuration extracorporelle n'est pas prévue, ainsi qu'à la surcharge en sodium, car la perfusion et les épurateurs (benzoate et phénylbutyrate de sodium) en contiennent une concentration importante (risque d'œdème cérébral majorée par la surcharge sodée).

4.1.3.2. Perfusion/NEDC

La prise en charge en urgence à l'hôpital consiste à assurer un apport énergétique suffisant pour relancer l'anabolisme (120% des RNP). Cet apport énergétique se fait : soit par la mise en place d'un régime d'urgence glucido-lipidique en NEDC 24h/24, qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement, en particulier chez le nourrisson difficile à perfuser, soit par une perfusion polyionique glucido-lipidique, notamment en cas d'intolérance digestive (diarrhée ou vomissement), ou chez l'adulte qui préférera une perfusion intraveineuse à une sonde nasogastrique. En cas d'apparition d'une intolérance digestive à l'hôpital, la NEDC doit être diminuée et l'apport énergétique doit être complété par voie intraveineuse.

La perfusion est composée de sérum glucosé (G10%) avec des électrolytes dont NaCl 6 g/L, KCl 2-3 g/L avec perfusion en Y de lipides 20% (ex. Médialipides, Intralipides), sur une voie périphérique. Les débits sont fonction de l'âge :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans/adulte	DEBIT MAX
Polyionique	6 mL/kg/h	5 mL/kg/h	3,5 mL/kg/h	2, 5 mL/kg/h	<u>120 mL/h</u>
G10%	(10 mg/kg/min)	(8 mg/kg/min)	(6 mg/kg/min)	(4 mg/kg/min)	
Lipidique 20%	0,4 mL/kg/h (2 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	<u>20 mL/h</u>

Si le patient est impossible à perfuser et qu'il n'est pas en possession d'un régime d'urgence par NEDC, une sonde nasogastrique sera utilisée avec les mêmes débits de polyionique G10% et de lipides.

Si des signes neurologiques sont présents, pour lutter contre l'œdème cérébral, la perfusion sera limitée à 1,5 L/m²/j. La pose d'un cathéter sera envisagée pour concentrer les apports glucosés. L'évaluation de l'efficacité de la perfusion cérébrale sera effectuée par un échodoppler intra-crânien. L'utilisation du mannitol et ou de sérum salé hypertonique sera discutée avec le réanimateur. La surveillance inclura des bilans entrée sortie/3h, et ionogramme 4h après la mise en place de la perfusion.

4.1.3.3. Epuration extracorporelle

La décision de la mise en œuvre de la détoxification nécessite une RCP rapide (équipes métabolique, biochimique, néphrologique, chirurgicale, réanimation néonatale/pédiatrique/adulte, nutritionnelle, psychologique...) ainsi que de suite, une évaluation clinique, paraclinique et technique continue.

L'indication de l'épuration extra-rénale (EER) doit être proposée en l'absence d'amélioration du traitement médical bien conduit devant une ammoniémie supérieure à 500 µmol/L chez un nouveau-né, 300 µmol/L chez un nourrisson et 150 µmol/L chez un grand enfant et adulte, et systématiquement si l'intoxication a été prolongée, en raison du risque d'hypertension intracrânienne et du risque d'engagement brutal. Elle sera ainsi facilement proposée chez le grand enfant et l'adulte en raison du faible risque d'iatrogénicité et du grand risque d'œdème cérébral conduisant au décès par engagement cérébral.

Elle doit être réalisée après correction d'une éventuelle hypovolémie, compte tenu de la difficulté de la pose des cathéters centraux et du risque de bas débit sanguin lors de la mise en place de l'épuration.

Les techniques d'épuration extra-rénale chez le nouveau-né sont l'hémofiltration (HF) ou l'hémodiafiltration veino-veineuse (HDF).

- L'hémo(dia)filtration veino-veineuse constitue une technique de référence du fait de la rapidité et du rendement élevé de l'épuration. La clairance de l'ammoniac est de 8 à 21 mL/min/m². Cette technique nécessite une équipe entraînée, un matériel sophistiqué adapté à l'âge du patient et une capacité d'installation rapide et efficace.
- L'exanguino-transfusion (EST) et la dialyse péritonéale (DP) ne doivent plus être proposées chez le nouveau-né : l'EST n'est pas une technique d'épuration efficace et la DP a une efficacité limitée et est source de difficultés d'alimentation par iléus intestinal. Même si la DP présente certains avantages (plateau technique minimal, rapidité de l'installation et respect du capital vasculaire de l'enfant) le rendement d'épuration est beaucoup plus faible que celui de l'HF ou de l'HDF et permet une clairance de 6 à 12 mL/min/m² pour l'ammoniac

Chez le grand enfant et l'adulte, l'hémodialyse est recommandée, éventuellement avant le transfert vers un centre spécialisé.

La décision d'arrêt de l'hémodialyse dépendra des ammoniémies, idéalement une fois l'obtention de taux stables, et se fera avec prudence du fait d'un risque de rebond dans les suites immédiates de l'arrêt de l'épuration (re-augmentation de l'ammoniac).

4.1.3.4. Régime alimentaire dans les prises en charge des décompensations aiguës

L'objectif est de normaliser l'ammoniémie en :

- Diminuant ou en supprimant les apports protidiques,
- Instituant ou maintenant un apport énergétique approprié pour freiner le catabolisme protidique endogène.

Selon la situation, deux régimes sont possibles :

Le régime d'urgence (cf : annexe 1) prescrit en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale de toutes les protéines. L'apport énergétique habituel doit y être majoré selon l'importance du catabolisme. Il comportera 60 % des calories sous forme de polymère de glucose et 40 % sous forme de lipides pour l'enfant et l'adulte, 55 % de glucides et 45 % de lipides pour le nourrisson.

Le régime d'urgence est administré per os ou en NEDC.

Son utilisation doit se faire sur une courte durée (idéalement 48h maximum).

En cas d'intolérance digestive ou de refus de la nutrition entérale par le patient, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les électrolytes, les minéraux et vitamines) remplacera la nutrition entérale.

Le régime de semi-urgence peut être utilisé en prévention d'une décompensation aiguë (dans les situations à risque) ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport protéique. L'apport en protéines est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière individuelle, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée.

Dans ces deux régimes, l'apport énergétique est majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 à 130 % des RNP.

Ces régimes d'urgence et de semi-urgence doivent être régulièrement réactualisés par un(e) diététicien(ne) et un médecin spécialisé ; régimes auxquels les parents et les patients doivent être formés lors des séances d'ETP.

Quelques points de rappel particuliers auxquels il faut porter attention !! :

L'arrêt de l'apport protéique ne doit pas se prolonger plus que 48 heures sans l'avis d'un médecin métabolicien (risque majeur d'induction d'un catabolisme protéique endogène avec charge en azote supplémentaire si les apports protéiques sont arrêtés trop longtemps)
L'exsanguino-transfusion est déconseillée car elle provoque un catabolisme
Une surveillance de la perfusion d'une solution glucosée polyionique est recommandée car l'hyperglycémie induite peut être extrêmement dangereuse (hyperosmolarité)
Les solutions hypotoniques sont formellement contre-indiquées
Les apports de sodium et potassium se font sous guide du bilan électrolytique
Une surveillance des apports en sodium en cas d'utilisation de benzoate de sodium et/ou de phénylbutyrate de sodium est également recommandée
L'administration de L-Arginine est proscrite dans l'ARG1D pour des raisons évidentes
L'administration répétée de doses de charge de benzoate de sodium est déconseillée
Une surveillance des concentrations de phosphate et une éventuelle supplémentation précoce est nécessaire en particulier en cas d'épuration extracorporelle

4.1.3.5. Surveillance et évolution en phase post aiguë

La surveillance clinique est pluriquotidienne (état de conscience) tandis que l'ammoniémie est contrôlée régulièrement :

- L'ammoniémie est systématiquement contrôlée immédiatement après la dose de charge. Puis :
- Si ammoniémie < 100 µmol/L, contrôler à H6 ou H12 selon le contexte (si vomissements, fièvre).
- Si ammoniémie > 100 µmol/l : contrôler le bilan à H3/H4 ammoniémie/TP, dextro, ionogramme, glycémie.
- Lorsque l'ammoniémie est normalisée et que l'alimentation *per os* est reprise : l'ammoniémie est contrôlée après les repas lors de la réalimentation.

En cas de réaggravation clinique et/ou de l'hyperammoniémie, l'épuration extracorporelle doit se discuter après avis multidisciplinaire des experts en fonction du tableau clinique.

Si l'ammoniémie est de façon prolongée trop élevée (selon les seuils en fonction de l'âge du patient), le pronostic est sombre et la décision de poursuivre la réanimation doit faire l'objet d'une décision collégiale. Il faut également intégrer d'autres facteurs (surtout cliniques) de mauvais pronostic surajoutés (crise convulsive prolongée, signes d'hypertension intracrânienne, arrêt cardiaque, hypovolémie avec bas débit, ...) ; actuellement il n'existe pas de consensus quant aux critères de poursuite ou de limitation des soins de réanimation.

En cas d'amélioration, les protéines naturelles doivent être réintroduites le plus rapidement possible, dès l'amélioration de l'ammoniémie et de l'état clinique du patient, ou après idéalement 48 h de régime d'urgence (en concertation avec le médecin métabolicien référent). Les protéines peuvent être réintroduites progressivement sous forme d'un régime de semi-urgence ou en totalité par le régime de croisière en fonction de la sévérité de la décompensation et de la tolérance digestive. Les médicaments chélateurs de l'ammoniac, les mélanges des acides aminés et l'arginine et/ou citrulline sont repris par voie orale.

4.2. Prise en charge à long terme des UCDs

4.2.1. Alimentation

4.2.1.1. Objectifs

Le but est de s'assurer d'un apport nutritionnel suffisant pour garantir une croissance staturopondérale correcte chez les enfants et les besoins d'entretien chez les adultes tout en prévenant les décompensations hyperammoniémiques.

Les objectifs du traitement diététique sont similaires pour tous les patients atteints de déficit en cycle de l'urée. Ils associent :

- Une limitation des apports en protéines, afin de garder ou maintenir les ammoniémies dans les limites fixées (cf suivi biologique 3.4). Si nécessaire, les besoins protidiques seront complétés par un mélange d'acides aminés essentiels.
- Un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au poids, l'activité physique/sportive et à la situation clinique du patient, pour éviter les situations de catabolisme et favoriser un anabolisme permanent.
- Une supplémentation en vitamines, minéraux et oligoéléments, car les régimes hypoprotidiques peuvent engendrer des carences qu'il faudra identifier et corriger afin d'assurer la couverture des besoins en VMO (vitamines, minéraux et oligo-éléments).

4.2.1.2. Régime hypoprotidique : le régime de croisière

(cf : annexe 1)

Il apporte le maximum de protéines totales tolérées par le patient (médecine personnalisée). L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées et l'apport protidique quotidien fait partie intégrante de la prescription médicale. Il doit toujours être accompagné d'un apport énergétique suffisant et doit être réévalué régulièrement.

Cet apport en protéines dépend du blocage enzymatique, de la gravité de la maladie et variera en fonction de l'âge, de la croissance, et de la stabilité métabolique.

Il varie de très restreint dans les formes néo-natales sévères à quasi normo-protidique dans certaines formes tardives ou modérées.

Idéalement, l'objectif est de se rapprocher des références nutritionnelles conseillées pour la population (RNP), mais cela s'avère impossible pour la majorité des patients présentant une forme sévère pour lesquels la tolérance protidique est excessivement faible et chez lesquels il est parfois difficile d'atteindre les apports de sécurité en protéines.

On distinguera la quantité de protéines dites naturelles (apportées par les aliments couramment consommés) et les protéines de substitution (ou équivalent protidique) apportées par les mélanges d'acides aminés essentiels.

Les protéines naturelles

Il est conseillé de mettre 50% de cet apport sous forme de protéines d'origine animale, de meilleure qualité nutritionnelle (laits et dérivés laitiers permis...), et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales (pomme de terre, riz, légumes et fruits).

Cet apport protidique, aussi restreint soit-il, doit être réparti tout le long de la journée, pour éviter des pics d'ammoniémie et favoriser son utilisation dans des conditions physiologiques optimales.

Les mélanges d'acides aminés

En complément de l'apport en protéines naturelles et si les besoins minimums de sécurité ne sont pas atteints, un mélange d'acides aminés essentiels peut être utilisé. L'utilisation et la posologie de ces mélanges fait partie intégrante de la prescription médicale, et doivent être adaptées au cas par cas en fonction du patient et de son profil nutritionnel.

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie entre les produits et en fonction de l'indication d'âge ; ils peuvent aider à couvrir les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments mais ne pourront pas couvrir ces besoins en totalité. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en deux ou trois prises au moment des repas.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

Les aliments hypoprotidiques

Ce sont des aliments spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification alimentaire des patients. Visuellement, ils ressemblent à des produits courant de grande consommation, mais sont dépourvus de protéines. Il existe ainsi des substituts de boissons lactées, de pain, de farines, des substituts d'œufs en poudre, de

pâtes, de riz, de semoule, de biscuits salés et sucrés, etc. Le caractère hypoprotidique est règlementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides, et sont indispensables par cela même à couvrir les apports caloriques des patients. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription doit être réalisée par des équipes spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition et conseilleront sur leur utilisation.

Produits énergétiques

Ils sont utilisés pour l'enrichissement calorique des biberons, des préparations consommées per os et pour la préparation des mélanges nutritifs pour la nutrition entérale.

Il existe des produits énergétiques :

- Glucido-lipidiques (par exemple Energivit®, Duocal®, PFD1®...) avec ou sans ajout de VMO),
- Glucidique (par exemple la maltodextridine),
- Lipidique (huiles...).

Vitamines, minéraux et oligoéléments.

Des formules de compléments en vitamines, minéraux et oligoéléments, spécifiquement adaptées au traitement des MHM traitées par des régimes existents (exemples : Séravit pédiatrique®, FruitiVits®, PhlexyVits®). Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un mélange d'acides aminés et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

Les mélanges d'acides aminés essentiels, les compléments vitaminiques et les aliments hypoprotidiques s'obtiennent sur prescription médicale (ordonnances spécifiques cf. ANNEXE 2). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'ALD 17.

Ils sont rétrocédés via l'AGEPS (pharmacie hospitalière des hôpitaux de Paris) ou bien par la pharmacie hospitalière proche du domicile du patient.

4.2.1.3. Aspects pratiques du contrôle du régime hypoprotidique

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététicien(ne)s spécialisés), et idéalement formée à l'éducation thérapeutique (ETP). La formation du patient et de sa famille débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Pour les patients dont la tolérance est très restreinte, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. ANNEXE 3). Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels seront les suivantes :

- Les aliments interdits : de par leur teneur en protéines, Il s'agit par exemple des viandes, poissons, œufs, légumineuses et oléagineux, fromage à pâte dure et molle, certains féculents et produits céréaliers...
 - Les aliments à contrôler : ces aliments apportent la quantité tolérée de protéines indispensables pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes, pommes de terre, riz et laits. Ils devront être pesés. On peut utiliser des systèmes de parts en gramme de protéines pour faciliter le calcul des menus, en prenant comme référence le consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM 2009.
Ces aliments pourront être complétés, en fonction de l'âge, par des produits laitiers portionnables < à 3 à 4 g de protéines/portion (fromages à tartiner, yaourts...).
- Selon les équipes et l'âge du patient, on peut être amené à utiliser des poids moyens pour les fruits et les légumes.
- Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.
- Les aliments sans contrôle : du fait de l'absence ou du faible apport de protéines, inférieur ou égal à 0,5 g de protéine/100g de produit. Par exemples les matières grasses, les produits uniquement sucrés (sucre, sirop, sodas etc.), certains produits vegan autorisés et les aliments hypoprotidiques.

La constitution du régime se fait donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée pour apporter la quantité de protéines prescrite qui pourra éventuellement être complétée par un mélange d'acides aminés.

Les apports énergétiques sont obligatoirement ensuite complétés par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques. Toutefois, la consommation de ces derniers ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition. La couverture des RNP en VMO doit être contrôlée.

Pour les patients ayant une tolérance supérieure à 20 g de protéines, il pourrait s'envisager d'introduire des produits de biscuiteries individuels normaux intégrés dans leur ration protidique.

Pour les patients ayant une forme tardive ou modérée, et bénéficiant ainsi d'une tolérance protidique encore plus élevée, on pourra être plus souple sur les quantités de légumes, pomme de terre et riz, et les produits laitiers et y ajouter des aliments à base de céréales (biscuits, pain, pâtes et dérivés) dont l'apport protidique sera calculé.

Enfin pour les patients dont la tolérance protidique est quasi normale, seuls les aliments les plus riches en protéines (viande, poisson, œufs...) seront limités et des consignes seront données afin d'étaler les apports en protéines sur la journée.

4.2.1.4. Recours à une nutrition entérale (sonde nasogastrique (SNG), gastrostomie)

Une nutrition entérale peut être mise en place en cas d'apports spontanés per os impossibles ou insuffisants (trouble de l'oralité ...) et ce, en l'absence de vomissements. Elle peut être exclusive, ou en complément de l'alimentation per os, afin d'atteindre les objectifs nutritionnels propres au patient. Selon les cas, la nutrition pourra être administrée la nuit ou fractionnée sous forme de bolus la journée, ou répartie entre le jour et la nuit.

Une nutrition entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal (macro, micronutriments et hydratation),
- Aider à administrer les médicaments,
- Administrer le régime d'urgence si besoin au domicile ou en hospitalisation,
- Prendre en charge à domicile le traitement des maladies intercurrentes et de diminuer le nombre d'hospitalisations.

La composition de l'alimentation entérale, son volume et son débit seront adaptés aux besoins du patient et à sa tolérance digestive.

Une éducation thérapeutique initiale puis continue du patient et de son entourage, pour préparer et administrer l'alimentation par sonde et savoir gérer la pompe, est nécessaire pour sécuriser le traitement.

Un prestataire de santé à domicile ou une HAD peut accompagner la mise en place et le suivi de la nutrition entérale à domicile.

4.2.2. Pharmacothérapie au long cours

4.2.2.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge au long cours sont i) de maintenir un équilibre métabolique correct afin d'éviter des décompensations aiguës et des complications chroniques et ii) d'assurer une croissance staturo-pondérale normale.

Les médicaments d'urgence utilisés en cas d'hyperammonémie, sont également utilisés dans le traitement au long cours, mais sous des formulations *per os*. Compte tenu de la multiplicité des préparations orales disponibles, la prescription ne doit présenter aucune ambiguïté (tableau 6).

Les patients doivent recevoir tous les vaccins obligatoires selon les recommandations du calendrier vaccinal, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Ils doivent aussi être vaccinés contre la grippe et le vaccin contre le rotavirus est recommandé dans la population pédiatrique (la vaccination anti-varicelle peut se discuter).

Tableau 6 | Posologie des médicaments per os dans le traitement au long cours des UCDs

Trouble	Benzoate de sodium	PBA de sodium	L-arginine ^b (chlorhydrate ou base libre)	L-citrulline	Acide carglumique
NAGSD	-	-	-	-	10-100 mg/kg/j
CPS1D	≤ 250 mg/kg/j ^a maximum : 12 g/j	< 20 kg : ≤ 250 mg/kg/j ^a > 20 kg : ≤ 5 g/m ² /j maximum : 12 g/j	< 20 kg : 100-200 mg/kg/j > 20 kg : 2,5-6 g/m ² /j maximum : 10 g/j	100- 200 mg/kg /j	-
OTCD	Idem	Idem	Idem	Idem	-
ASSD	Idem	Idem	Idem	Non indiqué	-
ASLD	Idem	Idem	Idem	Non indiqué	-
ARG1D	Idem	Idem	Non indiqué		-
Syndrome triple H	Idem	Idem	Idem	Idem	-

^a Selon certains experts, des doses plus élevées sont nécessaires chez certains patients. Concernant le PBA, les posologies autorisées par la FDA et l'EMA sont de 450-600 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg et de 9,9-13 g/m²/jour chez l'enfant de plus de 20 kg.

^b L'utilisation de citrulline peut être préférable

Pour tous les médicaments, la dose journalière totale doit être divisée en 3 à 4 prises quotidiennes égales, à prendre lors des repas avec des intervalles aussi longs que possible tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques d'arginine (concentrations ciblées à jeun : 70–120 µmol/L) doivent être surveillées en vue de l'adaptation de la dose et en cas d'utilisation de doses fortes ou répétées.

4.2.2.2. Les chélateurs

Les doses du benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium (Ammonaps[®], Phéburane[®]) et de phénylbutyrate de glycérol (Ravicti[®]) sont propres à chaque patient et doivent figurer sur leur protocole d'urgence personnalisé. Bien que le phénylbutyrate présente, en théorie, une capacité d'épuration de l'azote deux fois supérieure à celle du benzoate, la supériorité *in vivo* du PBA fait l'objet de débats.

Une formule PBA sous forme de granules masquant le goût du produit, a récemment été développé (Phéburane[®]).

Encore plus récemment, a été introduit une nouvelle forme estérifiée de PBA, le glycérol phénylbutyrate (Ravicti®) qui présente le grand avantage d'être liquide, très concentré, sans goût, sans odeur et exempt de sodium. Les derniers essais montrent des caractéristiques pharmacocinétiques plus intéressantes que les autres formulations de PBA.

Il n'existe pas de consensus international sur le choix préférentiel d'utilisation d'un épurateur plutôt qu'un autre. Ainsi, aux Etats-Unis les patients reçoivent uniquement le phénylbutyrate de sodium (par indisponibilité du benzoate de sodium) contrairement à l'Europe où la plupart des centres utilisent le benzoate de sodium en première ligne du fait d'un recul plus important de son utilisation et d'un coût moindre. En France et en Europe, le benzoate de sodium est disponible sous la forme d'une préparation magistrale par voie orale. Un système de pharmacovigilance n'existe que pour la préparation hospitalière intraveineuse de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP.

Il est rapporté, avec le phénylbutyrate de sodium, une aménorrhée ou des dysfonctionnements menstruels chez environ 25% des femmes ; les autres effets secondaires moins fréquents sont la baisse d'appétit, le changement de goût ou une odeur corporelle désagréable. Il peut également engendrer une déplétion des acides aminés ramifiés qui pourrait favoriser un catabolisme protidique endogène et la dénutrition.

Les deux molécules peuvent engendrer une déplétion de l'acétyl-CoA avec dysfonctionnement mitochondrial secondaire et production réduite du N-acétylglutamate. Les deux molécules peuvent également entraîner une mucite ou une gastrite et, à forte dose, provoquer une hypokaliémie ou une acidose métabolique.

En cas de grossesse, devant le peu de recul de l'utilisation du PBA, la préférence est donnée au benzoate de sodium bien qu'il ne soit pas exempt de risque. Il y a des données de toxicité chez l'animal pour le benzoate de sodium, résumées à l'époque (2000) par l'OMS. L'une des premières études (Minor and Becker, 1971) relatives aux effets toxiques pour la reproduction a montré qu'à la dose de 1000 mg/kg, ont été observés des effets fœtotoxiques et tératogènes. Cependant, les doses utilisées en France n'excèdent pas le 12g par jour chez l'adulte (cf tableau 6), donc largement en dessous de cette dose toxique.

4.2.2.3. Stimulation

La L-arginine est l'activateur allostérique du premier enzyme du cycle de l'urée, la NAGS.

Le N-Carbamyl-L-Glutamate (acide carginique ou carbamylglutamate ; Carbaglu®/Ucedane®) est un analogue de la N-acétylglutamate (NAG) résistant au déacylase et peut ainsi remplacer ce dernier dans l'activation de la CPS1 lui donnant un statut spécifique et substitutif dans le cas d'un NAGSD.

A noter que le Carbaglu® est également indiquée comme traitement d'urgence dans les hyperammoniémies d'étiologie indéterminée et les hyperammoniémies des acidémies organiques.

4.2.2.4. Supplémentation

Dans les déficits du cycle de l'urée (à l'exception de l'ARG1D), la L-arginine devient un acide aminé essentiel par la diminution de sa synthèse et doit par conséquent être supplémenté,

soit directement, soit indirectement via son précurseur la L-citrulline. De plus, elle permet la production d'acide argininosuccinique et de L-Citrulline, acides aminés riches en azote qui pourront être éliminés dans les urines. La supplémentation en L-arginine permet ainsi de diminuer la fréquence des épisodes hyperammonémiques.

La cible de l'argininémie plasmatique à jeun se situe dans l'intervalle de 70 à 120 $\mu\text{mol/L}$.

Dans les NAGSD, CPSID, OTCD et le syndrome HHH la L-Citrulline peut être donnée au lieu de la L-arginine. Les études manquent pour évaluer une éventuelle différence d'efficacité entre les deux.

La L-carnitine doit être monitorée et supplémentée en cas de carence secondaire liée au régime alimentaire hypoprotidique et/ou à sa conjugaison aux chélateurs.

4.3. Fiche d'urgence

Annexe 5

4.4. La transplantation hépatique

4.4.1. Généralités

La transplantation hépatique est réalisée depuis plus de 20 ans chez des patients atteints de maladies métaboliques sans anomalie structurelle du foie, tels les déficits du cycle de l'urée. Elle vise à corriger le défaut phénotypique avant l'apparition de complications systémiques. La transplantation hépatique est discutée lorsque le traitement médical conventionnel maximal ne prévient pas des décompensations métaboliques fréquentes ou difficiles à stabiliser (par exemple par mauvaise/faible tolérance protidique). Elle devrait être réalisée avant l'apparition de lésions neurologiques graves, et dans des conditions métaboliques et nutritionnelles stables. Elle est discutée de façon individuelle, en tenant compte de l'amélioration attendue de la qualité de vie, et de la morbi-mortalité liée à l'intervention

Dans le registre européen (European Liver Transplant Registry ELTR, 2019), 9 % des greffes des enfants de moins de 2 ans, et 23 % chez les 2 à 18 ans sont réalisées en raison d'une maladie métabolique héréditaire. Dans le registre américain (Liver Transplant 2019), 17 % des transplantations chez l'enfant sont réalisées pour maladie métabolique, et parmi celles sans anomalie structurelle du foie, 46 % sont pour un déficit du cycle de l'urée. La place de cette indication augmente puisque 6% des enfants transplantés entre 1987 et 1996, et 21 % depuis 2007 l'ont été pour déficit du cycle de l'urée.

Les techniques opératoires se sont beaucoup améliorées dans la dernière décennie : le registre américain rapporte 84 % de survie à 20 ans, des enfants greffés pour maladie métabolique sans anomalie structurelle du foie (71 % pour les hépatopathies chroniques), 95 % à 5 ans depuis 2007. Chez l'adulte, les résultats sont moins spectaculaires, mais semblables à ceux des greffes pour d'autres indications (82 % de survie à 5 ans dans la période la plus récente).

La transplantation a été réalisée dans tous les déficits du cycle de l'urée sauf le déficit en NAGS, mais principalement le déficit en OTC. Le phénotype métabolique est complètement corrigé, et il n'y a plus d'accidents d'hyperammoniémie. Le régime n'est plus limité en protéine.

4.4.2. Particularités techniques

La période pré-opératoire est délicate étant donné le risque d'hyperammoniémie due au catabolisme du jeûne préopératoire et du stress post-opératoire. Dès le début du jeûne, il faut assurer un apport intraveineux continu et élevé de glucose, auquel on peut ajouter des lipides pour augmenter l'apport calorique (Cf. tableau xxx). Le benzoate de sodium IV sera maintenu tout au long de l'acte chirurgical, et ce jusqu'à ce que le greffon aient montré des signes de fonctionnement, avec des ammoniémies maintenues normales.

Après la transplantation, lorsque le greffon est fonctionnel, le patient est guéri de sa pathologie. Les médicaments sont arrêtés et le régime normalisé.

Il est fréquent que les patients atteints de déficit en OTC ou CPS gardent un déficit en citrulline, car la synthèse extra-hépatique (intestinale) reste déficiente. L'intérêt d'une supplémentation en L-citrulline dans ces situations n'est pas établi. Chez les patients atteints de déficit en ASS ou ASL, si la synthèse *de novo* (rénale) de l'arginine reste insuffisante, une supplémentation pourrait être envisagée.

4.4.3. Complications

Les complications de la greffe sont les mêmes que pour les transplantations pour d'autres indications : complications chirurgicales, infectieuses (dus à l'immunosuppression), rénales (toxicité du tacrolimus, principal médicament contre le rejet), neurologiques (toxicité du tacrolimus et hypertension artérielle), et tumorales (surtout lymphomes).

Les atteintes neurologiques (5 % des greffes hépatiques) ne sont pas plus fréquentes chez les patients atteints de déficit du cycle de l'urée. Elles sont le plus souvent réversibles.

4.4.4. Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques

La transplantation orthotopique du foie (l'organe est enlevé en totalité et remplacé) est préférée, pour des raisons techniques, à la transplantation auxiliaire (une partie du foie natif est laissé en place, et le greffon est constitué seulement d'un lobe hépatique, ce qui est théoriquement plus satisfaisant mais beaucoup plus difficile surtout sur le plan vasculaire).

Le donneur d'organe peut être décédé ou vivant. Ce dernier cas est envisageable seulement si la masse du lobe hépatique gauche prélevé chez le donneur est suffisante pour le receveur (jusqu'à un poids de 30 kg environ). Dans les deux cas, les résultats pour le receveur sont équivalents. Les risques pour un donneur vivant pris en charge par une équipe expérimentée sont très faibles (jamais nuls), et ce type de transplantation permet de réduire le délai d'attente. Dans le cas d'une maladie autosomique récessive (tous sauf le déficit en OTC), le fait que le donneur soit hétérozygote (parent) n'est pas un problème. Si l'enfant a un déficit en OTC et que sa mère est vectrice, même asymptomatique, elle ne peut généralement pas être donneuse, du fait des incertitudes quant au risque chez le receveur.

Le choix du donneur dépend des délais d'attente prévisibles pour la greffe, de limitations légales (patient étranger), de la décision de l'équipe et la famille, et de la possibilité de

prélever chez le donneur un greffon adapté au receveur, avec le minimum de risques (bilan médical et anatomique extensif). En France, la transplantation avec donneur décédé est privilégiée.

Les questions éthiques se posent principalement quand le patient a une atteinte neurologique ou intellectuelle importante. L'amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage, l'impossibilité d'autonomie future, l'investissement de la famille, la lourdeur de l'intervention et des suites, les difficultés neuro-psychologiques prévisibles, la pénurie d'organes et la charge pour la société sont des éléments de la discussion.

4.4.5. Bilan avant greffe

Le bilan pré-greffe est réalisé dans le centre dans lequel s'effectuera la greffe ou en lien avec le centre de référence référent du patient

Consultations

- Médecin hépatologue spécialiste de transplantation,
- Chirurgien spécialiste et anesthésiste,
- Métabolicien,
- Psychologue,
- Assistante de service social,
- Diététicien,
- Si nécessaire : neurologue, psychiatre, ORL, stomatologue.

Examens complémentaires au bilan métabolique

- Exploration anatomique et vasculaire de l'abdomen : échographie, angioscanner ou IRM,
- Examen cardiologique : échographie cardiaque systématique,
- Débit de filtration glomérulaire, mesuré par iohexol ou CrEDTA, souhaitable, pour évaluer la fonction rénale avant l'administration de médicaments néphrotoxiques après greffe,
- Examen neurologique : évaluation neurocognitive, et IRM cérébrale en cas d'atteinte neurologique avant la greffe,
- Bilan infectieux complet :
 - vaccinations : à mettre à jour, en particulier les vaccins contre les hépatites virales A et B, la varicelle, le méningocoque, le pneumocoque, la grippe, la fièvre jaune si besoin,
 - sérologies post-vaccinales et d'autres germes fréquemment pathogènes après greffe : cytomégalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus herpès de type 1 (HSV) et 6 (HHV6), toxoplasmose,
 - cartographie bactérienne et fongique,
- examen ORL et dentaire,
- Bilan hémato-immunologique : groupe sanguin et HLA.

4.4.6. Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi

- La famille doit être joignable à tout moment,
- Le délai d'attente dépend surtout du poids, du groupe sanguin et de l'âge (adulte, grand ou petit enfant),
- Le transport en urgence est organisé en avance pour le jour de l'appel,

- La greffe est récusée si le patient a une infection en cours : risque majeur sous immunosuppression,
- L'intervention dure généralement 8 à 10 h,
- L'hospitalisation (soins intensifs puis hospitalisation conventionnelle) dure de 3 à 6 semaines,
- Les consultations sont initialement rapprochées (par semaine puis mois), puis espacées (tous les 2-3 mois en « rythme de croisière »), en alternance entre le centre de transplantation et le centre de référence de proximité,
- Chaque consultation comprend : examen clinique complet, biologie (foie, rein, dosage sanguin d'immunosuppresseurs, éventuellement recherches virales), et selon les indications, échographie,
- Un bilan plus complet (rénal, viral, nutritionnel) est réalisé tous les ans,
- Une biopsie du greffon est réalisée de façon protocolaire (tous les 5 ans).

4.4.7. Pronostic après transplantation

- Evolution du greffon
 - Le risque de décès dans les jours ou semaines suivant l'intervention est de 5 à 10 %. Les principales causes de décès sont chirurgicales ou infectieuses.
 - L'immunosuppression peut être responsable de complications infectieuses. A distance, l'immunosuppression repose souvent sur une petite dose de tacrolimus, avec peu d'effets secondaires.
 - Le rejet chronique menant à terme à la perte du greffon et la nécessité de retransplantation est beaucoup moins fréquent et rapide pour une greffe du foie que pour d'autres organes. Les causes de ré-transplantation sont généralement le rejet chronique, souvent par mauvaise observance du traitement par immunosuppresseurs, et les problèmes chirurgicaux sur les voies biliaires. Le risque est probablement d'environ 10% par tranche de 10 ans, avec seulement 25-30 ans d'expérience en greffe hépatique.
- Evolution de la maladie métabolique
 - Alimentation : le régime peut être complètement normalisé,
 - Si nutrition entérale : les troubles de l'oralité s'améliorent progressivement, il est généralement possible de s'en passer rapidement.
 - Le risque de décompensations métaboliques disparaît.
- Evolution de la qualité de vie
 - La normalisation du régime, la diminution du nombre des hospitalisations et la disparition du risque neurologique sont des facteurs importants. Le patient retrouve un état général et nutritionnel satisfaisant et reprend une activité normale. L'évolution neurologique et cognitive dépend essentiellement de la situation antérieure.

5. Suivi du patient

5.1. Objectifs

Les objectifs du suivi sont i) de maintenir un équilibre métabolique nutritionnel et biologique le plus correcte possible afin d'éviter des complications chroniques, ii) d'arriver à une croissance staturopondérale normale, iii) de maintenir l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement et iv) de veiller à la bonne tolérance et à l'observance thérapeutique.

5.2. Suivi clinique

Le suivi par une équipe métabolique pluridisciplinaire est à vie. La fréquence des visites (en consultation et en hospitalisation) cliniques, biochimiques et nutritionnelles dépend de l'âge, de la sévérité et de l'(in)stabilité métabolique du patient.

Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois (en consultation) puis en général au moins tous les semestres pendant l'enfance, puis au moins 1 fois par an à l'âge adulte.

Le suivi (para)clinique doit porter sur :

- la croissance staturopondérale et périmètre crânien (chez l'enfant),
- un examen clinique détaillé (recherche de perte de cheveux ou de cheveux fins et clairsemés, d'éruptions cutanées et autres signes de carence en protéines/vitamines),
- un examen neurologique,
- le développement neurocognitif et psychomoteur,
- le volume et la structure du foie (par imagerie),
- la densitométrie osseuse,
- état psychologique de l'enfant et de ses parents pour orientation éventuelle psychologue.

5.3. Evaluation et suivi du traitement diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimal, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme.

Les consultations diététiques régulières ont pour objectifs :

- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime en :
 - Evaluant précisément les prises alimentaires afin de chiffrer les apports nutritionnels,

- Repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en énergie et de la couverture en VMO,
 - Suivant les paramètres anthropométriques (à l'aide de la courbe de croissance pour les enfants),
 - Repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, alimentation sélective, néophobie...,
 - Discutant du déroulement du régime au domicile, de son impact sur la vie familiale et des derniers épisodes de décompensations,
 - Répondant aux questions pratiques concernant le régime : informer sur les nouveaux aliments hypoprotidiques du commerce, conseiller des recettes, adapter des menus, échanger diverses astuces, préparer l'organisation pratique de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger,
 - Renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés (lorsqu'ils sont utilisés),
 - S'assurant de la bonne tolérance digestive en cas d'alimentation entérale.
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'E.T.P. (si ce n'est pas déjà le cas) pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines sera revue et on pourra réadapter en conséquence le régime de croisière et remettre en adéquation si besoin les régimes de semi-urgence et d'urgence.

Entre les consultations, des adaptations diététiques sont souvent nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Elles peuvent être faites par téléphone et mails. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

5.4. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique

Les adaptations du régime doivent se faire au cas par cas, en intégrant les différents paramètres cliniques (courbes de croissance...) et biologiques (ammoniémies, glutamine, CAA plasmatique...) du patient, à un moment donné de son histoire. Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de réadapter les apports nutritionnels du patient et éviter toute carence ou tout excès.

Les protéines naturelles sont à privilégier en premier lieu.

En cas de carence significative en AAE, il peut être proposé une supplémentation spécifique en ces acides aminés.

5.5. Grossesse chez les femmes porteuses d'un déficit du cycle de l'urée

Les patientes ainsi que leur entourage doivent être informés dès la puberté des risques de décompensation en pré- et post-partum. Ainsi, une grossesse se prépare et le feu vert ne peut être donné qu'après certitude d'un bon équilibre métabolique et nutritionnel pré-conceptionnel. La supplémentation en acide folique doit être systématique même si la patiente prend des mélanges d'acides aminés ou des suppléments en VMO.

La grossesse peut être source de décompensation métabolique par défaut d'apport énergétique en raison des nausées et vomissements (au maximum *l'hyperemesis gravidarum*) qui sont également des signes de décompensation de la maladie métabolique. La décompensation hyperammonémique est exceptionnelle pendant la grossesse contrairement à l'accouchement et le *post-partum* qui représentent un fort risque d'hyperammonémie par catabolisme prolongé, charge protéique par involution utérine, possiblement aussi par détoxification de l'ammoniac maternel par le foie d'un fœtus sain.

Un suivi échographique et nutritionnel/médical sera instauré :

- Echographie trimestrielle,
- Bilan biologique mensuel : ammoniémie, chromatographie des acides aminés plasmatiques
- Bilan biologique trimestriel : NFS, plaquettes, ferritine, zinc, sélénium, acide folique, vitamine D, vitamine B12 (si une carence en vitamine B12 est suspectée, éventuellement rajouter le dosage de l'homocystéine totale plasmatique et de l'acide méthylmalonique (MMA) urinaire et/ou plasmatique),
- La prise de poids maternel doit être suffisante pour éviter le catabolisme pendant la grossesse sans pour autant être excessive.

Les apports protidiques dépendront de la tolérance initiale en protéines de la patiente et de l'anabolisme lié à la grossesse. Au 1^{er} trimestre, la tolérance reste stable. C'est surtout au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre qu'il faudra veiller à augmenter les apports protidiques en fonction de l'équilibre métabolique car, en cas d'insuffisance, il peut y avoir un retentissement sur la croissance fœtale.

Il n'est pas recommandé d'ajouter des aliments jusque-là interdits pour augmenter l'apport protidique compte tenu de la difficulté après l'accouchement de reprendre un régime plus strict. Il est possible d'utiliser des poudres de protéines ou de lait si besoin.

La survenue des nausées et/ou vomissements (surtout pendant le premier trimestre) peut nécessiter des mesures diététiques renforcées (soit par compléments glucido-lipidiques oraux, soit par une nutrition artificielle NEDC) ou une perfusion adaptée en hospitalisation.

Le traitement épurateur de choix pendant la grossesse est le benzoate de sodium bien que des grossesses aient été menées avec succès sous phénylbutyrate de sodium (données de cas cliniques de la littérature).

L'enquête diététique pourra veiller à ce que les apports énergétiques quotidiens augmentent dans des proportions semblables à celles préconisées en théorie au cours d'une grossesse classique : +70 Kcal au 1^{er} trimestre, +260 Kcal au 2^{ème} trimestre, +500 Kcal au 3^{ème} trimestre.

Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids, surtout au premier trimestre de grossesse, en optimisant les apports énergétiques à base d'aliments hypoprotidiques voire de suppléments énergétiques (aliments uniquement glucidiques et/ou lipidiques sans protéines).

Les besoins énergétiques supplémentaires habituels en fonction des stades de la grossesse et pendant l'allaitement sont à respecter. Le maintien d'un apport énergétique suffisant et d'une restriction protéique est primordial en *post-partum* pour éviter le risque de décompensation qui survient le plus souvent entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour.

On surveillera la prise de poids pour éviter tout excès qui serait difficile à perdre en post partum sans risquer une décompensation métabolique maternelle.

C'est pourquoi, idéalement, l'accouchement doit avoir lieu à proximité d'un centre de référence ou de compétence en métabolisme, afin que les ammoniémies puissent être réalisées en urgence et que les produits diététiques soient disponibles au cours de l'hospitalisation, tout en bénéficiant de la surveillance des médecins et diététicien(ne)s spécialistes de la maladie. A partir de la mise à jeun en vue de l'accouchement, il convient de mettre en place une perfusion (G10% polyionique 4-5 mg/kg/min et Médialipides 1-2 g/kg/jour). Cette perfusion est à poursuivre jusqu'au post-partum. Elle ne sera arrêtée que lorsque la patiente aura repris et toléré l'alimentation par voie orale, c'est-à-dire son régime de croisière habituel d'avant la grossesse. Une surveillance rapprochée des ammoniémies est instaurée, initialement toutes les 4 heures puis adaptée à l'état clinique de la patiente. Une chromatographie des acides aminés sanguins est à faire toutes les 2-3 jours.

5.6. Suivi biologique

○ Suivi métabolique

Le suivi biologique repose principalement sur la mesure de l'ammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques.

Pour l'ammoniémie l'objectif est d'avoir une ammoniémie < 50 µmol/L tout au long de la journée. Il est préférable de réaliser des cycles ammoniémiques avant/après repas sur une journée afin d'évaluer l'impact de la charge protéique journalière en cas de modification du régime.

La chromatographie des acides aminés permet la détermination de :

- La glutamine qui témoigne d'une surcharge en ammoniac. L'objectif est d'obtenir des concentrations en glutamine < 1000 µmol/L à jeun
- L'arginine : l'objectif (hors déficit en arginase) est de maintenir une argininémie dans les valeurs de 70 à 120 µmol/L,
- La chromatographie des acides aminés permet, par ailleurs, d'évaluer l'état nutritionnel en particulier la carence éventuelle en acides aminés essentiels secondaire au régime hypoprotidique et/ou à l'utilisation des épurateurs d'ammoniac.

Il n'existe pas d'arguments justifiant le dosage de l'acide orotique dans le suivi des déficits du cycle de l'urée. De la même manière, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations

plasmatiques ou urinaire de la citrulline (déficit ASS1), de l'homocitrulline (déficit en triple H) et de l'acide argininosuccinique (déficit en ASL) et l'équilibre métabolique.

- Autre suivi biologique

Un suivi nutritionnel doit par ailleurs être réalisé périodiquement (tous les 6 mois chez l'enfant, tous les ans chez l'adultes) comprenant le dosage des vitamines, minéraux, éléments traces, carnitines libre et totale, ferritine, bilan lipidique...

5.7. Imagerie

Il existe des déficits cognitifs et de la motricité fine secondaires aux anomalies du métabolisme du cycle de l'urée (difficulté d'apprentissage non-verbal, mémoire visuel, capacités exécutives...). La reconnaissance de l'atteinte encéphalique peut être difficile car l'aspect et la topographie des lésions cérébrales en IRM ne sont pas toujours spécifiques, et peuvent être confondus avec les lésions post hypoxo-ischémiques, d'hypoglycémie ou avec des lésions dues à une encéphalopathie hépatique.

L'IRM peut orienter sur la chronologie des lésions, leur mécanisme, leur évolution et parfois aider à la prédiction des séquelles neurocognitives. Les lésions sont dues à l'effet toxique de l'accumulation d'ammoniac et de glutamine sur les neurones et la substance blanche intra cérébrale après leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Les lésions encéphaliques peuvent être symétriques intéressant des régions spécifiques : les lobes pariétaux, l'insula et la région périrolandique, les lobes frontaux internes, surtout les régions cingulaires, et si l'hyperammonémie est prolongée dans le temps, les noyaux gris. Certaines lésions peuvent être réversibles après le traitement.

La séméiologie des lésions à la phase aigüe ou lors de décompensations de la maladie est différente de celle retrouvée à la phase tardive où les séquelles parenchymateuses intéressent essentiellement la substance blanche.

A la phase aigüe, l'imagerie montre un œdème intracellulaire diffus dit « œdème cytotoxique » traduisant la mort cellulaire. Il est diagnostiqué par des anomalies du signal sur toutes les séquences. En T1 elles sont peu visibles mais elles sont hyperintenses sur les séquences Flair et T2, sans prise de contraste. La séquence dite de « diffusion » est très sensible permettant de dépister les anomalies dès les premières heures, montrant des zones de restriction de la diffusion de l'eau interstitielle en raison de l'œdème intracellulaire. Elle doit être idéalement réalisée entre J1 et J4 lors d'un coma ou un stroke-like épisode et être répétée ponctuellement.

Au stade de séquelles, l'IRM illustre les troubles de la myélinisation et la destruction de la myéline au sein de la substance blanche cérébrale, avec des signaux cicatriciels dans les régions insulaires et périrolandiques, de transformations kystiques responsable d'une atrophie de la substance blanche avec ventriculomégalie voire une atrophie cérébrale également corticale plus ou moins focalisée.

Actuellement, il existe d'autres techniques en IRM qui peuvent illustrer de façon plus précise non seulement l'atteinte anatomique mais également confirmer les répercussions métaboliques et fonctionnelles de l'hyperammonémie sur le parenchyme cérébral. Il s'agit des séquences de tenseur de diffusion qui précisent l'atteinte microscopique de la substance blanche même avant l'apparition de signes cliniques. La spectroscopie met en évidence l'augmentation ou la diminution pathologique de métabolites cérébraux, ici la glutamine, le myoinositol et le lactate. L'imagerie fonctionnelle d'activation neuronale détecte l'altération de circuits neuronaux intéressés dans les fonctions exécutives. Ces nouvelles techniques permettent de suivre la réorganisation des circuits neuronaux après les lésions cérébrales et les progrès cognitifs.

L'indication ultérieure de l'IRM est à évaluer en fonction de la clinique et de l'évolution du patient.

6. Impact cognitif et problématiques psychosociales

Pour chacune des maladies répertoriées dans le cadre d'un déficit du cycle de l'urée, l'expression clinique et l'impact cognitif peuvent être très variables. Cette variation dépend notamment de la présence ou non de coma hyperammonémique néonatal ; la survenue d'un diagnostic tardif est également un critère à considérer. Enfin, le type de maladie peut parfois être un critère déterminant.

Concernant les patients suivis pour un déficit en OTC, un déficit en CPS1, ainsi qu'une citrullinémie de type 1, à moins de garder des séquelles d'un coma hyperammonémique gravissime, le plus souvent en période néonatale ou de bénéficier d'un diagnostic tardif, les capacités motrices et cognitives sont préservées à condition que le suivi de la maladie soit correct. Parmi les patients gardant des séquelles neuro développementales d'un coma hyperammonémique, la plupart présentent un handicap cognitif et moteur sévère nécessitant une prise en charge en Institution spécialisée type Institut Médico Educatif (IME). L'accès à l'autonomie semble difficile à envisager chez ces patients à l'âge adulte.

Parmi les patients avec diagnostic tardif, la plupart présente des difficultés d'apprentissage, permettant une scolarisation en milieu ordinaire en classe adaptée, type ULIS (**Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire**) avec le soutien de prises en charge rééducatives.

Enfin, les patients avec une acidurie arginosuccinique présentent pour la grande majorité un retard global sur le plan développemental, avec déficit cognitif nécessitant une prise en charge en institution spécialisée, type IME puis en établissement et service d'aide au travail (ESAT) ou Foyer de vie à l'âge adulte.

Les patients suivis pour un déficit en Arginase présentent une évolution très variable.

Les différents outils psychométriques pour évaluer les capacités cognitives

Pour évaluer le nourrisson et le jeune enfant :

Le Brunet Lézine Révisé (1997) échelle française du développement psychomoteur de la petite enfance.

Age de passation : de 2 à 30 mois.

La Bayley III (2006) est une échelle américaine du développement du nourrisson et du jeune enfant.

Age de passation : de 1 mois à 42 mois.

Pour évaluer l'enfant, l'adolescent et l'adulte « Les échelles de Wechsler » :

La WPPSI- IV (2014) évalue le fonctionnement intellectuel pour la période pré scolaire et primaire

Age de passation : de 2 ans et 6 mois à 7 ans et 3 mois.

La WISC -V (2014) évalue le fonctionnement intellectuel des enfants et adolescents

Age de passation : de 6 ans à 16 ans et 11 mois.

La WAIS IV (2011) est l'échelle d'intelligence pour les adultes.

Age de passation : de 16 à 79 ans.

L'évaluation du fonctionnement cognitif aide au diagnostic pour des jeunes adultes en situation sociale précaire ou porteurs d'une pathologie psychiatrique ainsi qu'à leur orientation. Elle permet également le dépistage des troubles cognitifs et de la détérioration pathologique chez l'adulte vieillissant.

La WNV est une échelle non verbale d'intelligence. Elle est adaptée pour l'évaluation des aptitudes cognitives des enfants, adolescents et jeunes adultes.

Indication : pour des patients présentant des troubles de l'audition, du langage, une langue maternelle et/ou culture différente entraînant des capacités linguistiques limitées, un retard mental léger ou modéré, des troubles envahissants du développement ou une précocité intellectuelle.

Age de passation : de 4 ans à 21 ans et 11 mois.

Pour évaluer les patients (enfants / adultes) présentant un handicap sévère :

La Vineland 2 (2015) est une échelle de comportement adaptatif permettant de mesurer le niveau d'autonomie de d'adaptation à tous les âges ; elle est généralement utilisée lorsque la déficience intellectuelle est importante.

Age de passation : de 1 an à 90 ans

Le Leiter-3 (2013) évalue l'intelligence non verbale et les capacités neuropsychologiques.

Age de passation : 3 à 75 ans

Indications :

Trouble déficitaire de l'attention, autisme, retard cognitif sévère, déficience auditive grave, déficience de la parole ou du langage grave, retard moteur grave.

Quelques tests pour compléter l'évaluation neuropsychologique

La NEPSY II est un bilan complet du fonctionnement neuropsychologique de l'enfant âgé de 5 ans à 16 ans 11 mois.

La Figure de Rey donne des indications sur le niveau intellectuel et l'organisation perceptivo-motrice. Ce test comprend deux figures. La première est utilisée chez des enfants de 4 ans à 8 ans. La figure complexe s'utilise dès 6 ans, à l'âge adulte et chez la personne âgée.

CMS qui est une échelle de mémoire pour enfants de 5 à 16 ans.

MEM IV qui est une échelle clinique de mémoire de WECHSLER. Pour des patients de 16 ans à 90 ans et 11 mois.

L'usage de ces différents tests permet au-delà du diagnostic de déficience la mise en place de prises en charge rééducatives précocement et le cas échéant l'orientation dans une scolarité adaptée (éventuellement avec l'aide d'une AVS) ou un établissement spécialisé afin d'aider au mieux l'évolution du patient en fonction de ses capacités.

Le profil des handicaps possibles est très varié (moteurs, intellectuels,...) et consécutivement le type de rééducations possibles est tout aussi varié : kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité, orthophonie, psychologue,...

Lorsque le patient n'a pas de déficience cognitive, il peut suivre une scolarité normale, des aménagements sont parfois nécessaires en raison d'une fatigabilité très fréquente ainsi que la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé pour le suivi du traitement.

7. Recommandations spécifiques à certaines pathologies

7.1. Déficits en NAGS et CPS1

Ces déficits présentent les mêmes manifestations cliniques et biologiques. Il s'agit de déficits cognitifs (difficulté d'apprentissage non-verbal, mémoire visuel, capacités exécutives...) et de la motricité fine. L'administration d'acide carglumique (carbamylglutamate) permet de palier la carence en NAG dans le NAGSD ; par conséquent, une réponse thérapeutique positive à l'acide carglumique indique un NAGSD. Il est toutefois à noter qu'un patient présentant un NAGSD avéré n'a initialement présenté aucune réponse à l'acide carglumique tandis que certains patients CPS1D ont montré des réponses positives. La confirmation du diagnostic de

NAGSD ou CPS1D nécessite l'analyse des gènes (ou la mesure de l'activité enzymatique par biopsie hépatique lorsque le diagnostic génétique n'est pas probant ou lorsqu'un diagnostic rapide s'impose). Toutefois, la mesure de l'activité NAGS est une procédure très pointue, que seuls quelques laboratoires sont à même de réaliser et qui nécessite une biopsie hépatique (geste invasif). Une activité hépatique anormalement faible de la CPS1 a été rapportée chez certains patients présentant un NAGSD avéré et dans le syndrome d'hyperinsulinisme-hyperammoniémie (un trouble impliquant la glutamate déshydrogénase).

Chez les patients NAGSD traités par acide carglumique (disponible sous forme orale), aucune restriction sur la consommation de protéines ni aucun autre médicament n'est a priori nécessaire, sauf lors des crises métaboliques. La dose journalière d'entretien recommandée pour l'acide carglumique est de 100-200 mg/kg/jour (répartie en 3-4 prises) ; une adaptation individuelle est possible jusqu'à la dose minimale requise (au minimum : 10-15 mg/kg/j) pour le maintien des concentrations d'ammoniac normales. Les données d'évolution à long terme sont rares.

Le traitement du CPS1D est identique à celui des autres UCD. L'administration de L-citrulline paraît préférable à celle de L-arginine, car elle permet l'incorporation d'un atome d'azote pour former l'arginine et l'urée. Cependant, la L-citrulline, plus onéreuse que l'arginine, n'est pas disponible en perfusion.

7.2. Déficit en OTC

Ce déficit lié à l'X est l'UCD le plus fréquent. Si les cas de survenue néonatale peuvent généralement être diagnostiqués de manière fiable sur la base de données biochimiques (glutamine élevée, citrulline très faible/inexistante, acide orotique urinaire élevé ; voir tableau 3), les cas de survenue tardive de ce déficit peuvent être difficiles à diagnostiquer.

Le diagnostic est confirmé par l'identification du variant pathogène dans le gène *OTC*. Cependant, chez environ 10 à 20 % des patients OTC, le variant pathogène n'est pas identifié à l'aide des techniques conventionnelles. La mesure de l'activité de l'OTC dans la muqueuse intestinale, une biopsie hépatique ou le plasma permet la confirmation du diagnostic chez le patient, mais donne des résultats plus incertains chez les filles hémizygotés en raison du mosaïcisme induit par le processus de lyonisation. Le dosage urinaire de l'orotidine/acide orotique après administration d'allopurinol ou de charge en protéines ont été longtemps pratiqué pour l'identification des femmes vectrices mais ne sont aujourd'hui plus indiqués car dangereux.

Le traitement et les arguments en faveur de la L-citrulline comparativement à la L-arginine sont les mêmes que dans le CPS1D. Bien que de nombreuses patientes présentent un déficit modéré ne nécessitant pas de régime ou une restriction protéidique modérée, les risques de décompensation imposent chez ces patientes une prévention à vie, une préparation aux mesures d'urgence (fiche d'urgence), avec une attention particulière pendant des grossesses, ainsi qu'un suivi régulier permettant de surveiller les concentrations plasmatiques d'ammoniac et de glutamine.

7.3. Déficit en ASS (citrullinémie de type 1)

L'établissement du diagnostic est généralement simple (tableau 3) en raison de l'association d'une hyperammoniémie et/ou d'une concentration plasmatique élevée de glutamine avec des concentrations plasmatiques très élevés de citrulline et une élévation de l'acide orotique urinaire sans présence de l'acide argininosuccinique. La confirmation du diagnostic par des méthodes génétiques ou enzymatiques permet l'exclusion de la citrullinémie de type 2 (déficit en citrine). Il n'est pas connu de toxicité en soi de la citrulline, cette dernière n'étant ni un marqueur de suivi, ni un facteur pronostique.

7.4. Déficit en ASL (acidurie argininosuccinique)

Les concentrations plasmatiques et urinaires élevés d'ASA sont pathognomoniques de l'ASLD et peuvent être utilisés dans le cadre d'un diagnostic prénatal au niveau du liquide amniotique. Lorsque de l'arginine est administrée, le risque d'hyperammoniémie est faible dans l'ASLD, car deux atomes d'azote sont excrétés dans les urines avec chaque molécule d'ASA. De nombreux patients ASLD présentent néanmoins un retard intellectuel sans lien avec des séquelles d'hyperammoniémie, ce qui semble indiquer une toxicité cérébrale induite par l'ASA et/ou par l'augmentation de la concentration intracérébrale du guanidinoacétate et/ou par la production diminuée du monoxyde d'azote (NO). L'utilisation de doses élevées de L-arginine est déconseillée avec une cible d'arginine plasmatique < 170 µmol/L. Dans certains centres, l'apport en protéines est réduit lorsque la concentration plasmatique d'ASA est > 400 µmol/L, mais le bénéfice de cette approche reste à démontrer. Les patients atteints d'un ASLD peuvent présenter une élévation des triglycérides plasmatiques. Pour des raisons inconnues, l'ASLD est parfois associé à une diminution de la concentration plasmatique de potassium (vraisemblablement par perte tubulaire) imposant une surveillance de la kaliémie et supplémentation orale en K⁺ si nécessaire. Cliniquement, des anomalies de la fibre capillaire et la fragilité du cheveu (trichorrhéxis nodosa) constituent des manifestations spécifiques de l'ASLD.

7.5. Déficit en Arginase (argininémie)

L'ARG1D se distingue des autres UCD par le fait qu'il se manifeste rarement durant la période néonatale ; il provoque une paraplégie spastique progressive et un retard de développement qui deviennent manifestes dès l'âge de 2 à 4 ans ainsi qu'une hépatomégalie et s'accompagne, dans certains cas, d'épisodes hyperammoniémiques. L'élévation de la concentration plasmatique d'arginine est la caractéristique première de la maladie, mais cette élévation peut être faible ; il est donc vivement recommandé de confirmer le diagnostic par des mesures de l'activité enzymatique dans les érythrocytes, une méthode facilement mise en œuvre, et par une analyse génétique. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide orotique étaye également le diagnostic.

Compte tenu du risque de toxicité de l'arginine et de ses métabolites (ex. : guanidinoacétate, également présente dans l'ARG1D), le but est de réduire la concentration plasmatique

d'arginine à un niveau < 170 µmol/L. Cela implique une restriction sévère de l'apport en protéines et une utilisation accrue de la supplémentation en AAE (jusqu'à env. 50 % de l'apport nécessaire en protéines). Le benzoate de sodium et le phénylacétate de sodium sont utilisés en complément de ce traitement, qui devrait, dans l'idéal, interrompre la progression de la maladie même s'il n'est pas certain qu'ils permettent de récupérer de la diplégie spastique. Une supplémentation par créatine et ornithine peut également être utile.

7.6. Syndrome triple H

L'hyperornithinémie avec hyperammoniémie et homocitrullinémie peut se présenter sous sa forme néonatale telle que décrite ci-dessus (+/- 8% des patients) ou sous sa forme plus tardive (+/- 92% des patients).

La forme tardive peut se présenter comme suit :

- Déficit neurocognitif chronique (y compris retard développemental, ataxie, spasticité, difficultés scolaires, déficit cognitif et/ou convulsions),
- Encéphalopathie aiguë secondaire à un épisode d'hyperammoniémie,
- Dysfonctionnement hépatique chronique (cytolyse hépatique non expliquée avec ou sans coagulopathie, avec ou sans hyperammoniémie modérée et intolérance protidique).

Il est possible que la situation neurologique et les capacités cognitives continuent à se détériorer malgré un bon équilibre métabolique.

Le profil biochimique caractéristique associe hyperammoniémie, élévation de la concentration plasmatique d'ornithine et de l'excrétion urinaire d'homocitrulline (et fréquemment de l'orotate). L'analyse des variants doit être effectuée (*SLC25A15*).

Le traitement au long cours, consistant en un régime hypoprotidique et une supplémentation en L-citrulline, permet de prévenir l'hyperammoniémie et l'hépatopathie, mais pas forcément la paraparésie spastique. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour évaluer l'impact du traitement sur les troubles neurologiques. Un déficit en créatine a été rapporté dans ce syndrome, d'où la pertinence d'une supplémentation en créatine en cas de concentration plasmatique de créatine trop faible.

8. Nouvelles approches potentielles et thérapies émergentes

L'évaluation du flux de l'uréogénèse à l'échelle de l'organisme à l'aide des isotopes stables et de la spectrométrie de masse a montré une capacité de détection d'une activation faible de CPS1 dans le NAGSD et s'est avérée potentiellement utile dans la mesure fonctionnelle du cycle de l'urée *in vivo*. L'utilisation de la SRM en vue de la détection des taux cérébraux respectivement majorés et minorés de glutamine et de myo-inositol a été rapportée pour l'identification des patients symptomatiques et asymptomatiques atteints d'un OTCD partiel. Les progrès réalisés en matière de génotypage et de techniques d'analyse des mutations devraient permettre d'augmenter la sensibilité de l'identification des mutations. Les progrès

actuels dans la mise au point d'algorithmes et l'amélioration de la connaissance de la structure des protéines permettent d'obtenir une prédiction de plus en plus précise des conséquences des mutations ponctuelles.

Des mesures de neuroprotections au cours des comas hyperammonémiques, comme l'hypothermie systémique ($33,5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant 72 heures puis réaugmentation de la température par des paliers de $0,5^{\circ}\text{C}$ tous les 3 heures sur 18 heures) ont été étudiés et s'avèrent prometteuses.

La transplantation d'hépatocytes et de cellules souches a été tentée : l'efficacité n'est pas prouvée jusqu'à ce jour et des complications sévères ont été rapportées pour la transplantation d'hépatocytes.

Les essais de thérapies géniques débutent pour le déficit en OTC (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00004386) et suivront pour les autres déficits. Cependant, leur efficacité reste à démontrer.

Une enzymothérapie de substitution l'arginase 1 pegylée humaine recombinante (PEG-BCT100) a été utilisée dans un essai clinique dans le cancer (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988195>), et une étude de sécurité, tolérance et efficacité dans l'ARG1D est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03378531).

9. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie/qualité de vie

La formation des aidants et l'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont inscrites dans le Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR III, section « Améliorer le parcours de soin », axe 7, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf)

Face à la complexité du parcours de soins des maladies rares, ces actions d'information, d'accompagnement et de soutien doivent s'apparenter à une philosophie de santé, une posture centrée sur la personne malade, ses besoins, ses attentes, son environnement et ses projets de vie. La co-construction de programmes ETP est un travail complexe, qui implique la convergence de compétences spécifiques, notamment celles de tous les professionnels de l'éducation à la santé.

Comme pour toutes MHM à nutrithérapie hypoprotidique, le traitement principal des déficits du cycle de l'urée transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin, pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement diététique ; ce dernier requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts alimentaires susceptibles d'entraîner un déséquilibre de la maladie, voire un épisode aigu de décompensation, mettant en jeu à chaque fois le pronostic vital de la personne affectée. Ainsi, ce traitement constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social pour lui-même et sa famille.

L'éducation initiale du patient-enfant et de ses parents, réalisée en parallèle à la mise en place inaugurale du traitement diététique peut être très douloureusement vécue notamment dans

les formes tardives lorsque le patient présentait une grande appétence pour les aliments très protéinés. L'aversion spontanée de ces aliments observée dans certains cas sera facilitante.

L'éducation et la formation sont des éléments indissociables du parcours de soins de la personne atteinte, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie. Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant ou directement le patient lorsque son âge le permet au moment du diagnostic, par l'acquisition progressive de compétences d'autosoins et de compétences d'adaptations.

Il associe information, prévention et apprentissages en proposant diverses activités sur les principales thématiques suivantes :

- les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines et leur rôle,
- les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens en protéines, le rôle du mélange d'acides aminés lorsque celui-ci est nécessaire et celui des aliments hypoprotéiques, la gestion de différents régimes,
- L'intérêt et les modalités de prise du traitement médicamenteux,
- Les principes du traitement d'urgence,
- Le repérage et la gestion des situations à risque de décompensation,
- Les complications potentielles de la maladie,
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile,
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles,
- L'insertion scolaire puis professionnelle,
- L'accompagnement actif pour la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes,
- L'aspect génétique, pour les parents et la planification d'une future grossesse,
- La contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints,
- La nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes,
- L'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, « Tous à l'école », site inter-filière sur la transition des maladies rares, etc),
- L'information aux droits sociaux et l'accompagnement dans les démarches administratives du parcours de soin.
- information sur les associations de patients

Annexe 1 | Exemples de régimes d'urgence et de croisière

- **Exemple de régime d'urgence en NEDC chez un nouveau-né (poids = 3,3 kg) :**

Il existe deux produits à notre disposition : le PFD1© (Mead Johnson) et l'Energivit© (Nutricia).

Voici des exemples de calculs avec ces deux produits car ils ne sont pas tout à fait équivalents notamment en VMO.

Commencer par un mélange à 0.7 kcal/mL pour éviter les risques d'entéocolite :

150 mL/kg à 0,7 kcal/mL = 500 mL et 360 kcal soit 108 kcal/kg (2mmol/kg de Na⁺ et 3 mmol/kg K⁺) :

Exemple : mélanger 60 g de PFD1© + 10g de polymère de glucose + 455 mL d'eau mesurée (soit un volume total de 500 mL)

Puis, atteindre progressivement 150 mL/kg à 1kcal/mL = 500 mL et 500 kcal soit 150 kcal/kg

Exemple : Mélanger 95 g d'Energivit© + 7 g de Duocal Supersoluble© + 430 mL d'eau mesurée (soit un volume total de 500 mL).

Ces mélanges couvrent les besoins en vitamines, oligo-éléments et minéraux du nouveau-né. Pour augmenter l'apport énergétique, il suffit d'ajouter soit de la dextrine maltose et de l'huile ou du Duocal Supersoluble©.

- **Exemple de régime de croisière pour un nourrisson de 5 mois apportant 7 g de Protéines et 760 kcal (poids 7 kg)**

- 7 g de protéines sous forme de lait infantile (par exemple 73 g de Guigoz optipro 1©)
- 30 g PFD1© ou Energivit©
- 35 g polymère de glucose
- 10 mL d'huile
- 695 mL d'eau pour un volume final de 800 mL
- Réparti en 4 biberons de 200 mL

- **Exemple d'un régime de croisière à 12 g de protéines pour un enfant de 2 ans ayant un besoin de 1250 calories par jour (poids 12 kg)**

Préparation des biberons pour la journée (répartir en 1 biberon de 180 mL et 1 autre de 120 mL) :

- 31 g de Guigoz optipro 1© (3 g protéines)
- 25 g de PFD1 ou Energivit©
- 30 gouttes de phosphoneuros
- 260 mL d'eau à mesurer (300 mL volume total)

Petit déjeuner : 1,8 g de Protéines

- 1 biberon de 180 mL + 1 biscuit hypoprotidique écrasé dedans
- 5 g de Pediatric seravit© dilué dans de l'eau ou un peu de jus

Déjeuner : 3,5 g de Protéines

- 2 g de protéines sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 60 g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- 1 g de protéines sous forme de fromage à tartiner : ½ Kiri ou ½ Vache qui rit ou 1 p'tit louis
- 1 compote ou un fruit frais (0,5 g protéines)

Goûter : 3 g de Protéines

- 3 g de protéines sous forme de laitage : 1 flan nappé caramel ou 1 mousse au chocolat industrielle ou 1 Yop ou ...
- 3 biscuits hypoprotidiques

+ 5 g de Pediatric seravit© dilué dans de l'eau ou un peu de jus

Dîner : 3,7 g de Protéines

- 2 g de protéines sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 60 g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- 1 compote ou un fruit frais (0,5 g protéines)
- 1 biberon de 120 mL

- **Exemple de régime de croisière à 23 g de protéines pour un enfant de 13 ans ayant besoin de 2200 kcal (poids : 45 kg)**

Petit déjeuner : 5 g de protéines

- Proposer un bol contenant :
 - 150 mL de lait entier (5 g de protéines)
 - 1 cc de chocolat de type Nesquik
- 5 (ou +) biscottes hypoprotidiques avec du beurre + confiture ou des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques...
- +/- Un verre de jus de fruits

Midi : 6,5 g de protéines

- Proposer 4 g de protéines sous forme de légumes variés et/ou féculents dans lesquels vous ajouterez 1,5 cuillère à soupe de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...

- compléter systématiquement ce repas avec un peu de pâtes/riz/semoule hypoprotidique (120 g cuit) ou du pain hypoprotidique + 1 cuillère à soupe de matière grasse
- Ajouter 2 g de protéines sous forme de fromages fondus : 1 Kiri ou 1 Vache qui rit ou 1 Samos ou 1 Saint-Morêt ou 3 Apéricubes ou...
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop (0,5 g protéines)
- +/-1 verre de jus de fruits type Caprisun ou de sirop ou soda ...

Goûter : 5 g de protéines

- +/- Un verre de jus de fruits ou de sirop...
- 2 g de protéines sous forme de biscuits normaux par exemple 4 galettes bretonnes ou 3 petits Beurres ou 2 madeleines de 15 g ou ... (lecture des étiquettes) OU chips
- 3 g de protéines sous forme de laitage : 1 flan nappé caramel ou 1 mousse au chocolat industrielle ou 1 Yop ou ...
- 2 à 3 ou + biscuits hypoprotidiques ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec sucre ou confiture

Soir : 6,5 g de protéines

- Proposer 4 g de protéines sous forme de légumes variés et/ou féculents dans lesquels vous ajouterez 1,5 cuillère à soupe de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- compléter systématiquement ce repas avec un peu de pâtes/riz/semoule hypoprotidique (120 g cuit minimum) ou du pain hypoprotidique + 1 cuillère à soupe de matière grasse
- Ajouter 2 g de protéines sous forme de fromages fondus : 1 Kiri ou 1 vache qui rit ou 1 samos ou 1 Saint-Morêt ou 3 Apéricubes ou ...
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop (0,5 g protéines)
- +/-1 verre de jus de fruits ou de sirop ou soda

Dans la journée : Prendre un sachet de Fruitivits© dilué dans de l'eau ou une boisson sucrée (en 2 prises).

- **Exemple de régime d'urgence per os (quantité de protéines négligeable) pour un enfant de 13 ans ayant besoin de 2500 kcal (poids : 45 kg)**

Petit déjeuner :

- Un bol contenant :
 - 200 mL de lait hypoprotidique
 - 1 cc de chocolat en poudre de type Nesquik
 - 1 sucre
- 5 (ou +) biscottes hypoprotidiques avec du beurre et de la confiture OU des biscuits hypoprotidiques OU des céréales hypoprotidiques

Midi et Soir

- Proposer un plat contenant 300 g (minimum) de pâtes/riz/semoule hypoprotidiques cuits + 2 c.spe d'huile OU de beurre
- Assaisonner en fonction du goût : sel, épices, aromates
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop ou un entremet hypoprotidique fait avec de la poudre pour entremet (marque Alsa ou Ancel...), à diluer avec du substitut de lait hypoprotidique
- 2 grands verres de boisson sucrée

Goûter :

- 2 verres de boisson sucrée OU de sirop
- Une compote OU un fruit frais OU des fruits au sirop
- 4 à 5 (ou +) biscuits hypoprotidiques

Dans la journée : Prendre un sachet de Fruitivits© dilué dans de l'eau ou une boisson sucrée (en 2 prises).

- **Exemple de régime de croisière pour une femme de 30 ans avec 1900 kcal et 36 g de protéines**

Petit déjeuner : 4 g de protéines

- 125 mL de lait entier + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner OU 1 laitage apportant 4 g de protéines = 1 perle de lait, un yaourt à la grecque...
- 2 biscuits hypoprotidiques OU 1 biscotte hypoprotidique + beurre ou confiture
- 1 verre de boisson sucrée

Déjeuner : 13,5 g de protéines

- Crudité vinaigrette apportant 1 g de protéine
- Féculents normaux apportant 5,5 g de protéines : 170 g de riz cuits OU 140 g de pâtes cuites OU 140 g de frites
- Légumes cuits apportant 2 g de protéines
- + 1 cuillère à soupe de matière grasse : huile, beurre...
- 1 laitage apportant 4 g protéines
- 1 fruit apportant 1 g de protéines
- 1 tranche de pain hypoprotidique +/- 20 g

Collation¹ : 6,5 g de protéines

- 1 laitage apportant 4 g de protéines
- Biscuits du commerce apportant 2 g de protéines : 2 princes, 4 galettes bretonnes, 1 milka moelleux...
- 1 compote de fruits (0.5 g de protéines)
- 1 verre de boisson sucrée : sirop, jus, soda....

Dîner : 12 g de protéines

- Crudité vinaigrette apportant 1 g de protéines
- Féculents normaux apportant 5,5 g de protéines : 170 g de riz cuits OU 140 g de pâtes cuites OU 140 g de frites
- Légumes cuits apportant 1 g de protéine
- + 1 cuillère à soupe de matière grasse : huile, beurre...
- 1 laitage apportant 4 g protéines
- 1 compote de fruits (0.5 g de protéines)
- 1 tranche de pain hypoprotidique +/- 20 g

1 : Apport protéique et calorique à répartir sur les autres repas si absence de collation

Annexe 2 | Ordonnance d'aliments hypoprotidiques

NOM ET PRENOM DU PATIENT :	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE :	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR :
DATE :	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR fois

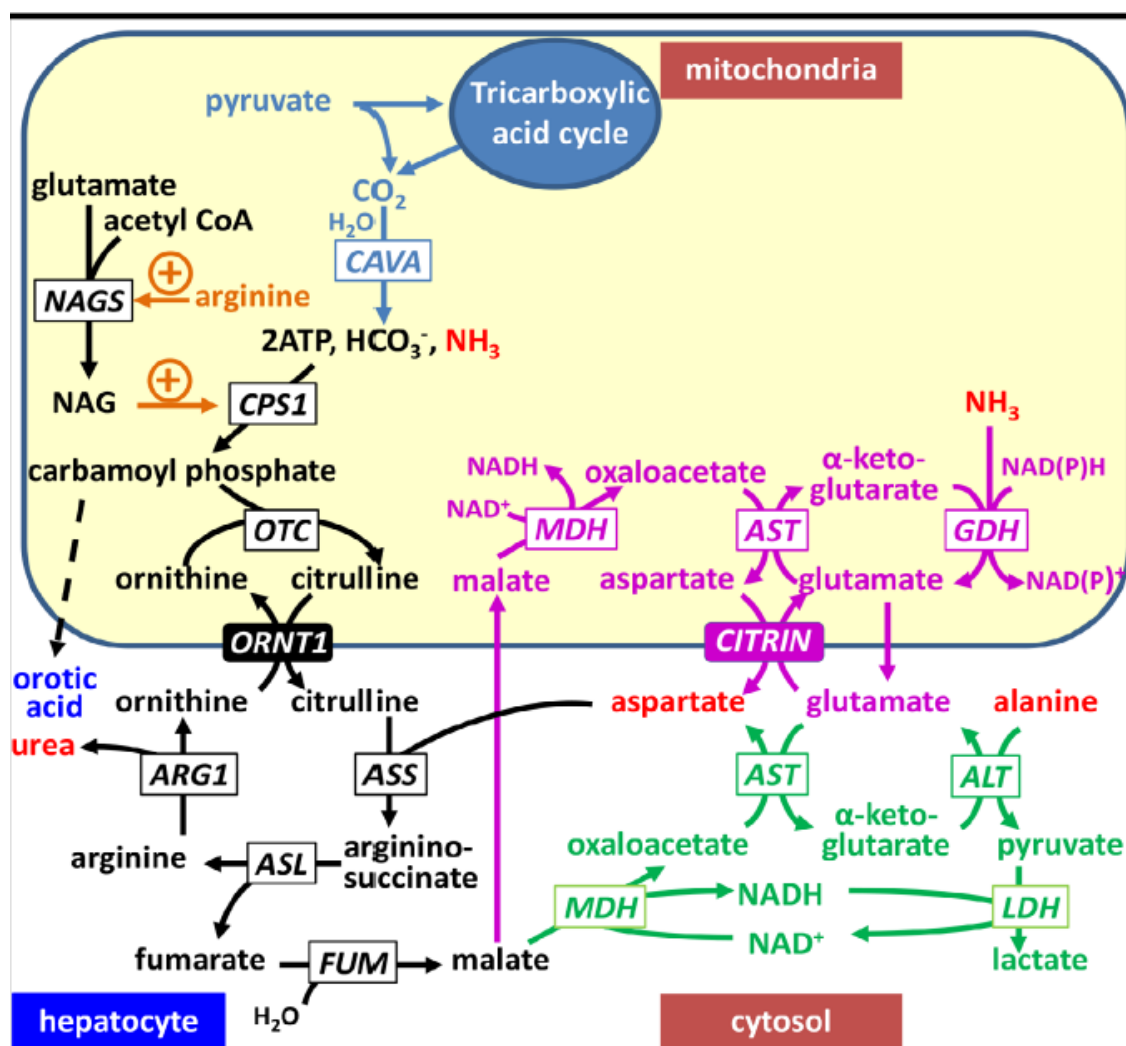
ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES						
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités	
246158 PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423 CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT	
245995 PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990 CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT	
290102 BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	245945 BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G		BT	
234821 CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245947 BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT	
234838 CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290103 BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT	
290810 SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290041 BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT	
238084 FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	290104 BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT	
290377 MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	290105 COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT	
248741 SUBSTITUT D'CEUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	289886 LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT	
218609 SUBSTITUT DE BLANC D'CEUF LOPROFIN SHS 100G		BT	290684 CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT	
243568 ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290689 CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT	
249117 COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	248609 PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G		BT	
245987 COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	243569 CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT	
234790 FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243866 PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT	
245944 PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	218443 VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT	
234784 PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	290542 DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL	
234778 RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	245999 DALIA POWDRE TARANIS LNS 400G		BT	
246019 SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879 SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL	
246021 SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414 AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC	
234761 SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420 AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC	
248808 TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	218383 AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC	
290898 SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437 AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC	
248891 PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4 X	UN	290394 MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT	
248599 PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167 CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT	

Annexe 3 | Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS -aliments apportant trop de protéines	ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE - aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS SANS CONTRÔLE - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques	- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
Produits laitiers¹ <i>Laitages, fromages, boissons lactées</i> Viandes, poissons, œufs Coquillages et crustacés Charcuteries <i>À base de viandes, poissons, végétales</i> Pain et produits de panification Blé et dérivés <i>Farine, pâtes, couscous ...</i> Légumes secs Fruits secs & oléagineux Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits Chocolat	Légumes <i>Frais, en conserves et surgelés au naturel</i> Féculeux <i>Pommes de terre, riz</i> Fruits frais et cuits² <i>Au sirop, en compotes</i> Certaines matières grasses <i>Crème fraîche</i> Certains produits laitiers¹	Certaines matières grasses <i>Huiles, beurre, margarine</i> Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans protéines, glaces à l'eau) Boissons sucrées Divers <i>Sel, épices, herbes, moutarde ...</i>	Substituts de laitages <i>Crèmes, boissons « lactées »</i> Substitut de produits de panification <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i> Substituts céréaliers <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i> Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'œuf

1 : en fonction de la tolérance protidique du patient, certains laits, laitages et fromages peuvent être autorisés en quantités contrôlées

2 : en fonction de la tolérance protidique, ces aliments sont à consommation libre



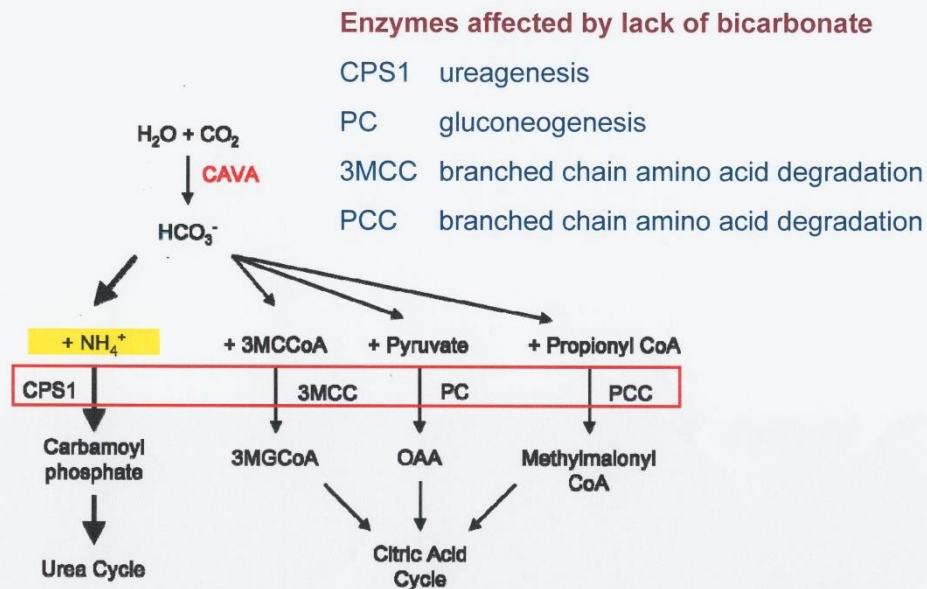
J Haberle, SFEIM 2015 (Lille)

L'anhydrase carbonique (CAVA)

Le CAVAD a été tout récemment décrit (2015) et se présente cliniquement comme une hyperammoniémie aiguë avec hyperlactatémie, hypoglycémie, cétose et des métabolites suggestifs d'un déficit multiple des carboxylases. Le recul des quelques patients décrits étant limité, le long cours montre un développement psychomoteur qui varie de normal à retardé.

Sur le plan pathophysiologique, le CAVAD est responsable d'un dysfonctionnement des 4 enzymes dépendant du bicarbonate comme substrat intramitochondrial, notamment le Carbamoyl Phosphate Synthétase 1 (CPS1, enzyme du cycle de l'urée), le Propionyl-CoA Carboxylase (PCC, enzyme qui intervient dans la dégradation des Acide Aminés Ramifiés), le 3-Méthylcrotonyl-CoA Carboxylase (3MCC, enzyme qui intervient dans la dégradation des Acides Aminés Ramifiés) et le Pyruvate Carboxylase (PC, qui intervient dans la néoglucogénèse).

Requirement of HCO_3^- for urea and citric acid cycle



J Haberle, SFEIM 2015 (Lille)

En cas d'hyperammoniémie, on peut utiliser du N-carbamyl glutamate (stimulation de la CPS1) et/ou le benzoate de sodium en parallèle des apports en glucose et lipides en IV (comme décrit ci-dessus).

L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL) ou lysinuric protein intolerance (LPI)

L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL) est une maladie rare, de transmission autosomique récessive, due à une anomalie du transport des acides aminés dibasiques (arginine, ornithine, lysine) au niveau de la membrane baso-latérale des cellules épithéliales des reins et de l'intestin (mais aussi exprimé dans les lymphocytes, les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales du poumon). Ce défaut de transport entraîne une diminution de la concentration plasmatique et une augmentation de l'excrétion urinaire de ces acides aminés dibasiques ; il est confirmé par chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires. L'arginine et l'ornithine étant des intermédiaires du cycle de l'urée, leur carence entraîne un déficit du cycle de l'urée avec hyperammoniémie et malnutrition protéique. L'IPDL est causée par des mutations du gène *SLC7A7* (*solute carrier family 7A member 7*).

L'atteinte est multisystémique et certains des mécanismes physiopathologiques sont encore mal élucidés. La présentation clinique est variable, le plus souvent chronique, mais le tableau peut également être aigu avec vomissements et signes neurologiques pouvant aller jusqu'au

coma hyperammonémique après un repas riche en protéines. Les premiers signes cliniques apparaissent souvent au sevrage de l'allaitement maternel, avec des troubles digestifs (diarrhées, vomissements, refus alimentaire) responsables d'un retard de croissance staturopondérale et d'une hypotonie. Il existe une aversion nette pour les aliments riches en protéines. Il en résulte une dénutrition progressive avec ostéopénie et ostéoporose, anomalies du squelette et tendance aux fractures. Le tableau associe également une hépatosplénomégalie, une atteinte rénale pouvant aller de la tubulopathie à l'insuffisance rénale chronique, une atteinte hématologique avec pancytopénie et/ou un syndrome d'activation macrophagique et une atteinte pulmonaire pouvant aller de la toux et dyspnée d'apparition progressive à l'insuffisance respiratoire chronique, par syndrome interstitiel réticulo-nodulaire avec protéinose alvéolaire et/ou fibrose.

Son traitement repose sur les mêmes piliers métaboliques décrits ci-dessus (régime hypoprotidique, supplémentation par des acides aminés essentiels et L-Citrulline, chélateurs) et traitement symptomatique des complications. Quant à la supplémentation en lysine, elle n'a pas prouvé son efficacité sur le retard de croissance ni sur l'ostéopénie.

Déficit en Citrine (Citrullinémie de type II)

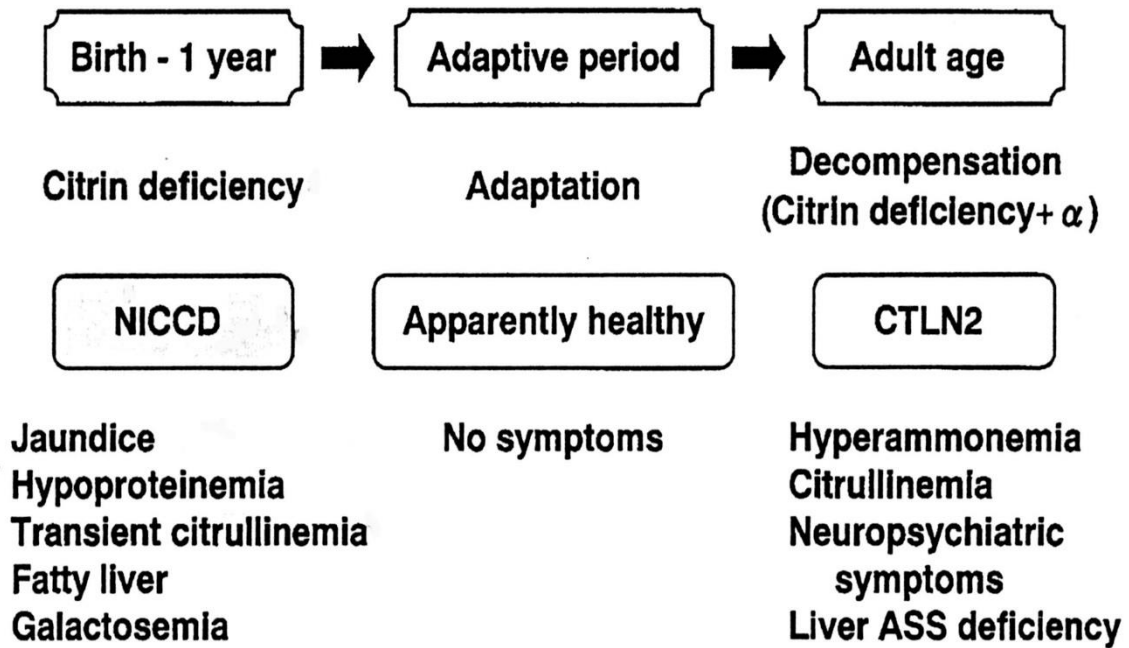
La citrine est une protéine de transport localisée sur la membrane interne de la mitochondrie qui assure l'entrée du glutamate (avec un proton soit une action découplante) et la sortie de l'aspartate. Elle est impliquée dans la navette malate/aspartate et joue un rôle dans le transport d'équivalents réduits de NADH du cytosol vers la mitochondrie.

Elle est codée par le gène *SLC25A13*. La citrine est nécessaire à l'activité de l'ASS (en fournissant son substrat aspartate) et au bon fonctionnement de la néoglucogénèse et de la glycolyse. L'aspartate étant également impliqué dans la synthèse de l'acide nucléotidique UTP (Uridine Triphosphate), le déficit en citrine peut également imiter une galactosémie (avec augmentation du galactose-1-P érythrocytaire).

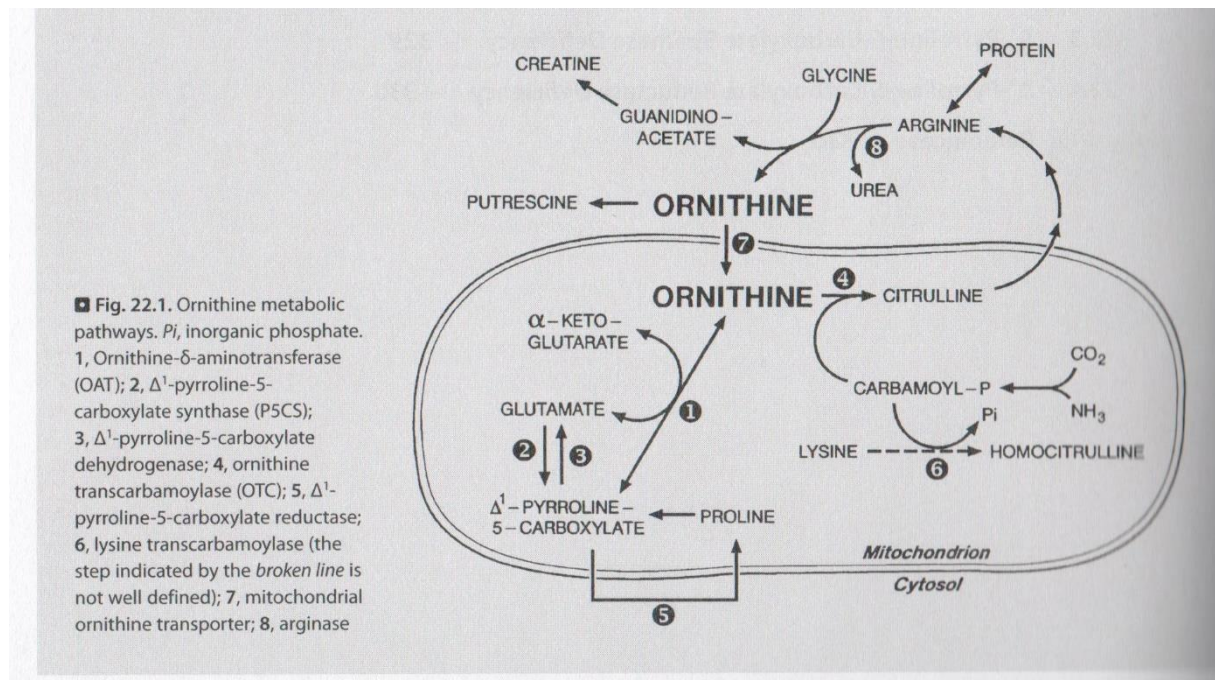
En période néonatal, la citrullinémie de type II se présente comme une cholestase intrahépatique (NICCD) avec un ictère prolongé et ascite, ces symptômes régressant en quelques mois. Il s'agit d'une cholestase à bilirubine totale et conjuguée élevée avec hypoprotidémie, cytolyse, une diminution des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, galactosémie et ammoniémie normale ou légèrement augmentée. La chromatographie des acides aminés plasmatiques montre une méthioninémie et une citrullinémie élevées avec une glutaminémie normale ou abaissée. La prise en charge consiste en une alimentation sans lactose et enrichie en TCM.

La citrullinémie de type II forme adulte (CTLN2) se présente comme une maladie hépatocérébrale avec des symptômes neurologiques comme des troubles de la conscience, somnolence, coma (avec des facteurs déclenchants décrits comme ci-dessus), des troubles psychiatriques et des symptômes hépatiques comme un carcinome hépatocellulaire sans cirrhose, stéatose et pancréatite chronique juvénile. Particulièrement, ces patients ont une préférence pour des aliments riches en protides et graisses et plutôt un dégoût des aliments riches en sucres. Les caractéristiques biochimiques consistent en une hyperammonémie, une augmentation de la citrulline et de l'arginine plasmatique et présence d'acide

argininosuccinique dans les urines. L'activité enzymatique de l'ASS est abaissée à 15 % des contrôles dans le foie.



Le déficit en Ornithine Aminotransférase néonatal



Saudubray, van den Berghe, Walter ; Inborn Metabolic Diseases, 5th Edition, 2012

Le déficit en Ornithine Aminotransférase (cf figure ci-dessus, enzyme 1) se présente classiquement par une atrophie gyrée progressive de la rétine chez l'adulte (objectivé par

l'examen du fond d'œil) se traduisant par un aveuglement de nuit et une vision en tunnel. La plupart des patients sont aveugles à l'âge de 45 à 65 ans (par déficit en créatine).

En période néonatale ont été décrit des cas avec des épisodes symptomatiques d'hyperammoniémie avec oroticurie, cassure de la courbe staturopondérale et encéphalopathie. Une limitation de substrat avec consécutivement une hypo-ornithinémie et une hypo-argininémie (donc induisant une synthèse de l'arginine abaissée avec ralentissement fonctionnel consécutif du cycle de l'urée) est évoquée comme hypothèse.

Déficits du cycle de l'urée

= Déficits en OTC, CPS, citrullinémie de type 1, acidurie arginino-succinique, déficit en arginase, syndrome HHH

EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE

RISQUE DE COMA HYPERAMMONIEMIQUE

PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Ne pas attendre les signes de décompensation pour débiter la prise en charge ci-dessous :

1. BILAN EN URGENCE : Ammoniémie, bilan hépatique, TP, Ionogramme, glycémie, GDS, lactate. Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.

2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- PAS DE PROTEINES.
- Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) avec des électrolytes, compléter en NaCl QSP 6g/L.
- Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides, Smof ...).
- **En l'absence de signes neurologiques :**
Sur une voie périphérique, débits en fonction de l'âge :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
G10% avec ions dont NaCl 6g/L	6 mL/kg/h (10 mg/kg/min)	5 mL/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 mL/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 mL/kg/h (4 mg/kg/min)	120 mL/h
Lipides 20%	0,4 mL/kg/h (2 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	20 mL/h

- Certains **nourrissons** ont une **nutrition entérale continue (NEDC)** pour **situations d'urgence** qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Elle est **connue des parents qui savent la préparer et disposent des produits** (cf. feuille diététique pour débit et composition).
- **Si patient impossible à perfuser et Nutrition Entérale non disponible** : Sonde nasogastrique : mêmes solutés et débits que ci-dessus.
- **En l'absence de signe de gravité et de vomissement** : **Doubler** le traitement par :
 - Benzoate de sodium : max. 400 mg/kg/j sans dépasser 12 g/24h
 - Ammonaps®, Ravicti®, Phéburane® : max. 400 mg/kg/j chacun, sans dépasser 16 g/24h.
 - Poursuivre Arginine et Citrulline aux doses habituelles.
- **Si ammoniémie >100µmol/L et/ou signes neurologiques et/ou vomissement** :
 - **Benzoate de Sodium IV** continu : Débuter par une **dose de charge 250 mg/kg** sur 2 heures (**Max 8g sur 2h**) puis 250 à 500 mg/kg/24h (**Max 12 g/24h**)
 - Arginine chlorhydrate 21% ou 6,25% IV continu (ATU nominative) 250 mg/Kg/24h (Max 12 g/24h) – (! **contre-indiqué si déficit en arginase**). Si non disponible, donner l'Arginine par voie orale à cette même dose.
 - **Adaptation des traitements habituels** : Doubler le traitement par Ammonaps®, Phéburane®, Ravicti® : max. 400 mg/kg/j chacun, sans dépasser 12 g/24h. Arrêt du Benzoate et Arginine PO. Poursuivre la Citrulline aux doses habituelles (si disponible).

3. SIGNES DE GRAVITE = AVIS / TRANSFERT EN REA

- Présence d'un **coma** ou **aggravation** de l'état neurologique ou persistance des signes neurologiques 3 h après le début de la prise en charge et/ou **Hyperammoniémie sévère (Nouveau-né > 250-300 µmol/L - Enfant & Adulte > 150 µmol/L)**
 - **Discuter hémodialyse et/ou Ammonul® (250 mg/kg/j) sur KTC**
 - Optimiser la volémie (si besoin expansion au sérum physiologique 20 mL/kg max 500 mL)
 - Perfusion : G30 % (qsp mêmes apports glucidiques que ci-dessus), NaCl 6 g/L, potassium et calcium (selon ionogramme) + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de **1,5 L/m²/j** (*Surface Corporelle = $(4 \times P + 7) / (P + 90)$*)
- et/ou signes **d'insuffisance hépatique sévère** : TP<50% facteur V<30% (! réduire les apports sodés)

SURVEILLANCE A LA PHASE AIGUE :

- Si ammoniémie > 100 µmol/L : contrôler le bilan à H4 (NH₃, TP, dextro, ionogramme, glycémie).
- Si ammoniémie < 100 µmol/L : contrôler le bilan à H6 ou H12 selon le contexte (vomissements, fièvre).
- Dextro /3h : si glycémie > 2 g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0,01 UI/kg/h à adapter /h.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Les déficits du cycle de l'urée exposent le patient à une intoxication endogène par l'ammoniac produit par la dégradation des acides aminés constituant les protéines.

Le traitement oral habituel peut être (fonction du patient) :

- Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate (Ammonaps®, Ravicti®, Phéburane®) et/ou citrulline et/ou arginine (sauf déficit en arginase) : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille diététique.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, **soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme.**
- Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation, car l'hyperammoniémie peut se constituer très rapidement. AGIR VITE évite une hyperammoniémie majeure et des séquelles neurologiques.

SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

- Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...).
- Ou signes digestifs (vomissements, anorexie, nausées ...).
- **Evolution vers un coma +/- convulsions et décès ou séquelles neurologiques graves si le traitement n'est pas mis en route rapidement.**

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (dépakine®...), éviter corticoïdes PO si $\geq 3j$.
- Le traitement phénylbutyrate est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
- **Attention** :
 - o Ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC), ni chélateurs même à jeun.
 - o Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
 - o Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- BENZOATE DE SODIUM IV : ampoule 1 g = 10 mL, à diluer volume à volume dans du G10%. Contient 7 mmoles de sodium par gramme de benzoate.
- ARGININE IV (si administration orale ou entérale impossible) : disponible en urgence sur ATU à 6,25 ou 21 %. Diluer dans G5 % ou sérum physiologique sans dépasser une concentration maximale d'arginine de 100 mg/mL
- AMMONUL® : Uniquement en réa sur voie centrale. Utiliser un filtre 0,22 µm. Disponible en urgence sur ATU. Flacon 50 mL = 5 g de benzoate et 5 g de phénylacétate. Dilution dans du G10 % pour 10 mg/mL.

AIDE POUR LE REGIME :

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation : donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, du pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon : *65 g dextrine maltose + 20 mL huile + 350 mL d'eau mesurée (choisir le volume que vous voulez apporter) ; ou PFD1® (Mead johnson) reconstitué à 12 % soit 50 g + 35 g dextrine maltose + 2 mL huile pour 360 mL d'eau mesurée (soit un total de 400 mL = 400 calories).*

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

Phrase propre à chaque service

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de l'Hôpital **XX**

A COMPLETER PAR CHAQUE SERVICE

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

Annexe 6 | Liste des participants à l'élaboration du PNDS

a. Listes des participants rédacteurs et relecteurs

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Mme Valérie Barbier, psychologue, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Mme Claire Belloche, diététicienne, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Pr Jean-François Benoist, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades,
- **Pr Pascale de Lonlay, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP - Coordinatrice de la filière maladies rares G2M.
- **Dr Dries Dobbelaere, pédiatre métabolicien, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Mr Laurent François, diététicien, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Dr Apolline Imbard, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Mme. Claire Jonvel, psychologue, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Dr Florence Lacaille, hépatologue, Paris.** CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Esther Noel,** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU de Strasbourg
- **Mr William Perret, diététicien, Bordeaux,** Centre de compétence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Bordeaux
- **Dr Samia Pichard, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr. Gustavo SOTO ARES, neuroradiologue, Lille.** CHU Lille

Groupe de travail multidisciplinaire de relecture.

- **Association les Enfants du Jardin**
- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Juliette Bouchereau, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Mme Anne Debrabander, diététicienne.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Dr Roselyne Garnotel, Biochimiste, Reims.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Reims
- **Dr Benoit Leroy, médecin généraliste, Saint-Omer.**
- **Dr Marie Joncquel, biochimiste, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille

Annexe 7 | Centres de référence des 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 SACAZE Elise

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 Alice

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

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

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

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

Annexe 8 | Références

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders : first revision. *J Inher Metab Dis.* 2019;42:1192–1230
3. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140(3):321-327.
4. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1–2):179-180.
5. Häberle J, Huemer M. Evaluation of implementation, adaptation and use of the recently proposed urea cycle disorders guidelines. *JIMD Rep.* 2015;21:65-70.
6. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(6):410-416.
7. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(3):407-414.
8. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea cycle enzymopathies. *N Engl J Med.* 1984;310(23):1500-1505.
9. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr.* 1999;134(3):268-272.
10. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):116.
11. Nettesheim S, Kolker S, Karall D, et al. Incidence, disease onset and short term outcome in urea cycle disorders cross border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):111.
12. Burgard P, Kölker S, Haegi G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(2):219-229.
13. Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, et al. Late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int.* 2006;48(2):105-111.
14. Serrano M, Perez-Duenas B, Gomez-Lopez L, et al. Neuropsychiatric manifestations in late onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol.* 2010;25:352-358.
15. Cavicchi C, Donati M, Parini R, et al. Sudden unexpected fatal encephalopathy in adults with OTC gene mutations clues for early diagnosis and timely treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:105.
16. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(3):132-139.
17. Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(4):689-698.
18. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child.* 2002;86(1):54-56.
19. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(5):777-785.

20. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(11):862-867.
21. Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet Med.* 2013;15(4):251-257.
22. van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet.* 2014;94(3):453-461.
23. Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab.* 2013;108(4):203-205.
24. Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw- Hill; 2001:1909-1963.
25. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6): 865-879.
26. Trevisson E, Salviati L, Baldoïn MC, et al. Argininosuccinate lyase deficiency: mutational spectrum in Italian patients and identification of a novel ASL pseudogene. *Hum Mutat.* 2007;28(7): 694-702.
27. Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol.* 2002;7(1):27-35.
28. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R).* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Last Update: June 22, 2017.
29. Rügger CM, Lindner M, Ballhausen D, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):21-30.
30. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, et al. The hyperornithinemia, hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:29.
31. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(6): 350-352.
32. Smith W, Kishnani PS, Lee B, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin.* 2005;21 (4 suppl):S9-S17.
33. Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, Shih VE, Kolodny EH. Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Med Genet.* 1991;40(2):211-213.
34. Patel HP, Unis ME. Pili torti in association with citrullinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(1 Pt 2):203-206.
35. Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J, Morris D. Adult onset arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(6): 677-678.
36. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005;84(3):243-251.
37. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology.* 2001;57(5):911-914.
38. Cartagena A, Prasad AN, Rupa CA, et al. Recurrent encephalopathy: NAGS (N-acetylglutamate synthase) deficiency in adults. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(1):3-9.
39. Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr.* 2013; 162(2):324-329. e321.

40. Teufel U, Weitz J, Flechtenmacher C, et al. High urgency liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute liver failure. *Pediatr Transplant*. 2011;15: E110-E115.
41. Fecarotta S, Parenti G, Vajro P, et al. HHH syndrome (hyperornithinaemia, hyperammonaemia, homocitrullinuria), with fulminant hepatitis-like presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):186-189.
42. Ito S, Kurasawa G, Yamamoto K, et al. A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase gene. *J Gastroenterol*. 2004;39(11):1115-1117.
43. Mhanni AA, Chan A, Collison M, et al. Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria syndrome (HHH) presenting with acute fulminant hepatic failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):312-315.
44. Faghfoury H, Baruteau J, de Baulny HO, Häberle J, Schulze A. Transient fulminant liver failure as an initial presentation in citrullinemia type I. *Mol Genet Metab*. 2011;102(4):413-417.
45. de Groot MJ, Cuppen M, Eling M, et al. Metabolic investigations prevent liver transplantation in two young children with citrullinemia type I. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(suppl 3):S413- S416.
46. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, et al. Frequency and pathophysiology of acute liver failure in ornithine Transcarbamylase deficiency (OTCD). *PLoS One*. 2016;11(4):e0153358.
47. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 2014;164(4):720-725 e726.
48. Al-Hassnan ZN, Rashed MS, Al-Dirbashi OY, Patay Z, Rahbeeni Z, Abu-Amero KK. Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria syndrome with stroke-like imaging presentation: clinical, biochemical and molecular analysis. *J Neurol Sci*. 2008;264(1–2):187-194.
49. Choi JH, Kim H, Yoo HW. Two cases of citrullinaemia presenting with stroke. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):182-183.
50. Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr*. 1993;122(3):423-425.
51. Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr*. 2003;162(4):259-263.
52. Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B. Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics*. 1997;28(4):229-234.
53. Wiltshire EJ, Poplawski NK, Harbord MG, Harrison RJ, Fletcher JM. Ornithine carbamoyltransferase deficiency presenting with chorea in a female. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(8): 843-844.
54. Scheuerle AE, McVie R, Beaudet AL, Shapira SK. Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics*. 1993;91(5): 995-996.
55. Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar M. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin*. 2005;21(4 suppl):S27-S35.
56. Snebold NG, Rizzo JF 3rd, Lessell S, Pruett RC. Transient visual loss in ornithine transcarbamoylase deficiency. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(4):407-412.
57. Anderson JM, Brodsky MC. Protracted cortical visual loss in a child with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neuro-ophthalmol*. 2010;30(1):99-101.
58. Gorker I, Tuzun U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(2):133-135.
59. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):631-641.

60. Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inher Metab Dis*. 2002;25 (5):399-410.
61. Pascual JC, Matarredona J, Mut J. Acrodermatitis enteropathica like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(4):394-396.
62. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol*. 2004;55 (1):80-86.
63. Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum "psychosis" in mild argininosuccinate synthetase deficiency. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 2):1244-1246.
64. Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, et al. First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):228-229.
65. Fassier T, Guffon N, Acquaviva C, D'Amato T, Durand DV, Domenech P. Misdiagnosed postpartum psychosis revealing a late-onset urea cycle disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6): 576-580.
66. Ahrens MJ, Berry SA, Whitley CB, Markowitz DJ, Plante RJ, Tuchman M. Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141Q mutation. *Am J Med Genet*. 1996;66(3): 311-315.
67. Ausems MG, Bakker E, Berger R, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet*. 1997;68(2):236-239.
68. Klaus V, Vermeulen T, Minassian B, et al. Highly variable clinical phenotype of carbamylphosphate synthetase 1 deficiency in one family: an effect of allelic variation in gene expression? *Clin Genet*. 2009;76(3):263-269.
69. Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC, Desai BR, Deardorff MA, Sondheimer N. Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn. *Mol Genet Metab*. 2013;110 (1–2):102-105.
70. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:187.
71. Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr*. 2001; 138(1 suppl):S11-S19;discussion S19-20.
72. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):21-34.
73. Marin-Valencia I, Vilaseca MA, Thio M, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Campistol J. Assessment of the perimortem protocol in neonates for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):125-130.
74. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998;102(6):E69.
75. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):6-14.
76. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(5):511-517.
77. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(2–3):261-274.
78. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1368-1378.
79. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):101-108.

80. Hudak ML, Jones MD Jr, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr.* 1985;107(5):712-719.
81. Tuchman M, Georgieff MK. Transient hyperammonemia of the newborn: a vascular complication of prematurity? *J Perinatol.* 1992;12(3):234-236.
82. Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, et al. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *N Engl J Med.* 1978;299 (17):920-925.
83. Bachmann C. Inherited hyperammonemias. In: Blau N, Duran M, Blaskovic ME, Gibson KM, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases.* Berlin, Germany: Springer; 2003:261-276.
84. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 suppl):S1-S8.
85. Felig DM, Brusilow SW, Boyer JL. Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology.* 1995;109(1): 282-284.
86. Trivedi M, Zafar S, Spalding MJ, Jonnalagadda S. Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(4):340-343.
87. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21 year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1420-1425.
88. Jensen V. The TURP syndrome. *Can J Anaesth.* 1991;38(1):90-96.
89. Kenzaka T, Kato K, Kitao A, et al. Hyperammonemia in urinary tract infections. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136220.
90. Hsu KH, Cheng CH, Tseng MH, Hsu JF, Lien R, Yang PH. Hyperammonemia in distal renal tubular acidosis: a new case and review of the literature. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(6):432-434.
91. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;43: 127-170.
92. Ahrens M, Barsotti R, Batshaw M, et al. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138:S1-S5.
93. Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S6-S10.
94. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S30-S39.
95. Tomlinson S, Westall RG. Argininosuccinic aciduria. Argininosuccinase and arginase in human blood cells. *Clin Sci.* 1964;26:261-269.
96. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 2006;27(7):626-632.
97. Cohen YH, Bargal R, Zeigler M, Markus-Eidlitz T, Zuri V, Zeharia A. Hyperargininemia: a family with a novel mutation in an unexpected site. *JIMD Rep.* 2012;5:83-88.
98. Engel K, Nuoffer JM, Muhlhausen C, et al. Analysis of mRNA transcripts improves the success rate of molecular genetic testing in OTC deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94(3):292-297.
99. Shchelochkov OA, Li FY, Geraghty MT, et al. High frequency detection of deletions and variable rearrangements at the ornithine transcarbamylase (OTC) locus by oligonucleotide array CGH. *Mol Genet Metab.* 2009;96(3):97-105.
100. Wang J, Shchelochkov OA, Zhan H, et al. Molecular characterization of CPS1 deletions by array CGH. *Mol Genet Metab.* 2011; 102(1):103-106.
101. Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze Eifling B, Berning C, Koch HG. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab.* 2003;80(3):302-306.

102. Gao HZ, Kobayashi K, Tabata A, et al. Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat.* 2003;22(1):24-34.
103. Sancho-Vaello E, Marco-Marin C, Gougeard N, et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate synthase deficiency: mutational spectrum, impact of clinical mutations on enzyme functionality, and structural considerations. *Hum Mutat.* 2016;37(7):679-694.
104. Ah Mew N, Caldovic L. N-acetylglutamate synthase deficiency: an insight into genetics, epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Appl Clin Genet.* 2011;4:127-135.
105. Kretz R, Hu L, Wettstein V, Leiteritz D, Häberle J. Phytohemagglutinin stimulation of lymphocytes improves mutation analysis of carbamoylphosphate synthetase 1. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(3):375-378.
106. Rapp B, Häberle J, Linnebank M, et al. Genetic analysis of carbamoylphosphate synthetase I and ornithine transcarbamylase deficiency using fibroblasts. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):283-287.
107. Häberle J, Shchelochkov OA, Wang J, et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2011;32(6):579-589.
108. Heibel SK, Ah Mew N, Caldovic L, Daikhin Y, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate enhancement of ureagenesis leads to discovery of a novel deleterious mutation in a newly defined enhancer of the NAGS gene and to effective therapy. *Hum Mutat.* 2011;32(10):1153-1160.
109. Williams M, Burlina A, Rubert L, et al. N-Acetylglutamate synthase deficiency due to a recurrent sequence variant in the N-acetylglutamate synthase enhancer region. *Sci Rep.* 2018;8(1): 15436.
110. Leonard JV, Ward Platt MP, Morris AA. Hypothesis: proposals for the management of a neonate at risk of hyperammonaemia due to a urea cycle disorder. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):305-309.
111. Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 1991;119(6): 923-928.
112. Sniderman King L, Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Summar ML. Genetic counseling issues in urea cycle disorders. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 suppl):S37-S44.
113. Häberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenat Diagn.* 2004;24(5):378-383.
114. Kamoun P, Fensom AH, Shin YS, et al. Prenatal diagnosis of the urea cycle diseases: a survey of the European cases. *Am J Med Genet.* 1995;55(2):247-250.
115. Chadeaux-Vekemans B, Rabier D, Chabli A, et al. Improving the prenatal diagnosis of citrullinemia using citrulline/ornithine +arginine ratio in amniotic fluid. *Prenat Diagn.* 2002;22(6): 456-458.
116. Mandell R, Packman S, Laframboise R, et al. Use of amniotic fluid amino acids in prenatal testing for argininosuccinic aciduria and citrullinaemia. *Prenat Diagn.* 1996;16(5):419-424.
117. Miller MJ, Soler-Alfonso CR, Grund JE, et al. Improved standards for prenatal diagnosis of citrullinemia. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):205-209.
118. Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009;124(2):e241-e248.
119. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(5):661-672.
120. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr.* 2003;162(suppl 1):S29-S33.

121. Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res.* 2009;66(1): 96-101.
122. Merritt JL 2nd, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2018;124(2):109-113.
123. Cavicchi C, Malvagia S, la Marca G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(5):1292-1295.
124. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol.* 1999;14(suppl 1):S4-S8.
125. Rashed MS. Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;758(1):27-48.
126. Sander J, Janzen N, Sander S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):417-420.
127. Mercimek Mahmutoglu S, Moeslinger D, Häberle J, et al. Long term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):24-28.
128. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):46-52.
129. Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N, et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(suppl 3):S275-S281.
130. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007;356(22): 2282-2292.
131. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(4):910-918.
132. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(4): 506-509.
133. De Bie I, Lemyre E, Lambert M. Favorable long term outcome following severe neonatal hyperammonemic coma in a patient with argininosuccinate synthetase deficiency. *JIMD Rep.* 2011;1: 83-88.
134. Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(suppl 1):101-111.
135. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S46-S54; discussion S54-45.
136. Burlina AB, Ogier H, Korall H, Trefz FK. Long term treatment with sodium phenylbutyrate in ornithine transcarbamylase deficient patients. *Mol Genet Metab.* 2001;72(4):351-355.
137. MacArthur RB, Altincatal A, Tuchman M. Pharmacokinetics of sodium phenylacetate and sodium benzoate following intravenous administration as both a bolus and continuous infusion to healthy adult volunteers. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1): S67-S73.
138. Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, Brusilow SW, Geraghty MT. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(2):129-136.
139. Picca S, Bartuli A, Dionisi Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008;28(5):477-480.

140. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int.* 1994;45 (3):903-906.
141. Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, et al. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):111-116.
142. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A. Continuous venovenous hemodiafiltration in neonatal onset hyperammonemia. *Am J Perinatol.* 2002;19(4):221-224.
143. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):983-986.
144. Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: how much? Which? How? *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):109-112.
145. Rodney S, Boneh A. Amino acid profiles in patients with urea cycle disorders at admission to hospital due to metabolic decompensation. *JIMD Rep.* 2013;9:97-104.
146. WHO Technical Report Series. Protein and amino acid requirement in human Nutrition; 2007.
147. Shchelochkov OA, Dickinson K, Scharschmidt BF, Lee B, Marino M, Le Mons C. Barriers to drug adherence in the treatment of urea cycle disorders: assessment of patient, caregiver and provider perspectives. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;8:43-47.
148. Berry GT, Steiner RD. Long term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S56-S60. discussion S60-51.
149. Dixon M. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acidemias and urea cycle disorders. In: Shaw V, Lawson M, eds., Wiley & Sons Ltd, Oxford, UK. *Clinical Pediatric Dietetics;* 2007:357-389.
150. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S40-S44;discussion S44-45.
151. Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(4):439-445.
152. Adam S, Champion H, Daly A, et al. Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(4): 398-404.
153. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1): S79-S85.
154. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, Lee BH, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium, Nagamani SC. Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;113 (1–2):131-135.
155. Scaglia F. New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S72-S76.
156. Bachmann C. Hyperammonaemia: review of current treatment strategies. In: Bachmann C, Häberle J, Leonard JV, eds. Pathophysiology and management of hyperammonemia. Heilbronn, Germany: SPS Publications; 2006:157-173.
157. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):159-165.
158. Sanjurjo P, Ruiz JI, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(6):783-789.
159. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2010;27(10):775-784.
160. Worthington S, Christodoulou J, Wilcken B, Peat B. Pregnancy and argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(5): 621-623.

161. Ituk U, Constantinescu OC, Allen TK, Small MJ, Habib AS. Peripartum management of two parturients with ornithine trans- carbamylase deficiency. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(1):90-93.
162. Langendonk JG, Roos JC, Angus L, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):419-424.
163. Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, Ficioglu C, Mandell R, Shih VE. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome. *Clin Chim Acta.* 2012;413(13–14):1151-1155.
164. Singh RH. Nutrition management of patients with inherited disorders of urea cycle enzymes. In: Acosta PB, ed. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders.* Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2009:405-429.
165. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1):S86-S91.
166. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(12):855-859.
167. Comte B, Kasumov T, Pierce BA, et al. Identification of phenylbutyrylglutamine, a new metabolite of phenylbutyrate metabolism in humans. *J Mass Spectrom.* 2002;37(6):581-590.
168. Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Bretkreutz J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1081-1085.
169. Kibleur Y, Dobbelaere D, Barth M, Brassier A, Guffon N. Results from a Nationwide cohort temporary utilization authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane ((R)) (sodium phenylbutyrate) taste masked granules. *Paediatr Drugs.* 2014;16(5):407-415.
170. Lichter Konecki U, Diaz GA, Merritt JL 2nd, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):323-329.
171. Berry SA, Lichter Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):17-24.
172. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology.* 2013;57(6):2171-2179.
173. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):308-314.
174. Smith W, Diaz GA, Lichter Konecki U, et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr.* 2013;162(6):1228-1234, 1234.e1.
175. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):446-453.
176. Tremblay GC, Qureshi IA. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther.* 1993;60(1):63-90.
177. Griffith AD, Cyr DM, Egan SG, Tremblay GC. Inhibition of pyruvate carboxylase by sequestration of coenzyme A with sodium benzoate. *Arch Biochem Biophys.* 1989;269(1):201-207.
178. Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2005;40(1):1-13.
179. Tuchman M, Lee B, Lichter Konecki U, et al. Cross sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):397-402.
180. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep.* 2013; <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007416>.

181. Brusilow SW, Batshaw ML. Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. *Lancet*. 1979;1(8108):124-127.
182. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest*. 1984;74(6): 2144-2148.
183. Nagasaka H, Yorifuji T, Murayama K, et al. Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2006;165(9):618-624.
184. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr*. 2008;97(10):1412-1419.
185. Kim S, Paik WK, Cohen PP. Ammonia intoxication in rats: protection by N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(12):3530-3533.
186. Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, et al. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N- carbamylglutamate. *J Pediatr*. 2004;145(4):552-554.
187. Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol*. 1982;153:39-45.
188. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L- glutamic acid test. *J Pediatr*. 2005;147(2):260-262.
189. Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res*. 2008;64(2):213-217.
190. Häberle J. Role of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:1-6.
191. Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and of acute hyperammonemia. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7:263-271.
192. Feoli-Fonseca JC, Lambert M, Mitchell G, et al. Chronic sodium benzoate therapy in children with inborn errors of urea synthesis: effect on carnitine metabolism and ammonia nitrogen removal. *Biochem Mol Med*. 1996;57(1):31-36.
193. Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL, Gunning WT. Carnitine deficiency associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Neurol*. 1991;7(3):196-199.
194. Ohtani Y, Ohyanagi K, Yamamoto S, Matsuda I. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 1988;112(3):409-414.
195. Häberle J, Lachman R. Diagnosis and treatment of OTC in females. Paper presented at: EMG Workshop Proceedings 20102010; Lisboa.
196. Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, et al. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1147-e1153.
197. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(3): 333-337.
198. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(suppl 1):112-118.
199. Kim IK, Niemi AK, Krueger C, et al. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single center experience. *Pediatr Transplant*. 2013;17(2):158-167.
200. Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2004;81(suppl 1): S74-S78.
201. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl*. 2005;11(11):1332-1342.

202. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1): S84-S87.
203. Bucuvalas JC, Britto M, Krug S, et al. Health related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a single center study. *Liver Transpl.* 2003;9(1):62-71.
204. Alonso EM, Neighbors K, Mattson C, et al. Functional outcomes of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(2):155-160.
205. Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS. Liver transplantation for urea cycle disorders: analysis of the united network for organ sharing database. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2413-2418.
206. Bourdeaux C, Darwish A, Jamart J, et al. Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation: a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(2):440-447.
207. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. Improved quality of life and unchanged magnetic resonance brain imaging after living donor liver transplantation for late onset ornithine transcarbamylase deficiency: report of a case. *Surg Today.* 2005;35 (12):1087-1091.
208. Busuttil AA, Goss JA, Seu P, et al. The role of orthotopic liver transplantation in the treatment of ornithine transcarbamylase deficiency. *Liver Transpl Surg.* 1998;4(5):350-354.
209. Fletcher JM, Couper R, Moore D, Coxon R, Dorney S. Liver transplantation for citrullinaemia improves intellectual function. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(5):581-586.
210. Santos Silva E, Martins E, Cardoso ML, Barbot C, Vilarinho L, Medina M. Liver transplantation in a case of argininaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):885-887.
211. Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M, et al. Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Mol Genet Metab.* 2005;84(4):363-366.
212. McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal onset urea cycle defects and a female patient with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics.* 2004;114(4):e523-e526.
213. Newnham T, Hardikar W, Allen K, et al. Liver transplantation for argininosuccinic aciduria: clinical, biochemical, and metabolic outcome. *Liver Transpl.* 2008;14(1):41-45.
214. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):268-275.
215. Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic acidemias: united network for organ sharing data for 2002-2012. *Liver Transpl.* 2014;20(1):89-99.
216. Rabier D, Narcy C, Bardet J, Parvy P, Saudubray JM, Kamoun P. Arginine remains an essential amino acid after liver transplantation in urea cycle enzyme deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(3):277-280.
217. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl.* 2003;9(8):783-788.
218. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009;88(1):110-114.
219. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Kikuta H, Tanaka K, Kobayashi K. Successful living-donor liver transplantation from an asymptomatic carrier mother in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr.* 2001;138(3):432-434.
220. Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation.* 2005;80(5):623-628.

221. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant.* 2014;18(1): 6-15.
222. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, et al. Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2011;15(4):390-395.
223. Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. *Genet Med.* 2015;17(7):561-568.
224. Bachmann C. Preanalytical effects on biochemical results for medical decisions in urea cycle defects. *J Pediatr Biochem.* 2014; 4(1):17-22.
225. Maestri NE, McGowan KD, Brusilow SW. Plasma glutamine concentration: a guide in the management of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 1992;121(2):259-261.
226. Brusilow SW. Phenylacetylglutamine may replace urea as a vehicle for waste nitrogen excretion. *Pediatr Res.* 1991;29(2): 147-150.
227. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow up of patients: the impact of compartmentation. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(1):7-20.
228. Duran M. Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, eds. *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics.* Springer, Heidelberg; 2008:53-89.
229. Boenzi S, Pastore A, Martinelli D, et al. Creatine metabolism in urea cycle defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(4):647-653.
230. Arias A, Garcia-Villoria J, Ribes A. Guanidinoacetate and creatine/creatinine levels in controls and patients with urea cycle defects. *Mol Genet Metab.* 2004;82(3):220-223.
231. Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, Fenton LZ. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol.* 2012;42(4):455-462.
232. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S20-S30.
233. Gunz AC, Choong K, Potter M, Miller E. Magnetic resonance imaging findings and neurodevelopmental outcomes in neonates with urea cycle defects. *Int Med Case Rep J.* 2013;6:41-48.
234. Gropman AL, Fricke ST, Seltzer RR, et al. 1H MRS identifies symptomatic and asymptomatic subjects with partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1-2): 21-30.
235. Gropman AL, Gertz B, Shattuck K, et al. Diffusion tensor imaging detects areas of abnormal white matter microstructure in patients with partial ornithine transcarbamylase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1719-1723.
236. Takashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(6):1184-1187.
237. Majoie CB, Mourmans JM, Akkerman EM, Duran M, Poll-The BT. Neonatal citrullinemia: comparison of conventional MR, diffusion-weighted, and diffusion tensor findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(1):32-35.
238. Connelly A, Cross JH, Gadian DG, Hunter JV, Kirkham FJ, Leonard JV. Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Pediatr Res.* 1993;33(1):77-81.
239. Choi CG, Yoo HW. Localized proton MR spectroscopy in infants with urea cycle defect. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(5): 834-837.
240. Gropman AL, Shattuck K, Prust MJ, et al. Altered neural activation in ornithine transcarbamylase deficiency during executive cognition: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(4): 753-761.

241. Drogari E, Leonard JV. Late onset ornithine carbamoyl transferase deficiency in males. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1363-1367.
242. Jamiolkowski D, Kolker S, Glahn EM, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(2):231-241.
243. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:159.
244. Hatzmann J, Heymans HS, Ferreri-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuys MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health related quality of life results from the care project. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1030-e1038.
245. Cederbaum JA, LeMons C, Rosen M, Ahrens M, Vonachen S, Cederbaum SD. Psychosocial issues and coping strategies in families affected by urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001;138(1 suppl):S72-S80.
246. Fabre A, Baumstarck K, Cano A, et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:158.
247. Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, et al. Living with intoxication type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. *JIMD Rep*. 2017;31:1-9.
248. Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, et al. Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication type inborn errors of metabolism. *JIMD Rep*. 2017;37:27-35.
249. Feillet F, MacDonald A, Hartung Perron D, Burton B. Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Mol Genet Metab*. 2010;99(suppl 1):S79-S85.
250. Rokicki D, Pajdowska M, Trubicka J, et al. 3-Methylglutaconic aciduria, a frequent but underrecognized finding in carbamoyl phosphate synthetase I deficiency. *Clin Chim Acta*. 2017;471: 95-100.
251. Nordenstrom A, Halldin M, Hallberg B, Alm J. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(3):400.
252. Ah Mew N, Daikhin E, Payan I, et al. N-carbamylglutamate increases ureagenesis in patients with CPSI deficiency (abstract). *Mol Genet Metab*. 2010;99:207.
253. Williams M, Huijmans JG, van Diggelen OP, van der Louw EJTM, De Klerk JBC, Häberle J. Carbamoylphosphate synthase I (CPS 1) deficiency: treatment with carnitine (abstract). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:S118.
254. Caldovic L, Morizono H, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. *Hum Mutat*. 2007;28(8):754-759.
255. Heckmann M, Wermuth B, Häberle J, Koch HG, Gortner L, Kreuder JG. Misleading diagnosis of partial N-acetylglutamate synthase deficiency based on enzyme measurement corrected by mutation analysis. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):121-124.
256. Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Cheng SF, Packman S, Tuchman M. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. *Hum Genet*. 2003;112(4):364-368.
257. Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, et al. Late onset N- acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. *Hum Mutat*. 2005;25(3):293-298.
258. Ihara K, Miyako K, Ishimura M, et al. A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome with reduced carbamoyl-phosphate synthetase-1 activity in liver: a pitfall in enzymatic diagnosis for hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):681-687.

259. Gautschi M, Eggimann S, Nuoffer JM. Current role of enzyme analysis for urea cycle disorders. *J Pediatr Biochem.* 2014;4(1): 23-32.
260. Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):197-199.
261. Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M, Garcia MJ, et al. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr.* 2003;162(11):773-775.
262. Guffon N, Gessler P, Galloway P, et al. Treatment of NAGS deficiency: retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years (abstract). *Mol Genet Metab.* 2011;102(3): 286-287.
263. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med.* 2011;4:21-28.
264. Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, et al. Augmenting ureagenesis in patients with partial carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency with N-carbamyl-L-glutamate. *J Pediatr.* 2014; 165(2):401-403.e403.
265. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, et al. Coagulopathy in patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: a previously unrecognized complication. *Pediatrics.* 2013;131(1):e327-e330.
266. Prada CE, Kaul A, Hopkin RJ, et al. Recurrent pancreatitis in ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(4):482-484.
267. Tuchman M. The clinical, biochemical, and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Lab Clin Med.* 1992; 120(6):836-850.
268. Numata S, Harada E, Maeno Y, et al. Paternal transmission and slow elimination of mutant alleles associated with late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Hum Genet.* 2008;53(1):10-17.
269. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, et al. Long-term outcomes in ornithine transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:58.
270. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update. *J Genet Genomics.* 2015;42(5): 181-194.
271. Krijt J, Sokolova J, Jesina P, et al. Activity of the liver enzyme ornithine carbamoyltransferase (OTC) in blood: LC-MS/MS assay for non-invasive diagnosis of ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(8):1168- 1177.
272. Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow SW. Allopurinol induced orotidinuria. A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. *N Engl J Med.* 1990;322 (23):1641-1645.
273. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77(6):389-397.
274. Grunewald S, Fairbanks L, Genet S, et al. How reliable is the allopurinol load in detecting carriers for ornithine transcarbamylase deficiency? *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2): 179-186.
275. Tuchman M. Allopurinol induced orotidinuria. *N Engl J Med.* 1990;323(19):1352-1353.
276. Burlina AB, Ferrari V, Dionisi-Vici C, Bordugo A, Zacchello F, Tuchman M. Allopurinol challenge test in children. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15(5):707-712.
277. Riudor E, Arranz JA, Rodes M, Rubio V, Sentis M, Burlina AB. Influence of dose and age on the response of the allopurinol test for ornithine carbamoyltransferase deficiency in control infants. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(7):662-668.

278. Potter M, Hammond JW, Sim KG, Green AK, Wilcken B. Ornithine carbamoyltransferase deficiency: improved sensitivity of testing for protein tolerance in the diagnosis of heterozygotes. *J Inher Metab Dis.* 2001;24(1):5-14.
279. de Groot MJ, Cuppen M, Eling M, et al. Metabolic investigations prevent liver transplantation in two young children with citrullinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(Suppl3): S413–416.
280. Engel K, Höhne W, Häberle J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene. *Hum Mutat.* 2009;30(3):300-307.
281. Kleijer WJ, Thoomes R, Galjaard H, Wendel U, Fowler B. First trimester (chorion biopsy) diagnosis of citrullinaemia and methylmalonicaciduria. *Lancet.* 1984;2(8415):1340.
282. Berning C, Bieger I, Pauli S, et al. Investigation of citrullinemia type I variants by in vitro expression studies. *Hum Mutat.* 2008; 29(10):1222-1227.
283. Engel K, Vuissoz JM, Eggimann S, et al. Bacterial expression of mutant argininosuccinate lyase reveals imperfect correlation of in vitro enzyme activity with clinical phenotype in argininosuccinic aciduria. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(1): 133-140.
284. Trevisson E, Burlina A, Doimo M, et al. Functional complementation in yeast allows molecular characterization of missense argininosuccinate lyase mutations. *J Biol Chem.* 2009;284(42): 28926-28934.
285. Balmer C, Pandey AV, Rüfenacht V, et al. Mutations and polymorphisms in the human Argininosuccinate Lyase (ASL) gene. *Hum Mutat.* 2014;35(1):27-35.
286. Hu L, Pandey AV, Balmer C, et al. Unstable argininosuccinate lyase in variant forms of the urea cycle disorder argininosuccinic aciduria. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(5):815-827.
287. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* 2012;14(5):501-507.
288. Kölker S, Sauer SW, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidurias a role for the blood brain barrier. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(6):701-704. discussion 705-706.
289. van Spronsen FJ, Reijngoud DJ, Verhoeven NM, Soorani-Lunsing RJ, Jakobs C, Sijens PE. High cerebral guanidinoacetate and variable creatine concentrations in argininosuccinate synthetase and lyase deficiency: implications for treatment? *Mol Genet Metab.* 2006;89(3):274-276.
290. Erez A, Nagamani SC, Shchelochkov OA, et al. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nat Med.* 2011;17(12):1619-1626.
291. Brunetti-Pierri N, Erez A, Shchelochkov O, Craigen W, Lee B. Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency: a result of nitric oxide deficiency? *Mol Genet Metab.* 2009;98 (1–2):195-197.
292. Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):45-53.
293. Nagamani SC, Campeau PM, Shchelochkov OA, et al. Nitric oxide supplementation for treatment of long term complications in argininosuccinic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5): 836-846.
294. Nagamani SC, Shchelochkov OA, Mullins MA, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high dose versus low dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3): 315-321.
295. Schlune A, Vom Dahl S, Haussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47(9):1751-1762.
296. Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, Carter M, Naylor E, Walzer M. Treatment of hyperargininaemia due to arginase deficiency with a chemically defined diet. *J Inher Metab Dis.* 1982; 5(2):95-99.

297. Ash DE, Scolnick LR, Kanyo ZF, Vockley JG, Cederbaum SD, Christianson DW. Molecular basis of hyperargininemia: structure function consequences of mutations in human liver arginase. *Mol Genet Metab.* 1998;64(4):243-249.
298. Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):113-120.
299. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Gemperle C, Fingerhut R, Häberle J. Mutations and common variants in the human arginase 1 (ARG1) gene: impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2018;39(8):1029-1050.
300. Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine metabolism and the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S49-S52.
301. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(3):331-340.
302. Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab.* 2011;104(1–2):107-111.
303. Scholl-Bürgi S, Sigl SB, Häberle J, et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(suppl 2):S323-S328.
304. Zhang Y, Landau YE, Miller DT, Marsden D, Berry GT, Kellogg MD. Recurrent unexplained hyperammonemia in an adolescent with arginase deficiency. *Clin Biochem.* 2012;45(18): 1583-1586.
305. Debray FG, Lambert M, Lemieux B, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet.* 2008;45(11):759-764.
306. Dionisi Vici C, Bachmann C, Gambarara M, Colombo JP, Sabetta G. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome: low creatine excretion and effect of citrulline, arginine, or ornithine supplement. *Pediatr Res.* 1987;22(3): 364-367.
307. Palmieri F. Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1777(7–8): 564-578.
308. Shih VE, Mandell R, Herzfeld A. Defective ornithine metabolism in cultured skin fibroblasts from patients with the syndrome of hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria. *Clin Chim Acta.* 1982;118(2–3):149-157.
309. Camacho JA, Obie C, Biery B, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet.* 1999;22(2):151-158.
310. Morini C, Capozzi P, Boenzi S, Rizzo C, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Retinal degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(8):1593- 1593.e1.
311. Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab.* 2008;93(1):7-14.
312. Kasten J, Hu C, Bhargava R, et al. Lethal phenotype in conditional late onset arginase 1 deficiency in the mouse. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):222-230.
313. Perez CJ, Jaubert J, Guenet JL, et al. Two hypomorphic alleles of mouse *Ass1* as a new animal model of citrullinemia type I and other hyperammonemic syndromes. *Am J Pathol.* 2010;177(4): 1958-1968.
314. Sin YY, Ballantyne LL, Mukherjee K, et al. Inducible arginase 1 deficiency in mice leads to hyperargininemia and altered amino acid metabolism. *PLoS One.* 2013;8(11):e80001.
315. Allegri G, Deplazes S, Grisch-Chan HM, et al. A simple dried blood spot method for in vivo measurement of ureagenesis by gas chromatography mass spectrometry using stable isotopes. *Clin Chim Acta.* 2017;464:236-243.

316. de Cima S, Polo LM, Diez-Fernandez C, et al. Structure of human carbamoyl phosphate synthetase: deciphering the on/off switch of human ureagenesis. *Sci Rep.* 2015;5:16950.
317. Diez-Fernandez C, Martinez AI, Pekkala S, et al. Molecular characterization of carbamoyl-phosphate synthetase (CPS1) deficiency using human recombinant CPS1 as a key tool. *Hum Mutat.* 2013;34(8):1149-1159.
318. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;90:55-68.
319. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S3-S12.
320. Lichter-Konecki U, Nadkarni V, Moudgil A, et al. Feasibility of adjunct therapeutic hypothermia treatment for hyperammonemia and encephalopathy due to urea cycle disorders and organic acidemias. *Mol Genet Metab.* 2013;109(4):354-359.
321. Whitelaw A, Bridges S, Leaf A, Evans D. Emergency treatment of neonatal hyperammonaemic coma with mild systemic hypothermia. *Lancet.* 2001;358(9275):36-38.
322. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liver based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29 (2-3):431-435.
323. Enns GM, Millan MT. Cell based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1-2):3-10.
324. Meyburg J, Das AM, Hoerster F, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation.* 2009;87(5): 636-641.
325. Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S77-S83.
326. Meyburg J, Opladen T, Spiekerkötter U, et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(1):81-90.
327. Strom SC, Fisher RA, Rubinstein WS, et al. Transplantation of human hepatocytes. *Transplant Proc.* 1997;29(4):2103-2106.
328. Horslen SP, McCowan TC, Goertzen TC, et al. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics.* 2003;111(6 pt 1):1262-1267.
329. Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1317-1323.
330. Stephenne X, Najimi M, Smets F, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal EM. Cryopreserved liver cell transplantation controls ornithine transcarbamylase deficient patient while awaiting liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(8):2058-2061.
331. Meyburg J, Hoffmann GF. Liver cell transplantation for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(2):164-172.
332. Puppi J, Tan N, Mitry RR, et al. Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant.* 2008;8 (2):452-457.
333. Sokal EM. From hepatocytes to stem and progenitor cells for liver regenerative medicine: advances and clinical perspectives. *Cell Prolif.* 2011;44(suppl 1):39-43.
334. Sokal EM. Treating inborn errors of liver metabolism with stem cells: current clinical development. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37 (4):535-539.
335. Cunningham SC, Kok CY, Dane AP, et al. Induction and prevention of severe hyperammonemia in the spfash mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency using shRNA and rAAV-mediated gene delivery. *Mol Ther.* 2011;19(5):854-859.

336. Cunningham SC, Siew SM, Hallwirth CV, et al. Modeling correction of severe urea cycle defects in the growing murine liver using a hybrid recombinant adeno-associated virus/piggyBac transposase gene delivery system. *Hepatology*. 2015;62(2): 417-428.
337. Lee EK, Hu C, Bhargava R, et al. AAV-based gene therapy prevents neuropathology and results in normal cognitive development in the hyperargininemic mouse. *Gene Ther*. 2013;20(8): 785-796.
338. Wang L, Bell P, Morizono H, et al. AAV gene therapy corrects OTC deficiency and prevents liver fibrosis in aged OTC knock out heterozygous mice. *Mol Genet Metab*. 2017;120(4):299-305.
339. Wang L, Wang H, Morizono H, et al. Sustained correction of OTC deficiency in spf(ash) mice using optimized self complementary AAV2/8 vectors. *Gene Ther*. 2012;19(4): 404-410.
340. Wang L, Morizono H, Lin J, et al. Preclinical evaluation of a clinical candidate AAV8 vector for ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency reveals functional enzyme from each persisting vector genome. *Mol Genet Metab*. 2012;105(2):203-211.
341. Viecelli HM, Thöny B. Challenges of experimental gene therapy for urea cycle disorders. *J Pediatr Biochem*. 2014;4(1):65-73.
342. Zhong L, Li S, Li M, et al. Vector sequences are not detected in tumor tissue from research subjects with ornithine transcarbamylase deficiency who previously received adenovirus gene transfer. *Hum Gene Ther*. 2013;24(9):814-819.
343. Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg; 2014:47-62.
344. Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of amino acids metabolism, organic acidemias and urea cycle disorders. In: Shaw V, Dip Dietetics P (eds) *Clinical Paediatric Dietetics*. John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK, 2015:381–525
345. Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Batshaw ML, Brusilow S (1984) Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet. *J Pediatr* 104: 473–476.

GANGLIOSIDOSE À GM2



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : octobre 2021



Centre de Référence des
Maladies Lysosomales

Centres de Référence des Maladies lysosomales
CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon et CHU Pitié-
Salpêtrière
Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP

 Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Contenu

I.	SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)	9
I.1	Caractéristiques de la maladie	9
I.2	Diagnostic	9
I.3	Prise en charge et suivi	10
I.4	Rôle du médecin traitant	10
I.5	Informations Utiles	11
II.	INTRODUCTION	12
III.	DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	12
III.1	Objectifs	12
III.2	Professionnels impliqués	12
III.3	Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	13
III.4	Confirmation du diagnostic	14
III.5	Diagnostic différentiel	15
III.6	Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie	16
III.7	Annonce du diagnostic et information du patient	18
III.8	Conseil génétique, diagnostic prénatal	19
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI	20
IV.1	Objectifs	20
IV.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
IV.3	Prise en charge thérapeutique	21
IV.4	Rythme des consultations de suivi	24
IV.5	Examens complémentaires	25
IV.6	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	25
IV.7	Recours aux associations de patients	25
V.	SITUATIONS PARTICULIERES	25
V.1	Etudes et Essais cliniques	25
V.2	Transition Enfant – Adulte	26

V.3	Prise en charge sociale du handicap	26
V.4	Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	28
Annexe 1.	Liste des participants	29
Annexe 2.	Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	31
Annexe 3.	Liste des laboratoires de diagnostic.....	33
Annexe 4.	Liste des traitements non spécifiques.....	35
Annexe 5.	Traitement de la douleur.....	37
Références bibliographiques	43

Liste des abréviations

AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AF	Ataxie de Friedreich
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMS	Amyotrophie Spinale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BREF	Batterie Rapide d'Efficiency Frontale
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMHM	Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETL	Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales
CETNL	Comité d'Evaluation des Traitements des NeuroLipidoses
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLN	Céroïde Lipofuscinose Neuronale
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CRMHM	Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
DTR	Déficit de Transporteurs en Riboflavine
EEG	Electro-Encéphalogramme
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENMG	Electro-Neuro-MyoGramme
ERG	Electro-Rétino-Gramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIV	Fécondation In Vitro
FO	Fond d'Oeil
G2M	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
GM2	Ganglioside GM2
GM2A	GM2 Activateur

GM2G	Gangliosidose à GM2
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Hex	Béta-Hexosaminidase (A+B)
Hex A	Béta-Hexosaminidase A
Hex B	Béta-Hexosaminidase B
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MEOPA	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
MHLN	Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MMS	Mini Mental Status
MPR	Médecin de Médecine Physique et Réadaptation
MRC	Echelle motrice du Medical Research Council
MT	Médecin Traitant
NAA	Acide N-Acétyl-Aspartique.
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Séquençage nouvelle génération
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Soins
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (Echelle d'ataxie)
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SA	Semaine d'Aménorrhée
SD	Maladie de Sandhoff
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNG	Sonde Naso-Gastrique
TES	Traitement Enzymatique Substitutif

TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodéal
TSD	Maladie de Tay-Sachs
VCN	Vitesses de Conduction Nerveuse
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales
VNI	Ventilation Non Invasive

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Gangliosidose à GM2 (GM2G). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste. Il est utile aussi au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit l'essentiel de la démarche diagnostique et la prise en charge de référence d'un patient atteint de GM2G, en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETNL. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héritaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différents spécialités (cliniciens, biochimistes, généticiens, associations de patients) pouvant

être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et constitutif et les autres CRMR métaboliques (CRMHM) participent donc au Comité d'Évaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié. Le sous-groupe dédié aux maladies héréditaires lysosomales à expression neurologique (MHLN), incluant la GM2G, se nomme CETNL. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une MHLN, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la GM2G exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les centres de références et centres de compétences. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseau ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

I. SYNTHÈSE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)

I.1 Caractéristiques de la maladie

Les GM2G sont des maladies de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des sphingolipidoses, caractérisées dans toutes leurs formes par une accumulation du ganglioside GM2 (GM2) au niveau du cerveau. Ce sphingolipide fait partie de la voie catabolique de gangliosides plus complexes jouant un rôle structurel et fonctionnel majeur dans le système nerveux central. Il s'agit donc de maladies essentiellement neurodégénératives qui présentent un spectre clinique varié selon l'âge de début des signes. L'accumulation de GM2 résulte d'un déficit du système enzymatique des β -hexosaminidases (β -Hex), qui implique deux isoenzymes: Hex A (constituée d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta) et Hex B (constituée de deux sous-unités bêta). *In vivo*, Hex A (seule capable d'hydrolyser le GM2) nécessite aussi pour son action l'intervention d'une autre petite protéine lysosomale dite "activateur du GM2" (GM2A), avec formation d'un complexe GM2-activateur-enzyme.

Selon le gène muté, on différencie trois types de la maladie :

- **la maladie de Tay-Sachs (TSD)** causée par des variants pathogènes sur le **gène HEXA** codant la sous-unité alpha de l'Hex et responsable d'un **déficit isolé en Hex A** ;
- **la maladie de Sandhoff (SD)** causée par des variants pathogènes du **gène HEXB** codant la sous-unité bêta des Hex et entraînant un **double déficit en Hex A et Hex B** ;
- et enfin, la très rare forme due au déficit de l'activateur du GM2 (GM2A) causé par des variants pathogènes du **gène GM2A**.

Les formes cliniques sont globalement similaires, quel que soit le gène muté. Chez le nourrisson, la GM2G débute vers 3-6 mois de vie par une régression psychomotrice, une détérioration de la vision et une épilepsie d'aggravation rapide, avec une espérance de vie de 2-4 ans environ. Une tache « rouge-cerise » est quasiment toujours présente au niveau de la macula rétinienne. Une forme infantile tardive débute entre 12 et 24 mois. Dans la forme de l'enfant, où le début est plus tardif (entre 2 et 10 ans), les symptômes sont similaires, mais moins sévères, et une ataxie cérébelleuse est souvent présente. Le décès survient habituellement dans la deuxième décennie. La forme de l'adolescent/adulte présente un phénotype clinique très différent, sans mise en jeu du pronostic vital : les symptômes débutent après 10 ans par une faiblesse proximale des membres inférieurs d'origine neuropathique et/ou une ataxie cérébelleuse, parfois par des troubles psychiatriques/psychotiques atypiques. En pratique, il existe un continuum entre ces différentes formes cliniques décrites selon l'âge de début. Dans les trois formes cliniques, le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

I.2 Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques de GM2G, notamment l'IRM cérébrale (atrophie cérébelleuse, anomalies de la myéline ou des thalami chez le

petit enfant) et l'électro-neuro-myogramme (ENMG) chez l'adulte (neuronopathie motrice). L'EEG peut aider dans le diagnostic d'épilepsie. L'examen du LCR n'est pas informatif. Ces examens permettent d'écarter les diagnostics différentiels, en particulier des maladies qui disposent d'un traitement spécifique. Le diagnostic de confirmation repose sur la mise en évidence soit d'un déficit isolé en Hex A, soit d'un déficit en β -hexosaminidase totale (Hex A + Hex B) dans les leucocytes et/ou le sérum, puis le séquençage des gènes *HEXA* ou *HEXB* (exceptionnellement *GM2A*). L'analyse des oligosaccharides urinaires n'est pas toujours informative (pas d'excrétion anormale dans la TSD).

I.3 Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif pour les GM2G.

La prise en charge doit être globale, incluant la prise en charge sociale. Elle repose sur les traitements symptomatiques, notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants musculaires, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, et du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif de la maladie.

Le suivi des patients atteints de GM2G doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire (CMD) associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie.

Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique pour les GM2G, des essais cliniques peuvent être accessibles, surtout lorsque la maladie n'est pas trop évoluée.

I.4 Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une régression psychomotrice ou l'apparition de troubles neurologiques (moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels) auprès d'un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.
- Adresser tout patient adolescent/adulte ayant une faiblesse d'origine neuropathique (avec amyotrophie) et/ou un syndrome cérébelleux à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale et un ENMG.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le Centre de Référence ou Compétence expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.

I.5 Informations Utiles

- Site CETL : www.cetl.net
- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

II. INTRODUCTION

Les gangliosidoses à GM2 (GM2G) sont des maladies de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive. Il s'agit de maladies neurodégénératives qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont dues à un déficit d'activité des β -hexosaminidases (Hex) responsables de la dégradation du ganglioside GM2, sphingolipide situé sur la voie catabolique de gangliosides plus complexes ayant un rôle structurel et fonctionnel important dans le système nerveux, et d'autres glycosphingolipides apparentés. Il s'ensuit dans toutes les formes de la maladie une accumulation intra-lysosomale de GM2, diffuse mais principalement dans les cellules nerveuses. La β -Hexosaminidase (Hex) présente deux isoenzymes : l'Hex A (constituée d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta) et l'Hex B (constituée de deux sous-unités bêta). Seule l'Hex A est capable de dégrader le ganglioside GM2, et son activité *in vivo* nécessite l'intervention d'un activateur (petite protéine lysosomale), appelé activateur du GM2. Selon la sous-unité atteinte, on distingue principalement la **maladie de Tay-Sachs (TSD)** et la **maladie de Sandhoff (SD)**.

La TSD a une prévalence d'environ 1:200 000 naissances et est le résultat de variants pathogènes bi-alléliques du gène *HEXA* codant la sous-unité alpha de l'Hex (entraînant donc un déficit isolé en Hex A).

La SD a une prévalence de 1:380 000 naissances. Elle est due à des variants pathogènes bi-alléliques du gène *HEXB* qui code la sous-unité bêta de l'Hex et entraîne donc un déficit combiné en Hex A et Hex B.

Il existe enfin une forme très rare due à des variations pathogènes du gène de l'activateur du GM2 (*GM2A*).

Les différentes GM2G ont globalement un phénotype clinique superposable. Le pronostic et l'âge de début sont liés à l'activité résiduelle de l'Hex : une activité très basse est corrélée à un âge de début plus précoce et à une évolutivité plus rapide. Cependant, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype claire.

Trois formes cliniques principales ont été identifiées dans la GM2G en fonction de l'âge de début des symptômes : infantile, juvénile et une forme de l'adolescent/adulte, entre lesquelles il existe en fait un continuum. Chaque forme est caractérisée par sa présentation clinique spécifique et son pronostic (plus sévère si l'âge de début est plus précoce).

III. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

III.1 Objectifs

- Donner les critères diagnostiques
- Evoquer les diagnostics différentiels
- Donner les éléments concernant le pronostic

III.2 Professionnels impliqués

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de GM2G sont des motifs de consultation chez le pédiatre, le médecin généraliste, l'ophtalmologue ou l'ORL. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter le médecin généraliste, le psychiatre ou le neurologue. Ces

professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre, ou un neurologue spécialisé (souvent hospitalier), ou un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- Neuropédiatre
- Métabolicien
- Neurologue
- Pédopsychiatre et psychiatre
- Biologiste Médical
- Généticien
- Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- Ophtalmologue
- ORL
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)

III.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Chez le nourrisson, une GM2G est suspectée devant :

- des sursauts exagérés au bruit
- des troubles moteurs (notamment faiblesse et hypotonie), débutant autour de 3-6 mois de vie, avec perte des capacités acquises précédemment, entraînant une stagnation puis régression psychomotrice rapide, avec une normo ou macrocéphalie
- un nystagmus et/ou une détérioration de la vision, une tache rouge cerise au fond d'œil
- un stridor persistant peut-être un signe précoce parfois dès la naissance.
- la présence additionnelle d'une organomégalie (modérée) et/ou d'une cardiomyopathie oriente vers une SD.
- une épilepsie qui devient résistante au traitement avec risque d'état de mal épileptique.

Chez l'enfant jusqu'à environ 10 ans, une GM2G est suspectée devant :

- une régression progressive sur le plan moteur et/ou cognitif, mais de façon plus lente que chez le nourrisson, habituellement associée à une ataxie cérébelleuse (élargissement du polygone de sustentation, embardées, non aggravées par la fermeture des yeux).
- des troubles visuels, dus à une rétinopathie, moins sévères que chez le nourrisson, et inconstants.
- une épilepsie peut aussi révéler la maladie : les crises d'épilepsie ont tendance à devenir plus fréquentes et sévères au cours des années.

Chez le sujet ayant débuté les symptômes après l'âge de 10 ans, une GM2G est suspectée devant la survenue insidieuse de ces manifestations :

- Une faiblesse proximale des membres inférieurs due à une neuronopathie motrice pure - comme on peut le voir dans une sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou une amyotrophie spinale (AMS) progressive- et responsable d'une difficulté à monter les escaliers.
- Une ataxie cérébelleuse (marche pseudo-ébrioise).
- Des troubles psychiatriques atypiques uniquement dans la TSD : psychose avec hallucinations ou mélancolie délirante, qui ne s'améliorent pas, voire s'aggravent sous traitement adapté, associés à une atteinte cognitive marquée (qui peut évoluer plus rapidement que dans les maladies psychotiques non sous-jacentes à une maladie neurologique).

Les examens complémentaires peuvent montrer des anomalies non spécifiques:

- L'IRM cérébrale peut montrer une atrophie cérébelleuse et chez le nourrisson des anomalies de la substance blanche et des thalami,
- L'IRM médullaire est normale
- L'ENMG peut trouver une atteinte isolée du motoneurone périphérique (ou neuronopathie motrice) chez l'adulte ; une atteinte axonale sensitivo-motrice chez l'enfant
- L'EEG chez l'enfant est le plus souvent anormal, sans élément spécifique.
- L'analyse de routine du LCR est normale
- Les explorations visuelles (ERG, PEV) sont en faveur d'une dysfonction de la rétine, et la présence d'une tache rouge cerise visible au FO est presque constante chez le nourrisson (macula trop visible car saine sur une rétine pathologique anormalement pâle).

III.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité leucocytaire et/ou sérique, soit de l'Hex A (TSD), soit de Hex A et Hex B (SD), observé à partir d'un prélèvement sanguin adressé à un laboratoire spécialisé (cf annexe laboratoires). Il est confirmé par l'analyse moléculaire des gènes *HEXA* ou *HEXB* identifiant deux variants pathogènes différents (hétérozygote composite) ou identiques (homozygote) par un séquençage de type Sanger ou NGS (panel de gènes). L'étude moléculaire des parents est indispensable pour vérifier la ségrégation des allèles. Si le diagnostic est porté à l'issue d'une étude génétique non ciblée (exome ou de génome demandé devant une forme clinique atypique), le diagnostic devra absolument être confirmé par la mesure de l'activité enzymatique correspondante pour TSD et SD (test fonctionnel). Il est à noter que le diagnostic de SD peut parfois être évoqué par une analyse des oligosaccharides urinaires. Enfin, devant un tableau clinique très évocateur de GM2G et une activité Hex normale, il est légitime de suspecter la forme liée à un déficit de la protéine activatrice de l'Hex A, codée par le gène *GM2A* : le diagnostic de certitude sera réalisé par le séquençage du gène *GM2A*.

III.5 Diagnostic différentiel

Le tableau clinique de la GM2G n'étant pas pathognomonique, il existe un certain nombre de diagnostics différentiels, dont la plupart peuvent être éliminés sur la base de l'examen clinique et de résultats d'examens complémentaires, notamment l'IRM cérébrale et médullaire et l'étude du LCR.

a) Diagnostics différentiels des formes infantiles de GM2G selon le tableau clinique :

Régression neurologique + tache rouge cerise + organomégalie:

- Niemann-Pick type A: déficit en sphingomyélinase acide.
- Galactosialidose infantile: déficit associé en beta-galactosidase et neuraminidase 1.
- Sialidose type 2 infantile : déficit en neuraminidase 1 (avec une béta-galactosidase normale) ; étudier les oligosaccharides urinaires.

Régression neurologique + leucodystrophie +/- épilepsie :

- Maladie d'Alexander infantile: le diagnostic différentiel repose sur l'analyse génétique du gène *GFAP*. Cette maladie présente quasiment toujours une leucodystrophie postérieure (cervelet, tronc cérébral et moelle cervicale) et une hyperprotéinorachie.
- Maladie de Krabbe infantile: déficit en galactocérébrosidase. Il existe aussi une neuropathie myélinique et une hyperprotéinorachie.
- Maladie de Canavan infantile: élévation du N-acétyl-aspartate (NAA) urinaire et pic de NAA à la spectro-IRM cérébrale.

Régression neurologique + épilepsie + perte progressive de la vision par rétinopathie:

- Céroïde-Lipofuscinose (CLN) infantile: déficit en palmitoyl protéine thioestérase 1 (CLN1), ou en tripeptidyl-peptidase 1 (CLN2); pour les autres formes, le génotypage est nécessaire.
- Maladie mitochondriale : maladie d'Alpers avec cytolysse hépatique (orientation devant un pic de lactates en spectro-IRM, une hyperlactatorachie puis diagnostic reposant sur la mise en évidence d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale tissulaire (muscle, peau, foie), et une étude en NGS (panel de gènes mitochondriaux).
- GM1 gangliosidose infantile (déficit en β -galactosidase) : certains nourrissons atteints n'ont ni viscéromégalie, ni signe dysmorphique.

b) Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:

Devant une neuronopathie motrice (atteinte isolée du motoneurone périphérique, responsable d'une faiblesse et d'une amyotrophie) d'évolution chronique avec atteinte préférentielle proximale des membres inférieurs :

- Le premier diagnostic à évoquer est une amyotrophie spinale (AMS) progressive. Dans l'AMS, et contrairement à la GM2G, il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé (ni atrophie cérébelleuse en

imagerie), les réflexes ne sont jamais vifs. Le diagnostic repose sur le génotypage des gènes *SMN1* et *SMN2*.

- La sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut aussi être évoquée. Chez l'adulte, la SLA est d'ailleurs souvent le premier diagnostic évoqué devant une neuronopathie motrice du fait de sa fréquence. Dans la SLA, et contrairement à la GM2G : il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé (ni atrophie cérébelleuse en imagerie), la topographie de la faiblesse est très variée (une faiblesse symétrique proximale des membres inférieurs isolée est rare), la faiblesse peut toucher la sphère bulbaire, la face et les muscles respiratoires. La SLA peut être d'origine génétique surtout chez les sujets jeunes (possibilité de réaliser un panel de gènes), mais est plus souvent sans facteur causal identifié, comme la majorité des maladies neurodégénératives de l'adulte. Dans la forme sporadique de SLA, le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments et à l'aide de l'ENMG.
- Un déficit de transporteurs en riboflavine (DTR) d'origine génétique peut aussi être évoqué (très rare). Dans le DTR, et contrairement à la GM2G : il existe souvent une atteinte sensorielle associée (neuropathie auditive et neuropathie optique), la topographie de la faiblesse est très variée, la faiblesse peut toucher la sphère la sphère bulbaire, la face et les muscles respiratoires.

Devant un syndrome cérébelleux d'évolution chronique sporadique, ou présent aussi dans la fratrie (évoquant une cause génétique de transmission récessive) :

- Toutes les ataxies cérébelleuses de transmission récessive peuvent être évoquées, dont la plus fréquente est l'ataxie de Friedreich (AF). Très souvent, en plus du syndrome cérébelleux, les patients avec AF ont une atteinte purement sensitive des nerfs (neuronopathie sensitive) qu'on ne trouve quasiment jamais chez les patients GM2G. Ils peuvent également avoir une cardiomyopathie jamais décrite chez les patients GM2G adultes. Le diagnostic est posé par le séquençage du gène *FXN*.

Devant une psychose :

- De nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques peuvent débiter par une psychose. La GM2G peut être évoquée devant des atypies de la sémiologie psychiatrique : résistance aux traitements anti-psychotiques habituels, atteinte cognitive marquée et évoluant trop rapidement, épilepsie iatrogène inhabituellement sévère, dystonie iatrogène inhabituellement sévère. Elle doit être évoquée devant la présence d'autres cas dans la fratrie, de symptômes moteurs associés, d'une atrophie cérébelleuse en imagerie (même en l'absence d'un syndrome cérébelleux clinique).

III.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie

Le pronostic de la GM2G est essentiellement lié à l'âge de début : un âge plus tardif ayant un meilleur pronostic et une espérance de vie plus longue. Le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

a) Evolution clinique et pronostic des trois formes de la maladie.

- 1) La forme infantile précoce présente une histoire de la maladie assez typique:
 - 3-6 mois : apparition d'une hypotonie avec faiblesse musculaire, associée à des clonies audiogènes (réaction de sursaut exagérée aux bruits), et/ou un nystagmus ; stridor précoce persistant.
 - 6-10 mois : majoration progressive de la perte motrice associant hypotonie et signes pyramidaux, troubles visuels et détection d'une tache rouge-cerise au niveau de la macula rétinienne.
 - À partir de 10 mois: réduction nette des mouvements spontanés ou volontaires. Détérioration de la vision. Épilepsie, notamment des crises partielles simples ou complexes, devenant pharmaco-résistantes.
 - À partir de 18 mois - 2 ans: macrocéphalie progressive secondaire à une gliose cérébrale intense. Hypotonie globale majeure, dysphagie, aggravation de l'épilepsie puis état végétatif.
 - L'espérance de vie des enfants atteints de la forme infantile précoce est de 3 à 4-5 ans.
 - Dans la forme infantile tardive (débutant entre 12 et 24 mois), les âges de survenue des symptômes, des complications et du décès sont un peu plus tardifs.

- 2) La forme juvénile de GM2G débute le plus souvent entre 2 et 6 ans (parfois jusqu'à 10 ans), par une ataxie cérébelleuse, des troubles du comportement et une détérioration intellectuelle avec perte du langage. L'évolution se fait vers un syndrome cérébello-spastique, une épilepsie partielle ou myoclonique, une perte de la vision (atrophie optique et rétinite pigmentaire plutôt que tache rouge cerise), puis un état grabataire et un décès vers 10-15 ans.

- 3) La forme débutant à l'adolescence (après 10 ans) ou âge adulte de GM2G comporte deux tableaux moteurs différents qui co-existent souvent:
 - Faiblesse d'abord proximale aux membres inférieurs avec fasciculations et amyotrophie, liée à une neuropathie motrice pure. Cette faiblesse peut s'étendre au fil des années d'évolution, pouvant entraîner une perte de la marche suite à une paraplégie (environ la moitié des patients après vingt ans d'évolution du trouble de la marche), et des difficultés importantes d'utilisation des membres supérieurs (faiblesse proximale, avec difficulté à lever les bras, utiliser sa brosse à cheveux, les couverts etc...)
 - Syndrome cérébelleux généralisé conduisant aux mêmes difficultés motrices que la faiblesse, mais également responsable au cours de l'évolution de possibles dysphagie et dysarthrie. La dysphagie peut rarement nécessiter une gastrotomie, la dysarthrie reste souvent compréhensible. Rarement, une dystonie généralisée (pouvant se traduire par un tremblement dystonique) accompagne le syndrome cérébelleux, ou peut être prédominante cliniquement.
 - Une psychose, rarement isolée, souvent associée à des troubles cognitifs, peut révéler une TSD.
 - Une atteinte cognitive peut compliquer l'évolution, indépendamment des troubles psychiatriques : souvent modérée, elle aboutit rarement à une démence.

b) Différences cliniques entre les formes génétiques de GM2G (TSD, SD et déficit en GM2A) :

- La SD peut comporter des signes osseux et/ou une organomégalie modérés, une atteinte cardiaque en particulier chez le nourrisson.
- Les troubles psychiatriques (notamment psychose, syndrome dépressif, trouble bipolaire, ainsi qu'épisodes aigus avec agitation, délire, hallucinations et paranoïa) ne sont présents que dans les TSD chez l'adulte.
- Les GM2G correspondant au variant enzymatique dit B1 sont liées à des variants pathogènes particuliers qui affectent le site enzymatique de l'Hex A. Elles se caractérisent par un tableau clinique plus tardif (formes juvénile et adulte de TSD).
- La présentation clinique des déficits en GM2A est celle d'une TSD (pas d'une SD).

c) Evaluation de la sévérité et recherche des complications au moment du diagnostic

- Examen clinique complet incluant : examen neurologique, (dont échelles SARA et MRC si la compliance du patient les permet), évaluation du neurodéveloppement (échelles adaptées à l'âge de l'enfant), bilan neuropsychologique (a minima MMS, BREF chez l'adulte), examen cardio-pulmonaire, viscéral et orthopédique, examen ophtalmologique.
- IRM cérébrale
- Explorations neurophysiologiques : EEG, ERG-PEV, PEA chez l'enfant; ENMG chez le grand enfant et l'adulte.

III.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Dans le cas d'une forme pédiatrique, l'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien avec le médecin ayant établi le diagnostic en présence des 2 parents ou responsables légaux.

Si la maladie est diagnostiquée après 18 ans, le patient pourra choisir de ne pas communiquer le diagnostic à ses parents.

Seront données toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques. L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/les aidants seront informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique efficace. Les objectifs thérapeutiques seront précisés: suivre l'état nutritionnel, respiratoire, orthopédique, et permettre le recours aux antalgiques dès que nécessaire ; contrôler au mieux les crises épileptiques et les manifestations psychiatriques avec une balance bénéfice-risque acceptable et un traitement qui sera adapté régulièrement, et très probablement poursuivi à vie (les antiépileptiques et les neuroleptiques, surtout dans les stades avancés de la maladie, peuvent être progressivement moins efficaces).

Une deuxième consultation sera proposée rapidement pour répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce, éventuellement auprès d'un médecin de Centre de Référence pour la GM2G.

III.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal

Les trois formes de GM2G ont un mode de transmission autosomique récessif : le sujet atteint (cas index) est porteur de deux variants pathogènes sur le gène causal, les parents sont tous deux hétérozygotes asymptomatiques. A chaque nouvelle grossesse, le risque pour ce couple parental d'avoir un enfant atteint est de 1/4.

Un diagnostic prénatal (DPN) est possible pour toutes les formes de GM2G, car il s'agit de maladies d'une particulière gravité, ne disposant pas d'un traitement spécifique. Il peut être proposé au couple parental dans le cadre d'une consultation de conseil génétique assurée par un généticien, en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Le bilan génétique complet est un pré-requis : mesure des activités Hex et séquençage du gène en cause chez le cas index, et étude de la ségrégation des allèles chez les parents. Le DPN est réalisé soit par prélèvement de villosités chorales vers 11-13 semaines d'aménorrhée (SA), soit par amniocentèse plus tardivement (15-17 SA). Il repose sur la recherche des variants pathogènes parentaux sur l'ADN extrait des villosités chorales ou des cellules amniotiques (fraîches ou cultivées) et/ou la mesure des activités enzymatiques. En cas de fœtus atteint, une interruption médicale de grossesse (IMG) pourra être réalisée, si le couple le souhaite. Un diagnostic préimplantatoire (DPI), réalisé dans un nombre restreint de centres agréés, peut être proposé comme alternative.. Cette approche repose sur une fécondation *in vitro* (FIV) et un tri des embryons avant réimplantation. Le couple devra être informé du fait que cette technique complexe a des délais d'attente longs et que le succès est celui de la FIV (environ 30%).

Le conseil génétique intrafamilial pourra être réalisé après information de la parentèle soit par les parents du cas index (ou le cas index lui-même s'il s'agit d'un adulte), soit par un généticien lorsque ce rôle lui a été délégué. Le dépistage des sujets hétérozygotes est particulièrement utile en cas de mariage entre apparentés. Il sera réalisé par la recherche du variant pathogène familial chez les deux membres du nouveau couple. En dehors de ce contexte de consanguinité, les sujets trouvés porteurs après dépistage intrafamilial ou les patients ayant une forme adulte de la maladie peuvent légitimement se questionner quant au risque de transmission à leur descendance. La question qui se pose est celle du statut de leur conjoint. Dans le cas de la TSD, un dépistage ciblé (3 variants pathogènes) pourra être proposé au conjoint, si celui-ci est d'origine ashkénaze (cas relativement rare en France). Dans les autres cas, le risque de transmission étant très faible, un séquençage complet du gène ne sera qu'exceptionnellement envisagé chez le conjoint.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI

IV.1 Objectifs

- Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises d'épilepsie, les troubles psychiatriques, les douleurs, etc....
- Prévenir et éviter les complications liées à la maladie : notamment reflux gastro-oesophagien (RGO), constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs
- Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables
- Adaptation du mode de vie, de l'environnement, des aides humaines à l'aggravation de la maladie

IV.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le MT, le pédiatre, MPR, médecin du centre expert (CRMR, CCMR), médecin de soins palliatifs ou du SESSAD. Selon les situations pourront intervenir, une CMD dédiée, une équipe d'HAD, une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- Médecin généraliste
- Pédiatre
- Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Médecin de la douleur, médecin de soins palliatifs
- Pneumologue
- ORL
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Chirurgien orthopédiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychologue
- Assistant de service social
- Infirmier, aide-soignant
- Orthoprothésiste

IV.3 Prise en charge thérapeutique

Traitement spécifique

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique curatif pour les GM2G.

Thérapeutiques non spécifiques

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentiels.

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non (cf Annexe 4), visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans les GM2G, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé médicaux ou para-médicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée aux GM2G.

Bien qu'intervenant principalement au moment de l'accompagnement de fin de vie, les soins palliatifs ne se résument pas à cette période et peuvent être mis en place très tôt, parfois dès l'annonce du diagnostic, chez une personne atteinte d'une maladie grave et évolutive. Il s'agit d'une approche globale qui prend en compte non seulement les symptômes physiques, mais également la souffrance psychique, sociale et spirituelle. Ils sont proposés au malade pour lui offrir la meilleure qualité de vie possible tout au long de sa prise en charge, ainsi qu'à sa famille et à ses proches pour leur apporter le soutien nécessaire. La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

A/ Symptômes neurologiques:

-Troubles moteurs

Prise en charge globale du handicap :

Evaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, podologue).

Orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé...).

Des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...)

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur:

1/ Spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : baclofène), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à baclofène, neurotomie, ...)

2/ Dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines,...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.

3/ Syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme : médicaments antiparkinsoniens (levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.

4/ Tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

5/ Myoclonies : médicaments anti-myocloniques (ex : zonisamide)

-Troubles cognitifs

Rééducation cognitive ciblée (remédiation cognitive : orthophoniste, psychologue)

- Épilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique. Si la crise se prolonge (état de mal), il est conseillé une hospitalisation dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis de prendre contact si nécessaire avec le CRM/CCMR où le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication à l'usage des benzodiazépines d'urgence. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, néanmoins la carbamazépine est souvent efficace aux premiers stades de la maladie chez le nourrisson et l'enfant.

-Troubles du rythme veille/sommeil

1/ Insomnie : Médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.

2/ Trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, peut bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : méthylphénidate, modafinil)

B/ Troubles digestifs et nutritionnels

-Troubles de la déglutition

Orthophonie (apprentissage de postures de déglutition),

Modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée),

Stase salivaire : médicaments anti-sécrétoires ; injections ciblées de toxine botulique dans les glandes salivaires, (voire exceptionnellement chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires).

Une nutrition entérale peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation correcte, ou est responsable de fausses routes, ceci afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie, dont l'utilisation ne contre-indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

-Troubles du transit

Mesures diététiques et traitements de la constipation.

-RGO

Traitements anti-acides et anti-RGO.

C/ Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

-Dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)

-Autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles

-Syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

D/ Symptômes ophtalmologiques

-Trouble visuel : aides techniques adaptées aux personnes malvoyantes,

-Troubles de l'oculomotricité : orthoptie

E/ Douleurs (cf Annexe 5)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a du mal à s'exprimer. Dans ces situations, il est utile de recourir à des échelles d'hétéro évaluation de la douleur, validées chez la personne handicapée. Il peut s'agir en particulier de douleurs nociceptives liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales, aux déformations neuro-orthopédiques ou à l'ostéoporose, ou de douleur neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur des mesures physiques (notamment positionnements de confort, limiter les bruits forts et/ou brutaux pour les clones audiogènes), des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (ex. carbamazépine et dérivés, gabapimétiques (gabapentine, prégabaline, etc), antidépresseur tricycliques (amitriptyline, etc.) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

F/ Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant.

Antibiothérapies, bronchodilatateurs, corticoïdes en administration générale ou par aérosols,
Kinésithérapie respiratoire,

Oxygénothérapie nasale à domicile en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire,

Recours à une ventilation non invasive (VNI) : pour prévenir les atelectasies, ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

G/ Traitements préventifs

-Vaccinations

Il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle.

-Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques

-Prévention de l'ostéoporose et ostéopénie

Mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire.

-Soins dentaires

Un suivi annuel est recommandé.

H/ Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation liée au diagnostic de GM2G : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évalués et adaptés à chaque situation et à chaque patient.

IV.4 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients.

Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et de son stade d'évolution.

Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRM, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou d'HAD.

IV.5 Examens complémentaires

Le suivi est essentiellement clinique et fonctionnel.

Il n'y a pas d'intérêt à répéter les examens à visée diagnostique, sauf en cas de nouveau symptôme inhabituel, ou bien dans le contexte d'une étude observationnelle ou d'un essai clinique.

Un EEG doit être réalisé en cas de suspicion de crise épileptique ou dans le cadre du suivi de l'épilepsie.

Des examens biologiques peuvent compléter l'évaluation clinique nutritionnelle (NFS, créatine, albuminémie, bilan phosphocalcique), en cas de dysphagie notamment, ou être indiqués en cas de suspicion d'infection notamment pulmonaire ou urinaire.

D'autres examens peuvent être nécessaires lorsqu'une nutrition entérale par gastrostomie est envisagée (pH-métrie, TOGD, fibroscopie oeso-gastrique) afin de préciser l'indication.

Des examens radiologiques seront envisagés si nécessaire pour la surveillance orthopédique et osseuse (radio de bassin, radio de squelette, Ostéodensitométrie, ..), ou en cas de détresse respiratoire (radio de thorax).

IV.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Il n'existe pas de restriction de principe concernant le mode de vie des patients avec GM2G.

Tout au long de la prise en charge, il faut veiller à assurer un bon état de confort et prendre les mesures adaptées pour maintenir des capacités relationnelles et sociales optimales.

Il convient de respecter des règles d'hygiène de vie et les recommandations en cas d'épilepsie (stress, manque de sommeil, sport, permis de conduire etc.).

Des conseils seront donnés aux patients ou aux parents/aidants pour la gestion de la nutrition en cas de dysphagie, afin de préserver un bon état nutritionnel et d'éviter le plus possible les fausses routes et les pneumopathies d'inhalation.

La vaccination contre la grippe est fortement conseillée.

IV.7 Recours aux associations de patients

Les patients atteints de GM2G sont représentés par l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML). Ils peuvent ainsi que leur famille y trouver soutien et informations. Dans le but de faciliter les échanges entre patients et parents concernés par une même maladie, un groupe spécifique Sandhoff/Tay-Sachs a été créé au sein de VML, animé par un référent bénévole en lien avec les associations internationales.

VML est membre d'un consortium européen (European TaySachs Charity Consortium).

V. SITUATIONS PARTICULIERES

V.1 Etudes et Essais cliniques

Le miglustat, un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthase (enzyme important dans la production des glycosphingolipides), déjà utilisé dans la maladie de Gaucher type 1 et la maladie de Niemann-Pick type C, n'a montré d'efficacité ni chez les enfants, ni chez les adultes ayant une TSD ou SD. D'autres inhibiteurs de

substrat seul ou en association sont en cours d'évaluation, ainsi que l'effet thérapeutique de la N-acétyl-L-leucine.

La pyriméthamine, molécule chaperone, peut augmenter in vitro et in vivo l'activité de Hex A chez certains patients GM2G (porteurs de variants pathogènes spécifiques), mais les études cliniques n'ont pas montré d'amélioration significative de l'évolution de la maladie avec cette molécule.

La greffe de moelle osseuse, bien qu'elle ait un effet sur le dosage de l'activité de Hex A, n'est pas efficace sur la stabilisation/amélioration des symptômes.

La thérapie génique semble porter des espoirs thérapeutiques et des essais cliniques sont en cours.

V.2 Transition Enfant – Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant le transfert de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

Le passage des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de GM2G doit être anticipé, organisé par une période de transition, où il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes sont essentielles.

Les modalités de la transition pourraient comporter une consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

C'est aussi le rôle des filières de santé pour les maladies rares d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

V.3 Prise en charge sociale du handicap

a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de GM2G (forme juvénile surtout) est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la CDAPH. A côté du PPS, l'enfant atteint de GM2G doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec des adaptations. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. Le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD. Si le handicap ne permet plus

une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations.

Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH. Les délais d'attente dans le traitement des demandes déposées à la MDPH sont généralement longs (de plusieurs mois à 1 an). Il est donc très important d'arriver à anticiper les évolutions et adaptations qui pourraient être nécessaires lors de la constitution du dossier et des demandes de renouvellement.

b. Vie professionnelle

Les patients atteints de GM2G avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en ESAT. En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. A ce stade, il est important de solliciter la Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé.

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

c. Aides financières et sociales

- Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de MHNL bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

- Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP).

Le congé de proche aidant permet aux salariés de bénéficier sous certaines conditions d'une indemnisation en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient GM2G (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Sa durée maximale est de 3 mois, fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

- Par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) :

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la complexité de ces maladies rares.

La Carte Mobilité Inclusion option invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance télévisuelle, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une Carte Mobilité Inclusion option stationnement.

Les aides humaines, les aménagements du logement, du véhicule, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante de service social (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

V.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui sont nécessaires tout au long de la prise en charge du patient.

Ils sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leurs enfants malades lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Bénédicte HERON, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP et par le Dr Yann NADJAR, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Docteur Daniele Mandia , Neurologue, Hôpital Saint Antoine, APHP
- Pr Brigitte Chabrol, Centre de Référence Coordonnateur Maladies Héritaires du Métabolisme, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 5
- Delphine Genevaz, Responsable Scientifique Association VML
- Dr Roseline Froissart, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Magali Pettazzoni, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Catherine Caillaud, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades, Tour Lavoisier, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
- Pr Thierry Levade, Laboratoire de Biochimie, Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan, 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9
- Dr Marie T Vanier, médecin biologiste, ancien Directeur de Recherche à INSERM, ancien Praticien Attaché aux Hospices Civils de Lyon

Groupe de travail multidisciplinaire :

- Mme Sandrine Carabeux, pilote Equipe Relais Handicaps Rares Ile De France
- D^r Mathilde Heulin, neuropédiatre, Hôpital Jean Verdier, 93140 Bondy
- Dr Claire Mehler Jacob, neuropédiatre, Hospitalisation à Domicile, Paris
- Dr Samia Pichard, pédiatre, Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades
- Marie-Paule Lecoq, assistante de service social, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière
- Dr Mani Bolourian, médecin généraliste, Thiais
- Dr Gorka Fernandez, neurologue, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière

Liens d'intérêt

La plupart des membres du CETNL ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts ».

Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

La filière de santé maladies rares G2M - **Maladies Héritaires du Métabolisme** - a été labellisée en Février 2014, dans le cadre du 2ème plan National Maladies Rares, puis re-labellisée en Juillet 2019 dans le cadre du 3ème plan National Maladies Rares. Son animation est actuellement confiée au **professeur Pascale Delonlay**.

Depuis la nouvelle labellisation des Centres de Référence Maladies Rares "CRMR" et des Centres de Compétence Maladies rares "CCMR" en 2017 (résultats publiés au Bulletin Officiel du 15 septembre 2017 par arrêté du 8 août 2017), la filière G2M regroupe 18 CRMR dont 7 sites coordonnateurs et 11 sites constitutifs, et 47 CCMR, répartis sur tout la France.

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris – APHP, Hôpital Trousseau : Dr HERON Bénédicte

3 CRMR constitutifs :

Paris - APHP, Hôpital Beaujon : Dr BELMATOUG Nadia

Paris - APHP, Hôpital de la Croix St Simon : Dr LIDOVE Olivier

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr NADJAR Yann

3 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Clermont-Ferrand - CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing : Dr BERGER Marc

Toulouse - CHU Toulouse, Hôpital Joseph Ducuing : Dr GACHES Francis

Rennes - CHU Rennes, Hôpital Sud : Dr CADOR Bérangère

Secrétariat

ZEBICHE Samira

Tel : 01 40 87 52 86

Fax : 01 40 87 44 34

Port : 06 77 71 41 59

Mail : samira.zebiche@aphp.fr

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

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

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

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

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

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

Paris - APHP, Hôpital Robert Debré : Dr SCHIFF Manuel

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr SACAZE Elise

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 Alice
Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte
Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna
Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie
Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire
Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu
Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Association VML (Vaincre les Maladies Lysosomales)

2 Ter Avenue de France, 91300 Massy

Tél : 01 69 75 40 30

<https://www.vml-asso.org/>

Annexe 3. Liste des laboratoires de diagnostic

Laboratoires	Examens pratiqués	Renseignements à donner Modalités de prélèvements Modalités d'envoi
<p>Pr Bekri Soumeya Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen</p> <p>Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A Mutation du Gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B Mutation du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur Mutation du gène <i>GM2A</i></p>	<p>https://chu-rouen.manuelprelevement.fr/ResultNew.aspx</p>
<p>Dr Caillaud Catherine Dr Edouard Le Guillou Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker Enfants Malades Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris</p> <p>Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B Séquençage du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur (variant AB) Séquençage du gène <i>GM2A</i></p>	<p>https://nck.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Froissart Roseline Dr Pettazzoni Magali Service de Biochimie et Biologie Moléculaire UF Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie et de Pathologie Est Hospices Civils de Lyon 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX</p> <p>Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B Séquençage du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur (variant AB) Séquençage du gène <i>GM2A</i></p>	<p>http://biobook.chu-lyon.fr/Home</p>
<p>Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy</p> <p>Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B</p>	<p>http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</p>

<p>Dr Klein André Institut de biochimie et biologie moléculaire UAM de glycopathologie Centre de Biologie et Pathologie Boulevard du professeur Jules Leclercq CS70001-59037 Lille Cedex</p> <p>Tel : 03 20 44 49 55 Fax : 03 20 44 49 57 a-klein@chru-lille.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B</p>	<p>Renseignements cliniques à noter sur papier libre 5 mL EDTA violet acheminé à température ambiante</p>
<p>Pr Levade Thierry Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9</p> <p>Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B Séquençage du gène <i>HEXB</i></p>	<p>http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Vergnaud Sabrina UF MHER - CGD UM BEP - SB2TE - IBP CHU de Grenoble-Alpes CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9</p> <p>Tel : 04 76 76 54 83 ou 04 76 76 59 05 Fax : 04 76 76 56 08 svergnaud@chu-grenoble.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B</p>	<p>http://biologie.chu-grenoble.fr/</p>

Annexe 4. Liste des traitements non spécifiques

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitements des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippale
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

- ORL : adénoïdectomie, amygdalectomie, drains trans-tympaniques, tympanoplastie, trachéotomie
- Ophtalmologique
- Odontologique
- Soins dentaires
- Neurochirurgie
- Orthopédique : arthrodèse, chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou de fracture déplacée
- Viscérale : gastrostomie, cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets etc.

- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap
- Correction auditive: appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale

Annexe 5. Traitement de la douleur

1. Introduction

1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur :

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...) cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).

2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuronopathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).

3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.

4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.

Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.

Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.

Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles, ou ayant des contractions spastiques ou dystoniques ou des douleurs neuropathiques : douleurs à

l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'analgésiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...).

1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, RGO...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.

2. Thérapies Médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent poly-médicamentées.

2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

-les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

-les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine...

2.4 Une thérapie spécifique utilisée pour une maladie lysosomale donnée peut avoir dès les premières semaines de traitement un bon effet sur les douleurs liées à la maladie de surcharge. Mais cette thérapie n'est pas disponible pour les GM2G.

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	<p>Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire.</p> <p>Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation)</p> <p>Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles</p> <p>Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates</p> <p>Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...</p>	<p>Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) :</p> <p>Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire</p> <p>Benzodiazépines</p> <p>Dopamine et agonistes</p> <p>Anticholinergiques : trihexphénydyle</p> <p>Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine)</p> <p>Vigabatrin</p> <p>Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)</p>	<p>Certains médicaments ont une action mixte :</p> <p>Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines</p> <p>Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin</p> <p>Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)</p>
Traitements potentiellement aggravants	<p>Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++</p> <p>-Benzodiazépines</p> <p>-Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)</p>	<p>Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par :</p> <p>Les neuroleptiques</p> <p>Le valproate de sodium (même sans surdosage)</p> <p>Une intoxication à la phénytoïne</p>	<p>Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée :</p> <p>Amitriptyline</p> <p>Baclofène</p>
Indications particulières	<p>Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métagénomique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A):</p> <p>Carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine.</p> <p>Prégabaline (AMM adulte).</p> <p>Benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse)</p> <p>Amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)</p>	<p>Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte :</p> <p>- Dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin</p> <p>- Tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines</p>	<p>Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte :</p> <p>Epilepsie et douleurs neuropathiques :</p> <p>Carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte)</p> <p>Benzodiazépines (tous types d'épilepsie)</p>

3. Thérapies Chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

3.2 Traitements neuro-chirurgicaux

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4. Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants, etc) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.1 L'installation

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable, qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoin de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements etc...).

4.2 Méthodes de distraction

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang,

mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans. La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.

Références bibliographiques

1. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA):.1999, last update August 11, 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/>
2. Maegawa GHB, van Giersbergen PLM, Yang S, Banwell B, Morgan CP, Dingemanse J, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of miglustat in the treatment of pediatric patients with GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2009;97(4):284–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.013>
3. Maegawa GHB, Banwell BL, Blaser S, Sorge G, Toplak M, Ackerley C, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab*. 2009;98(1–2):215–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.06.005>
4. Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, et al. The natural history of Juvenile or Subacute GM2 Gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1550–62. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0588>
5. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, Luzy C, Kolodny EH. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: A 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med*. 2009;11(6):425–33.
6. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Sagiv N, Peleg L, et al. Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: An open label, extended pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):1–7.
7. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Amir-Levi Y, Katzburg S, et al. Pyrimethamine increases β -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab*. 2011;102(3):356–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.163>
8. Clarke JTR, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, et al. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol Genet Metab*. 2011;102(1):6–12.
9. Patterson MC. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1707–8.
10. Jarnes Utz JR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):170–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217301129>
11. Barritt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Ridha BH. Late-onset Tay–Sachs disease. *Pract Neurol*. 2017;17(5):396–9.
12. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017;2(1–2):1-71. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/TRD-160005>
13. Solovyeva V V., Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva K V., Chakrabarti L, Rizvanov AA. New approaches to Tay-Sachs disease therapy. *Front Physiol*. 2018;9, 1663 <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01663>
14. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018;18:68–89.

GLYCOGÉNOSE DE TYPE III

(OU DÉFICIT EN ENZYME
DÉBRANCHANTE OU MALADIE DE
CORI-FORBES)



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

7^{ème} publication : décembre 2020



Filnemus
Filière Neuromusculaire

G²m Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Liste des abréviations.....	(Page 7)
Synthèse à destination du médecin traitant.....	(Page 8)
1. Introduction	(Page 14)
1.1. Objectifs du PNDS.....	(Page 14)
1.2. Méthode du PNDS.....	(Page 15)
1.3. Liens d'intérêt.....	(Page 15)
2. Physiopathologie.....	(Page 15)
3. Diagnostic.....	(Page 17)
3.1. Professionnels impliqués.....	(Page 17)
3.2. Tableau clinique.....	(Page 17)
3.2.1. Symptômes métaboliques.....	(Page 17)
3.2.2. Symptômes musculaires	(Page 18)
3.2.2.1. Atteinte périphérique	(Page 18)
3.2.2.2. Atteinte cardiaque.....	(Page 18)
3.3. Confirmation du diagnostic.....	(Page 19)
3.3.1. Biologie.....	(Page 19)
3.3.1.1. Examens biologiques non spécifiques	(Page 19)
3.3.1.2. Examens biologiques spécifiques : activité enzymatique	(Page 19)
3.3.2. Diagnostic génétique	(Page 20)
3.3.3. Echographie abdominale	(Page 21)
3.4. Evaluation initiale	(Page 21)
3.4.1. Bilan cardiologique	(Page 21)
3.4.1.1. Electrocardiogramme	(Page 21)
3.4.1.2. Echographie cardiaque	(Page 22)
3.4.1.3. Holter ECG des 24 heures.....	(Page 22)
3.4.1.4. IRM cardiaque.....	(Page 22)
3.4.1.5. Dosages sanguins de peptides natriurétiques cardiaques : BNP et NT-proBNP.....	(Page 22)

3.4.2.	Bilan musculaire	(Page 23)
3.4.2.1.	<u>Posture et amplitudes articulaires</u>	(Page 23)
3.4.2.2.	<u>Tests fonctionnels (Cf Annexe 5)</u>	(Page 23)
3.4.2.3.	<u>Mesure de force musculaire (Cf Annexe 5)</u>	(Page 23)
3.5.	Autres examens	(Page 24)
3.5.1.	IRM musculaire	(Page 24)
3.5.2.	ENMG (Electro-neuro-myogramme)	(Page 24)
3.5.3.	Test d'effort	(Page 24)
3.5.4.	Biopsie musculaire	(Page 24)
3.5.5.	Imagerie hépatique	(Page 3)
3.5.5.1.	<u>IRM hépatique</u>	(Page 25)
3.5.5.2.	<u>Fibroscan – élastométrie hépatique</u>	(Page 25)
3.5.6.	Evaluation psychologique	(Page 25)
3.5.7.	Evaluation neuro-psychologique et IRM cérébrale	(Page 25)
3.5.8.	Recherche de troubles de l'oralité	(Page 26)
4.	Diagnostics différentiels	(Page 26)
5.	Complications possibles	(Page 27)
5.1.	Hépatiques	(Page 27)
5.2.	Endocrinologiques et nutritionnelles	(Page 28)
5.3.	Osseuses	(Page 28)
6.	Annonce diagnostique et conseil génétique	(Page 29)
7.	Prise en charge thérapeutique	(Page 29)
7.1.	Objectifs	(Page 29)
7.2.	Professionnels impliqués	(Page 30)
7.3.	Prise en charge métabolique : Régime diététique	(Page 30)
7.3.1.	Principe du traitement diététique	(Page 30)
7.3.2.	Adaptation du choix des aliments	(Page 32)
7.3.2.1.	<u>Quel que soit l'âge du patient</u>	(Page 32)

7.3.2.2. <u>Pour les nourrissons</u>	(Page 32)
7.3.2.3. <u>Diversification de l'alimentation</u>	(Page 32)
7.3.3. Nutrition pendant le jeûne nocturne	(Page 33)
7.3.3.1. <u>NEDC</u>	(Page 33)
7.3.3.2. <u>Collations nocturnes</u>	(Page 34)
7.3.4. Introduction de l'amidon cru de maïs	(Page 34)
7.3.4.1. <u>Quelles quantités et répartition ?</u>	(Page 35)
7.3.5. Alimentation hyperprotidique	(Page 35)
7.3.5.1. <u>Intérêt des protéines dans le traitement diététique</u> ...	(Page 35)
7.3.5.2. <u>En pratique, comment enrichir en protéines l'alimentation du jeune enfant</u>	(Page 35)
7.3.6. Alimentation de l'adulte	(Page 36)
7.3.7. Régime hyperprotidique, hypoglucidique normocalorique pour des patients avec cardiomyopathie	(Page 36)
7.3.8. Suivi diététique spécialisé et surveillance	(Page 38)
7.3.9. Re-sucrage	(Page 38)
7.4. Prise en charge cardiologique	(Page 39)
7.4.1. Traitements d'insuffisance cardiaque	(Page 39)
7.4.2. Prévention de la mort subite	(Page 40)
7.4.3. Corps cétoniques	(Page 40)
7.5. Prise en charge musculaire	(Page 40)
7.5.1. Kinésithérapie	(Page 41)
7.5.2. Ergothérapie	(Page 41)
7.5.3. Médecine Physique et Rééducation (MPR)	(Page 41)
7.6. Prise en charge des complications hépatiques	(Page 42)
7.6.1. Place de la transplantation hépatique	(Page 42)
7.7. Education thérapeutique (ETP)	(Page 43)
7.8. Transition enfant/adulte	(Page 45)
7.9. Prise en charge médico-sociale	(Page 45)

7.10. Prise en charge en situation d'urgence.....	(Page 46)
7.11. Perspectives thérapeutiques	(Page 47)
8. Situations particulières	(Page 47)
8.1. Grossesse / Contraception	(Page 47)
8.2. Vaccinations	(Page 48)
8.3. Voyages	(Page 48)
8.4. Pathologies et autres traitements intercurrents / Anesthésie ..	(Page 49)
8.4.1. Chirurgie et anesthésie	(Page 50)
8.4.2. Traitements autres.....	(Page 50)
8.5. Sport	(Page 50)
8.6. Scolarité.....	(Page 51)
9. Suivi clinique et paraclinique des patients	(Page 52)
9.1. Objectifs.....	(Page 52)
9.2. Professionnels impliqués	(Page 53)
9.3. Rythme et contenu des consultation	(Page 54)
Références bibliographiques	(Page 56)
Annexe 1. Liste des participants	(Page 62)
Annexe 2. Liste des coordonnées des centres de références et de compétence.....	(Page 63)
Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents.....	(Page 67)
Annexe 4. Coordonnées des associations de patients	(Page 69)
Annexe 5. Tests fonctionnels et mesures de force musculaire.....	(Page 70)
Annexe 6. Tests d'effort.....	(Page 74)
Annexe 7. Diagnostics différentiels.....	(Page 75)
Annexe 8. Précisions diététiques	(Page 76)
Annexe 9. Ordonnance type de kinésithérapie pour les patients GSDIII	(Page 79)
Annexe 10. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients par les médecins référents et à présenter dans toute situation d'urgence.....	(Page 80)
Annexe 11. Carte d'urgence.....	(Page 82)

Annexe 12. Protocole pré opératoire standard pour un patient atteint de glycogénose de type III.....(Page 83)

Annexe 13. Activités enzymatiques de l'enzyme débranchante(Page 84)

Liste des abréviations

AESH : Accompagnement d'Elèves en Situation de Handicap
AET : Apport Energétique Total journalier
AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale
ALAT : Alanine aminotransférase
ASAT : Aspartate aminotransférase
BNP : Brain Natriuretic Peptide
CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK : Créatine Phospho Kinase
ECG : Electrocardiogramme
ENMG : Electroneuromyogramme
ETP : Education Thérapeutique du Patient
GGT : Gamma Glutamyl Transférase
GSD : Glycogen Storage Disease = glycogénose
GSD III : Glycogen Storage Disease type 3 = glycogénose de type 3
HAS : Haute Autorité de Santé
Hba1c : Hémoglobine Glyquée
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LDH : Lactate Deshydrogénase
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFM (Echelle) : Echelle de Mesure de la Fonction Motrice
mg/kg/min : milligramme par kilogramme et par minute
MPR : Médecine Physique et Rééducation
NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis = stéatohépatite non alcoolique
NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu
NGS : New Generation Sequencing
NT pro BNP : N Terminal-pro- Brain Natriuretic Peptide
PAI : Projet D'Accueil Individualisé
PAL : Phosphatase Alcaline
PAS : Periodic Acid Schiff
PNDS : Protocole National De Diagnostic et de Soins
RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population
VPO : Viande – Poisson - Oeuf

Synthèse à destination du médecin traitant

La glycogénose de type III (GSD III pour Glycogen Storage Disease Type III) est une maladie héréditaire du métabolisme du glycogène caractérisée par une accumulation intracellulaire d'un glycogène de structure anormale, par déficit de l'enzyme débranchante. Ceci entraîne un défaut de libération du glucose à partir du glycogène du foie et parfois du muscle sans anomalie de la néogluconèse. La glycogénose de type III est une maladie autosomique récessive rare. Sa prévalence est estimée à une naissance sur 100 000.

Clinique

Les premières manifestations cliniques apparaissent dans les premiers mois de vie avec une hépatomégalie et des hypoglycémies de jeûne court sans hyperlactatémie ainsi qu'un retard de croissance staturopondérale. Ces symptômes métaboliques auront tendance à s'améliorer avec l'âge.

Certains patients développent une atteinte musculaire, qui peut se manifester par une fatigabilité anormale dès l'enfance et évoluer dans certains cas vers une faiblesse musculaire, dont le retentissement sur la vie quotidienne est variable mais peut aller jusqu'à une myopathie invalidante (avec marche autonome impossible). Souvent, les patients présentent une faiblesse musculaire proximale, une dextérité manuelle altérée avec un manque de précision calligraphique, une force de préhension diminuée (avec amyotrophie des mains chez les patients sévères). A noter que les patients se plaignent plus rarement de douleurs importantes lors des efforts, et ne présentent jamais de rhabdomyolyse aiguë.

Une atteinte cardiaque, principalement à type de cardiomyopathie hypertrophique, d'intensité variable et d'évolution difficile à prévoir, peut être présente, y compris dès la petite enfance. Des troubles du rythme peuvent également être observés.

Paraclinique

Les patients présentent des hypoglycémies de jeûne plutôt court accompagnées d'une cétose et d'une hypolactacidémie. On note également une hypertriglycémie, une augmentation des transaminases (qui sont habituellement relativement élevées durant la première décennie de vie et décroissent ultérieurement), et une élévation des CPK parfois même chez des malades sans manifestation musculaire clinique initialement.

L'échographie abdominale retrouve une hépatomégalie hyperéchogène.

L'atteinte cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche) sera visible en échographie et sur l'ECG.

Confirmation diagnostique

Le diagnostic de la GSD III sera initialement suspecté devant l'association de symptômes cliniques et de résultats biologiques simples, facilement réalisables en routine. La confirmation biologique du diagnostic reposera ensuite sur deux approches complémentaires

pouvant être réalisées de manière séquentielle, concomitante ou dissociée. Cette confirmation sera généralement réalisée par un centre référent.

La première approche est biochimique et repose sur la mesure de l'activité de l'enzyme 1.

Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010 Jul;12(7):446–63.

2. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>

3. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019;27(3):349–52.

4. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111–7.

e débranchante (amylo-1,6-glucosidase) dans les leucocytes le plus souvent. La deuxième approche est moléculaire et peut être réalisée d'emblée (suite aux explorations fonctionnelles ou en présence d'un antécédent familial) ou en confirmation d'un résultat biochimique anormal. Les biopsies musculaires ou hépatiques ne sont plus réalisées à visée diagnostique.

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres glycoséoses hépatiques : type I, VI ou IX (voir Annexe 7).

Évolution et complications

Sur le plan hépatique, la tolérance au jeûne s'améliore avec l'âge. Cependant, l'évolution cirrhogène est possible (environ 15 % des patients). La cirrhose peut se compliquer d'hypertension portale, d'insuffisance hépatique terminale, voire d'hépatocarcinome. La survenue d'adénomes hépatiques est également possible.

Sur le plan musculaire, certains patients présenteront des symptômes de sévérité variable à l'âge adulte, mais pouvant conduire parfois à une faiblesse musculaire permanente invalidante.

Sur le plan endocrinien, les enfants présentent un retard de croissance staturo-pondérale qu'ils rattraperont la plupart du temps pour atteindre une taille normale à l'âge adulte. Le surpoids n'est pas rare (environ 25% des patients), de même que le diabète de type 2. Enfin, les patientes présentent souvent un syndrome des ovaires polykystiques, toutefois sans retentissement jusqu'ici mis en évidence sur la fertilité à l'âge adulte.

Sur le plan osseux, l'ostéopénie, voire l'ostéoporose sont fréquentes et résultent de l'addition de plusieurs facteurs tels que la myopathie, le déséquilibre métabolique (notamment l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie), et éventuellement l'existence d'une cétose chronique en cas d'hypoglycémies récurrentes.

Sur le plan cardiaque, l'atteinte est souvent relativement stable, voire régressive dans certains cas après traitement approprié.

Prise en charge

La prise en charge diététique est prépondérante dans le traitement de ces patients, avec application d'un régime spécifique à des horaires de repas stricts. L'objectif du traitement diététique dans l'enfance est de prévenir les hypoglycémies et assurer un équilibre métabolique permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante. Les glycémies doivent systématiquement être supérieures à 0,50 g/L (2,8 mmol/L) et pour un équilibre métabolique optimal, elles doivent être comprises entre 0,60 g/L (3,3 mmol/L) et 1.2 g /L (6.6 mmol/L). Pour répondre à ces objectifs, le régime dans l'enfance est à tendance hyperglucidique, avec prise d'amidons cuits et crus (Maïzena® ou Glycosade®), sauf en cas d'atteinte cardiaque (cf prise en charge cardiaque).

- Le fractionnement des prises alimentaires est établi à des horaires définis en fonction de la tolérance au jeûne, pendant le nycthémère. Il tient compte également du rythme de vie de la famille. En pratique, les patients auront entre 6 à 4 prises alimentaires régulières pendant la journée, toutes les 3 à 4 heures. La nuit, une nutrition entérale à débit constant (NEDC) pourra être nécessaire pendant l'enfance, remplacée par une ou deux collations à l'âge adulte (généralement vers 23h-minuit puis en tout début de matinée).
- L'équilibre entre les nutriments est modifié par rapport aux recommandations de la population générale. Il est adapté en fonction des tranches d'âge et de l'histoire naturelle de la GSD III : à tendance hyperglucidique pendant la petite enfance pour prévenir l'hypoglycémie, l'alimentation évolue progressivement vers des apports hyperprotéiques, à partir de l'âge d'un an. Les apports en protéines sont augmentés au détriment des glucides, afin de favoriser la voie de la néoglucogénèse, et de limiter le stockage du glycogène, dans le foie et les muscles.
- Concernant le type d'aliments recommandés, chaque repas doit comporter au minimum des aliments riches en glucides complexes (ajout de céréales infantiles sans sucres dans les biberons et de pommes de terre dans les purées pendant l'enfance) et en protéines de bonne valeur biologique (viandes, poissons, œufs et tous les dérivés du lait). Les aliments riches en saccharose (sucre) doivent être évités au maximum pour limiter l'apport énergétique et éviter des pics d'hyperglycémie. Les apports protéiques peuvent être complétés par de la poudre de protéines dès l'enfance.
- Pour les nourrissons, tout type de lait infantile (maternel ou en poudre) convient, mais ils seront enrichis en maltodextrine pour augmenter le temps de jeûne. Vers l'âge de 2 ans, ces laits seront remplacés par du lait de vache ½ écrémé ou entier.

- L'introduction d'amidon de maïs cru (Maïzena® ou Glycosade®) dans la ration intervient vers l'âge de 10 à 12 mois et permet d'augmenter le temps de jeûne. Cette introduction est progressive et les quantités sont adaptées à chaque enfant en fonction de son poids et de sa tolérance au jeûne (selon l'analyse du cycle glycémique). A partir de l'adolescence, les quantités sont diminuées progressivement, pour arriver à supprimer l'amidon à l'âge adulte.
- Le suivi diététique sera donc très régulier surtout chez les enfants et adolescents, et se fera systématiquement en centre de référence ou de compétence avec un diététicien métabolicien spécialisé. Le régime sera à chaque fois adapté au rythme de vie du patient, ainsi qu'à son équilibre glycémique et métabolique. Une éducation thérapeutique ciblée et spécifique sera ainsi délivrée au patient à chaque consultation.

Sur le plan cardiaque, les traitements habituellement utilisés dans l'insuffisance cardiaque pourront être indiqués selon l'atteinte du patient. A noter que les bêta-bloquants sont à utiliser avec précaution du fait du risque d'hypoglycémies. Un défibrillateur implantable pour limiter la survenue de troubles du rythme pourra se discuter chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique sévère. Un régime hyperprotidique, hypoglucidique et normo-calorique ainsi que du bêta-hydroxy-butyrate de sodium (corps cétoniques de synthèse) seront généralement prescrits pour améliorer l'atteinte cardiaque.

Sur le plan musculaire, la prise en charge dépendra du bilan musculosquelettique. Des séances de kinésithérapie travailleront les déficits propres à chaque patient et des exercices spécifiques à la pathologie devront être proposés. L'ergothérapie peut s'avérer nécessaire en cas de déficits fonctionnels (déficits dans les gestes de motricité fine, adaptation à la conduite automobile, positionnement d'un éventuel fauteuil roulant, etc.). Un suivi en médecine physique et rééducation pourra être utile (coordination de la rééducation, semelles orthopédiques, releveurs de pieds, etc.).

Sur le plan hépatique, la transplantation du foie peut s'avérer nécessaire en cas de cirrhose décompensée ou d'hépatocarcinome. Elle corrigera les symptômes métaboliques mais n'aura en revanche aucun effet sur les atteintes musculaires et cardiaques.

Une prise en charge psychologique pourra être nécessaire car cette pathologie a fréquemment des conséquences sur l'équilibre psychologique et émotionnel des patients. Par ailleurs, des difficultés cognitives peuvent exister et un bilan neuropsychologique permettra alors d'orienter la prise en charge et les adaptations nécessaires à l'école ou sur le lieu de travail. Comme toute maladie chronique débutant dans l'enfance, la transition enfant-adulte doit être préparée et faite de la façon la plus sereine possible pour éviter la rupture du suivi et favoriser l'observance future des patients adultes.

Sur le plan médico-social, la GSD III fait partie des maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé de la liste des Affections de Longue Durée (ALD) définies par l'article L 324 du Code de la Sécurité Sociale. En fonction de leur degré d'atteinte

musculaire, certains patients adultes peuvent bénéficier d'un statut de travailleur handicapé et des prestations qui en découlent. Pour les patients pédiatriques, le lien avec l'école doit être fait et un Projet D'Accueil Individualisé (PAI) devra être établi.

Prise en charge en urgence

Un document personnalisé (ou une prescription) est remis au patient et sa famille avec la carte d'urgence suite au diagnostic de la maladie. Ce document comprendra les mesures à appliquer en cas d'hypoglycémie (re-sucrage) ou en cas de circonstances à risque d'hypoglycémies (hospitalisation et perfusion de soluté glucosé polyionique). Ces mesures seront normalement connues par le patient ou sa famille. Toute situation entraînant un jeûne plus prolongé que d'habitude ou une prise alimentaire insuffisante doit être considérée comme à risque d'hypoglycémie sévère. De même, toute chirurgie ou mise à jeun pré opératoire doit être accompagnée d'une perfusion de soluté glucosé polyionique tant que la reprise complète du régime habituel n'est pas possible.

Situations particulières

En raison de leurs interférences avec le métabolisme glucidique et de leur propension à favoriser le développement d'adénomes hépatiques ou de rhabdomyolyses, les corticostéroïdes au long cours, l'hormone de croissance et les œstrogènes sont contre-indiqués. Les statines sont à éviter mais leur utilisation sera discutée au cas par cas. De plus, tous les médicaments pouvant entraîner des hypoglycémies doivent être évités ou du moins utilisés avec précaution s'ils s'avèrent indispensables. Aucune vaccination n'est contre-indiquée.

Une contraception par progestatifs seuls est possible, mais peut majorer le risque d'ostéopénie. La grossesse est possible chez les patientes atteintes de GSD III. Celle-ci modifie l'équilibre métabolique et glycémique et nécessite donc une surveillance plus rapprochée des glycémies et une adaptation du schéma nutritionnel. Une consultation pré-conceptionnelle systématique en centre de référence ou de compétence est recommandée. La grossesse peut également accélérer le développement d'adénomes hépatiques qui impliquent de ce fait le renforcement de leur surveillance échographique. Une échographie cardiaque sera systématique au cours du 2ème trimestre. L'accouchement doit être planifié, si possible dans un centre de niveau 3. Une perfusion de sérum glucosé pendant le travail et jusqu'à la reprise d'une alimentation normale doit être proposée, pour éviter la survenue d'hypoglycémie.

Tout voyage à l'étranger doit être planifié et préparé en amont avec le centre de référence ou de compétence.

L'activité physique est possible et recommandée, mais devra être adaptée aux capacités musculaires, cardiaques et métaboliques du patient, et sera le plus souvent précédée d'une collation à base de lait et d'amidon cru.

Suivi des patients

Le suivi se fera de façon annuelle à l'âge adulte et tous les 3 à 6 mois chez l'enfant, dans un centre référent de la pathologie, par une équipe multidisciplinaire. Chaque consultation sera l'occasion d'un entretien médico-diététique et d'un bilan sanguin standard de la maladie. De façon annuelle, des examens biologiques et d'imagerie seront également réalisés. Le suivi inclura donc une évaluation :

- Métabolique et diététique, à la fois clinique et biologique,
- Hépatique, sur le plan biologique et radiologique (dépistage de cirrhose, d'adénomes ou d'hépatocarcinome via l'échographie ou l'IRM hépatique).
- Musculaire, par un neurologue et un kinésithérapeute
- Cardiaque, avec surveillance échographique, biologique et rythmique (Holter ECG et ECG).
- Osseuse, avec réalisation régulière d'une ostéodensitométrie.

Conseil génétique

Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive. Un conseil génétique doit être proposé au couple après les résultats de l'étude génétique. Les mutations *de novo* sont rares et les parents sont en général porteurs à l'état hétérozygote d'une des 2 mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25% à chaque grossesse. Lorsque les variants pathogènes ont été identifiés et caractérisés chez les parents, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou sur liquide amniotique est réalisable.

1. Introduction

Les glycoséoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, son utilisation dans la glycolyse, ou bien son métabolisme lysosomal. Elles peuvent être classées en trois types selon les tissus atteints : les glycoséoses hépatiques, les glycoséoses musculaires, et les glycoséoses hépatiques et musculaires.

Le déficit en enzyme débranchante, aussi appelé maladie de Cori-Forbes, ou glycoséose de type III, (glycogen storage disease / GSD type 3) est une maladie du métabolisme du glycogène de sévérité clinique variable, caractérisée par une accumulation intracellulaire d'un glycogène de structure anormale. Ceci entraîne un défaut de libération du glucose à partir du glycogène du foie et parfois du muscle, sans anomalie de la néoglycogénèse.

Les premières manifestations cliniques apparaissent dans les premiers mois de vie avec des signes principalement métaboliques à savoir des hypoglycémies de jeûne court sans hyperlactatémie. Les lactates sont bas à jeun ou en hypoglycémie car ils sont utilisés pour la néoglycogénèse. En revanche, il existe une hyperlactatémie postprandiale, ainsi qu'une réponse partielle au glucagon, contrairement à ce qui est observé classiquement dans les glycoséoses de type I.

Les premiers signes d'atteinte musculaire se limitent souvent dans l'enfance à une augmentation des CPK associée ou non à une fatigabilité musculaire. Une cardiopathie hypertrophique peut apparaître dans les premières années de vie. Avec les années, la symptomatologie hépatique tend à s'effacer au profit de l'atteinte musculaire, mais une fibrose hépatique apparaît. L'atteinte musculaire peut devenir invalidante au point de nécessiter le recours au fauteuil roulant et peut impacter sur l'insertion sociale et professionnelle des patients.

La prise en charge repose principalement sur les mesures diététiques, avec cependant une tolérance au jeûne le plus souvent meilleure que dans les glycoséoses de type I. Outre les apports glucidiques, la néoglycogénèse conservée nécessite un apport protéique augmenté.

La GSD III est une maladie autosomique récessive rare. Sa prévalence est estimée à une naissance sur 100 000.

1.1. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de la GSD III.

Le protocole a pour but de donner les outils permettant :

- D'évoquer et de confirmer le diagnostic de GSD III

- De définir la sévérité et les différentes atteintes de la maladie en précisant les examens et explorations nécessaires au suivi et au diagnostic
- D'appréhender au mieux les différents volets de son traitement
- De définir les modalités et l'organisation du suivi

Il s'agit d'un outil pratique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

1.2. Méthode du PNDS

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr/>). Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale. La bibliographie est présentée sous forme thématique.

Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 1 : Liste des participants). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 10 conférences téléphoniques.

1.3. Liens d'intérêt

Tous les participants à la rédaction de ce PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt.

Le projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail et a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

2. Physiopathologie

Le glycogène est formé à partir de glucose-1P sous l'action de deux enzymes principales (glycogène synthase et enzyme branchante) permettant l'obtention d'une structure de chaînes d'unités de glucose ramifiées. Il constitue la forme de réserve en glucose des cellules. Pour permettre la libération de glucose à partir du glycogène, deux enzymes interviennent : la phosphorylase qui va permettre le décrochement des unités glucose-1P des chaînes et

l'enzyme débranchante qui va permettre la dégradation au niveau des ramifications (figure 1 et annexe 13).

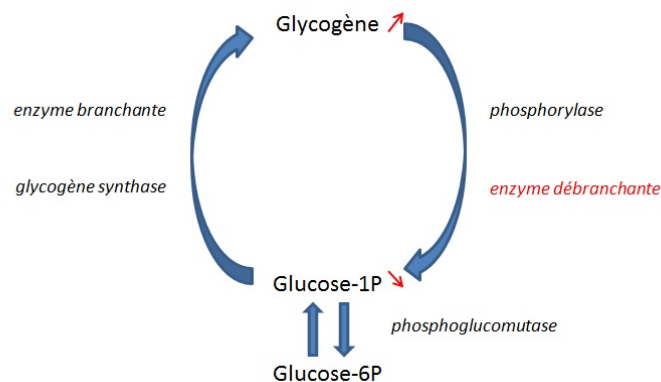


Figure 1. Cycle de synthèse et de dégradation du glycogène et conséquences en cas de déficit en enzyme débranchante

L'enzyme débranchante présente dans le foie et dans les muscles est produite à partir du même gène appelé *AGL*. Lorsque l'enzyme débranchante est déficitaire, le glycogène n'est plus complètement dégradé et s'accumule sous forme anormale avec des chaînes secondaires courtes appelée dextrine limite et résistante à l' α -amylase.

Les hypoglycémies sont donc l'un des premiers symptômes, mais sont moins sévères que dans la glycogénose de type I (déficit du système glucose 6-phosphatase) car une partie du glucose du glycogène reste mobilisable par la phosphorylase (d'où la réponse partielle au glucagon) et car la néoglucogenèse reste fonctionnelle. L'accumulation de glycogène de structure anormale au niveau hépatique est responsable d'une hépatomégalie et d'une augmentation des transaminases et de la LDH. Il existe également une augmentation des triglycérides mais pas de l'acide urique. En période de jeûne, le déficit énergétique entraîne une augmentation des corps cétoniques sans augmentation du lactate (car utilisé par la néoglucogenèse). En postprandial, le glucose absorbé est métabolisé par des voies alternatives comme la conversion en lactates, ce qui pourrait expliquer l'hyperlactatémie observée.

Sur le plan histologique, la biopsie musculaire montre toujours une surcharge massive en glycogène après coloration par le PAS, ainsi qu'une vacuolisation des fibres musculaires. Ces anomalies sont plus marquées que pour les autres glycogénoses musculaires. Des fibres en nécrose/régénération et un certain degré de substitution fibro-adipeuse sont aussi observés. Ces lésions histopathologiques permettent d'évoquer le diagnostic de GSD III et peuvent expliquer en partie l'atteinte myopathique, sans intolérance à l'effort typique.

L'atteinte histologique hépatique montre une distension hépatocytaire liée à une surcharge en glycogène et une fibrose septale péri-portale. D'autres anomalies histologiques ont été décrites : stéatose, ballonnisation des hépatocytes et, plus rarement, fibrose centro-lobulaire. Les lésions hépatiques peuvent se transformer en adénomes voire adénocarcinomes. Il n'y a pas nécessairement de corrélation entre l'atteinte hépatique et l'atteinte musculaire.

Les études histologiques effectuées sur biopsies myocardiques montrent chez les patients avec hypertrophie ventriculaire gauche une accumulation de glycogène dans les cardiomyocytes, sans désorganisation de l'architecture des fibres musculaires. Cet aspect est différent de celui observé dans d'autres cardiomyopathies hypertrophiques notamment celles d'origine sarcomérique.

3. Diagnostic

3.1. Professionnels impliqués

Le diagnostic de la GSD III se fera le plus souvent à l'âge pédiatrique. Les signes d'appel seront donc en général dépistés par le pédiatre ou le médecin traitant. En cas de diagnostic évoqué à l'âge adulte, les signes d'appel pourront être dépistés par le médecin traitant, le neurologue, l'hépatologue, l'interniste, l'endocrinologue.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un centre de référence ou de compétence labellisé (cf liste en Annexe 2).

Dans ces centres de référence, interviendront pour le diagnostic :

- Médecin métabolicien
 - Cardio-pédiatre ou Cardiologue
 - Radiologue
 - Généticien et biochimiste : les examens permettant un diagnostic spécifique ne sont réalisés que dans certains centres aux laboratoires spécialisés (cf Annexe 3).
 - Kinésithérapeute
- Eventuellement neurologue, hépatologue

3.2. Tableau clinique

3.2.1. Symptômes métaboliques

Il existe une variabilité clinique chez les patients atteints de GSD III : alors que la plupart (85%) ont une atteinte hépatique et musculaire, de degrés variables (GSD IIIa), 15% des sujets présentent une atteinte hépatique isolée (GSD IIIb).

Le mode de révélation clinique est classiquement une hépatomégalie (98%), associée à des hypoglycémies (53%), et à un retard de croissance staturopondérale (49%). L'âge de début est variable, avec des âges médians de présentations allant de quelques mois de vie à l'âge de 8 ans. Des infections récurrentes peuvent également se voir.

La symptomatologie des glycoséoses de type III est en général moins sévère que dans le type I en ce qui concerne l'équilibre glucidique : la tolérance au jeûne est variable mais habituellement plus longue, les épisodes hypoglycémiques sont généralement moins sévères. L'hépatomégalie précoce se stabilise parfois secondairement (en général à la puberté) jusqu'à disparaître à la palpation à l'âge adulte, probablement en rapport avec une majoration de la fibrose. Certaines complications à type d'adénomes, de cirrhose, ou d'hépatocarcinomes sont décrites, justifiant une surveillance hépatique tout au long de la vie.

3.2.2. Symptômes musculaires

3.2.2.1. Atteinte périphérique

L'atteinte musculaire débute souvent dans l'enfance par une fatigabilité anormale lors des efforts et de la pratique du sport, voire par une atteinte proximale avec un signe de Gowers à l'examen clinique. Cette fatigabilité musculaire est parfois associée à des manifestations d'hypoglycémie qui peuvent aussi survenir à l'effort.

A l'âge adulte certains patients développent une faiblesse musculaire permanente prédominant aux membres inférieurs et en région proximale (difficultés pour monter les escaliers, à se relever d'une chaise...). Dans la plupart des cas cette faiblesse musculaire reste modérée et peu évolutive, mais certains patients ont recours à l'aide d'une canne, et exceptionnellement, après l'âge de 40-50 ans, à l'aide d'un fauteuil roulant. Une faiblesse musculaire distale est également souvent observée. La dextérité manuelle est souvent atteinte à un âge précoce, ce qui se manifeste par exemple par un manque de précision calligraphique. La force de préhension est diminuée. Une amyotrophie des mains peut être également observée chez les patients sévères. Un déficit précoce de force du muscle tibial antérieur peut aussi être observé, rendant difficile la marche sur les talons, en flexion dorsale de chevilles.

A noter que les patients se plaignent plus rarement de douleurs importantes lors des efforts, et ne présentent jamais de rhabdomyolyse aiguë (les CPK sont modérément élevées de façon chronique), contrairement à ce qui est observé au cours de la maladie de McArdle, qui est la glycoséose musculaire la plus fréquente (glycoséose de type V).

L'atteinte de la fonction respiratoire est exceptionnelle.

3.2.2.2. Atteinte cardiaque

Une majorité de patients sont asymptomatiques sur le plan cardiaque. En présence d'une cardiomyopathie hypertrophique, il peut exister, chez l'adulte comme chez l'enfant, une symptomatologie d'insuffisance cardiaque essentiellement gauche se caractérisant par une dyspnée d'effort et une limitation fonctionnelle à l'effort. Ces symptômes sont principalement liés à une dysfonction cardiaque diastolique avec dans un certain nombre de cas, une composante liée à une obstruction intraventriculaire gauche. Plus rarement, dans les formes

les plus évoluées de cardiomyopathies, la dyspnée peut être en rapport avec une altération de la fonction systolique. Moins fréquemment, certains patients peuvent aussi présenter des palpitations, des lipothymies et des précordialgies potentiellement liées à une ischémie myocardique fonctionnelle. La survenue de morts subites cardiaques a été rapportée dans les formes les plus sévères de cardiomyopathie, quel que soit l'âge des patients : le mécanisme suspecté est la survenue de troubles du rythme ventriculaire sur un myocarde fibrosé.

3.3. Confirmation du diagnostic

3.3.1. Biologie

Le diagnostic de la GSD III sera initialement suspecté devant l'association de symptômes cliniques et de résultats biologiques simples, facilement réalisables en routine (cf. examens biologiques non spécifiques).

La confirmation biologique du diagnostic reposera ensuite sur deux approches complémentaires pouvant être réalisées de manière séquentielle, concomitante ou dissociée.

La première approche est biochimique et repose sur la mesure de l'activité de l'enzyme débranchante (amylo-1,6-glucosidase) dans les leucocytes le plus souvent, éventuellement associée à la mesure du contenu en glycogène dans les globules rouges (voir diagnostic biochimique).

La deuxième approche est moléculaire et peut être réalisée d'emblée (suite aux explorations fonctionnelles ou en présence d'un antécédent familial) ou en confirmation d'un résultat biochimique anormal.

3.3.1.1. Examens biologiques non spécifiques

On retrouve des hypoglycémies de jeûne plutôt court accompagnées d'une cétose, d'une hypolactacidémie, d'une hypertriglycémie, et d'une augmentation des transaminases qui sont habituellement relativement élevées durant la première décennie de vie et décroissent ultérieurement (rappelons que l'élévation des transaminases et notamment des ASAT peut avoir une origine musculaire chez les malades ayant une GSD IIIa). La lactatémie évolue selon une courbe parallèle à celle de la glycémie, avec une tendance à l'hyperlactacidémie post-prandiale et à une hypolactacidémie à jeun (du fait d'une conservation de la néoglucogenèse). Une élévation des CPK est fréquente, parfois même chez des malades sans manifestation musculaire clinique initiale, et ce dosage doit systématiquement être effectué lorsque les transaminases sont élevées.. Le dosage d'acide urique est en général normal.

3.3.1.2. Examens biologiques spécifiques : activité enzymatique

Ces analyses très spécialisées ne sont réalisées que dans de rares laboratoires en France. Elles sont le plus souvent réalisées à partir d'un prélèvement sanguin après isolement des

érythrocytes et des leucocytes mais sont également utilisables lors de l'étude d'une biopsie musculaire (qui n'est toutefois pas indispensable au diagnostic).

Les biopsies hépatiques ne sont plus utilisées pour le diagnostic biochimique.

➤ **Mesure du glycogène**

Il existe une nette augmentation du contenu en glycogène mesuré dans les globules rouges chez un patient à jeun.

L'augmentation est plus variable dans le muscle.

➤ **Mesure de l'activité de l'enzyme débranchante**

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une activité déficitaire de cette enzyme, mesurée le plus souvent dans les leucocytes totaux. Exceptionnellement, elle peut être mesurée dans les fibroblastes cultivés ou sur une biopsie de muscle.

3.3.2. Diagnostic génétique

Le gène *AGL* comporte 35 exons dont 33 codants (codon start dans l'exon 3) et deux exons 1 et 2 non codants alternatifs (hépatique et musculaire). Il est localisé sur le bras court du chromosome 1 en 11p21.2. Six isoformes ont été décrites et l'isoforme majoritaire code pour une protéine de 1532 acides aminés.

La majorité des 210 variants classés pathogènes ou probablement pathogènes rapportés dans la base de données ClinVar sont des mutations non-sens ou des variants entraînant un décalage du cadre de lecture avec l'apparition d'un codon stop prématuré (délétion, insertion, duplication hors cadre ou mutation dans les sites d'épissage), responsables d'une activité enzymatique résiduelle nulle. Quelques variants caractéristiques de groupes ethnogéographiques comme la délétion c.4556delT chez les juifs sépharades ont été rapportés. En France, les variants autres que faux-sens représentent plus de 93 % des allèles pathogènes identifiés. La délétion c.3216_3217delGA et les mutations non-sens c.3980G>A (p.(Thr1327*)) et c.256C>T (p.(Gln86*)) représentent à elles seules un quart de l'ensemble des allèles pathogènes identifiés. La pénétrance est considérée comme complète. Des relations génotype/phénotype sont difficiles à établir en dehors d'un lien rapporté entre la présence de mutations dans l'exon 3 et la forme purement hépatique.

Le diagnostic génétique est classiquement réalisé par séquençage des régions codantes du gène *AGL*. L'étude de ce gène est réalisée d'emblée lorsque l'orientation clinico-biologique est forte. Mais l'analyse par panels de gènes incluant le gène *AGL* par séquençage haut débit (NGS) peut amener au diagnostic de GSD III en cas de symptomatologie musculaire isolée à l'âge adulte (forme rare) et lorsqu'il y a peu d'éléments d'orientation ou qu'ils manquent de spécificité. C'est le cas en particulier de panels de gènes impliqués dans les pathologies hépatiques, les hypoglycémies, les glycogénoses ou les myopathies. Pour les formes adultes,

le groupe de travail de la filière FILNEMUS a proposé l'établissement d'une liste de gènes sous forme de panels d'analyse pour les myopathies et a classé le gène *AGL* dans la liste de gènes principaux à séquencer en cas de suspicion de myopathie métabolique.

3.3.3. Echographie abdominale

L'échographie abdominale est réalisée au moment du diagnostic et permet de mesurer la taille du foie. Une hépatomégalie hyperéchogène est souvent présente. Elle sera ensuite réalisée dans le suivi, notamment à la recherche d'adénomes ou de signes de fibrose ou de cirrhose hépatique.

3.4. Evaluation initiale

3.4.1. Bilan cardiologique

La prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche est élevée dans cette pathologie, estimée entre 27 et 86% en fonction des caractéristiques des différentes cohortes publiées, notamment de l'âge moyen des patients inclus et des critères retenus pour le diagnostic d'hypertrophie. Le pattern de cette hypertrophie est habituellement de type symétrique, c'est à dire que l'épaississement des parois ventriculaires gauches se fait de manière homogène d'une paroi à l'autre. Le bilan cardiologique a pour principal objectif de dépister une cardiomyopathie hypertrophique et de guider sa prise en charge, notamment dans les formes les plus sévères associées à une symptomatologie cardiaque, pour lesquelles peuvent être indiqués des traitements cardiologiques conventionnels ou des modifications du régime.

Le risque de troubles conductifs et de troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire semble plus faible en comparaison avec les cardiomyopathies hypertrophiques d'origine sarcomérique. Ce risque rythmique a toutefois pu être sous-estimé, notamment du fait de la faible prévalence de ces pathologies. De rares cas de mort subite ont été rapportés chez l'enfant et chez l'adulte.

3.4.1.1. Electrocardiogramme

Un électrocardiogramme anormal a été rapporté chez plus de 80% des enfants et des adultes atteints de GSD III. Il identifie le plus souvent des critères d'hypertrophie ventriculaire gauche, de grandes ondes R dans les précordiales droites et des ondes Q dans les dérivations inféro-latérales, des troubles de la repolarisation précordiaux avec le plus souvent des ondes T négatives asymétriques et parfois un sous-décalage du segment ST. Il est inhabituel d'observer des troubles conductifs ou un syndrome de pré-excitation contrairement à d'autres glyco-génoses cardiaques.

3.4.1.2. [Echographie cardiaque](#)

L'échocardiographie reste l'examen de première ligne pour le dépistage et l'évaluation des cardiomyopathies hypertrophiques. Elle est indispensable au moment du diagnostic et doit être répétée au cours du suivi. L'échographie permet de poser le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire gauche qui est habituellement symétrique (rapport entre les épaisseurs septale et postérieure <1.3) selon les critères usuels de mesure des épaisseurs pariétales et dans une moindre mesure de la masse. Elle permet aussi d'évaluer 1) la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui est rarement diminuée, 2) les paramètres de fonction diastolique, souvent anormaux, avec parfois une élévation des pressions de remplissage gauche, 3) la présence d'une obstruction intraventriculaire gauche, le plus souvent médio-ventriculaire, rarement sous aortique, 4) la présence d'un anévrysme apical, exceptionnellement rapporté dans des formes avec obstruction médio-ventriculaire, 5) le ventricule droit à la recherche d'une hypertrophie pouvant exister dans les formes les plus sévères.

3.4.1.3. [Holter ECG des 24 heures](#)

Cet examen a pour objectif de sensibiliser le diagnostic de troubles du rythme cardiaques. Il semble raisonnable de le proposer chez les patients avec cardiomyopathie hypertrophique (avec une périodicité de 1 à 2 ans en fonction de sa sévérité) ou en présence de palpitations, lipothymies ou syncopes.

3.4.1.4. [IRM cardiaque](#)

L'IRM cardiaque est un examen utile pour obtenir une caractérisation la plus fine possible de l'atteinte myocardique de la pathologie. Outre une meilleure appréciation de l'anatomie et notamment du degré d'hypertrophie qu'à l'échographie, elle permet d'obtenir une caractérisation tissulaire et notamment la recherche de fibrose myocardique via la présence de rehaussement tardif (cicatrices fibreuses) ou de manière quantitative sur les séquences en T1 (mapping T1, mesures ecv/extracellular volume). Les implications des données de l'IRM en terme de prise en charge n'ont pas été établies dans la GSD III mais la présence de fibrose myocardique pourrait inciter à proposer un suivi cardiologique plus rapproché et une prise en charge thérapeutique plus intensive.

Une IRM peut se discuter en cas de diagnostic d'hypertrophie ventriculaire en échographie chez l'enfant, à un âge où l'examen peut être réalisé sans anesthésie générale (c'est à dire le plus souvent au-delà de 7 ans) ou l'adulte. Cet examen pourrait être répété tous les 5 ans.

3.4.1.5. [Dosages sanguins de peptides natriurétiques cardiaques : BNP et NT-proBNP](#)

Ces biomarqueurs utilisés en routine pour le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque systolique et diastolique peuvent être utiles chez les patients avec GSD III présentant une hypertrophie ventriculaire gauche même asymptomatique car ils peuvent permettre d'identifier une insuffisance cardiaque notamment diastolique à un stade précoce et de suivre

son évolution au cours du temps. Un dosage à un stade pré-symptomatique pourra servir de référence ultérieurement en cas d'apparition de symptômes suspects d'insuffisance cardiaque. Chez les patients présentant une dyspnée d'effort, un taux élevé de ces biomarqueurs pourra aider au diagnostic positif. Ces dosages peuvent être aisément intégrés au bilan biologique annuel programmé dans le cadre du suivi général de la pathologie.

3.4.2. Bilan musculaire

Le bilan musculaire est susceptible de mettre en évidence un déficit léger chez les patients les plus jeunes. Avec l'âge, le déficit musculaire peut s'aggraver, souvent à partir de la trentaine. Rarement, le déficit peut évoluer jusqu'à la perte de la marche, après l'âge de 40 ans dans les cas les plus sévères. Réalisé dans un centre de référence, par un neurologue et un kinésithérapeute expérimenté aux techniques d'évaluations musculaires, le bilan initial servira de référence pour le suivi ultérieur.

Une évaluation en ergothérapie sera proposée de façon annuelle. Une prise en charge orthopédique pourra également être demandée au besoin.

3.4.2.1. Posture et amplitudes articulaires

- Vérification d'alignement : rachidien, pelvien, genu valgum / recurvatum, cheville et pied
- Base de sustentation en position debout souvent élargie
- Amplitudes articulaires : hyperextension des coudes et des genoux fréquente

Le défaut postural le plus courant, caractérisé par une inclinaison pelvienne antérieure et une base de sustentation élargie, peut résulter de l'hépatomégalie.

3.4.2.2. Tests fonctionnels (Cf Annexe 5)

- Echelle de Mesure de la Fonction Motrice (MFM) : permet d'évaluer la motricité globale.
- Echelles de Brooke et Vignos : situent les capacités fonctionnelles des membres.
- Test de marche : évalue les capacités musculaires squelettiques et cardiorespiratoires.
- Tests fonctionnels chronométrés
- Evaluation de la dextérité manuelle avec utilisation de la planche de Purdue.

3.4.2.3. Mesure de force musculaire (Cf Annexe 5)

3.5. Autres examens

3.5.1. IRM musculaire

L'étude en IRM musculaire permet de préciser la topographie des muscles les plus touchés, particulièrement chez les adultes, et de quantifier la sévérité de l'atteinte (infiltration graisseuse) avec l'échelle de Mercuri.

Les muscles des mollets (gastrocnémiens) sont les plus précocément touchés. Les autres muscles préférentiellement touchés lors de la progression de la faiblesse musculaire sont les muscles extenseurs du thorax, les muscles fessiers et semi-tendineux. Cette atteinte est toujours symétrique. Ces muscles sont mieux visibles par l'IRM corps entier, qui réalisée en centres spécialisés permettra de mieux préciser l'évolution de l'atteinte musculaire.

3.5.2. ENMG (Electro-neuro-myogramme)

L'électroneuromyogramme n'est pas systématique et montre le plus souvent des tracés myopathiques non spécifiques lors de l'examen de détection. Il doit par contre être réalisé lorsqu'il existe des troubles de la sensibilité, ou une faiblesse musculaire dont les caractéristiques et l'évolutivité sont inhabituelles.

La coexistence possible d'une atteinte neuropathique reste débattue, et est évoquée chez les patients adultes présentant une faiblesse musculaire distale. Cette faiblesse musculaire distale est manifestement d'origine musculaire, et une étude récente sur une série de 16 patients ayant tous eu un ENMG selon un protocole standardisé, n'a montré aucun signe d'atteinte des nerfs.

3.5.3. Test d'effort

Deux types de tests d'effort peuvent être réalisés et nécessitent un équipement spécifique avec surveillance accrue du risque d'hypoglycémie : le test d'effort de l'avant-bras ou « grip-test », et l'épreuve d'effort sur bicyclette ou tapis roulant. Ces tests sont réalisés uniquement en centre de référence et leurs indications sont décidées au cas par cas. Leur but est surtout de documenter et caractériser au mieux l'atteinte musculaire du patient dans cette pathologie mais leur interprétation a pour l'instant peu d'impact sur la prise en charge du patient et reste plutôt du domaine de la recherche.

3.5.4. Biopsie musculaire

La biopsie musculaire ne doit pas être réalisée à but diagnostique car le diagnostic est posé dans la très grande majorité des cas dans l'enfance par dosage enzymatique devant les manifestations hépatiques. Elle peut tout de même conduire au diagnostic dans de rares cas

chez des adultes, lorsque les symptômes musculaires sont au premier plan, et que les manifestations hépatiques étaient modérées dans l'enfance et n'ont pas conduit au diagnostic de glycogénose antérieurement.

Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie musculaire montre toujours une surcharge massive en glycogène sur la coloration au PAS, ainsi qu'une vacuolisation des fibres musculaires. Ces anomalies sont plus marquées que pour les autres glycogénoses musculaires et permettent d'évoquer le diagnostic de GSD III devant les anomalies histo-pathologiques.

3.5.5. Imagerie hépatique

3.5.5.1. IRM hépatique

En complément de l'échographie abdominale, et surtout lorsque des lésions hépatiques sont détectées, l'IRM abdominale avec injection de produit de contraste sera indiquée dans le suivi et le diagnostic précis de ces lésions. Elle sera réalisée idéalement de manière annuelle dès l'âge de 10 ans (âge où les enfants sont capables de réaliser cet examen sans bouger), voire plus souvent en cas de lésions potentiellement évolutives. Elle permettra également d'apprécier des signes indirects de cirrhose.

3.5.5.2. Fibroscan – élastométrie hépatique

Bien que fréquemment indiquée pour l'évaluation de la fibrose hépatique dans de nombreuses maladies chroniques du foie, son utilisation dans la GSD III n'est pas encore validée. Chez l'enfant, si la technique est disponible dans un centre expérimenté, l'utilisation pour un suivi longitudinal pour dépister l'apparition de la fibrose, peut être intéressante quelque soit l'âge. Le patient est alors son propre témoin, tout au long du suivi.

3.5.6. Evaluation psychologique

Dans les différentes recommandations ou études de cohorte des patients atteints de GSD III, la dimension neuropsychologique de la maladie est rarement abordée. Les cliniciens reconnaissent néanmoins que la pathologie a fréquemment des conséquences sur l'équilibre psychologique et émotionnel. La nécessité d'un accompagnement psychologique peut s'avérer nécessaire.

3.5.7. Evaluation neuro-psychologique et IRM cérébrale

La question des conséquences d'hypoglycémies répétées sur le développement psychomoteur reste non résolue car peu de données sont disponibles. Dans la cohorte ISGSDIII, la très grande majorité des patients était considérée comme ayant une intelligence normale, et seulement 3% des patients avaient une intelligence considérée comme « basse »

ou « limite ». L'étude des profils cognitifs des patients révèle des déficits de la cognition sociale et des fonctions exécutives, sans anomalie à l'IRM cérébrale. Les troubles observés pourraient expliquer certaines difficultés économiques et sociales des patients ainsi que leur difficulté à observer un suivi médical régulier. En pratique, à l'instar d'autres maladies métaboliques, l'IRM cérébrale et les tests neuropsychologiques ne sont pas indiqués de façon systématique mais se discutent au cas par cas en fonction de la clinique. Pour un certain nombre de patients, un accompagnement social peut s'avérer utile.

3.5.8. Recherche de troubles de l'oralité

Comme dans toute maladie chronique impliquant une prise en charge diététique stricte, avec des repas fréquents à heures fixes et parfois une nutrition entérale nocturne, la recherche d'éventuels troubles de l'oralité sera systématique à chaque consultation, surtout chez l'enfant.

4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de la GSD III sont différents selon l'âge du patient. Pendant l'enfance où la symptomatologie hépatique prédomine sur l'atteinte musculaire, les principaux diagnostics différentiels sont les autres glycoséoses hépatiques :

➤ Glycoséose de type I

Elle se manifeste également par des hypoglycémies (généralement plus sévères) et une hépatomégalie. Dans le déficit de l'activité glucose-6-phosphatase, la glycémie et la lactatémie évoluent de manière croisée avec une hyperlactacidémie pendant les périodes d'hypoglycémie, sans cétose. Les CPK sont le plus souvent normales. Il existe une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie, ainsi qu'une hyperuricémie. Les transaminases sont modérément augmentées. Une neutropénie voire une atteinte inflammatoire du tube digestif peuvent être présentes dans le type Ib. Il n'y a pas de signe d'atteinte musculaire.

➤ Glycoséose de type VI

Le déficit en phosphorylase hépatique entraîne une atteinte hépatique qui est en général plus modérée avec des hypoglycémies peu sévères voire absentes. Les transaminases sont modérément augmentées et les CPK sont normales. L'hépatomégalie présente dans l'enfance a tendance à disparaître avec la puberté. Il n'y a pas de signe d'atteinte musculaire ni cardiaque.

➤ Glycogénoses de type IX

Le déficit du système phosphorylase kinase hépatique peut être lié soit à un déficit d'une sous-unité purement hépatique (sous-unités A2 et G2) soit à un déficit d'une sous-unité commune à l'enzyme musculaire (sous-unité B). L'hypoglycémie et l'hyperlipidémie sont variables et en général modérées. Elles s'atténuent à l'âge adulte. L'hépatomégalie est présente précocement dans l'enfance et est associée à un retard de croissance. Il y a un risque accru de fibrose hépatique. Dans le déficit en sous-unité B, une atteinte musculaire à type d'hypotonie musculaire discrète s'ajoute. La transmission est liée à l'X dans le déficit de la sous-unité A et autosomique récessif dans le déficit des sous-unités G2 et B.

Si le diagnostic n'a pas été porté pendant l'enfance, et comme la symptomatologie hépatique devient plus discrète et l'atteinte musculaire plus importante, les principaux diagnostics différentiels sont cette fois les autres glycogénoses musculaires ainsi que les autres myopathies métaboliques et dystrophies musculaires.

Les autres potentiels diagnostics différentiels sont listés dans l'Annexe 7 (liste non exhaustive).

5. Complications possibles

5.1. Hépatiques

Le foie est l'un des deux organes cibles de la GSD III mais l'hépatomégalie et la tolérance au jeûne s'améliorent habituellement avec l'âge.

Cependant, l'espérance de vie des malades atteints de GSD III s'allongeant, les complications à long terme de la maladie sont de mieux en mieux connues et peut-être encore à découvrir. Plusieurs publications avaient fait état d'une évolution cirrhogène. Une étude rétrospective parue en 2017 a évalué le risque d'atteinte hépatique sévère à l'âge adulte à environ 15 % de la population. L'évolution de la cirrhose peut se faire vers une insuffisance hépatique terminale. Des articles ont également rapporté la survenue d'adénomes hépatiques chez les patients atteints de GSD III. Cependant, ces adénomes surviennent de façon beaucoup moins fréquente qu'au cours des glycogénoses de type 1.

Enfin, des observations d'hépto-carcinomes chez des malades atteints de GSD III ont également été publiées, habituellement au décours d'une évolution cirrhogène. Il n'y a pas, à ce jour, de biomarqueurs fiables qui puissent attester de la transformation en hépto-carcinome d'une cirrhose. L'alphafoetoprotéine sera dosée régulièrement mais son interprétation devra être prudente, une valeur normale ne dispensant pas de l'imagerie hépatique.

La principale anomalie biologique présente durant des années est l'élévation des concentrations sériques des transaminases. Il n'y a pas de manifestation d'insuffisance hépatique, à l'exception des stades ultimes de cirrhose décompensée. La surveillance

biologique repose sur les dosages de temps de prothrombine, ASAT, ALAT, albumine, bilirubine. Chez l'adulte, il faut s'assurer que l'élévation des transaminases ne soit pas liée à une autre cause (maladie chronique hépatique, infection par le virus B ou le virus C, toxicité médicamenteuse, maladie auto-immune, NASH).

La surveillance hépatique en imagerie se fait par échographie annuelle chez les jeunes enfants. Chez les patients plus âgés, à partir de la deuxième décennie de vie, on complètera par l'IRM hépatique annuelle avec injection de produit de contraste, car elle permet une détection précoce des nodules intra-hépatiques, ainsi que la mise en évidence de signes directs ou indirects du développement d'une cirrhose, d'un adénome, voire d'un hépato-carcinome.

Les techniques d'élastométrie hépatique type fibroscan peuvent aider à la surveillance de l'apparition de la fibrose, bien que cela ne soit pas validé dans cette pathologie.

5.2. Endocrinologiques et nutritionnelles

Sur le plan endocrinologique, les patients présentent généralement un retard de croissance staturale dans l'enfance, mais le rattrappent la plupart du temps pour atteindre une taille adulte normale. Un bon équilibre métabolique semble faciliter ce rattrapage.

Par ailleurs, le surpoids est fréquent chez ces patients à l'âge adulte (environ 25% des patients), de même que le diabète de type 2.

Enfin, les patientes présentent souvent un syndrome des ovaires polykystiques, toutefois sans retentissement sur la fertilité à l'âge adulte.

La physiopathologie de ces manifestations endocrinologiques n'est pas encore bien connue mais l'insulinorésistance (due à l'ingestion régulière de glucose et au surpoids) semble être un des principaux facteurs favorisants.

5.3. Osseuses

Les complications osseuses sont relativement fréquentes chez les patients atteints d'une GSD III. L'ostéopénie, voire l'ostéoporose résultent de l'addition de plusieurs facteurs : la myopathie, le déséquilibre métabolique (notamment l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie), et éventuellement l'existence d'une cétose chronique en cas d'hypoglycémies récurrentes.

Le suivi osseux se fait régulièrement par la réalisation d'une ostéodensitométrie à un rythme qui dépend de la sévérité de l'atteinte osseuse. Une supplémentation en vitamine D est nécessaire. Par ailleurs, la rééducation musculaire peut permettre une amélioration du trophisme osseux.

6. Annonce diagnostique et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, dans la mesure du possible en présence des deux parents chez l'enfant. Elle comprend l'explication du diagnostic, des complications, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques, du conseil génétique (dépistage des frères et sœurs), des demandes de consentement pour le génotypage. Elle est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie chronique.

Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive. Un conseil génétique doit être proposé au couple après les résultats de l'étude génétique. Les mutations *de novo* sont rares et les parents sont en général porteurs à l'état hétérozygote d'une des 2 mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25% à chaque grossesse. Lorsque les variants pathogènes ont été identifiés et caractérisés chez les parents, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou sur liquide amniotique est réalisable.

Un diagnostic préimplantatoire peut éventuellement être proposé. Cependant, la GSD III étant une maladie de sévérité variable, le diagnostic prénatal doit être discuté au cas par cas et son indication doit être validée dans le cadre de réunions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal au sein de CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal).

7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Objectifs

- Instaurer une prise en charge diététique spécialisée pour prévenir les hypoglycémies et assurer un équilibre métabolique optimal permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.
- S'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique pour permettre au patient d'être progressivement autonome sur sa maladie, le traitement au long cours et la conduite à tenir en situation d'urgence
- Traiter une éventuelle insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme et limiter l'évolutivité de la cardiomyopathie si elle est présente.
- Mettre en place une prise en charge musculaire fonctionnelle pour limiter l'impact de l'atteinte musculaire dans la vie quotidienne des patients.
- Accompagner les grossesses chez les patientes porteuses de la maladie
- Prendre en charge les éventuelles complications
- Envisager des prises en charge complémentaires non spécifiques si besoin (suivi psychologique, assistante sociale, etc).

7.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin ou pédiatre traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique et de l'apparition d'éventuelles complications.

Les spécialistes les plus souvent impliqués seront : pédiatres, médecins métaboliciens, neurologues, cardiologues ou cardiopédiatres, diététicien(ne)s spécialisé(e)s en maladies héréditaires du métabolisme, kinésithérapeutes.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique pourra également être sollicité :

- Médecin de Médecine Physique et Réadaptation
- Anesthésiste
- Urgentiste
- Hépatologue
- Radiologue
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Psychologue ou Psychiatre
- Assistant(e) social(e)

7.3. Prise en charge métabolique : Régime diététique

7.3.1. Principe du traitement diététique

L'objectif du traitement diététique dans l'enfance est de prévenir les hypoglycémies et assurer un équilibre métabolique permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Pour cela les glycémies doivent toujours être supérieures à 0,5 g/L (2,8 mmol/L) et pour obtenir un équilibre métabolique optimal, les glycémies doivent être comprises entre 0,60 g/L (3,3 mmol/L) et 1,2 g /L (6,6 mmol/L).

La prescription du traitement diététique est à adapter en fonction des signes cliniques (en particulier si atteinte cardiaque) et du bilan biologique (cycle glycémique, bilan hépatique, bilan lipidique, etc).

Cette alimentation spécifique doit rester individualisée pour chaque patient, malgré les généralités de la prise en charge diététique.

Pour répondre à ces objectifs, le régime dans la petite enfance est à tendance hyperglucidique, avec prise d'amidons cuits et crus.

Le **fractionnement** des prises alimentaires est établi à des **horaires définis en fonction du temps de jeûne**, pendant le nyctémère. Il tient compte également du rythme de vie de la famille :

- En journée : 6 à 4 prises alimentaires régulières, toutes les 3 à 4 heures.
- La nuit : mise en place d'une nutrition entérale à débit constant (NEDC) si mauvaise tolérance au jeûne, ou d'une à deux collations.

Le traitement diététique doit tenir compte des besoins nutritionnels pour l'âge et être personnalisé pour chaque patient.

Equilibre spécifique entre les nutriments de 0 à 18 ans :

Age des patients	0 - 3 ans	3 – 10 ans	10 – 18 ans
Energie	Normocalorique pour l'âge Tenir compte du niveau de l'activité physique		
Protéines	10-15% de l'AET	15-20 % de l'AET	20 - 25 % de l'AET (Voire 30 %)
Lipides	30- 35 % de l'AET	30 -35 % de l'AET	30 % de l'AET
Glucides	55- 58 % de l'AET	50 - 55 % de l'AET	45 à 50 % de l'AET (Voire 45 – 40 %)
Micronutriments	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D

AET= Apport Energétique Total journalier déterminé grâce au RNP : Avis ANSES 12/2016 Saisine n°2012-SA-0103. RNP = Référence Nutritionnelle pour la Population.

L'équilibre entre les nutriments est modifié par rapport aux recommandations de la population générale. Il est adapté en fonction des tranches d'âge et de l'histoire naturelle de la GSD III : à tendance **hyperglucidique pendant la petite enfance** pour prévenir l'hypoglycémie, l'alimentation **évolue vers l'hyperprotéique**, progressivement pendant

l'enfance. Les apports en protéines sont augmentés au détriment des glucides, afin de favoriser la voie de la néoglucogenèse, et de limiter le stockage du glycogène, dans le foie et les muscles.

7.3.2. Adaptation du choix des aliments

7.3.2.1. Quel que soit l'âge du patient

Chaque repas doit comporter des aliments riches en glucides complexes (pendant l'enfance) et en protéines de « bonne valeur biologique » (viandes, poissons, œufs et tous les dérivés du lait), sans oublier les légumes et les fruits, pour leur richesse en fibres et vitamines.

Contrairement aux patients atteints de glycosurie de type I, le contrôle des aliments riches en lactose et fructose n'a pas d'intérêt.

En revanche l'alimentation doit être pauvre en saccharose (sucre) pour limiter l'apport énergétique et éviter des pics d'hyperglycémie.

Le schéma alimentaire, bien que spécifique, doit respecter les habitudes sociales, culturelles et religieuses de la famille. Malgré les contraintes de l'alimentation adaptée, il faut favoriser le choix d'aliments non transformés.

7.3.2.2. Pour les nourrissons

L'allaitement à la demande est possible jusqu'à 6 mois (voire plus) en respectant un minimum de 8 tétées par jour les 1^{er} mois, rythme adapté au temps de jeûne (cycle glycémique). Sinon, tous les laits infantiles, 1^{er} puis 2^{ème} âge, conviennent.

Tous ces laits infantiles (de mère ou en poudre), ont une composition glucidique majoritaire en lactose (disaccharide très rapidement hydrolysé et digéré), c'est pourquoi il est indispensable de compléter les biberons ou tétées avec un ajout de maltodextrine (polysaccharide, plus lent à digérer), pour allonger le temps de jeûne.

Pendant la deuxième année de vie, on remplacera les laits infantiles par du lait de vache (½ écrémé ou entier) pour majorer les apports en protéines, en veillant à la couverture des apports recommandés en acides gras essentiels (oméga 3, ARA/DHA), vitamines, fer.

7.3.2.3. Diversification de l'alimentation

Elle peut débuter, comme tous les nourrissons vers l'âge de 4-5 mois :

- Ajout de céréales infantiles sans gluten et sans sucres ajoutés (peut remplacer la maltodextrine).
- Introduction des purées de légumes (moitié pomme de terre et moitié légumes), proposées à la cuillère

- Ajout d'un aliment protidique (VPO : 10 à 20 g /purée) et de la matière grasse végétale (colza, olive, tournesol...)
- Introduction de laitages nature sans sucre et de purées de fruits sans sucre, en alternance pour le dessert

La diversification sera poursuivie tout au long de la 1^{ère} année (choix, texture...) comme pour tous les jeunes enfants avec une adaptation spécifique :

- Introduction de l'amidon de maïs cru vers l'âge d'un an
- Augmentation de la part protéique de la ration (stimulation de la voie de la néoglucogenèse dès la première année).

7.3.3. Nutrition pendant le jeûne nocturne

Pour limiter le temps de jeûne nocturne, il existe 2 possibilités : fractionnement de l'alimentation en plusieurs collations ou nutrition entérale à débit constant (NEDC).

7.3.3.1. NEDC

Dans le cas où le temps de jeûne est très court (< 6h), notamment pour les jeunes enfants, ou les adultes en situation particulière (grossesse), il peut être nécessaire d'avoir recours à une NEDC (sur sonde nasogastrique ou gastrostomie).

Pour déterminer la meilleure solution, la décision est collégiale, entre l'équipe pluridisciplinaire et la famille.

Balance bénéfiques/risques de la NEDC :

- Pendant la période où le jeûne nocturne est court, l'apport en continu de glucose, permet d'obtenir une croissance staturo-pondérale satisfaisante par un meilleur équilibre métabolique et d'éviter les réveils nocturnes (enfant et familles).
- Un risque d'hypoglycémie sévère, en cas d'arrêt brutal et intempestif de la pompe de nutrition entérale (hypoglycémie réactionnelle par hyperinsulinisme) subsiste, tout comme lors de l'arrêt programmé au matin. Le petit déjeuner devra donc être pris dans les 30 minutes maximum après l'arrêt de la pompe.

Besoins en glucides apportés par la NEDC

Agés des patients	Apport en glucose en mg/kg/mn
Nourrisson à 6 ans	8 à 5
Enfants d'âge scolaire	5 à 3
Adultes (si NEDC indiquée et/ou nécessaire)	3 à 2

La première année de vie, la NEDC est composée de lait infantile enrichi en maltodextrine, pour couvrir les apports en glucose (ci-dessus).

Autour de l'âge d'1 an, les mélanges nutritionnels pédiatriques, prêts à l'emploi (poches : homogénéité et stabilité du mélange, hygiène, praticité...) peuvent être prescrits.

Bien souvent l'alimentation nocturne par la sonde n'est plus nécessaire avant l'entrée à l'école primaire. Elle est remplacée par la mise en place d'une à deux collations la nuit (dès que le temps de jeûne est supérieur à 6 heures)

7.3.3.2. Collations nocturnes

Avant l'âge de 1 an, les collations nocturnes sont à base de lait et maltodextrine (+/- céréales non sucrées).

A partir de l'âge de 1 an, l'amidon de maïs cru dans le lait remplace progressivement la maltodextrine (quantités adaptées au temps de jeûne et à la tolérance digestive)

L'intérêt des collations est qu'il n'y a pas de risque d'hypoglycémie réactionnelle sévère, et que leur coût est moindre en comparaison avec une NEDC.

7.3.4. Introduction de l'amidon cru de maïs

L'introduction d'amidon de maïs cru dans la ration intervient vers l'âge de 10 à 12 mois.

Il permet d'augmenter le temps de jeûne, grâce à sa structure physico-chimique, qui rend l'amidon cru plus résistant à la digestion par les enzymes pancréatiques.

L'absorption de ce glucide très complexe est tardive et décalée dans le temps, ce qui permettra un apport de glucose à distance du repas, et donc un espacement des repas. (Le maintien de la glycémie se fera d'abord par la digestion du repas puis l'amidon de maïs prendra le relais.)

Pour accentuer l'effet tardif, il est préférable de le consommer environ 20 à 30 minutes après la fin d'un repas ou d'une collation.

L'introduction doit être **progressive et adaptée** à chaque enfant pour ne pas entraîner de troubles digestifs : gaz, ballonnements, diarrhées (lié à l'immaturation digestive).

Le premier amidon de maïs cru proposé est la **Maizena**®, puis dès l'âge de 2 ans une alternative est possible : le **Glycosade**® (laboratoire Vitaflo). Ce dernier amidon est modifié, ce qui pourrait permettre chez certains patients un meilleur contrôle métabolique, par augmentation du temps de jeûne, par rapport à la Maizena. La tolérance digestive serait aussi améliorée, à quantités égales. Son introduction est proposée au cours d'un cycle glycémique avec bilan métabolique, pour en évaluer l'efficacité.

7.3.4.1. Quelles quantités et répartition ?

Les quantités sont adaptées à chaque enfant en fonction de son poids et de sa tolérance au jeûne (analyse du cycle glycémique). La répartition journalière des doses d'amidon cru tolérées et nécessaires est ainsi définie et prescrite.

L'objectif est d'obtenir une **augmentation du temps de jeûne significative**, sans troubles digestifs et sans modifier l'appétit de l'enfant :

- Jour : 0,5 g à 1 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise
- Nuit : 1 g à 1,5 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise

L'amidon de maïs est consommé cru, dilué dans un liquide froid, avec un volume double du poids de l'amidon, et donné seul ou après une prise alimentaire. Pour enrichir les apports en protéines, il est possible de mélanger l'amidon dans du lait froid.

Le rythme des collations d'amidon cru est personnalisé pour chaque enfant, réadapté à chaque bilan (croissance, école, sport...).

A partir de l'adolescence, les quantités d'amidon cru sont diminuées progressivement, pour arriver à supprimer l'amidon à l'âge adulte (sauf cas particuliers).

7.3.5. **Alimentation hyperprotidique**

7.3.5.1. Intérêt des protéines dans le traitement diététique

Les protéines apportées en quantités supérieures, par rapport à l'alimentation normale, vont permettre **l'activation de la voie de la néoglucogenèse** ; dès qu'elle est fonctionnelle, elle entraîne la production de glucose hépatique (et rénale) à partir des acides aminés glucoformateurs.

Dès que possible à l'adolescence, il faut privilégier les apports en protéines en les augmentant, et diminuer la part de glucides dans la ration.

L'augmentation de la part protéique ou lipidique, ne doit pas entraîner une augmentation des apports en énergie. Afin de respecter les recommandations, veiller à diminuer la part glucidique.

7.3.5.2. En pratique, comment enrichir en protéines l'alimentation du jeune enfant

- Majorer les apports en viandes, poissons, œufs (aux 2 repas principaux) et en produits laitiers
- Remplacer le lait infantile par du lait de vache durant la deuxième année de vie
- Possible introduction de la poudre de protéines (≥ 85 % de protéines/100 g) durant l'enfance

Attention aux risques liés à la diète hyperprotidique : atteinte rénale par apports élevés en protéines et augmentation de l'acide urique notamment, à surveiller.

7.3.6. Alimentation de l'adulte

Equilibre entre les nutriments à l'âge adulte

	<u>A partir de 18 ans</u>	Alimentation normo-calorique et adaptée au niveau de l'activité physique et situations de vie
<u>Protéines</u>	30 % de l'AET	Hyperprotidique
<u>Lipides</u>	35 % de l'AET	Normo lipidique à Hypo lipidique
<u>Glucides</u>	35 % de l'AET	Hypoglucidique
<u>Micronutriments</u>	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	

AET= Apport Energétique Total journalier déterminé grâce au RNP : Avis ANSES 12/2016 Saisine n°2012-SA-0103. RNP = *Référence Nutritionnelle pour la Population*

Comme chez l'enfant, l'équilibre nutritionnel « standard » est fortement modifié, l'attention se porte sur l'augmentation franche des apports en protéines, (en vérifiant au préalable que le patient présente une fonction rénale normale).

Les apports en glucides sont d'autant diminués, surtout les glucides simples (saccharose, fructose).

La prise **d'amidon cru nocturne est progressivement arrêtée**, (si ce n'est déjà fait à l'adolescence) pour être remplacée par de la poudre de protéines ou un aliment protidique.

7.3.7. Régime hyperprotidique, hypoglucidique normocalorique pour des patients avec cardiomyopathie

Il est recommandé, en cas d'atteinte cardiaque sévère de proposer une alimentation hyperprotidique, limitée en glucides, et hyperlipidique pour compléter l'apport énergétique.

L'objectif de ce régime est de limiter la surcharge cardiaque et musculaire en glycogène, tout en maintenant la glycémie en favorisant la néoglucogenèse à partir des lactates et des corps cétoniques.

Dans les GSD III, une ration trop riche en glucides peut aggraver l'atteinte cardiaque alors que la cardiomyopathie semble être réversible après la mise en place de ce traitement nutritionnel

spécifique. Une amélioration de l'atteinte musculaire squelettique a également pu être notée par certaines équipes après mise en place de ce régime.

Toutefois, il est plus contraignant que le régime « classique ». Ainsi, malgré son efficacité, l'adhésion au régime et son impact sur la vie familiale et sociale doivent être évalués à chaque consultation.

Tableau récapitulatif de la répartition entre les nutriments pour un apport normo énergétique en fonction de l'âge:

Âges des patients	0 - 3 ans	3 – 10 ans	>10 ans
Protéines	12 à 15% de l'AET	15 à 20% de l'AET	20 à 25% de l'AET
Lipides	55 à 65% de l'AET	55 à 65% de l'AET	55 à 60% de l'AET
Glucides	20 à 30% de l'AET	20 à 25% de l'AET	20 à 25% de l'AET
Débit glucidique (mg/kg/min)	1 à 2	1	1
Collation tardive	Possible à la place d'une NE nocturne selon la tolérance au jeûne nocturne	En relais sur l'arrêt de la nutrition entérale	Systématique
Micronutriments	100 % des RNP	100 % des RNP	100 % des RNP

AET= Apport Énergétique Total journalier déterminé grâce au RNP : Avis ANSES 12/2016 Saisine n°2012-SA-0103. RNP = Référence Nutritionnelle pour la Population.

Ce type d'alimentation est variable selon les goûts, l'appétit et l'observance de l'enfant.

Jusqu'à l'âge de 5 ans voire 8 ans, une nutrition entérale nocturne est souvent nécessaire avec un très faible apport glucidique : 1 à 2 mg/kg/min pour maintenir une glycémie > 3 mmol/L.

Mais la nutrition entérale nocturne n'est pas systématique durant la petite enfance, notamment si la glycémie au réveil est suffisante après une nuit de jeûne (tolérance variable d'un enfant à un autre). Il est alors nécessaire d'introduire une collation en début de nuit, le plus souvent entre 22h et minuit. Celle-ci est composée de Maïzena® crue : 1 à 2 g/kg (en fonction de la tolérance au jeûne de l'enfant, c'est la seule situation de prescription d'amidon de maïs dans ce type de régime) complétée avec une poudre de protéines et des lipides. Il faut

vérifier, lors d'une hospitalisation, le temps de jeûne afin de définir l'horaire de la collation du soir et celui du petit déjeuner.

La prescription de ce type d'alimentation s'accompagne de l'ajout de corps cétoniques (3 OH butyrate de sodium en 4 à 5 prises par jour) comme substrat énergétique du muscle cardiaque et squelettique. Il n'est pas nécessaire de prescrire un régime hyposodé car les corps cétoniques ne contiennent pas de chlorure de sodium mais de l'hydroxybutyrate de sodium. Dans tous les cas, ce régime très spécifique sera prescrit, réalisé et adapté dans un centre spécialisé dans le traitement des maladies du métabolisme hépatique.

7.3.8. Suivi diététique spécialisé et surveillance

Quel que soit l'âge du patient, il nécessite une structure de soins avec un **diététicien métabolicien spécialisé**, pour le suivi au long cours et l'éducation nutritionnelle adaptée :

- Surveiller l'évolution staturo-pondérale, si la croissance n'est pas satisfaisante (courbe IMC) jusqu'à la taille cible dans l'enfance.
- Chez l'adulte, surveiller la courbe de poids pour maintenir un IMC normal.
- Réaliser régulièrement des bilans biologiques métaboliques adaptés avec pose d'un holter glycémique (surveillance des tendances glycémiques), pour **adapter le rythme et la composition** des prises alimentaires et de la nutrition entérale. La prescription d'un lecteur de glycémie et l'éducation à la réalisation de glycémies capillaires régulières à domicile pourra être une alternative.
- Réaliser une évaluation nutritionnelle précise avec cahier alimentaire (surveillance des ingesta)

7.3.9. Re-sucrage

L'hypoglycémie est une chute de la glycémie sanguine en dessous des normes pour l'âge :

- Glycémie inférieure à 0.47 g/L (2.6 mmol/L) chez le nouveau-né et le nourrisson
- Glycémie inférieure à 0.54 g/L (3.0 mmol/L) chez l'enfant plus grand
- Glycémie inférieure à 0.60 g/L (3.3 mmol/L) chez l'adulte

D'une façon plus individuelle, elle pourrait être définie comme le niveau de glycémie pour lequel apparaissent des signes neurologiques. Ce niveau, spécifique pour chaque patient serait dû à la capacité individuelle à utiliser les substrats énergétiques alternatifs (corps cétoniques, lactates) à la place du glucose.

Lorsque la glycémie est inférieure à 0,50 g/L ou 2,8 mmol/L :

- Mettre le patient au repos
- Donner une quantité de sucre ou glucose, adaptée au poids du patient :
 - 1 ampoule de 10 ml de G 30 (glucosé à 30%) (soit 3 g de glucose) ou 50 à 100 ml jus de fruit chez l'enfant (10 à 20 kg)
 - 5 g de sucre pour 20 kg de poids (adolescent, adulte)
- Dans les cas où l'hypoglycémie survient en dehors des repas, il est possible de donner en suivant une collation comportant un aliment riche en glucides complexes (pain, biscuit, céréales) ou de l'amidon cru (enfance) ou un aliment protidique (dès l'adolescence) : lait, laitages
- Recontrôler la glycémie capillaire après 15 minutes et renouveler le re-sucrage si nécessaire

Pour les adultes suivant un régime hyperprotidique (et hypoglucidique) :

- Re-sucrage avec un aliment protidique apportant du lactose : par exemple, 200 ml de lait pour 60 kg.
- Si nécessaire ajouter de la poudre de protéines

Un document personnalisé (ou une prescription) est remis au patient et sa famille avec la carte d'urgence suite au dépistage de la maladie (cf Annexe 11).

7.4. Prise en charge cardiologique

7.4.1. Traitements d'insuffisance cardiaque

Il peut exister une indication à utiliser un certain nombre de traitements pharmacologiques cardiologiques dans la GSD III avec des indications correspondant aux différents types de manifestations observées.

En présence d'une insuffisance cardiaque diastolique symptomatique, de faibles doses de diurétiques de l'anse (dose minimale efficace) peuvent apporter une amélioration fonctionnelle significative.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être initiés, en présence de fibrose myocardique et/ou dysfonction systolique, bien que leur bénéfice reste hypothétique.

Les bêtabloquants peuvent apporter également un bénéfice fonctionnel, en présence de signes d'insuffisance cardiaque, diastolique ou systolique et/ou s'il existe une obstruction intraventriculaire gauche avec un gradient maximal supérieur à 50 mmHg.

Les inhibiteurs calciques bradycardisants peuvent être proposés en seconde ligne si les bêtabloquants sont contre indiqués ou mal tolérés mais l'association des deux traitements n'est habituellement pas nécessaire.

Dans les cas exceptionnels de fibrillation atriale, la prise en charge rejoint celle de la population générale avec une indication à un traitement anticoagulant efficace. De la même manière, l'évolution très rare vers l'insuffisance cardiaque systolique relève d'une prise en charge conventionnelle d'insuffisance cardiaque.

7.4.2. Prévention de la mort subite

Dans les cardiomyopathies en général, la prévention de la mort subite repose sur l'implantation de défibrillateurs implantables chez les patients à haut risque d'événements. C'est notamment le cas en prévention primaire pour les cardiomyopathies hypertrophiques d'origine sarcomérique. Il semble difficile d'utiliser les mêmes algorithmes de prise en charge dans les cardiomyopathies hypertrophiques associées à la GSD III car le niveau de risque rythmique semble inférieur. Il reste toutefois difficile de l'estimer avec précision, du fait de la faible prévalence de cette pathologie et de l'absence de séries de taille et de durée de suivi suffisantes. Il existe des rares cas de mort subite rapportés chez l'enfant et l'adulte (de 4 mois à 36 ans) dont le mécanisme rythmique n'a malheureusement pu être documenté, sans cas rapporté de tachycardie ventriculaire soutenue ou de troubles conductifs de haut grade. Au vu de ces éléments, l'indication d'un défibrillateur implantable, par voie sous-cutanée en première intention du fait de l'absence de trouble conducteur, doit être discutée au cas par cas chez les patients avec les cardiomyopathies hypertrophiques les plus sévères surtout lorsqu'elles sont associées à une hyperexcitabilité ventriculaire et la présence de fibrose myocardique en IRM.

7.4.3. Corps cétoniques

L'utilisation de corps cétoniques de synthèse (béta hydroxybutyrate de sodium) en plusieurs prises quotidiennes (entre 400 et 900 mg/kg/jour chez l'enfant, en 4 à 5 prises par jour) peut également limiter voire améliorer l'atteinte cardiaque. Tout comme pour le régime hypoglycémique et hyperprotidique, l'hypothèse sous jacente serait d'apporter un autre substrat énergétique pour le muscle cardiaque, mieux utilisable que le glycogène.

7.5. Prise en charge musculaire

La prise en charge musculaire dépendra du bilan musculo-squelettique. Elle aura tendance à être de plus en plus prenante avec l'âge.

7.5.1. Kinésithérapie

En fonction du bilan musculaire, les déficits propres à chaque patient seront travaillés. Une attention particulière est à apporter aux rétractions achilléennes, fréquentes chez ces patients. Des étirements statiques des triceps suraux pourront être réalisés, ainsi que des exercices d'équilibre afin de travailler en douceur par proprioception la faiblesse musculaire au niveau de la cheville. Le travail de la motricité distale des membres supérieurs peut s'avérer utile étant donné la fréquence des difficultés calligraphiques. En cas de défaut d'alignement de la colonne vertébrale (lordose, cyphose), une rééducation posturale est à prévoir.

Des exercices en aérobic, en fonction de la force et de l'endurance du patient peuvent être proposés lors des consultations, mais aussi en tant qu'activité physique adaptée régulière (après bilan cardiologique), afin de stimuler la voie métabolique d'oxydation des acides gras.

Des conseils pour les transferts peuvent être utiles chez les patients ambulants et non ambulants.

Pour les patients peu ou non ambulants, l'hydrothérapie si elle est possible peut s'avérer bénéfique, ainsi que des mobilisations articulaires et des étirements musculaires. La verticalisation des patients non ambulants est primordiale.

Un exemple d'ordonnance type se trouve en Annexe 9.

7.5.2. Ergothérapie

En fonction du bilan des déficits fonctionnels, des aides techniques pourront améliorer les problèmes de motricité fine compromis par une faiblesse distale. Des équipements adaptatifs pourront faciliter par exemple la découpe, l'écriture, l'utilisation du clavier et l'ouverture de pots.

Des adaptations à la conduite peuvent être proposées lorsque la force et la fonction de la préhension ou des membres supérieurs sont compromises ou si le déficit des membres inférieurs nécessite l'utilisation de commandes manuelles.

En cas de perte d'ambulation, le positionnement correct au fauteuil roulant devra être vérifié.

7.5.3. Médecine Physique et Rééducation (MPR)

Des semelles orthopédiques peuvent être prescrites en cas d'altérations d'alignement (hypermobilité articulaire, largeur accrue de la base de sustentation, antéversion pelvienne, genu valgum et recurvatum, valgus de l'arrière-pied et/ou varus de l'avant-pied). Pour les formes les plus sévères, ainsi que les instabilités et les faiblesses distales du membre inférieur chez l'adulte, des releveurs de pied peuvent être préconisés. Un médecin de MPR peut également être sollicité pour coordonner la réadaptation de ces patients complexes.

7.6. Prise en charge des complications hépatiques

Pendant de nombreuses années, la seule prise en charge est une surveillance clinique, biologique, radiologique.

La discussion peut être celle de réaliser une biopsie d'un nodule hépatique qui grossit rapidement et/ou dont l'aspect en imagerie se modifie.

La discussion peut également être celle d'une transplantation hépatique, lorsque la maladie a évolué vers la cirrhose, voire l'hépto-carcinome. Dans l'attente d'une transplantation, l'évolution cirrhogène implique une prise en charge conventionnelle de cirrhose avec un suivi très régulier en hépatologie.

La consommation d'alcool est interdite car il peut mettre les patients dans des situations à risque d'hypoglycémie et est susceptible d'aggraver les lésions hépatiques.

7.6.1. Place de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique permet la correction de la maladie du foie et il n'y a pas eu de publication de récurrence de la maladie sur le greffon. Cependant, peu de publications font état de transplantation hépatique chez des malades atteints de GSD III. L'évolution cirrhogène a été l'indication principale de transplantation dans 2 cas sur les 3 publiés chez l'adulte. Dans les foies explantés de ces malades, trois lésions d'hépto-carcinome ont été détectées. Trois malades pédiatriques ont également été greffés avec un foie provenant d'un donneur vivant. L'indication principale, chez ces trois enfants, était un contrôle métabolique de mauvaise qualité, les enfants ont été greffés entre l'âge de 2 et 6 ans. Aucun n'avait de cardiomyopathie. Il faut également mentionner qu'une malade âgée de 39 ans a bénéficié d'une triple transplantation, foie/cœur/reins en raison de la coexistence d'une cirrhose, d'une cardiomyopathie sévère avec hypertension artérielle pulmonaire et d'une insuffisance rénale.

Les données post-opératoires font état d'une correction des perturbations métaboliques, d'une amélioration de l'état général. En revanche, la transplantation ne corrige ni l'éventuelle myopathie périphérique ni l'éventuelle cardiomyopathie. Les malades atteints de GSDIII ayant bénéficié d'une transplantation hépatique sont encore peu nombreux et il semble qu'il y ait une indication à poursuivre le régime hyper-protidique pour continuer de prendre en charge l'atteinte musculaire.

Il est possible que l'espérance de vie s'améliorant, le nombre de malades avec atteinte hépatique sévère augmente également et que, de fait, le recours à la transplantation hépatique puisse devenir plus fréquent. Mais pour l'instant, la transplantation hépatique est une intervention de dernier recours. Elle doit être envisagée devant l'existence d'une cirrhose, *a fortiori* si des épisodes de décompensation et/ou de dysfonctionnement hépatique sont survenus.

7.7. Education thérapeutique (ETP)

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités permettant :

- La sensibilisation, l'information, et l'apprentissage centré sur le patient et sa famille
- La compréhension de la maladie et des traitements
- La participation aux soins, la prise en charge de son état de santé
- Une aide psychologique et sociale destinée à aider le patient (et son entourage)

L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. **Une attention particulière est apportée à l'adolescent** dont l'observance peut échapper, comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique. Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

Les objectifs des séances d'ETP sont l'évaluation des connaissances diététiques (pour pouvoir proposer des séances adaptées), et l'acquisition de l'autonomie du patient par rapport à son traitement et sa maladie.

L'information doit porter sur les éléments suivants :

- L'évolution de la maladie de l'enfance à l'âge adulte
- Le caractère génétique, héréditaire et définitif et la nécessité d'un suivi (ou surveillance) à vie
- Les mécanismes « physiopathologiques » : déficit enzymatique, les organes atteints et les conséquences sur le métabolisme
- Les principaux risques pendant l'enfance : l'hypoglycémie et le retard de croissance
- L'autocontrôle : fonctionnement du lecteur de glycémie, suivi au domicile des glycémies capillaires, réalisation et analyse des cycles glycémiques au domicile
- Le protocole de re-sucrage en cas d'hypoglycémie
- Les principaux risques à l'âge adulte : évolution de la maladie du foie et de l'atteinte musculaire
- La conduite à tenir en cas de grossesse
- La carte d'urgence
- Les traitements

Sur le plan diététique, l'ETP a pour objectifs :

- L'adaptation et le fractionnement de l'alimentation selon le rythme de vie et les activités physiques du patient

- La connaissance des nutriments et des familles d'aliments
- Le choix des aliments pour atteindre les objectifs du traitement diététique en fonction de l'âge et de l'atteinte cardiaque :
 - Intérêt et nécessité des quantités importantes d'aliments riches en glucides complexes (équivalences) pendant l'enfance, et utilisation d'amidons cuits et crus.
 - Aliments déconseillés
 - Comment préparer les amidons crus : Maïzena® et Glycosade®
 - Formation à la préparation du mélange de la nutrition nocturne (Savoir confectionner le mélange « maison » en respectant les règles d'hygiène)
 - Intérêt et nécessité de l'augmentation des apports en protéines (équivalences entre les aliments riches en protéines de bonne valeur biologique), et ajout de complément diététique riche en protéines : poudre de protéines
 - Mise en place d'un régime hyperprotidique, hypoglucidique et normocalorique en fonction de l'éventuelle atteinte cardiaque et de son importance
 - Adapter l'alimentation aux situations de vie (grossesse, etc) et à l'âge
 - Eviter la prise de poids excessive
- Maîtriser l'utilisation de la nutrition entérale nocturne à domicile :
 - Poser et vérifier la position de la sonde, si sonde nasogastrique
 - Savoir changer le bouton, si sonde de gastrostomie
 - Savoir programmer la pompe de nutrition et faire les branchements.

En pratique, l'idéal est de procéder par étapes pour obtenir une adhésion au régime spécifique :

- **Apprendre à « manger GSD III » :**
 - Donner des clés pratiques, avec les contraintes du régime spécifique (équivalences, idées de menus, recettes...) et apprendre à manger « le plus équilibré possible » pour avoir une vie sociale normale indispensable au long cours (adaptations aux événements festifs, paniers repas...)
 - Donner les bonnes habitudes : sans sucre ajouté, sans sucreries ni trop de gâteaux...
- **Accompagner le patient pour repérer les aliments riches en protéines appréciés**
- **Rassurer le patient pour diminuer peu à peu la consommation de pain, de féculents et d'amidons crus**

- **Mettre en place un régime spécifique** (hyperprotidique, hypoglycémique et normocalorique) en fonction d'une atteinte cardiaque sévère

L'insertion scolaire avec un projet d'accueil individualisé et le suivi dentaire avec le brossage des dents sont également des objectifs de l'ETP. A noter que les troubles du comportement alimentaire peuvent rendre difficile, voire impossible l'instauration du régime.

7.8. Transition enfant/adulte

Les recommandations de l'American College of Medical Genetics pour la prise en charge des GSDIII publiées en 2010, ne comportent pas de recommandation spécifique sur la transition enfant/adulte. Les recommandations générales de la filière G2M concernant la transition enfant/adulte des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme peuvent s'appliquer aux personnes atteintes de GSD III. En pratique, la transition est un processus long qui doit conduire au transfert du patient dans une unité spécifiquement dédiée aux patients adultes (médecins et diététiciens formés à la pathologie), lorsqu'elle existe. Idéalement, le concept de transfert doit être expliqué aux patients et à sa famille vers l'âge de 12 ans. Des premières consultations sans les parents peuvent alors être mises en place progressivement. L'équipe pédiatrique élabore un plan de transition qui intègre les éléments médicaux/diététiques et sociaux nécessaires au transfert. Des consultations mixtes (équipe pédiatrique/équipe de médecine adulte) se mettent en place en unité de pédiatrie et se poursuivent dans la structure d'adultes. Le transfert peut alors s'effectuer si la situation clinique est stable sur une durée d'une année (bon équilibre métabolique, absence de complication rapidement évolutive, absence de problème majeur d'observance,...). Ensuite, les consultations en unité pour adultes se font initialement en présence des parents, puis sans les parents si possible, l'objectif étant d'accompagner le patient vers une autonomie de prise en charge. Des réunions de synthèse communes enfants/adultes, des programmes communs d'éducation thérapeutique et une collaboration régulière sont à encourager.

7.9. Prise en charge médico-sociale

Comme dans toute maladie chronique, chaque consultation doit être l'occasion de faire le point sur les différents aménagements et aides dont peuvent bénéficier les patients. On citera notamment :

- La prise en charge à 100% par la sécurité sociale, au titre d'Affection Longue Durée n° 17 (maladie métabolique)
- La réalisation d'un certificat médical destiné à la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées), pour obtenir d'éventuelles compensations financières de la prise en charge multidisciplinaire. Pour les adultes, l'atteinte musculaire peut être telle que le statut de travailleur handicapé peut notamment être nécessaire (RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé). De plus, le patient peut avoir

droit à une Allocation Adulte Handicapé (AAH) voire un macaron pour accéder aux places de parking dédiées. Ces différentes aides doivent être exposées aux patients qui peuvent en bénéficier et un accompagnement par une assistante sociale doit pouvoir être proposé pour leur obtention

- Le recours à un prestataire de santé pour la mise en place et l'accompagnement pour la nutrition entérale à domicile

En pédiatrie, le médecin référent de tout patient scolarisé doit établir un Projet D'accueil Individualisé (PAI) et les parents ne pouvant pas aller travailler pour s'occuper de leur enfant malade peuvent également bénéficier d'une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP).

7.10. Prise en charge en situation d'urgence

Dans la GSD III, toute situation de jeûne plus prolongé que d'habitude ou de mauvaise prise alimentaire est à risque d'hypoglycémie parfois sévère : mise à jeun (chirurgie, geste invasif, accouchement...), vomissements, diarrhées, fièvre avec perte d'appétit, etc. Dans ces situations, les patients doivent pouvoir surveiller leur glycémie capillaire régulièrement et un protocole d'urgence doit être appliqué dans les plus brefs délais.

Le principe de base durant ces circonstances à risque est d'apporter un débit glucidique continu suffisant pour maintenir une glycémie normale, à savoir >0,5 g/L (ou 2,8 mmol/L). Ce débit va varier selon l'âge (cf. tableau ci-dessous).

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (8-10mg/kg/min)	5ml/kg/h (6mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (2mg/kg/min)	<u>120ml/h</u>

Débit glucidique à perfuser en fonction de l'âge du patient.

Le plus souvent, le débit sera apporté par une perfusion de glucosé à 10 % polyionique en hospitalisation. Dans certains cas spécifiques, il pourra également être apporté par une nutrition entérale continue sur sonde nasogastrique ou gastrostomie, si le patient observe déjà un schéma alimentaire comprenant une nutrition entérale, et s'il n'existe pas d'intolérance alimentaire ou de diarrhées. Le mélange et le débit glucidique à administrer seront en général les mêmes que ceux prévus pour la nuit. Cette solution peut être mise en place à domicile, en fonction du degré de compréhension des patients, et à la condition d'une surveillance glycémique rapprochée.

Dans tous les cas, les patients doivent venir rapidement aux urgences de leur hôpital de proximité, car la seule présence d'une circonstance à risque doit faire mettre en place le protocole d'urgence et la surveillance rapprochée des glycémies. Le but est de ne pas attendre la survenue d'hypoglycémies potentiellement sévères et délétères pour le cerveau. Comme dans la plupart des maladies métaboliques, les patients atteints de GSDIII doivent posséder

une carte d'urgence (Annexe 11) et un certificat d'urgence expliquant en détails ce protocole, et compréhensible par n'importe quel médecin non spécialisé qui les prendra en charge (Annexes 10 et 12).

7.11. Perspectives thérapeutiques

A partir de travaux effectués sur des modèles animaux, historiquement un chien, et plus récemment une souris obtenue par des techniques d'inactivation du gène codant pour l'enzyme débranchante, de nouvelles perspectives thérapeutiques se font jour, à moyen terme.

Il faut citer tout particulièrement des perspectives de thérapie génique, utilisant des vecteurs viraux recombinants, afin d'essayer de corriger, au moins partiellement, le déficit enzymatique au niveau du foie et du muscle.

Les premiers résultats obtenus sur l'atteinte musculaire sont encourageants chez l'animal. Des études doivent se poursuivre avant d'envisager un éventuel passage à un essai clinique chez l'homme.

8. Situations particulières

8.1. Grossesse / Contraception

La discussion autour de la contraception chez les femmes doit être rigoureuse. En effet, le risque de développer des adénomes nécessite une attention particulière vis-à-vis des traitements par œstrogènes. On utilise plus facilement des progestatifs seuls. Cependant, le risque d'ostéopénie associé à ce type de traitement doit être pris en compte.

On rappelle que les femmes atteintes de GSD III ont un risque augmenté d'avoir un syndrome des ovaires polykystiques sans forcément de réduction de la fertilité.

La grossesse fait l'objet d'un suivi rapproché :

- Sur le plan cardiologique, il existe un **risque de décompensation cardiaque** lié à la fois aux modifications hémodynamiques physiologiques et à l'arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion du fait de leur effet tératogène. Ceci justifie une évaluation cardiaque avant tout projet de grossesse et une discussion sur le niveau de risque estimé. Une surveillance cardiologique clinique et échographique doit être planifiée en fonction de la présence ou non d'une cardiomyopathie et de sa sévérité.
- Sur le plan métabolique, la **surveillance glycémique doit être rapprochée** car l'augmentation des besoins en sucre liée aux modifications hormonales de la grossesse peut entraîner un déséquilibre métabolique. Il est donc souvent nécessaire d'augmenter le nombre de repas et d'adapter les apports en carbohydrates complexes

et en protéines. Il est parfois nécessaire de reprendre une nutrition entérale nocturne pendant toute ou partie de la grossesse. Par ailleurs, il est indispensable d'éviter au maximum la formation de corps cétoniques, qui peuvent entraîner des contractions avant le terme et présentent un risque pour le fœtus. On limitera également au maximum les nausées et vomissements gravidiques pouvant limiter la prise alimentaire et donc favoriser les hypoglycémies.

- Sur le plan hépatique, une surveillance avant la grossesse et après l'accouchement permet de dépister l'apparition ou la modification d'éventuels adénomes.
- Sur le plan musculaire, il peut être nécessaire de renforcer la kinésithérapie.

L'accouchement doit être planifié, si possible dans un centre de niveau 3. Une perfusion de sérum glucosé pendant le travail et jusqu'à la reprise d'une alimentation normale doit être proposée pour éviter la survenue d'hypoglycémie. Une césarienne peut être nécessaire si la myopathie est sévère, mais ne sera pas systématique. A noter qu'il n'y a aucune précaution particulière en dehors de la perfusion de sérum glucosé (voir prise en charge en situation d'urgence) si une anesthésie doit être pratiquée en urgence pour césarienne.

Dans tous les cas, chaque grossesse sera préparée et suivie dans un centre spécialisé de référence de prise en charge des GSD III.

8.2. Vaccinations

Toutes les vaccinations obligatoires du calendrier vaccinal sont préconisées et il n'y a aucune contre indication pour les autres vaccinations recommandées. On incitera d'ailleurs les patients et leur famille, enfants ou adultes, à se faire vacciner contre la grippe chaque hiver, puisqu'il peut s'agir d'une circonstance à risque de décompensation.

Par ailleurs, en raison du risque de cirrhose chez ces patients, la vaccination contre les hépatites A et B est fortement recommandée. De même, une vaccination anti-pneumococcique sera préconisée chez les patients présentant une cardiopathie significative.

8.3. Voyages

Etant donné le risque d'hypoglycémies potentiellement sévères en cas de jeûne prolongé, et les différences que l'on peut retrouver dans les systèmes de santé à l'étranger, chaque voyage doit être anticipé au maximum.

Le patient doit s'assurer d'avoir plusieurs **copies de son certificat d'urgence** en sa possession, en français mais également traduit dans la langue du pays de destination ou à défaut au moins en anglais.

Le lecteur de glycémie, ainsi que toutes les fournitures nécessaires à son fonctionnement (bandelettes, lancettes pour autopiqueur, autopiqueur) doivent être emportés en **bagage cabine** (pour limiter l'impact d'une éventuelle perte de bagage en soute). Il en est de même pour les ampoules de G30%, utilisées en cas de nécessité de resucrage rapide, l'éventuel matériel pour nutrition entérale (en cas de schéma alimentaire avec nutrition nocturne), les produits diététiques du régime (y compris la Maïzena® ou le Glycosade®). Des quantités suffisantes pour couvrir toute la durée du séjour doivent idéalement être emportées, car les produits peuvent ne pas être disponibles dans les pays étrangers. A noter tout de même que la Maïzena® se trouve dans n'importe quel pays et peut tout à fait remplacer de manière ponctuelle le Glycosade®. Il est plus prudent de faire rédiger par le médecin référent du patient un certificat expliquant rapidement la maladie et la nécessité d'emporter ce matériel en bagage cabine, même au prix d'un excédent de bagage.

Un contact avec l'Hôpital le plus proche du lieu de séjour à l'étranger est préférable avant le départ, au cas où une hospitalisation en urgence serait nécessaire.

En cas de doute sur la possibilité d'une prise en charge en urgence dans les hôpitaux du pays de destination, toutes les mesures doivent avoir été prises pour permettre un **rapatriement en urgence** en Europe ou dans un pays développé : assurance rapatriement, billet d'avion retour modifiable sans frais, etc. Si les conditions de prise en charge en urgence ne semblent pas être réunies, le voyage est à déconseiller.

Toutes les précautions pour **éviter les circonstances à risque d'hypoglycémie** (notamment une diarrhée aiguë ou une infection intercurrente) doivent être rappelées au patient avant le départ : ne boire que de l'eau en bouteille ou désinfectée/filtrée, bien laver les aliments avant de les manger, éviter les crudités et préférer les aliments bien cuits, éviter les glaçons, etc.

Dans l'idéal, la planification du voyage et son organisation doivent se discuter en amont de la date de départ, en consultation dédiée. En cas de voyage en Europe, il est préférable de se procurer une attestation européenne de sécurité sociale pour faciliter les démarches administratives et limiter d'éventuelles avances de frais de santé.

8.4. Pathologies et autres traitements intercurrents / Anesthésie

Toute pathologie intercurrente entraînant une mauvaise prise alimentaire ou une modification du régime habituel met le patient dans une situation à risque d'hypoglycémie sévère, et doit être évitée au maximum. Aussi, dans toute situation de mise à jeun inhabituelle, le protocole d'urgence doit être appliqué sans attendre, avec mise en place d'un apport continu de glucose (cf prise en charge en situation d'urgence, Annexes 10 et 12).

8.4.1. Chirurgie et anesthésie

N'importe quelle chirurgie (et donc mise à jeun préopératoire) doit s'accompagner d'une perfusion de soluté glucosé à 10% polyionique selon le protocole d'urgence du patient, à mettre en place dès le début de la mise à jeun, avec surveillance régulière des glycémies (toutes les 2 à 4h) pour adapter le débit de perfusion de manière à maintenir une glycémie entre 0,60 g/L (3,3 mmol/L) et 1.2g /L (6.6 mmol/L). Cet apport intraveineux ne sera pas arrêté tant que le patient n'est pas capable de reprendre intégralement son régime par voie orale.

Pour éviter toute erreur menant à une hypoglycémie, et tout risque d'inhalation, ces patients seront mis à jeun strict et perfusés dès la veille de l'intervention (soit en général au moins 8 à 10h de jeûne), surtout s'ils sont sous Glycosade®.

En raison de l'atteinte musculaire, les agents anesthésiques non dépolarisants sont à éviter. Par ailleurs, la succinylcholine n'est pas recommandée en raison du risque de rhabdomyolyse associée.

En cas d'atteinte hépatique chronique à type de cirrhose, un bilan de coagulation pré opératoire sera indispensable.

Le risque opératoire lié à une éventuelle cardiomyopathie doit être systématiquement discuté entre le cardiologue ou cardiopédiatre référent et l'anesthésiste notamment pour les chirurgies à haut risque.

8.4.2. Traitements autres

Tous les médicaments pouvant entraîner des hypoglycémies doivent être évités ou utilisés avec précaution s'ils s'avèrent indispensables (par exemple, les bêta-bloquants pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique). Une surveillance accrue des glycémies doit être réalisée dans les jours suivant leur introduction. Si un diabète de type 2 devait survenir chez ces patients, le traitement anti-diabétique sera prescrit après avis spécialisé.

En raison de leurs interférences avec le métabolisme glucidique, de leur propension à favoriser le développement d'adénomes hépatiques ou de rhabdomyolyses, les corticostéroïdes au long cours, l'hormone de croissance et les oestrogènes sont contre-indiqués. Les statines sont à éviter mais leur prescription se discutera au cas par cas, en fonction du risque cardio-vasculaire du patient.

Enfin, toute prescription médicamenteuse devra être réévaluée et adaptée en cas de cirrhose avérée.

8.5. Sport

Il est légitime que la pratique sportive pose question aux patients atteints de GSD III puisque certains types d'exercices sont mal tolérés. De plus, le risque d'hypoglycémie n'est pas à

négliger, étant donné l'accumulation pathologique de glycogène hépatique et la consommation accrue de glucose par les muscles squelettiques lors de l'activité physique. Le risque cardiaque est à considérer également et un examen cardiologique s'impose avant d'entamer un entraînement physique.

S'abstenir d'exercice physique est cependant déconseillé. En effet, la sédentarité est responsable non seulement d'atrophie musculaire squelettique ou de désadaptation cardiaque, mais aussi d'altérations métaboliques telles que l'utilisation préférentielle du glycogène (défectueuse dans la GSD III) et la réduction de la capacité oxydative des acides gras, qui constitue une voie alternative fonctionnelle dans cette pathologie.

Malheureusement, le manque de publication concernant l'exercice régulier dans la GSD III ne permet pas de fournir aux patients des recommandations précises sur la pratique sportive. Actuellement, seuls les éléments suivants issus de la littérature scientifique constituent des éléments de réponse.

- Étant donné que la myophosphorylase est intacte dans la GSD III, une petite quantité de glucose peut être libérée en début d'exercice, ce qui explique probablement l'absence de contractures musculaires à l'effort, de myoglobinurie et de rhabdomyolyses récurrentes.
- Dans l'état actuel des connaissances, **une pratique physique de faible intensité (<70% VO2 max) semble bénéfique** pour les patients atteints de GSD III. En revanche, les exercices de résistance et ceux à haute intensité ($\geq 60\%$ de la force maximale) doivent être pratiqués avec prudence, voire évités. De plus, il est recommandé d'éviter les sports violents en présence d'hépatomégalie, ainsi que les activités favorisant la distension articulaire chez les patients présentant une hyperlaxité liée à une faiblesse musculaire.
- Dans tous les cas, l'activité physique doit être **adaptée aux possibilités du patient**, et sera donc variable d'un patient à l'autre.

Enfin, il a été montré que l'injection intraveineuse de glucose améliorait la tolérance à l'exercice chez des patients atteints de GSD III. On peut donc supposer que l'ingestion orale de glucose devrait améliorer également la tolérance à l'effort et limiter le risque d'hypoglycémie. Néanmoins, cela reste à démontrer et les modalités de cette prise sont à établir (quelle posologie, combien de temps avant l'effort). En pratique, à ce stade des connaissances, on ne peut que suggérer un en-cas avant l'effort, à base de lait et d'amidon cru.

8.6. Sclarité

Le risque d'hypoglycémie dans l'enfance, la spécificité du régime, la nécessité de supplémentation en amidon de maïs et/ou poudre de protéines doivent faire l'objet d'une

information de l'école et de la mise en place d'un PAI, qui sera mis à jour à chaque modification de régime.

Par ailleurs, la myopathie et la cardiopathie doivent être prises en compte si besoin pour autoriser ou aménager l'activité sportive, afin que l'élève ne soit pas défavorisé par rapport aux autres.

La scolarité se fait tout à fait normalement en général. Cependant, il peut être nécessaire, pour certains enfants ayant des difficultés de concentration ou d'apprentissage, de mettre en place une aide du type AESH (Accompagnement d'Elèves en Situation de Handicap) ou tiers temps.

Les sorties scolaires ne sont pas contre-indiquées. Elles doivent être discutées entre les parents et les enseignants.

Une brochure expliquant la glycogénose a été réalisée par un groupe de travail de la filière G2M, à destination des équipes enseignantes. (Lien : <http://www.tousalecole.fr/sites/default/files/medias/integrascal/documents/Accueillir%20à%20l%27école%20un%20enfant%20avec%20une%20glycogénose%20hépatique.pdf>)

9. Suivi clinique et paraclinique des patients

Tous les patients doivent être suivis périodiquement dans un centre de référence ou de compétence (Annexe 2) afin de garantir la qualité de l'évaluation et du suivi clinique.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique. Un certain nombre d'exams complémentaires seront réalisés systématiquement.

De plus, une auto-surveillance à domicile sera prescrite, soit par pose d'un Holter glycémique, soit par réalisation de glycémies capillaires régulières par le patient lui-même (ou par les parents chez les enfants). Cette surveillance sera particulièrement nécessaire lors de chaque gros changement de rythme de vie à l'âge adulte (nouveaux horaires de travail ou d'alimentation, nouvelle activité physique, etc) et durant toute l'enfance.

9.1. Objectifs

- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte antérieurement connue, dépister une atteinte non encore connue)
- Rechercher l'apparition d'une comorbidité
- Adapter le traitement diététique selon l'évolution du rythme de vie du patient, sa croissance, son acceptabilité, sa tolérance au jeûne

- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie
- Orienter le patient vers d'autres professionnels en fonction de ses besoins
- Informer le patient des protocoles de recherche clinique et thérapeutiques en cours
- Évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie
- Répondre aux questions posées par le patient
- Prendre en compte les projets du patients (voyage, procréation, etc.)
- Organiser la transition vers la médecine adulte

9.2. Professionnels impliqués

Le suivi est multidisciplinaire et impliquera globalement les mêmes professionnels que pour la prise en charge thérapeutique. Il sera réalisé et coordonné par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétence pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique et de l'apparition d'éventuelles complications.

Les spécialistes les plus souvent impliqués seront : pédiatres, médecins métaboliciens, neurologues, cardiologues, diététicien(ne)s spécialisé(e)s en maladies métaboliques, kinésithérapeutes.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique pourra être sollicité :

- Médecin de Médecin Physique et Réadaptation
- Hépatologue
- Radiologue
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Psychologue, psychiatre
- Assistant(e) social(e)

9.3. Rythme et contenu des consultations

Paramètre de suivi	Fréquence	
	Enfance - adolescence	Âge adulte
SUIVI CLINIQUE		
Examen clinique*	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
Entretien diététique	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
Evaluation fonctionnelle : Kiné / Ergothérapeute / MPR	Au diagnostic si possible Puis 1x/an	1x/an
Evaluation médico-sociale	Au diagnostic puis à la demande	A la demande
Tests neuropsychologiques	Selon contexte clinique avant orientation scolaire	Selon contexte clinique
SUIVI PARACLINIQUE		
Bilan biologique **	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
Echographie abdominale	Tous les 12 mois	Tous les 6 à 12 mois
IRM hépatique	Annuellement dès l'âge de 10 ans	Annuellement
Ostéodensitométrie	Tous les 5 ans dès l'âge de 10 ans	Tous les 5 ans
ECG	Annuellement	Annuellement
Holter ECG	Tous les 1 à 2 ans, si CMH ou symptômes évocateurs de troubles du rythme	Tous les 1 à 2 ans, si CMH ou symptômes rythmiques
Echocardiographie	Tous les 6 à 12 mois	Annuellement

***Détails de l'examen clinique :**

- Croissance staturo-pondérale chez l'enfant, poids, taille et IMC chez l'adulte
- Taille du foie et signes de cirrhose
- Examen musculaire complet (+ fatigabilité)
- Dyspnée et palpitations, examen cardiaque
- Evaluation dentaire
- Evaluation de l'état psychologique

****Détails du bilan biologique :**

- Bilan dit « de routine » réalisé à chaque visite :

- Cycle glycémie-lactate pré et post-prandiaux
 - Bilan hépatique complet : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée
 - CPK
 - Bilan lipidique : cholestérol, triglycérides
 - Urée, créatinine
 - Ionogramme
 - Numération Formule Sanguine
 - TP, facteur V
 - Acide urique
- Bilan annuel, à ajouter au moins une fois par an en plus du bilan de routine :
- Alpha-foetoprotéine
 - BNP ou pro-BNP
 - 25-OH-Vitamine D
 - Vitamines B1, B6, B12
 - Calcémie corrigée, Phosphore, Magnésium
 - Bilan martial : fer, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine
 - Hba1c surtout chez l'adulte

Ce tableau reste indicatif mais le contexte clinique et l'apparition de complications peuvent évidemment amener à rapprocher la fréquence de surveillance des patients.

Références Bibliographiques

Généralités, diagnostic, diagnostic différentiel, atteinte métabolique

1. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010 Jul;12(7):446–63.
2. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
3. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(5):697–704.
4. Michon C-C, Gargiulo M, Hahn-Barma V, Petit F, Nadaj-Pakleza A, Herson A, et al. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. *J Inher Metab Dis*. 2015 May;38(3):573–80.
5. Martinez CC, Tonon T, Nalin T, Refosco LF, de Souza CFM, Schwartz IVD. Feeding Difficulties and Orofacial Myofunctional Disorder in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *JIMD Rep*. 2019;45:21–7.

Diagnostic génétique, biochimique et physiopathologie

6. Bao Y, Dawson TL, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics*. 1996 Dec 1;38(2):155–65.
7. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):167–75.
8. Maire I, Mathieu M. Possible prenatal diagnosis of type III glycogenosis. *J Inher Metab Dis*. 1986;9(1):89–91.
9. Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem*. 1991 Apr;24(2):169–78.
10. Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjaergaard S, Skovby F, Simonsen H, et al. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2001 May;9(5):388–91.
11. Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, FORGE Canada Consortium, Mitchell J, Polychronakos C, et al. A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2015 Feb 3;187(2):E68–73.
12. Parvari R, Moses S, Shen J, Hershkovitz E, Lerner A, Chen YT. A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet EJHG*. 1997 Oct;5(5):266–70.
13. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-

generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2019;27(3):349–52.

14. Goldstein JL, Austin SL, Boyette K, Kanaly A, Veerapandiyan A, Rehder C, et al. Molecular analysis of the AGL gene: identification of 25 novel mutations and evidence of genetic heterogeneity in patients with Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):424–30.

Atteinte, évaluation, et prise en charge musculaire

15. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):551–63.

16. Preisler N, Laforêt P, Madsen KL, Prahm KP, Hedermann G, Vissing CR, et al. Skeletal muscle metabolism is impaired during exercise in glycogen storage disease type III. *Neurology*. 2015 Apr 28;84(17):1767–71.

17. Preisler N, Pradel A, Husu E, Madsen KL, Becquemin M-H, Mollet A, et al. Exercise intolerance in Glycogen Storage Disease Type III: weakness or energy deficiency? *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):14–20.

18. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve*. 1981 Jun;4(3):186–97.

19. Decostre V, Laforêt P, De Antonio M, Kachetel K, Canal A, Ollivier G, et al. Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):108–16.

20. Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, De Antonio M, Leveugle S, Ollivier G, et al. Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016;26(9):584–92.

21. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.

22. Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 15;193(10):1185.

23. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948 Jun;32(3):234–47.

24. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Mansouri H, Boudabous H, Hakim K, et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018 Sep 25;31(9):979–86.

25. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Ben Ali N, Boudabous H, Ben Abdelaziz I, et al. Neuromuscular Involvement in Glycogen Storage Disease Type III in Fifty Tunisian Patients: Phenotype and Natural History in Young Patients. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):22–30.

26. DiMauro S, Hartwig GB, Hays A, Eastwood AB, Franco R, Olarte M, et al. Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults. *Ann Neurol*. 1979 May;5(5):422–36.

27. Moses SW, Gadoth N, Bashan N, Ben-David E, Slonim A, Wanderman KL.

Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Mar;75(2):289–96.

28. Cornelio F, Bresolin N, Singer PA, DiMauro S, Rowland LP. Clinical varieties of neuromuscular disease in debrancher deficiency. *Arch Neurol*. 1984 Oct;41(10):1027–32.

29. Wary C, Nadaj-Pakleza A, Laforêt P, Claeys KG, Carlier R, Monnet A, et al. Investigating glycogenosis type III patients with multi-parametric functional NMR imaging and spectroscopy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010 Aug;20(8):548–58.

30. Kiechl S, Willeit J, Vogel W, Kohlendorfer U, Poewe W. Reversible severe myopathy of respiratory muscles due to adult-onset type III glycogenosis. *Neuromuscul Disord NMD*. 1999 Oct;9(6–7):408–10.

Atteinte et évaluation cardiaque

31. Carvalho JS, Matthews EE, Leonard JV, Deanfield J. Cardiomyopathy of glycogen storage disease type III. *Heart Vessels*. 1993;8(3):155–9.

32. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT. Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992 Jun 1;116(11):896–900.

33. Moses SW, Wanderman KL, Myroz A, Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 1989 Aug;148(8):764–6.

34. Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, Boyette KE, Bali DS, Li JS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):413–23.

35. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karakasy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 2015 Nov;174(11):1545–8.

36. Olson LJ, Reeder GS, Noller KL, Edwards WD, Howell RR, Michels VV. Cardiac involvement in glycogen storage disease III: morphologic and biochemical characterization with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1984 Mar 15;53(7):980–1.

37. Salemi VMC, Demarchi LMMF, Cabeda EV, Wagenführ J, Tanaka AC. Type III glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb;13(2):197.

38. Akazawa H, Kuroda T, Kim S, Mito H, Kojo T, Shimada K. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997 Mar;18(3):532–3.

39. Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat*. 1997;9(1):37–40.

40. Labrune P, Huguet P, Odievre M. Cardiomyopathy in glycogen-storage disease type III: clinical and echographic study of 18 patients. *Pediatr Cardiol*. 1991 Jul;12(3):161–3.

Autres examens

Atteinte neurologique périphérique et ENMG

41. Hobson-Webb LD, Austin SL, Bali DS, Kishnani PS. The electrodiagnostic characteristics of Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2010 Jul;12(7):440–5.
42. Ugawa Y, Inoue K, Takemura T, Iwamasa T. Accumulation of glycogen in sural nerve axons in adult-onset type III glycogenosis. *Ann Neurol.* 1986 Mar;19(3):294–7.
43. Herlin B, Laforêt P, Labrune P, Fournier E, Stojkovic T. Peripheral neuropathy in glycogen storage disease type III: Fact or myth? *Muscle Nerve.* 2016 Feb;53(2):310–2.
44. Powell HC, Haas R, Hall CL, Wolff JA, Nyhan W, Brown BI. Peripheral nerve in type III glycogenosis: selective involvement of unmyelinated fiber Schwann cells. *Muscle Nerve.* 1985 Oct;8(8):667–71.

Biopsie musculaire

45. Laforêt P, Inoue M, Goillot E, Lefeuvre C, Cagin U, Streichenberger N, et al. Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycogenesis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 28;7(1):167.

IRM musculaire

46. Tobaly D, Laforêt P, Perry A, Habes D, Labrune P, Decostre V, et al. Whole-Body Muscle Magnetic Resonance Imaging in Glycogen-Storage Disease Type III. *Muscle Nerve.* 2019;60(1):72–9.

Complications

Complications hépatiques

47. Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ. Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group. *Hepatology Baltim Md.* 1997 Mar;25(3):537–40.
48. Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):492–8.

Complications endocrinologiques

49. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jun;42(6):601–6.
50. Quackenbush D, Devito J, Garibaldi L, Buryk M. Late presentation of glycogen storage disease types Ia and III in children with short stature and hepatomegaly. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2018 Mar 28;31(4):473–8.
51. Ismail H. Glycogen storage disease type III presenting with secondary diabetes and

managed with insulin: a case report. *Cases J.* 2009 Jun 17;2:6891.

Complications osseuses

52. Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone.* 2016 May;86:79–85.
53. Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, Louzoun A, Perry A, Chaussain C, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):947–53.

Prise en charge

Généralités

54. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2018 Jun 15;
55. Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, et al. Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2018 07;26(3):890–901.
56. Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):917–27.

Prise en charge diététique, éducation thérapeutique

57. Derks TGJ, Smit GPA. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis.* 2015 May;38(3):545–50.
58. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015 Jul;4(3):240–8.
59. Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* 2019;38(1):17–20.
60. Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 28;9:196.
61. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Jun;30(3):350–7.
62. Mönch E, Moses S. *Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism : Glycogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism.* UNI-MED Science; 2014. 192 p.
63. Bhattacharya K, Mundy H, Lilburn MF, Champion MP, Morley DW, Maillot F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study.

Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 15;10:18.

Traitement de l'atteinte cardiaque

64. Brambilla A, Mannarino S, Pretese R, Gasperini S, Galimberti C, Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep.* 2014;17:91–5.
65. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S103-106.
66. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GPA. Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient. *JIMD Rep.* 2012;5:13–6.
67. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux J-B, Dubois S, Sannier N, Baussan C, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III With D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res.* 2011 Dec;70(6):638–41.

Transplantation hépatique

68. Iyer SG, Chen C-L, Wang C-C, Wang S-H, Concejero AM, Liu Y-W, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2007 Jun;13(6):848–52.
69. Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant.* 2008 Mar;12(2):137–45.

Situations particulières

70. Ramachandran R, Wedatilake Y, Coats C, Walker F, Elliott P, Lee PJ, et al. Pregnancy and its management in women with GSD type III - a single centre experience. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):245–51.

Annexe 1. Liste des participants

Coordination :

Pr Philippe Labrune, Maladies Métaboliques pédiatriques, Clamart

Pr Pascal Laforêt, Neurologie et Maladies Neuro-musculaires de l'adulte, Garches

Dr Camille Wicker, Maladies Métaboliques pédiatriques, Paris

Comité de rédaction :

Dr Aline Cano, Neurologie et Maladies Métaboliques pédiatriques, Marseille

Mme Valérie Decostre, Kinésithérapeute, PhD, Chargée de recherche, Paris

Dr Roseline Froissart, Biochimie métabolique et Biologie Moléculaire, Lyon

Pr François Maillot, Médecine interne et Maladies Métaboliques de l'adulte, Tours

Dr Ariane Perry, Hépatologie pédiatrique, Clamart

Dr François Petit, Génétique moléculaire, Clamart

Mme Catherine Voillot, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Clamart

Pr Karim Wahbi, Cardiologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Paris

Mme Joëlle Wenz, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Le Kremlin Bicêtre

Comité de relecture :

Mme Claire Belloche, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Paris

Dr Anais Brassier, Maladies Métaboliques pédiatriques, Paris

Dr Claire Douillard, Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme de l'adulte, Lille

Mme Sandrine Dubois, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Paris

Dr Dalila Habes, Hépatologie pédiatrique, Le Kremlin Bicêtre

Dr Cécile Halbert, Pédiatre libéral, Aix en Provence

Mme Anne Hugon, Association Francophone des Glycogénoses

Dr Christian Lavigne, Médecine interne et Maladies Métaboliques de l'adulte, Angers

Dr Edouardo Malfatti, Neurologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Paris

Mme Claire Cécile Michon, Psychologue, Paris

Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza, Neurologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Strasbourg

Dr Fabienne Rajas, Directrice de recherche CNRS, Lyon

Pr Caroline Ovaert, Cardiologie pédiatrique et congénitale, Marseille

Annexe 2. Liste des coordonnées des centres de références et de compétence

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

Maladies héréditaires du métabolisme

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

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

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

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

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

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 - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

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

Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique

CR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Antoine Bécère : Pr LABRUNE Philippe

2 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Paris - APHP, Hôpital Bretonneau : Dr BIOSSE DUPLAN Martin

Paris - APHP, Hôpital Kremlin Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

Maladies musculaires et neuro-musculaires

Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

Site coordonnateur :

AP-HM - La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)

Sites constitutifs :

CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)

HC Lyon (Dr Carole Vuillerot)

CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)

CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)

Centres de compétence :

CHU de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)

CH de Cannes (Dr Christophe Perrin)

Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)

Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony Faivre)

CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

Site coordonnateur :

APHP- Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Laforêt)

Sites constitutifs :

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Dr Tanya Stojkovic)

APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud Isapof) Pédiatrie

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand Fontaine) Canalopathies

APHP- Necker Paris (Pr Isabelle Desguerre) Pédiatrie

APHP- Cochin Paris (Dr Karim Wahbi) Cardiologie

APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme Authier)

CHU de Lille (Dr Sylvie Nguyen The Tich)

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)

CHU de Nancy (Dr Marc Debouverie)

CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)

Centres de compétence :

APHP- Fondation Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie) ORL

APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Brigitte Soudrie)

CHU de Rouen (Dr Lucie Guyant Marechal)

CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)

CHU de Côte de Nacre – Caen (Dr Nathalie Bach)

CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)

CHU de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)

CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)

Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline Gellez)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

Site coordonnateur :

CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

Sites constitutifs :

CHU de Toulouse (Pr Pascal Cintas)
CHU de Montpellier (Pr François Rivier)
CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)
CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
CHRU de Brest (Dr Sylvain Brochard)
CHU de la Martinique (Dr Rémi Bellance)

Centres de compétence :

CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)
CH de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)
CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
CHRU de Tours (Dr Sylvie Pellieux)
CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)
CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)

Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents

Source Orphanet : <https://www.orpha.net>

Mesure de l'activité enzymatique

Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est - UM Maladies Héréditaires du Métabolisme

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Responsables du test : Dr Roseline Froissart, Dr Monique Piraud

Service de biochimie

APHP.Université Paris Saclay

Hôpital Bicêtre

78 rue du Général Leclerc

94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

Responsable du test : Dr Anne Spraul

Analyse du gène *AGL*

Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est - UM Maladies Héréditaires du Métabolisme

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Responsables du test : Dr Roseline Froissart, Dr Monique Piraud

Laboratoire de génétique moléculaire

APHP.Université Paris Saclay

Hôpital Antoine Bécère

157 rue de la Porte de Trivaux

92140 CLAMART

Responsable du test : Dr François Petit

Plusieurs autres laboratoires ont inclus le gène *AGL* dans différents panels : myopathies (CHU de Strasbourg), cholestases héréditaires (CHU de Lille), déficits métaboliques et insuffisances hépatiques (CHU Necker Enfants malades).

Annexe 4. Coordonnées des associations de patients / Liens utiles

Association Francophone des Glycogénoses

21 rue de la Mare de Troux
78280 Guyancourt

secretariat@glycogenoses.org

afg@glycogenoses.org

<https://www.glycogenoses.org/>

Liens utiles

Site d'Orphanet : <http://www.orpha.net>

Site de la HAS : <https://www.has-sante.fr>

Annexe 5. Tests fonctionnels et mesures de force musculaire

Echelle de Mesure de la Fonction Motrice (MFM)

La motricité globale peut être évaluée par la Mesure de la Fonction Motrice (MFM-32) dont les sous-scores D1, D2, D3 reflètent les capacités motrices respectivement pour i) la station debout et les transferts, ii) la musculature axiale et proximale et iii) les muscles distaux. Pour un bilan éventuel chez un enfant de moins de 6 ans, la MFM-20 adaptée aux plus jeunes enfants sera d'application.

Les informations relatives à la formation, le manuel et les feuilles de recueil pour la MFM se trouvent sur <https://mfm-nmd.org/>

Echelles de Brooke et Vignos

Les échelles de Brooke et Vignos permettent de situer les capacités fonctionnelles des membres supérieurs et inférieurs par un score entier de 1 à 6 et de 1 à 10, respectivement.

GRADE DE BROOKE

- 1 Partant les membres supérieurs le long du corps, peut écarter les bras avec un cercle complet jusqu'à qu'ils se touchent au-dessus de la tête.
- 2 Peut lever les bras au-dessus de la tête seulement en fléchissant les coudes (en réduisant la circonférence du mouvement) ou en utilisant des muscles accessoires.
- 3 Ne peut lever les mains au-dessus de la tête mais peut lever un verre d'eau à la bouche (180ml) en utilisant les deux mains si nécessaire.
- 4 Peut lever les mains à la bouche mais ne peut lever un verre d'eau (180ml) à la bouche.
- 5 Ne peut lever les mains à la bouche mais peut utiliser les mains pour tenir un crayon ou prendre des pièces de monnaie sur la table.
- 6 Ne peut lever les mains à la bouche et n'a aucune fonction utile des mains

GRADE DE VIGNOS

- 1 Marche et monte les escaliers sans aide
- 2 Marche et monte les escaliers à l'aide de rampes
- 3 Marche et monte lentement les escaliers avec l'aide de rampes (plus de 12 secondes pour 4 marches standard)
- 4 Marche sans aide et se lève d'une chaise mais ne peut monter les escaliers

- 5 Marche sans aide mais ne peut se lever d'une chaise ou monter des escaliers
- 6 Ne marche qu'avec assistance ou marche de façon indépendante avec des orthèses longues
- 7 Marche avec des orthèses longues mais a besoin d'une assistance pour l'équilibre
- 8 Tient debout avec des orthèses longues mais ne peut pas marcher, même avec assistance
- 9 Confiné au fauteuil roulant.
- 10 Confiné au lit.

Test de marche

Le test de marche de 6 minutes évalue les capacités musculaires squelettiques et cardiorespiratoires. Il mesure la distance parcourue en 6 minutes autour de plots espacés de 30 mètres sur terrain plat dans un couloir. A défaut de couloir suffisamment long, les plots peuvent être espacés de 20 ou 25 mètres. Si le patient effectue le test avec orthèses, canne ou déambulateur, la même aide technique devra si possible être utilisée aux visites successives. Bien que la distance minimale parcourue soit le critère de jugement principal, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène avant et à la fin du test peuvent être mesurés (en fonction de la pathologie sous-jacente).

Tests fonctionnels chronométrés

Les tests fonctionnels chronométrés comprennent la mesure du temps pour :

- Se relever d'une chaise
- Monter 4 marches d'escalier le plus rapidement possible
- Parcourir 10m en courant si possible ou sinon en marchant le plus vite possible
- Se mettre debout à partir de la position allongée sur le dos le plus vite possible

Evaluation de la dextérité manuelle

Le nombre de pièces insérées en un temps imparti sur planche de Purdue permet d'évaluer quantitativement la dextérité manuelle.

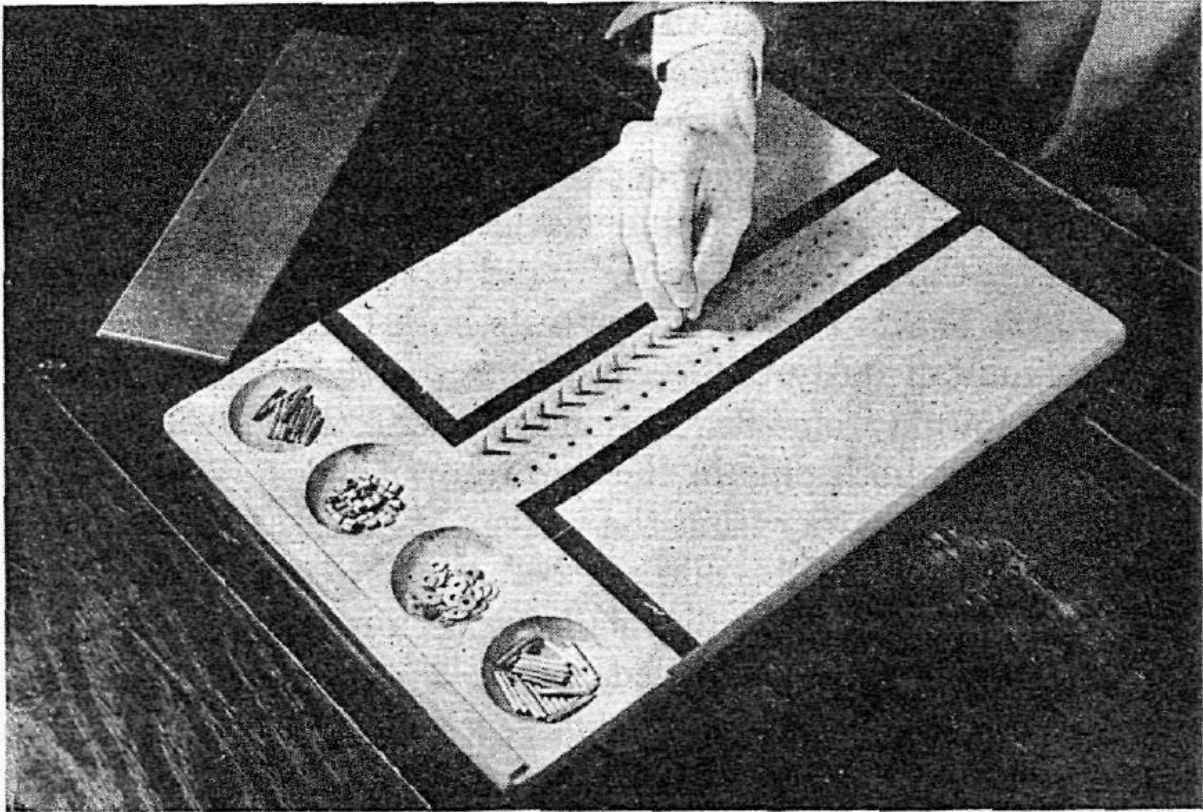


FIG. 1. The Purdue Pegboard.

(Fig from Tiffin & Asher 1948)

Mesures de force musculaire

Les forces de préhension, de pince entre le pouce et l'index, de flexion et d'extension des genoux et des chevilles sont mesurées, idéalement à l'aide de capteurs de force spécifiques. A défaut de capteurs disponibles, la force de flexion et d'extension des genoux et des chevilles peut être évaluée par le testing musculaire manuel développé par le Medical Research Council (MRC scale) :

- 0 Aucune contraction.
- 1 Une contraction musculaire est palpable sous les doigts mais aucun mouvement n'est possible.
- 2 La contraction musculaire permet un mouvement de l'articulation sur toute son amplitude, le membre étant dans un plan horizontal sans effet majeur de la pesanteur.
- 3 Le mouvement est possible dans toute son amplitude et contre la pesanteur.
- 4 Le mouvement est possible dans toute son amplitude, contre l'action de la pesanteur et contre une résistance manuelle de moyenne importance.
- 5 Le mouvement est possible dans toute son amplitude, contre l'action de la pesanteur et contre une résistance manuelle maximale.

Le score peut être affiné par l'adjonction d'un signe plus (+) ou moins (-) afin de préciser que l'amplitude n'est pas complète (-) ou qu'un muscle a plus d'efficacité que la définition ne lui accorde (+).

Annexe 6. Tests d'effort

Test d'effort de l'avant-bras

Le principe est de réaliser un effort bref et soutenu de 30 secondes à l'aide d'un dynamomètre, et d'effectuer des dosages de lactate et d'ammoniémie au repos et à plusieurs temps dans les minutes qui suivent l'effort, en ayant posé un cathéter dans la veine basilique. Ce test d'effort permet d'explorer la glycolyse anaérobie, et met en évidence chez les patients atteints de GSDIII une absence d'élévation des taux d'acide lactique après effort en association à une hyperammoniémie.

Epreuve d'effort sur ergocycle ou tapis roulant

Epreuve généralement réalisée en cardiologie ou pneumologie. Lorsqu'associée à une mesure des gaz expirés (VO_2), et un dosage de la glycémie et de l'acide lactique, elle permet l'évaluation de l'adaptation cardio-respiratoire, musculaire périphérique et métabolique lors d'un effort d'intensité croissante. Préalablement à la réalisation d'une épreuve d'effort il faudra s'assurer de l'absence de contre-indication cardiaque après avis cardiologique (insuffisance cardiaque, troubles du rythme...). Des publications récentes montrent que les patients présentent une limitation importante de leurs performances (puissance maximale en Watts, VO_{2max}), associée à une baisse de la glycémie progressive au cours de l'effort, pouvant conduire à une hypoglycémie.

Annexe 7. Diagnostics différentiels

Inspiré du tableau publié dans les recommandations américaines de diagnostic et prise en charge des GSD III (Kishnani et al, *Genetics and Medicine*, 2010)

Diagnostic différentiel	Similarités avec la GSDIII	Symptômes différents de la GSD III
GSD type 0 Déficit en glycogène synthase	Hypoglycémies avec cétose	Pas d'HMG
GSD type 1 Maladie de Von Gierke, déficit en glucose 6 Phosphatase	Hypoglycémies au jeûne court et hyperlipidémie	Élévation de l'acide urique, pas de cétose, néphromégalie, pas de symptômes musculaires
GSD type 2 Maladie de Pompe, déficit en maltase acide	Atteinte musculaire avec élévation des CPK, ASAT et ALAT	Pas de symptômes hépatiques, atteinte musculaire plutôt proximale que distale, surcharge lysosomale en glycogène sur les biopsies musculaires.
GSD type IV, forme hépatique Maladie d'Andersen, déficit en enzyme branchante	HMG, élévation des ASAT et ALAT	Pas d'hypoglycémies, surcharge en polyglucosan sur la biopsie musculaire
GSD type IV, forme neuro musculaire Maladie d'Andersen, déficit en enzyme branchante	Atteinte musculaire avec élévation des CPK	Hypotonie, atrophie musculaire, insuffisance respiratoire, parfois cardiomyopathie dilatée ou déficit cognitif
GSD type V Maladie de Mac Ardle, déficit en phosphorylase musculaire et type VII Maladie de Tarui, déficit en phosphofructokinase musculaire	Accumulation de glycogène dans le muscle, élévation des CPK	Symptômes survenant à l'effort, rhabdomyolyse
GSD type VI Maladie de Hers, déficit en phosphorylase hépatique	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Pas d'atteinte musculaire
GSD type IX, forme hépatique Déficit en phosphorylase kinase	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie, +/- élévation des CPK	Formes liées à l'X souvent moins sévères.
GSD type XI Sd de Fanconi Bickel, déficit transporteur Glut 2	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Symptômes digestifs, acidose tubulaire rénale
Intolérance héréditaire au fructose Déficit en aldolase B	HMG, élévation ASAT et ALAT, +/- hypoglycémie	Symptômes digestifs, insuffisance hépatique aigüe, cholestase, dysfonction tubulaire proximale, hypoglycémie provoquée par l'ingestion de fructose
Déficit en fructose 1,6 diphosphatase	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Élévation des lactates au jeûne
Maladie hépatique (déficit en alpha 1 antitrypsine, hépatite aigüe, etc)	HMG, élévation ASAT et ALAT	Pas d'hypoglycémie au jeûne
Autres maladies métaboliques de surcharge (Niemann Pick B, Gaucher, etc)	HMG, retard de croissance, hyperlipidémie	SMG, pas d'hypoglycémie, cellules de surcharges caractéristiques sur biopsies hépatiques

GSD : Glycogen Storage Disease, HMG : Hépatomégalie, SMG : splénomégalie, CPK : Creatine phosphokinase, ASAT, Aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, Sd : Syndrome

Annexe 8. Précisions diététiques

Tableau de répartition des repas et des apports en glucose la nuit selon l'âge

Ages	Alimentation diurne	Alimentation nocturne	Besoins en glucose
0 - 12 mois	Allaitement maternel ou formule 1er puis 2ème âge enrichi en maltodextrines Tétées toutes les 2 - 3 heures	NEDC sur 10 à 12 heures Energie 50 à 30 % de l'AET Ou	8 à 5 mg de glucose / kg / minute
A partir de 6 mois	Compléter la maltodextrine par des céréales infantiles sans sucre Diversification spécifique de l'alimentation	Tétées toutes les 2 - 3 heures Enrichies avec de la maltodextrine	
1 à 3 ans	3 repas + 2 collations riches en amidon cuit Protéines à chaque repas Introduction de l'amidon cru Maïzena 0.5 g à 1 g / kg après les repas	NEDC sur 10 à 12 heures Energie 40 à 35 % de l'AET Ou Collations toutes les 4 à 5 heures Maïzena : 1 g à 1,5 g / kg / prise	6 à 5 mg de glucose / kg / minute
3 à 12 ans	3 repas + 2 collations riches en amidon cuit Augmenter protéines Introduction poudre de protéines Amidon cru 1 g à 1,5 g / kg après les repas	NEDC sur 8 à 12 heures Energie 35 à 30 % de l'AET Envisager l'arrêt NEDC A remplacer par Collations toutes les 5 à 7 heures Amidon cru 1 g à 1,5 g / kg / prise + poudre de protéines	6 à 4 mg de glucose / kg / minute 5 à 3 mg de glucose / kg / minute à partir de 6 ans
Adolescents	3 repas + 1 à 2 collations Riches en protéines diminuer peu à peu l'amidon cru voire arrêt (selon tolérance au jeûne)	NEDC sur 10 - 8 heures (exception) Energie 30 à 25 % de l'AET Ou +/- Collations toutes les 6 à 8 heures (voire plus selon tolérance au jeûne) Lait + poudre de protéines	3 à 2 mg de glucose / kg / minute
Adultes	Arrêt amidon cru		

Choix des formules pour la NEDC

Dans tous les cas, le choix du mélange se fera en **fonction de l'âge** et de la **prescription médicale indiquant le débit glucidique** souhaité, mais aussi en fonction de la **vitesse de la prise de poids**.

- Pendant la petite enfance : choisir un lait adapté à l'âge (lait maternel tiré ou formule 1^{er} puis 2^{ème} âge) enrichi en maltodextrines.
- A partir de l'âge de 1 an : choisir une formule prête à l'emploi, gamme pédiatrique sans lactose, sans gluten, sans saccharose en poche de 500 ml :
 - Mélange polymérique à 1 Kcal/ml, voire 1.5 Kcal/ml, avec ou sans fibre
 - Mélange semi-élémentaire, avec TCM, à 1 Kcal/ml, voire 1.5 Kcal/ml

Au-delà du débit glucidique défini, possibilité d'orienter le choix vers le mélange le plus riche en protéines

En cas de prise de poids importante, il peut être nécessaire de prescrire une **formule « artisanale »** (moins énergétique pour un apport de glucose donné et avec des protéines).

Poudres de protéines disponibles : 85 à 90 g de protéines / 100g

Laboratoires	Noms	Protéines /100 g	Calcium en mg Pour 100g
Nutricia	Protifar®	87 g	1350 mg
Lactalis	Délical protéines®	85 g	1225 mg
Fresenius	Fresubin protein powder®	87 g	60 mg
NestléHealthScience	Clinutren Instant protein®	90 g	1400 mg

Tableau comparatif entre les 2 amidons

	Maïzena®	Glycosade®
Amylopectine	73 %	99.5%
Amidon résistant	60.5 %	68%

Le Glycosade® (laboratoire Vitaflo) est un amidon de maïs d'une variété naturellement plus riche en amylopectine et modifié par un procédé thermodynamique, pour obtenir un amidon plus résistant : l'amidon modifié Glycosade® permettrait un meilleur contrôle métabolique par augmentation du temps de jeûne, par rapport à la Maïzena. De plus, la tolérance digestive est souvent meilleure à quantités égales.

L'introduction est proposée au cours d'un cycle glycémique et bilan métabolique, pour évaluer l'efficacité.

Le Glycosade® a obtenu l'autorisation de dispensation par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris (AGEPS), sur prescription hospitalière, pour les patients atteints de GSD III, âgés de plus de 2 ans.

Annexe 9. Ordonnance type de kinésithérapie pour les patients GSDIII (cases à cocher selon les besoins du patient)

- Rééducation posturale (lordose)
- Etirements statiques des triceps suraux (rétractions achilléennes)
- Travail de proprioception par des exercices d'équilibre
- Travail de la motricité distale des membres supérieurs (dextérité, écriture)
- Exercices aérobie selon la force et l'endurance du patient
- Conseils d'activité physique adaptée régulière (aérobie)
- Hydrothérapie
- Conseils pour transferts
- Mobilisations passives et étirements si non ambulant
- Verticalisation si non ambulant
- Autre :

Annexe 10. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients par les médecins référents et à présenter dans toute situation d'urgence



Nom/Prénom
DDN

GLYCOGENOSE TYPE 3

RISQUE DE COMA HYPOGLYCEMIQUE, CARDIOMYOPATHIE et TROUBLE DU RYTHME

NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES

PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, iono, urée, créat, ASAT, ALAT, CPK + bilan selon contexte.

2. SI HYPOGLYCEMIE <60 mg/dL (= 3,3 mmol/L) :

- Resucrage **1ml/kg de G30%** (max 30 mL) per os ou entéral si conscient **ou 3mL/kg de G10%** (max ?) IV si inconscient.
- Contrôle glycémie capillaire 5 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire 5 minutes après.
- Poser **EN URGENCE** une voie d'abord sans retarder le resucrage.
- Débuter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée à base de **sérum glucosé (G10%)** avec électrolytes sur VVP, débit selon l'âge :

Age	0-24 mois	2-5 ans	4-15 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (8-10mg/kg/min)	5ml/kg/h (6mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (2mg/kg/min)	<u>120ml/h</u>

- Si patient impossible à perfuser, passer par la sonde nasogastrique (ou par la gastrostomie) les mêmes volumes de G10% + électrolytes que ci-dessus.
- Surveillance dextro 1h après puis /3h. Adapter le débit par +/- 5mL/h. But : dextros entre 60 et 120 mg/dL.
- **CONTRE INDICATION au glucagon.**
- Certains enfants ont une **nutrition entérale continue** pour **situations d'urgence** qui peut remplacer la perfusion **en l'absence de vomissement**. Elle est connue des parents qui savent la préparer (cf. feuille diététique pour débit et composition)

3. CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de vomissement, de refus alimentaire, de diarrhée, de situation de jeun.

=> Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter IMMEDIATEMENT.

- Non-respect des horaires des repas (**ATTENTION** les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !). Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : **Respecter strictement (à 5min près) les horaires de prises alimentaires** du « régime de croisière ».

4. SURVEILLANCE après correction glycémie :

- Surveillance dextro 1h après puis /3h.
- Adapter le débit par +/- 5mL/h. But : dextros entre 60 et 120 mg/dL.
- Si cardiomyopathie connue ou signes d'insuffisance cardiaque faire ECG et échographie cardiaque.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Maladie héréditaire du métabolisme par déficit d'utilisation du glycogène avec accumulation de glycogène dans le coeur, le foie et le muscle. Ces patients sont à **risque d'hypoglycémies de jeûne court, de cardiomyopathie, de trouble du rythme, d'atteinte hépatiques et de myopathie**. La néoglucogénèse est fonctionnelle permettant de maintenir la glycémie normale grâce à un régime hyperprotidique (de manière à favoriser la néoglucogénèse), parfois hyperlipidique. Il est tout de même à **risque d'hypoglycémies de jeûne court** donc l'apport de glucose fait également partie de leur alimentation et certains patients ont de la maïzena pour allonger leur temps de jeûne.

Lors d'une mise à jeun ou en cas de vomissements, le patient doit recevoir une perfusion assurant un débit glucidique adapté (cf débit au recto).

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : glucagon (inefficace), oestrogènes (adénome hépatique), AINS si hépatopathie.
- Tous les vaccins sont préconisés (notamment grippe).
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
- **Attention** :
 - o En cas de situation de jeun, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC).
 - o Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- 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.

A compléter par chaque service

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

Annexe 11. Carte d'urgence

Carte d'urgence pour toute maladie héréditaire du métabolisme :



PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ

Mme / M. Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Spécialiste traitant : Tél. :

EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :

Ville : Hôpital :

Médecin référent : Tél :

En raison d'une maladie héréditaire du métabolisme

Nom :

Prénom :

Date de naissance :



Informations spécifiques à la pathologie

Nom de la maladie :

Signes évocateurs de décompensation :

-
-
-

Prise en charge spécifique en situation de stress :
(anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non

Informations spécifiques à la pathologie

Régime diététique spécifique : oui / non

Traitements :

Médicaments contre-indiqués :

Informations particulières :

Lien pour la carte d'urgence spécifique aux GSD III :

http://www.filiere-g2m.fr/fileadmin/user_upload/webmaster-fichiers/urgences/EN09-Carte_d_urgence_GSDIII.pdf

Annexe 12. Protocole pré opératoire standard pour un patient atteint de glycogénose de type III

Nom du patient : né le

RISQUE D'HYPOGLYCEMIE SEVERE AU JEÛNE COURT (COMA, CONVULSIONS, SEQUELLES)

PATIENTS NE DEVANT JAMAIS ETRE A JEUN SANS ETRE PERFUSE EN GLUCOSE

1/ Maladie héréditaire du métabolisme par déficit d'utilisation du glycogène avec accumulation de glycogène dans le coeur, le foie et le muscle. Ces patients sont **à risque d'hypoglycémies de jeûne court, de cardiomyopathie, de trouble du rythme, d'atteinte hépatiques et de myopathie**. La néoglucogénèse est fonctionnelle permettant de maintenir la glycémie normale grâce à un régime hyperprotidique (de manière à favoriser la néoglucogénèse), parfois hyperlipidique. Il est tout de même **à risque d'hypoglycémies de jeûne court** donc l'apport de glucose fait également partie de leur alimentation et certains patients ont de la maïzena pour allonger leur temps de jeûne.

2/ En cas de chirurgie :

Mise à jeun stricte du patient 8 à 10h avant l'heure de la chirurgie

Dès le début de la mise à jeun, le patient doit être perfusé avec une solution polyionique de glucosé à 10% avec un débit adapté à son âge :

Age	0-24 mois	2-6 ans	4-16 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (8-10mg/kg/min)	5ml/kg/h (6mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (2mg/kg/min)	<u>120ml/h</u>

Surveillance dextro 1h après puis /4h. Adapter le débit par +/- 5mL/h. But : dextros entre 60 et 120 mg/dL.

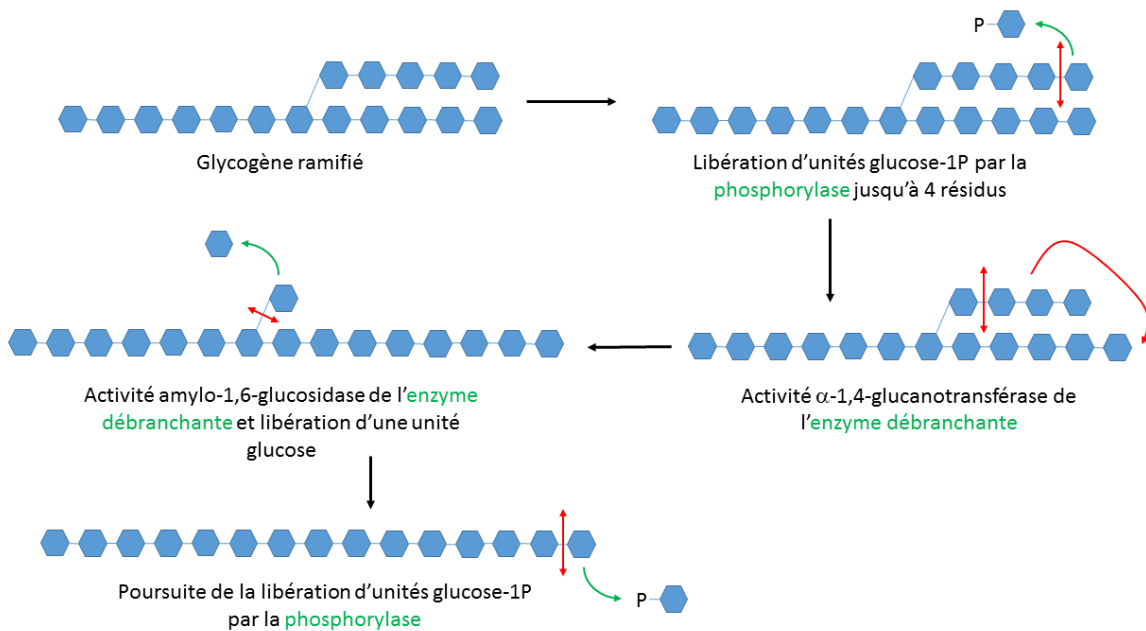
La perfusion doit être poursuivie ainsi jusqu'à ce que l'alimentation par voie orale soit possible en totalité +++

De manière générale, les dextros doivent être contrôlés toutes les 4h une fois le débit de la perfusion stabilisé. En cas d'hypoglycémie < 50mg/dL, resucrer avec un bolus de 10 ml de soluté de perfusion glucosée à 10% et augmenter le débit de perfusion. Recontrôler 15 minutes après. **Le glucagon est contre indiqué car inefficace.**

Tous les médicaments anesthésiques sont utilisables mais les agents non dépolarisants sont à éviter.

En cas d'atteinte hépatique chronique à type de cirrhose, un bilan de coagulation pré opératoire sera indispensable.

Annexe 13. Activités enzymatiques de l'enzyme débranchante



Le glycogène est constitué d'un enchainement d'unités de glucose comportant des ramifications. Lors de sa dégradation pour la production d'unités glucose-1P, deux enzymes interviennent : la phosphorylase qui va permettre l'hydrolyse des unités glucose-1P des chaînes, et l'enzyme débranchante qui va permettre la dégradation au niveau des ramifications 1-6. L'enzyme débranchante est un monomère qui possède deux fonctions catalytiques. Lors de la libération des unités glucose-1P par la phosphorylase, celle-ci ne peut aller jusqu'au branchement et laisse 4 résidus glucose. L'activité α -1,4-glycanotransférase de l'enzyme débranchante permet le déplacement de 3 unités glucose de la branche secondaire vers une autre branche en laissant une unité glucose branchée en α -1-6. L'activité amylo- α -1,6-glucosidase coupe la liaison 1-6 de ce dernier résidu et libère ainsi une molécule de glucose non phosphorylée.

GLYCOGÉNOSE DE TYPE I



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : septembre 2022



Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
3 Physiopathologie des Glycogénose de type I.....	10
3.1 Physiopathologie du déficit en G6Pase.....	10
3.2 Spécificités de la physiopathologie du déficit en G6PT.....	12
4 Diagnostic et évaluation initiale.....	12
4.1 Professionnels impliqués.....	12
4.2 Présentation clinico-biologique habituelle.....	13
4.3 Autres présentations cliniques possibles.....	14
4.4 Confirmation du diagnostic.....	15
4.5 Annonce diagnostique et conseil génétique.....	16
4.6 Evaluation initiale et organisation de la surveillance.....	16
5 Diagnostics différentiels.....	18
5.1 Hépatomégalie hyperéchogène du nourrisson.....	18
5.2 Hypoglycémie de l'enfant ou de l'adulte.....	18
5.3 Retard de croissance de l'enfant.....	20
6 Complications possibles.....	21
6.1 Métaboliques.....	21
6.2 Hépatiques.....	21
6.3 Rénales.....	23
6.4 Immuno-hématologiques.....	23
6.5 Gastrointestinales.....	24
6.6 Bucco-dentaires.....	24
6.7 Endocrinologiques et nutritionnelles.....	26
6.8 Osseuses.....	26
6.9 Cardiovasculaires.....	27
7 Prise en charge thérapeutique.....	27
7.1 Objectifs.....	27
7.2 Professionnels impliqués.....	27
7.3 Prise en charge métabolique : régime diététique.....	28
7.4 Prise en charge des complications métaboliques.....	39
7.5 Prise en charge des complications hépatiques.....	41
7.6 Place de la transplantation hépatique.....	42
7.7 Prise en charge des complications rénales.....	42
7.8 Prise en charge des complications immuno-hématologiques.....	43
7.9 Contre-indications médicamenteuses.....	46
7.10 Education thérapeutique.....	46
7.11 Evaluation psychologique.....	48
7.12 Evaluation neuropsychologique et IRM cérébrale.....	48
7.13 Transition enfant/adulte.....	48
7.14 Prise en charge médico-sociale.....	49
7.15 Perspectives thérapeutiques : thérapie génique.....	49
8 Situations particulières.....	49

8.1 Chirurgie et anesthésie.....	49
8.2 Grossesse et contraception.....	50
8.3 Vaccinations.....	52
8.4 Scolarité.....	52
8.5 Voyages.....	53
8.6 Activités sportives.....	54
9 Suivi clinique et paraclinique des patients.....	54
9.1 Objectifs.....	54
9.2 Professionnels impliqués.....	55
9.3 Rythme et contenu des consultations/hospitalisations.....	55
Annexe 1. Liste des participants.....	57
Annexe 2. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence.....	59
Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents.....	61
Annexe 4. Caractéristiques des séries de cas de GSD Ib de la littérature.....	62
Annexe 5. Coordonnées association de patients et liens utiles.....	63
Annexe 6. Exemple de certificat d’urgence remis aux patients atteints de glycogénose la par les médecins référents et à présenter dans toute situation d’urgence.....	65
Annexe 7. Exemple de certificat d’urgence remis aux patients atteints de glycogénose Ib par les médecins référents et à présenter dans toute situation d’urgence.....	67
Annexe 8. Diagnostics différentiels devant une hépatomégalie hyperéchogène.....	69
Annexe 9. Normes des paramètres biologiques de surveillance rénales.....	70
Annexe 10. Carte d’urgence.....	71
Annexe 11. Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse.....	72
Annexe 12. Protocole péri opératoire standard pour un patient atteint de GSD I.....	73
Annexe 13. Liste des Figures et Tableaux.....	76
Références Bibliographiques.....	77

Liste des abréviations

AET : Apport Energétique Total
AFP : Alpha-Foeto-Protéine
AGPI-CL : acides gras polyinsaturés à chaîne longue
AJPP : Allocation Journalière de Présence parentale
ALD : Affection Longue Durée
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CPK : Créatine Phosphokinase
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DHA : Acide docosahexaénoïque
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor pour facteur de croissance granulocytaire
GGT: Gamma-Glutamyl-Transférase
GSD I : Glycogen Storage Disease I - Glycogénose de type I
GSD Ia : Glycogen Storage Disease Ia - Glycogénose de type Ia
GSD Ib : Glycogen Storage Disease Ib - Glycogénose de type Ib
G6Pase : Glucose-6-Phosphatase
G6P : Glucose-6-Phosphate
G6PC : Sous-unité catalytique de la Glucose-6-Phosphatase
G6PT : Transporteur du Glucose-6-Phosphate
GH : growth hormone (hormone de croissance)
HAS : Haute Autorité de Santé
IECs : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IGF1 : Insulin-Growth Factor 1
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu
NGS : Next Generation Sequencing
PAI : Projet d'Accueil Individualisé
PFA : Platelet Function Agregation (Temps d'Occlusion Plaquettaire)
PNDS : Protocole National De Diagnostic et de Soins
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PTH : Parathormone
RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
TCM : Triglycérides à Chaînes Moyennes
VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence
1,5AG6P : 1,5-AnhydroGlucitol-6-Phosphate

Synthèse à destination du médecin traitant

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.

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.

Paraclinique

Les malades ont des hypoglycémies de jeûne court sans cétose, concomitantes d'hyperlactacidémie. Ils présentent aussi une hypertriglycémie 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 Ib, il peut exister une neutropénie.

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.

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.

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 staturale 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.

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.

Situations 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 glycoséses 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.

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).

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.

1 Introduction

Les glycoséoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, et/ou son utilisation dans la glycolyse, ou son métabolisme lysosomal. Les GSD I sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. Leur prévalence est estimée à une naissance sur 100 000. Elles sont classées en différents types selon les tissus atteints : les glycoséoses hépatiques, les glycoséoses hépato-rénales, les glycoséoses musculaires ainsi que les glycoséoses hépatiques et musculaires.

Les glycoséoses de type I (OMIM # 613742) (GSD I – glycogen storage disease I) sont dues à la perte de la production de glucose par l'organisme à partir du glycogène hépatique (glycoséolyse) et de la néoglucogénèse. Il existe deux types de GSD I : la GSD Ia (maladie de Von Gierke), due à un déficit en glucose-6-phosphatase (G6Pase) et la GSD Ib, due à des mutations du transporteur de glucose-6-phosphate (G6PT). Elles se caractérisent par des hypoglycémies sévères ainsi que par une accumulation hépatique et rénale de glycogène. La GSD Ia représente 80% des GSD I. Elle est due à des mutations du gène *G6PC1*, exprimé uniquement dans les organes producteurs de glucose (foie, reins et intestin). La GSD Ib est liée à des mutations du gène *SLC37A4*, codant la sous-unité G6PT, exprimée dans tous les tissus.

Les symptômes de la GSD I varient en fonction de l'âge. Les premières manifestations cliniques apparaissent généralement dans les premiers mois de vie, avec des signes principalement métaboliques, à savoir des hypoglycémies (glycémie veineuse < 0.5 g/L soit 2,8 mmol/L) de jeûne court (< 4h) avec acidose lactique. Rarement, les hypoglycémies peuvent passer inaperçues, entraînant un retard du diagnostic, exceptionnellement un diagnostic à l'âge adulte. Il s'y associe une hépatomégalie, responsable d'un abdomen distendu, une néphromégalie, et un retard de croissance. Avec les années, le développement de tumeurs hépatiques et/ou d'une maladie chronique rénale est fréquent, pouvant faire poser l'indication d'une transplantation hépatique et/ou rénale. De plus, les patients atteints de GSD Ib présentent des infections bactériennes récurrentes en lien avec une neutropénie et un dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ils peuvent développer une maladie intestinale inflammatoire de type maladie de Crohn. Dans les 2 sous types, aucune atteinte musculaire ni cardiaque n'est observée. La prise en charge repose principalement sur les mesures diététiques, afin de limiter le temps de jeûne et d'obtenir un bon équilibre métabolique.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de GSD I. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il indique les outils

permettant : d'évoquer et de confirmer le diagnostic de GSD I, de définir la sévérité et les différentes atteintes de la maladie en précisant les examens et explorations nécessaires au suivi comme au diagnostic et d'appréhender au mieux les différents volets de son traitement, de définir les modalités et l'organisation du suivi. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de GSD I. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale. La bibliographie est présentée sous forme thématique. Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 1 : Liste des participants). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 12 téléconférences. Tous les participants à la rédaction de ce PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt. Le projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail et a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.XXX>).

3 Physiopathologie des GSD I

3.1 Physiopathologie du déficit en G6Pase

Le maintien de la glycémie autour de 0,9 à 1g/L (5-5,5 mM) est une exigence critique de l'organisme. Le glucose d'origine alimentaire est la source principale de glucose plasmatique à l'état nourri. L'organisme a la capacité de réguler la glycémie pendant un temps de jeûne prolongé grâce à la production endogène de glucose. Cette fonction est restreinte à trois tissus qui expriment spécifiquement la G6Pase : le foie, les reins et l'intestin. Cette enzyme hydrolyse le G6P en glucose, permettant alors sa libération dans le sang. C'est la dernière enzyme commune à la voie de la dégradation du glycogène hépatique (glycogénolyse) et à la voie de la néoglucogenèse (synthèse de glucose de novo à partir de substrats non glucidiques) (Figure 1).

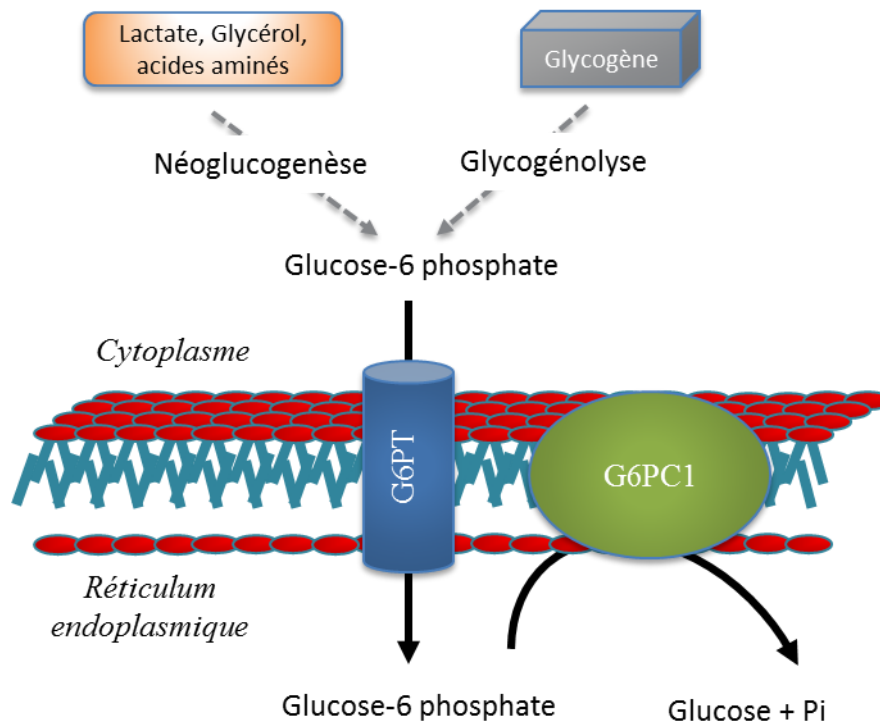


Figure 1 : Dernière étape de la production de glucose catalysée par la G6Pase. ER : réticulum endoplasmique. (D'après Rajas F, et al. J Inherit Metab Dis. 2015;38(3):521-7.).

Cette activité enzymatique nécessite deux protéines transmembranaires : un transporteur de G6P (G6PT) et une unité catalytique (G6PC) orientée à la face interne du réticulum endoplasmique, qui hydrolyse le G6P en glucose et phosphate inorganique (Figure 1).

Les glycoséses de type I sont dues à une forte diminution (> à 90%) ou à l'absence d'activité G6Pase. Dans de rares cas, une diminution plus modeste de l'activité G6Pase se traduit par des manifestations cliniques plus modérées, à risque de retard diagnostique.

La perte d'activité G6Pase entraîne une diminution très importante, voire une absence de production endogène de glucose, conduisant à des hypoglycémies sévères survenant au jeûne court (<4h). En l'absence de la G6Pase, l'action hyperglycémiant du glucagon, qui active les voies de glycogénolyse et de néoglucogénèse, est infructueuse.

Le G6P s'accumule dans les hépatocytes et les tubules contournés proximaux des reins, conduisant à une hépatomégalie, une néphromégalie et entraîne une reprogrammation métabolique. Dans ces tissus, la glycolyse est possible à partir du G6P, et conduit à une production accrue de lactate mais aussi d'acétylCoA qui, en excès, stimule la lipogénèse *de novo* et la synthèse de cholestérol. Via la production de malonylCoA, la beta oxydation des acides gras est inhibée, ce qui explique l'absence de cétose. L'hyperuricémie s'explique par la stimulation de la voie de synthèse *de novo* des purines (via le cycle des pentoses), et par la diminution de sa clairance (par compétition avec l'acide lactique). En pratique, ces différentes perturbations métaboliques s'expriment au niveau biologique par une hyperlactatémie, une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, une hyperuricémie et des taux élevés d'acides gras libres (Figure 2).

L'activation de la voie de la lipogénèse hépatique est responsable de l'accumulation de lipides dans le foie et les reins, et donc du développement d'une stéatose hépatique. Comme observé

dans le diabète de type 2, la pathologie rénale est caractérisée par l'activation du système rénine-angiotensine, à l'origine de l'induction de facteurs profibrotiques.

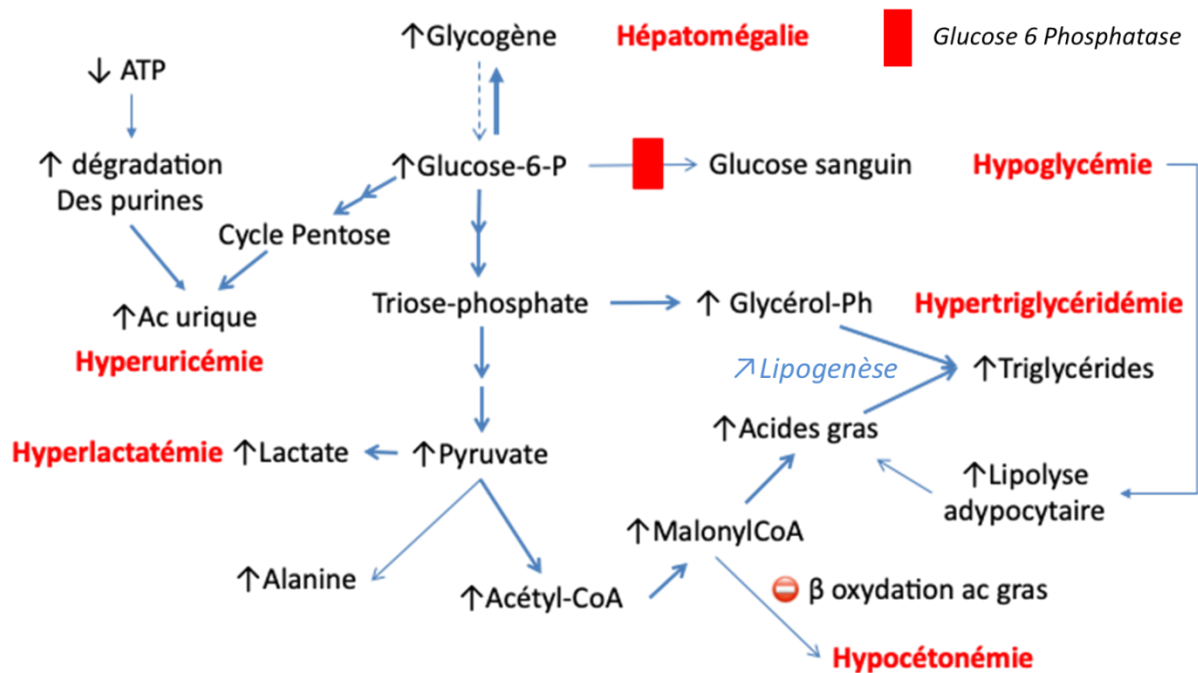


Figure 2 : Principales conséquences biochimiques et cliniques du déficit fonctionnel en glucose 6 phosphatase

Au niveau intestinal, la physiopathologie est moins bien connue mais beaucoup de patients présentent des douleurs intestinales, voire des diarrhées. Jusqu'à présent les symptômes intestinaux étaient souvent sous-estimés chez les patients atteints de GSD Ia par rapport aux patients atteints de GSD Ib. Une accumulation anormale de glycogène a été mise en évidence dans l'intestin de tous les patients atteints de GSD Ia.

Sur le plan histologique, on observe des hépatocytes avec aspect de cellules végétales clarifiées contenant des dépôts glycogéniques colorés par le PAS (periodic acid-Schiff) qui disparaissent après digestion par l'amylase, ainsi qu'une stéatose variable sans fibrose significative. Les lésions hépatiques peuvent évoluer en adénomes hépatocellulaires, voire en carcinomes hépatocellulaires (CHC). Contrairement au foie, l'atteinte rénale se caractérise par une inflammation importante avec une fibrose interstitielle et glomérulaire, qui conduit au développement d'une maladie chronique rénale et de kystes rénaux.

3.2 Spécificités de la physiopathologie du déficit en G6PT

La GSD Ib correspond au déficit en G6PT. Le G6PT permet l'entrée du G6P dans le réticulum endoplasmique. Il est exprimé dans tous les tissus. L'absence du transporteur entraîne l'absence de G6P dans le réticulum endoplasmique, il ne pourra donc pas être hydrolysé en glucose. Les conséquences métaboliques seront donc identiques à celles observées dans la GSD Ia.

Cependant, des atteintes supplémentaires sont observées dans la GSD Ib. Ces patients présentent aussi une dysfonction des PNN et une neutropénie, liée à l'absence de G6PT dans

les leucocytes. Le mécanisme est resté longtemps incompris car le métabolisme énergétique des PNN ne dépend pas du glucose. La meilleure preuve de l'absence de lien entre équilibre métabolique et neutropénie est venue du suivi des transplantations hépatiques de patients GSD Ib. Chez ces patients, alors que le déséquilibre métabolique est corrigé, la neutropénie persiste même si celle-ci peut apparaître mieux tolérée. Le mécanisme de la neutropénie a été récemment élucidé. Il a été montré que, dans les neutrophiles, le G6PT collabore avec la G6Pase ubiquitaire (G6PC3) pour détruire le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P). Ce sucre, dérivé des aliments, s'accumule dans les PNN et les intoxique en inhibant l'hexokinase. Ce mécanisme explique le dysfonctionnement et l'apoptose des neutrophiles.

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Professionnels impliqués

Le diagnostic de la GSD I se fait le plus souvent à l'âge pédiatrique. Les signes d'appel sont donc en général dépistés par le pédiatre ou le médecin traitant. En cas de diagnostic évoqué à l'âge adulte, les signes d'appel peuvent être dépistés par le médecin traitant, l'hépatologue, l'interniste, l'endocrinologue.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un Centre de Référence ou de Compétence labellisé (cf liste en Annexe 2).

Dans ces Centres de Référence, interviennent pour le diagnostic :

- Médecin métabolicien (pédiatre, interniste, endocrinologue...)
- Hépatologue
- Radiologue
- Généticien et biochimiste : les examens permettant un diagnostic spécifique ne sont réalisés que dans certains centres avec laboratoire spécialisé (cf Annexe 3).

Selon les symptômes initiaux, peuvent aussi intervenir :

- Gastro-entérologue
- Hématologue
- Endocrinologue
- Néphrologue

4.2 Présentation clinico-biologique habituelle

La présentation clinique des GSD I est variable d'un patient à l'autre.

Le diagnostic est souvent évoqué dans les premiers mois de vie devant une hépatomégalie et/ou des hypoglycémies de jeûne court (3 à 4h) , pouvant entraîner des crises convulsives, associé à une hyperlactacidémie.

Après quelques semaines de vie, les patients présentent une hépatomégalie lisse, molle et indolore, isolée sans splénomégalie. Elle est parfois volumineuse, responsable d'une distension abdominale mate à la percussion. En raison de son volume et de sa faible consistance, les contours de cette hépatomégalie sont parfois difficiles à percevoir et il n'est pas rare que le bord inférieur soit difficilement palpable, dans la fosse iliaque droite, englobant ainsi la quasi-totalité de l'abdomen.

Cette hépatomégalie très hyperéchogène et homogène en échographie, est souvent associée à une néphromégalie hyperéchogène.

Habituellement, les enfants présentent un faciès poupin avec un certain degré d'obésité facio-tronculaire contrastant avec des membres graciles. Il s'y associe fréquemment un retard de croissance.

Sur le plan biologique, on remarque essentiellement une hypoglycémie induite par le jeûne court s'accompagnant d'une acidose lactique sans cétose. Lorsque l'on étudie le cycle glycémie/lactate, en pré prandial l'hypoglycémie s'accompagne d'une hyperlactatémie alors qu'en période postprandiale, la glycémie est normale, avec une lactatémie plus basse. On note fréquemment l'existence d'une hyperuricémie, d'une hypertriglycéridémie voire d'une hypercholestérolémie.

Le bilan hépatique montre une élévation variable des transaminases, la GGT (Gamma-glutamyl-transférase) est souvent un peu élevée, mais la bilirubine est toujours normale. Il n'y a jamais d'insuffisance hépatique associée. Les CPK sont normales.

Il existe une tendance hémorragique dont les manifestations cliniques sont plutôt mineures, marquée par une fréquence importante d'épistaxis. Il n'est pas rapporté de complications hémorragiques spontanées. En revanche, cette tendance hémorragique peut compliquer un geste chirurgical, même mineur. A l'état basal, les paramètres usuels de la coagulation (Temps de prothombine, Temps de céphaline Activé) ne sont pas altérés. En cas de nécessité de soins dentaires invasifs ou d'un geste biopsique ou chirurgical, une évaluation de la coagulation doit être faite et doit comporter l'étude des fonctions plaquettaires par l'étude du temps d'occlusion plaquettaire (ou PFA, platelet function agregation). Les anomalies hématologiques rencontrées sont essentiellement des anomalies des fonctions plaquettaires. De façon exceptionnelle, il peut exister une baisse du taux du facteur de Willebrand.

L'anémie est très fréquente chez ces patients. Elle est liée le plus souvent due à une hémorragie aiguë ou chronique donc carencielle et/ou à un syndrome inflammatoire chronique (en particulier en cas d'atteinte inflammatoire du tube digestif dans la GSD Ib). L'anémie peut également être, au moins pour partie, secondaire à la présence d'adénomes hépatiques (qui produisent de l'hepcidine).

La présence d'une neutropénie doit faire suspecter une GSD Ib dès le diagnostic, mais celle-ci peut manquer et/ou fluctuer. Les infections récidivantes sont rapportées particulièrement chez les malades atteints de GSD Ib.

Les manifestations bucco-dentaires sont courantes dans les GSD I. Ce sont principalement des atteintes du développement dentaire avec des retards de développement, des agénésies et des anomalies de forme. Ces anomalies nécessitent souvent une prise en charge orthodontique. Dans les GSD Ib, on peut observer des ulcérations aphteuses liées à la neutropénie.

4.3 Autres présentations cliniques possibles

4.3.1 Retard de croissance

Rarement, la tolérance au jeûne est subnormale et les enfants peuvent alors être quasiment asymptomatiques. Il peut alors exister un retard de croissance d'allure isolée. Ce symptôme peut parfois être au premier plan chez des nourrissons qui réclament à manger régulièrement la nuit et n'ont pas encore présenté d'hypoglycémie symptomatique.

4.3.2 Révélation tardive et chez l'adulte

Le diagnostic de GSD I est exceptionnellement porté à l'âge adulte. Dans les rares cas rapportés, la maladie ne s'est pas révélée par une hypoglycémie mais par un des points d'appel suivant : adénomes hépatiques multiples, hépatocarcinome, accès de goutte (hyperuricémie), hyperlipidémie. Les caractéristiques cliniques et biochimiques décrites plus haut chez l'enfant, prennent un caractère plus modéré chez ces patients dont la révélation est tardive.

4.3.3 Symptômes spécifiques du type Ib

4.3.3.1 Neutropénie et dysfonction des PNN

L'association entre la GSD Ib et une neutropénie est connue depuis l'identification de la GSD Ib comme entité spécifique. Il existe quatre séries de plus de 20 cas de patients GSD Ib dans la littérature (Annexe 4). Cette neutropénie est une neutropénie sévère et chronique qui présente plusieurs caractéristiques :

- Elle est profonde, le plus souvent inférieure à 500 cellules/mm³, parfois fluctuante.
- Le myélogramme ne montre pas d'anomalie quantitative de la lignée granuleuse.
- Elle entraîne des infections sévères répétées, quasiment exclusivement bactériennes. Elle est une cause de mortalité non négligeable (5 décès par infection sur 38 patients inclus dans le registre français (www.neutropenie.fr)).
- Elle est responsable d'une atteinte bucco-dentaire et d'une atteinte digestive.

4.3.3.2 Atteinte digestive

Dans la GSD Ib, les patients présentent souvent des symptômes digestifs faisant évoquer une maladie inflammatoire de l'intestin : douleurs abdominales, diarrhées (parfois sanglantes et/ou nocturnes). Cette atteinte de type « Crohn-like » se voit chez 75 à 90 % des patients avec une sévérité variable. L'atteinte gastrointestinale peut évoluer de façon chronique ou par poussées. Des lésions péri-anales (fissures, ulcérations, abcès, fistules) sont fréquentes. Des aphtes, uni ou bipolaires, sont souvent présents et peuvent être le seul symptôme de cette atteinte « extra métabolique ». La fibroscopie oesogastroduodénale et la coloscopie retrouvent le même type de lésions histologiques que dans la maladie de Crohn : lésions segmentaires avec intervalles de muqueuse saine, à type d'ulcérations aphthoïdes, d'inflammation transmurale, d'abcès cryptiques ou d'anomalies architecturales des cryptes. Des granulomes peuvent également se voir mais ne sont pas systématiques. Ces lésions sont le plus souvent iléales ou iléo-coliques.

4.3.3.3 Autre

Une splénomégalie peut être retrouvée, surtout en cas de traitement au long cours par facteur de croissance des cellules souches hématopoïétiques. Une évolution leucémogène liée à ces traitements a été exceptionnellement décrite chez des patients avec GSD Ib

4.4 Confirmation du diagnostic

4.4.1 Diagnostic génétique

Le diagnostic biologique de confirmation de la GSD I passe, depuis la description des gènes *G6PC1* (GDS Ia) et *SLC37A4* (GSD Ib), quasi exclusivement par une approche moléculaire. Il repose sur le séquençage (par technique Sanger ou NGS) des gènes *G6PC1* et *SLC37A4*.

Plus de 130 variations de séquences délétères du gène *G6PC1* touchant l'ensemble de la séquence codante ont été rapportées avec une grande part de mutations faux-sens par rapport aux mutations non-sens et tronquantes. Les anomalies de séquence ou de structure dans le gène *G6PC1* représentent environ 80% des anomalies génétiques responsables de la GSD I. **Il y a très peu de corrélation génotype/phénotype.** Les 20% restant sont des anomalies génétiques mises en évidence dans le gène *SLC37A4*. Contrairement au gène *G6PC1*, *SLC37A4* est aussi exprimé dans les leucocytes, de sorte que les variations de séquence délétères seront, en sus de l'atteinte hépatique et rénale, responsables d'une neutropénie. Plus de 120 variations de séquence délétères ont été rapportées.

4.4.2 Activité enzymatique

La mesure de l'activité enzymatique de la G6Pase hépatocytaire était, jusqu'à la découverte des gènes *G6PC1* et *SLC37A4* et la mise au point de leur séquençage, la technique de référence pour le diagnostic de GSD I. Elle est abandonnée depuis. Il s'agissait d'une technique invasive puisqu'elle nécessitait la réalisation d'une biopsie hépatique, qui n'est donc plus nécessaire au diagnostic. Elle permettait de diagnostiquer la GSD I et de différencier GSD Ia et Ib.

4.5 Annonce diagnostique et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, idéalement membre d'un Centre de référence ou Centre de compétence maladie rare (Filière G2M), dans la mesure du possible en présence des deux parents de l'enfant. Elle comprend l'explication du diagnostic, des complications, des possibilités thérapeutiques ainsi que la présentation de la planification du suivi, du conseil génétique (dépistage des frères et sœurs) et les demandes de consentement pour le génotypage. Cet entretien est particulièrement important car il constitue le socle dont dépendra la qualité du suivi ultérieur, et permettra de débiter un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille, confrontés à la découverte d'une maladie chronique. Une prise en charge psychologique doit être proposée à la famille. L'existence d'associations de patients doit être indiquée (liste et coordonnées en Annexe 5).

Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive. Un conseil génétique doit être proposé au couple après réception des résultats de l'étude génétique. Les mutations de novo sont rares et les parents sont dans la grande majorité des cas, porteurs à l'état hétérozygote d'une des deux mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25% à chaque grossesse. Lorsque les variants pathogènes ont été identifiés chez l'enfant et chez ses parents, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou sur liquide amniotique est techniquement réalisable. Un diagnostic préimplantatoire peut être envisagé.

En cas de demande parentale de diagnostic prénatal ou préimplantatoire, l'indication doit être discutée au cas par cas et validée par un CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal).

4.6 Evaluation initiale et organisation de la surveillance

L'existence d'une hypoglycémie associée à une hépatomégalie implique de faire initialement un certain nombre d'examens :

- Cycle glycémie/lactate (prélèvement pré-prandial et 1h après les repas au long du nycthémère)
- uricémie
- Bilan hépatique sanguin complet
- Cholestérolémie, triglycéridémie
- Ionogramme sanguin, créatinine
- Créatine Phosphokinase (CPK)
- Numération formule sanguine, plaquettes
- Profil des acylcarnitines plasmatiques
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Insulinémie, peptide C, cortisolémie, acides gras libres plasmatiques

Le test au glucagon, s'il est réalisé, ne permet la correction de la glycémie veineuse.

L'association d'une hépatomégalie molle et volumineuse à un profil d'hypoglycémie sans cétose (bandelette urinaire ou cétonémie capillaire) s'accompagnant d'acidose lactique est très évocatrice d'une GSD I. L'existence d'une neutropénie suggère fortement le diagnostic de GSD Ib mais cette neutropénie peut n'apparaître que plus tardivement dans la vie, au-delà de la deuxième année. Le diagnostic doit être confirmé par le séquençage des gènes concernés.

Initialement, il faut apprécier la tolérance au jeûne (glycémie et acide lactique pré-prandiaux en particulier) qui va guider la façon dont les repas seront répartis et fractionnés, et les possibles indications d'une nutrition entérale nocturne à débit constant (NEDC nocturne).

Une échographie abdominale est effectuée pour préciser l'échostructure du foie et la taille des reins.

Une fois le diagnostic établi et l'évaluation clinique et biologique réalisée, il faut débiter la prise en charge et planifier l'organisation de la surveillance.

- Annonce du diagnostic aux parents ou au patient adulte et conseil génétique
- Demande de prise en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD 17 (Affection longue durée n°17), rédigée par un médecin faisant partie d'un centre labellisé Maladies Rares du Métabolisme
- Eventuellement, rédaction de certificat pour une demande d'allocation journalière de présence parentale et/ou d'allocation MDPH (maison départementale des personnes handicapées)

- Remise d'une carte et d'un document d'urgence avec la conduite à tenir à présenter à tout professionnel de santé
- Entretiens répétés puis suivi régulier avec le /la diététicien-ne du centre expert afin d'expliquer aux parents les aliments conseillés, les aliments déconseillés, la surveillance et la prise en charge.
- Proposition d'inclusion dans un programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP).
- Si une NEDC est indiquée, il faudra former les parents à la pose d'une sonde nasogastrique, en attendant ultérieurement la mise en place éventuelle d'une gastrostomie (qui reste très discutée dans la GSD Ib en raison du risque infectieux).

La surveillance doit être prévue et organisée avant d'envisager le retour à domicile. Il est important d'avoir un médecin traitant à proximité du domicile avec lequel les communications sont faciles. De même, le prestataire choisi pour l'alimentation, et tout particulièrement la NEDC nocturne, doit être tenu régulièrement informé et, réciproquement, tenir informée l'équipe soignante lors des visites à domicile. Un certificat d'urgence, détaillant les mesures à prendre rapidement lors de vomissements, d'hypoglycémies... doit être remis à la famille (Annexe 6 et 7). La surveillance doit être assurée par un médecin qui peut être un spécialiste des maladies métaboliques ou un hépatologue pédiatre. Ce médecin doit coordonner la prise en charge de l'enfant avec une diététicienne spécialisée dans les maladies métaboliques. Ultérieurement, d'autres spécialistes pourront être amenés à intervenir dans le suivi et tout particulièrement un néphrologue, un hépatologue, un gastroentérologue, un hématologue, un cardiologue, un conseiller en génétique, un psychiatre/psychologue. Dans certains cas, des équipes de transplantation hépatique et/ou rénale pourront être impliquées dans la prise en charge de ces patients.

Dans la prise en charge, il faut inclure la dimension émotionnelle et psychosociale que cette maladie a sur l'enfant et sa famille ainsi que les contraintes à domicile que représentent la fréquence des repas, la NEDC et les épisodes de décompensation, surtout durant les premières années, lors d'infections saisonnières.

5 Diagnostic différentiels

5.1 Hépatomégalie hyperéchogène du nourrisson

En échographie, on considère que le foie est hyperéchogène lorsque le parenchyme hépatique est plus brillant que le parenchyme rénal sur une coupe foie-rein. Devant toute hépatomégalie hyperéchogène chez un nourrisson, y compris s'il est obèse, il est nécessaire d'en rechercher la cause et d'effectuer un bilan à la recherche d'une anomalie du métabolisme intermédiaire ou lipidique. De nombreuses maladies héréditaires du métabolisme peuvent être responsables d'une stéatose hépatique, isolée ou associée à d'autres symptômes hépatiques.

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une hépatomégalie hyperéchogène chez un nourrisson sont détaillés en Annexe 8.

5.2 Hypoglycémie de l'enfant ou de l'adulte

La glycémie est le reflet de l'équilibre entre production et consommation de glucose. Cet équilibre est sous la dépendance des substrats disponibles, du bon fonctionnement des voies métaboliques et de la régulation adaptée de ces voies métaboliques par des facteurs hormonaux.

5.2.1 En Pédiatrie

L'hypoglycémie (< 0.5 g/L ou 2,8 mmol/L au diagnostic) est une situation fréquente en pédiatrie. Les hypoglycémies de l'enfant peuvent être dues à une trop faible disponibilité des substrats (nouveau-né), à une anomalie héréditaire enzymatique ou à une anomalie de la régulation hormonale. Selon l'âge d'apparition des hypoglycémies, la fréquence des différentes causes est variable. La compréhension des mécanismes physiopathologiques permet d'orienter le plus souvent de façon assez simple le diagnostic étiologique et de choisir le traitement spécifique approprié.

La cause de l'hypoglycémie est parfois évidente car survenant dans un contexte particulier :

- Hypoglycémie fonctionnelle (hypoglycémie hypercétotique idiopathique), survenant en contexte de gastroentérite aiguë (jeûne très prolongé, hypoglycémie peu profonde (> 0.4 g/L soit 2.2 mmol/L) et peu symptomatique, forte cétose (3OH-butyrates plasmatiques). Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.
- Autres : médicamenteuses (antidiabétiques oraux, insulinothérapie, β -bloquants, certaines chimiothérapies, sevrage brutal d'une corticothérapie prolongée et/ou à fortes doses), insuffisances hépatiques sévères, états de dénutrition sévères, patients avec antécédent de chirurgie gastrique ou oesophagienne (dumping syndrome).

En dehors de ces cas, une hypoglycémie doit être explorée, à la recherche d'une pathologie sous-jacente, si elle présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- survenue après un jeûne court pour l'âge
- très symptomatique
- très profonde
- insuffisance, voire absence, de cétose malgré un jeûne prolongé
- hépatomégalie
- défaillance d'organe
- acidose sévère avec pH < 7,10
- mélanodermie
- croissance pondérale et/ou staturale anormale,
- mauvaise tolérance du jeûne avec réveils nocturnes fréquents.

Dans ce cadre, on peut distinguer les hypoglycémies liées à une anomalie endocrinienne et celles liées à une anomalie du métabolisme intermédiaire.

Les anomalies endocriniennes responsables d'hypoglycémies sont l'hyperinsulinisme, le déficit corticotrope, le déficit en GH (hormone de croissance).

Les principales anomalies métaboliques responsables d'hypoglycémies sont les suivantes :

- Hypoglycémies de jeûne plutôt court (<4 heures) : glycogénoses
- Hypoglycémies de jeûne plus prolongé (>8 heures) : déficits de la bêta-oxydation des acides gras et déficits de la néoglucogénèse.

Les principales caractéristiques des hypoglycémies liées à une maladie héréditaire du métabolisme sont résumées dans le Tableau 1.

5.2.2 Chez l'adulte

A l'âge adulte, on retient le diagnostic positif d'hypoglycémie sur la présence complète de la triade de Whipple : signes cliniques d'hypoglycémie, glycémie veineuse < 0,5 g/l (2,8 mmol/l)

au moment des symptômes, amendement des signes hypoglycémiques par le resucrage. Poser le diagnostic nécessite des explorations à visée étiologique, avec une réflexion diagnostique orientée en fonction de l'horaire, des circonstances et de la sévérité des symptômes (Figure 3). Dans le cadre des hypoglycémies de jeûne (y compris de jeûne court), la GSD I fait partie des causes envisageables mais sa révélation par une hypoglycémie à l'âge adulte est exceptionnelle.

La survenue d'hypoglycémies chez l'adulte doit, en priorité, faire éliminer une insuffisance corticotrope ou surrénalienne. La survenue d'une hypoglycémie spontanée ou au cours d'une épreuve de jeûne associée à un hyperinsulinisme endogène peut être réactionnelle ou conduira, dans le cas contraire, à rechercher un insulinome. Si ces diagnostics sont écartés, il est possible d'envisager les exceptionnels hyperinsulinismes congénitaux dont certains peuvent être diagnostiqués à l'âge adulte. S'il n'y a pas d'hyperinsulinisme endogène, on s'attachera à chercher une tumeur sécrétrice d'IGF2. En cas d'hypoglycémie de jeûne sans hyperinsulinisme endogène et sans tumeur à IGF2, on pourra s'orienter vers la recherche d'une maladie héréditaire métabolique. Les éléments cliniques et biologiques pourront alors orienter rapidement vers une glycogénose, un trouble de l'oxydation des acides gras ou un trouble de la néoglucogénèse (Tableau 1). Les causes acquises étant prédominantes chez l'adulte, les hypoglycémies médicamenteuses, volontaires ou accidentelles, et l'insuffisance corticotrope, doivent être exclues en priorité.

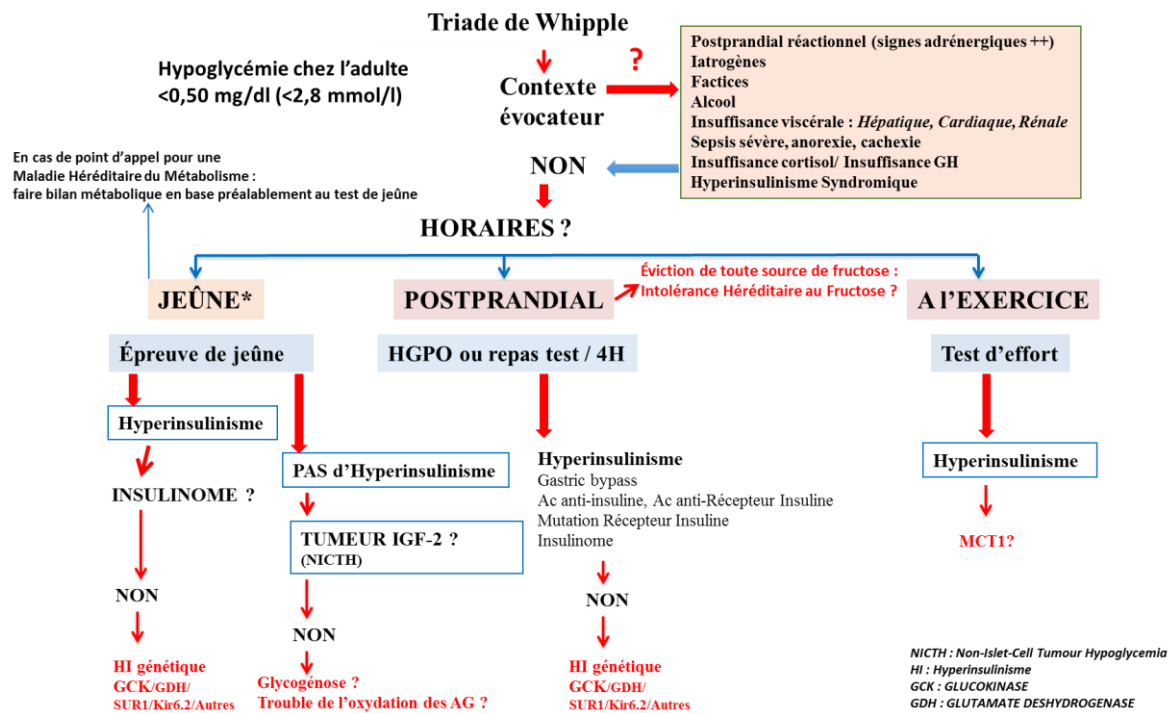


Figure 3 : Orientation diagnostique d'une hypoglycémie à l'âge adulte. (Inspiré de Douillard et al, Ann Endocrinol 2020)

Glycogénoses 0, I, VI, XI : hépatiques III, IV, IX : hépato- musculaires	Troubles de l'oxydation des acides gras	Troubles de la Néoglucogenèse
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ Lactates à jeun (I) ▪ ↑ Lactates post-prandial (III,VI,IX) ▪ Hyperuricémie (I) ▪ Hépatomégalie (sauf type0) ▪ Tubulopathie rénale (XI, IX) ▪ Cirrhose précoce (IV) ▪ Faiblesse musculaire (III, IX) ▪ ↑ CPK (III, IX) ▪ Cardiopathie (III) ▪ ↓ Corps cétoniques (I) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie de jeûne long ▪ Absence de corps cétonique ▪ ↑ CPK ▪ Accumulation des acylcarnitines plasmatiques (dont la longueur oriente vers le déficit enzymatique) ▪ Accumulation des acides organiques urinaires ▪ Cardiopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie de jeûne long ▪ ↑ Lactates ▪ ↑ Alanine ▪ ↑ Glycérol-3P

Tableau 1 : principales caractéristiques des pathologies héréditaires du métabolisme responsables d'une hypoglycémie.

5.3 Retard de croissance de l'enfant

Un retard de croissance statural est défini par une taille <-2 DS ou une différence >1,5 DS entre la taille de l'enfant et sa taille cible ou une vitesse de croissance anormale pour l'âge (changement de couloir). L'analyse des antécédents, un interrogatoire précis et l'examen clinique vont guider les explorations. Devant un retard statural prédominant, les principales causes à évoquer sont les causes endocriniennes (déficit en GH, hypothyroïdie, hypercorticisme, retard pubertaire) ou les causes squelettiques (syndrome de Turner, maladies osseuses constitutionnelles ...). Devant un retard pondéral précédant le retard statural, les principales causes à évoquer sont les pathologies digestives (maladie coeliaque, mucoviscidose, maladies inflammatoires chroniques intestinales, APLV, giardiasis...), toutes les pathologies chroniques (insuffisance d'organe), certaines maladies métaboliques héréditaires dont plusieurs types de glycogénoses et les carences d'apports alimentaires. Une petite taille idiopathique/constitutionnelle est un diagnostic d'élimination, évoqué en présence d'un enfant de petite taille, sans retard de maturation osseuse, grandissant de façon régulière, avec souvent des antécédents familiaux de petite taille.

6 Complications possibles

6.1 Métaboliques

Les complications métaboliques qui peuvent survenir chez des malades atteints de GSD I sont essentiellement :

- Hypoglycémie de jeûne court qui nécessite une prise en charge diététique et, si l'hypoglycémie est sévère, un resucrage en urgence (pour rappel, glucagon inefficace).
- Acidose lactique, concomitante d'une hypoglycémie. Une acidose lactique majeure et menaçante peut nécessiter, outre la rééquilibration de la glycémie, un apport souvent important de bicarbonates pour tamponner au plus vite l'acidose.
- Hyperuricémie : elle expose les malades à une arthropathie goutteuse, à des crises de goutte et constitue un facteur favorisant la survenue de lithiases rénales. Elle peut nécessiter un traitement par allopurinol symptomatique si le traitement diététique ne suffit pas pour normaliser la concentration plasmatique d'acide urique ou en cas d'hyperuricémie.
- Hypertriglycéridémie : fréquente et souvent importante. Son importance dépend de la qualité de l'équilibre glycémique. Les complications en sont rares, il s'agit essentiellement d'accès de pancréatite aiguë. Un traitement hypolipémiant peut être nécessaire chez certains malades.
- Hypercholestérolémie : elle est en général assez modérée et ne se complique pas en elle-même. Elle est contrôlée au mieux par un équilibre glycémique optimal mais peut nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique.
- Hypocitraturie : mise en évidence ces dernières années, elle expose au risque de lithiase urinaire. Il est conseillé de la rechercher systématiquement une fois par an. Elle est compensée par une supplémentation en citrate de potassium par voie orale.

6.2 Hépatiques

6.2.1 Place de l'échographie et de l'IRM abdominales

L'échographie abdominale est le premier examen d'imagerie réalisé lors de l'étape diagnostique. Pendant le suivi de l'enfant, elle est pratiquée annuellement en l'absence d'évènement particulier. Elle doit évaluer, non pas tant la taille du foie, que l'échostructure du parenchyme hépatique (stéatose constante et non fibrosante), la présence éventuelle d'adénomes (rares avant la deuxième décennie de la vie) et la recherche d'une lithiase biliaire. Il est nécessaire de bien examiner, systématiquement, les reins à la recherche d'une néphrocalcinose, de lithiases urinaires et de kystes rénaux.

Si des lésions intra-hépatiques apparaissent, la fréquence de l'imagerie hépatique doit être augmentée, tous les six mois voire tous les trois mois dans certaines circonstances.

L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste est un examen qui a pris de plus en plus d'importance dans la surveillance des GSD I. Dans l'immense majorité des cas, elle n'est pas nécessaire (et elle est d'ailleurs difficilement réalisable) avant l'âge de 10 ans. A partir de l'âge de 10 ans, on recommande qu'elle soit réalisée de façon annuelle, en situation stable. Elle apprécie au mieux le développement de petits adénomes que l'échographie peut ne pas détecter. Elle recherche également d'éventuelles autres lésions hépatiques (hyperplasie nodulaire focale). L'IRM permet d'évaluer aussi le nombre d'adénomes, leur croissance ou leur stabilité d'un examen à l'autre ainsi que leur aspect après injection de produit de contraste.

En l'absence de signe évocateur d'une possible transformation maligne, et devant des adénomes dont la taille et le nombre restent stables, la fréquence annuelle est maintenue. En revanche, si un adénome grossit de façon rapide, que son aspect se modifie après injection de produit de contraste (aspect dit de « wash out »), une imagerie hépatique doit être effectuée plus souvent, tous les six voire tous les trois mois.

Elle doit également bien évaluer l'état des reins et tout particulièrement rechercher des microkystes que l'échographie peut ne pas détecter.

6.2.2 Adénomes

Selon les données de la littérature, les adénomes concernent plus de 70% des patients de plus de 25 ans. Ils apparaissent généralement dans la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie. La survenue la plus précoce a été rapportée vers l'âge de 3ans 1/2. Il s'agit dans 2/3 des cas d'adénomes hépatiques multiples. Les adénomes présents chez les patients GSD I sont généralement plus nombreux et répartis de façon bilobaire, par rapport aux adénomes présents dans la population générale.

L'influence de l'équilibre métabolique sur la survenue d'adénomes n'a pas été clairement établie mais l'hypertriglycéridémie, si elle est supérieure à 5 g/L soit 5.7 mmol/L, semble corrélée à l'apparition d'adénomes. Certaines études mentionnent qu'un bon contrôle métabolique limite le risque de survenue d'adénomes ou rapportent des cas de régression d'adénomes suite à l'amélioration de l'équilibre métabolique. Mais d'autres décrivent des adénomes chez des patients avec un bon équilibre métabolique.

Les mécanismes exacts de la genèse des adénomes ne sont pas encore clairement compris. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont discutées : stimulation hormonale par le biais d'un rapport insuline/glucagon élevé, déséquilibre du métabolisme des acides gras libres, source de stress oxydatif, activation de proto-oncogènes (dysfonction de l'autophagie et de la mitochondrie...).

La surveillance clinique se réduit à la palpation abdominale qui ne peut apprécier une augmentation de volume d'un adénome que s'il est très superficiel, ce qui est très rare. En revanche, un adénome qui devient sensible avec des douleurs intenses, difficiles à soulager, nécessitant des antalgiques de palier 3 doit alerter et conduire rapidement à des examens complémentaires en centre spécialisé en raison du risque de saignement.

6.2.3 Carcinomes Hépatocellulaires

Le plus souvent, ce diagnostic est évoqué et suspecté lors de la surveillance d'adénomes hépatiques chez un patient connu. L'hépatocarcinome (CHC) peut représenter exceptionnellement un mode de révélation de la GSD I chez l'adulte.

Les mécanismes physiopathologiques de la transformation maligne ne sont pas encore élucidés. La fréquence de survenue des CHC chez les patients GSD I porteurs d'adénomes reste difficile à préciser et se situerait aux alentours de 10 à 16%. Il n'y a pas de marqueur spécifique biologique de transformation d'un adénome en CHC. Il est rapporté des observations de transformation carcinomateuse sans élévation de la concentration sérique de l'alpha-foeto-protéine (AFP) de même que des élévations de l'AFP sérique sans qu'il y ait de transformation de l'adénome en CHC. L'IRM hépatique et l'échographie de contraste ne permettent pas toujours, à l'heure actuelle, d'apporter des éléments discriminants pertinents pour le diagnostic de CHC.

L'augmentation de taille d'un adénome (doublement de la taille en 3 à 6 mois), la modification de son aspect en IRM (aspect de « wash out ») ou, parfois, l'augmentation de la concentration sérique de l'AFP, constituent une indication de biopsie hépatique écho-guidée du foie tumoral et non-tumoral pour analyse histologique et moléculaire.

Le pronostic évolutif des hépatocarcinomes dépend de leur taille et de leur nombre. Selon les critères de Milan (référence établie pour l'adulte), les tumeurs isolées de taille > 5 cm ou 2-3 tumeurs de taille > 3 cm ont un mauvais pronostic. Ces critères ne sont pas applicables chez l'enfant pour poser l'indication de greffe hépatique.

6.3 Rénales

Les atteintes rénales sont fréquentes, touchant entre 40 à 70% des patients : augmentation de la taille des reins, hyperuricémie, lithiases rénales, signes de tubulopathie proximale, hyperfiltration, microalbuminurie puis protéinurie. Surviennent ensuite une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec aggravation de la protéinurie liée à une glomérulosclérose segmentaire et focale, et enfin une insuffisance rénale chronique puis terminale.

L'évolution naturelle de l'atteinte rénale se déroule en deux phases (normes en Annexe 9) :

- Stade précoce marqué par une hyperfiltration, c'est-à-dire une augmentation du DFG, pouvant se constituer dès l'enfance, puis apparition d'une microalbuminurie.
- Stade plus tardif avec baisse du DFG, protéinurie et plus rarement une hypertension artérielle.

L'augmentation de la taille des reins, facilement détectée à l'échographie, est secondaire à l'accumulation de glycogène. L'apparition de lithiases rénales est multifactorielle : hyperuricémie, hypocitraturie et hypercalciurie (justifiant un traitement par citrate de potassium si présentes). Cela conduit à une néphropathie tubulo-interstitielle chronique puis secondairement à une fibrose interstitielle. On peut exceptionnellement observer une tubulopathie proximale complète appelée syndrome de Toni Debré Fanconi. Elle se caractérise par une acidose rénale par perte urinaire de bicarbonates, une aminoacidurie généralisée, un diabète phosphaté et une protéinurie tubulaire type bêta-2-microglobulinurie. Des kystes apparaissent tardivement chez environ 20% des patients, autant chez l'homme que la femme, et sont associés dans presque 50% des cas à une insuffisance rénale. L'atteinte glomérulaire est la plus importante sur le plan pronostique. Elle est liée à la qualité de l'équilibre métabolique antérieur et sur le long terme.

6.1 Immuno-hématologiques

La neutropénie ne peut pas être considérée comme une complication possible de la GSD Ib. Elle fait partie du tableau clinique de cette maladie.

Elle est responsable de plusieurs complications possiblement létales des GSD Ib :

- Infections bactériennes sévères. La GSD Ib n'expose pas au risque d'infection virale, ni mycotique. Les infections sévères sont bactériennes ; les germes en cause sont des staphylocoques dorés, des streptocoques, des bacilles Gram négatif comme *Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa*. Ces infections sont localisées fréquemment à la peau, aux tissus sous-cutanés, au tractus urinaire, à la sphère ORL, au poumon ou au système nerveux central avec une fréquence inhabituelle d'abcès cérébraux.
- Infections bucco dentaires : l'atteinte bucco dentaire est détaillée dans le paragraphe 6.6.
- Inflammation chronique du tube digestif : ce tableau est décrit dans le chapitre suivant et est très fortement lié à la neutropénie et au déficit de fonction des PNN.
- Risque leucémique : le risque spontané de leucémie est faible dans la GSD Ib mais présent. Il peut être aggravé par le traitement par G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Même si cette augmentation de risque reste modérée ici par rapport à d'autres neutropénies congénitales, il est conseillé d'utiliser le G-CSF à la dose la plus faible possible pour maintenir une qualité de vie correcte sans viser un chiffre de PNN précis. Un bilan médullaire visant à rechercher les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques associées aux hémopathies malignes doit être envisagé selon l'état clinique, la dose cumulée de G-CSF et l'hémoграмme.

6.2 Gastro-intestinales

Les complications gastro-intestinales de type Crohn-like sont l'apanage des GSD Ib. Elles doivent être dépistées à chaque consultation, par l'interrogatoire, par l'examen clinique notamment abdominal, sur l'analyse de la courbe de croissance (inflexion pondérale)

inexpliqué) ainsi que sur le dosage des paramètres inflammatoires sanguins (VS, CRP, NFS), de l'albuminémie et de la calprotectine fécale, qui font partie du bilan annuel de la GSD Ib, à partir de l'âge de 5 ans. Une coproculture avec recherche de *Clostridium difficile* sera indiquée pour éliminer une colite infectieuse. En cas d'arguments cliniques ou biologiques faisant suspecter une atteinte intestinale, une échographie abdominale permettra d'apprécier l'épaisseur des parois intestinales. Une IRM abdominale et périnéale avec injection de produit de contraste (entéro-IRM) et opacification du tube digestif permettra de poser le diagnostic, d'évaluer l'extension de l'atteinte intestinale, l'activité de la maladie mais aussi d'explorer spécifiquement les lésions périnéales et péri-anales. La coloscopie reste l'examen de référence pour objectiver les lésions intestinales et disposer d'un examen de référence des lésions avant mise sous traitement. Ces examens complémentaires feront ensuite partie du suivi systématique de ces patients pour surveiller l'évolution de l'atteinte digestive.

Lorsqu'elle est sévère ou non contrôlée, l'atteinte intestinale peut se compliquer de sepsis à point de départ digestif, d'abcès récidivants ou difficiles à traiter, voire de fistules ou de sténoses digestives.

La présence d'une diarrhée peut diminuer l'absorption du glucose et de la Maïzena®, qui vont parfois être moins bien tolérés par ces patients, avec un risque de dégrader leur équilibre métabolique par la majoration du risque d'hypoglycémies et la réduction du temps de tolérance au jeûne.

6.3 Bucco-dentaires

Les enfants et adultes qui présentent une GSD I ont en moyenne moins de caries dentaires que la population générale, probablement grâce aux mesures diététiques, où les apports en sucres cariogènes sont réduits.

Dans le cas spécifique des GSD Ib :

- La neutropénie augmente le risque infectieux bucco-dentaire local mais également celui de dissémination de l'infection.
- Les ulcérations neutropéniques, aussi appelées « aphtes », sont des zones d'infection localisée de la muqueuse buccale (souvent au niveau de la face interne des joues, des lèvres, du plancher buccal) qui peuvent apparaître spontanément ou après un traumatisme de faible intensité de la muqueuse. Leur fréquence est liée à la sévérité de la neutropénie, ainsi qu'au retentissement de cette neutropénie (infections récurrentes). Ces ulcérations sont douloureuses et leur résolution est spontanée après une à deux semaines. Elles peuvent compliquer l'alimentation et le brossage dentaire.
- La neutropénie est aussi responsable de maladies parodontales précoces et sévères. Chez l'enfant, ce sont principalement des gingivites, associées parfois à un accroissement gingival, qui se manifestent par un saignement et un œdème gingival. Chez l'adulte, ce sont des parodontites au cours desquelles, en sus de l'inflammation gingivale, on observe une perte osseuse alvéolaire. Les parodontites peuvent aboutir à des pertes dentaires prématurées. Comme pour les ulcérations, la sévérité de la maladie parodontale est le plus souvent fonction de la sévérité de la neutropénie et de son retentissement général.

6.7 Endocrinologiques et nutritionnelles

6.7.1 Complications endocrinologiques

Certaines atteintes endocriniennes ont été rapportées parmi les patients avec GSD I, avec parfois des spécificités selon les formes Ia ou Ib. Il s'agit des atteintes suivantes : retard de croissance, retard pubertaire, hypothyroïdie infraclinique, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), perturbations du métabolisme du cortisol et diabète sucré.

Les retards de croissance et pubertaires parfois constatés s'inscrivent dans le cadre de la sévérité de la maladie et de l'équilibre métabolique. Le plus souvent, le retard de croissance n'est donc pas lié à une insuffisance primitivement somatotrope d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Toutefois, il a été rapporté quelques cas de déficit partiel et acquis en hormone de croissance, d'origine autoimmune, chez des patients atteints de GSD Ib. Des anticorps anti-hypophysaire (se fixant sur les cellules somatotropes) ont été mis en évidence chez ces patients.

Quelques cas d'hypothyroïdie d'origine autoimmune le plus souvent ont été décrits chez des patients GSD Ib.

Le SOPK a été rapporté chez un petit effectif de patientes GSD Ia (n=13) mais de manière constante après l'âge de 5 ans. Dans l'enfance et à l'âge adulte, ce constat a été fait sur le plan morphologique (échographie ovarienne) mais pas sur le plan fonctionnel puisqu'il n'y a pas d'hyperandrogénie clinique ni biologique (androgènes ovariens normaux). L'irrégularité menstruelle n'apparaissait d'ailleurs pas significative. Sur le plan physiopathologique, il a été montré un hyperinsulinisme modéré chez les patientes, mais seulement à l'âge adulte. Sur ces seules données, un lien de causalité entre l'hyperinsulinisme et l'aspect morphologique de SOPK ne peut être affirmé. Cet hyperinsulinisme modéré a été rattaché à la nutrition entérale continue ou fractionnée, mais il pourrait aussi être lié à une « surimprégnation » de certains tissus en cortisol chez les patients GSD Ia. En effet, du fait du déficit en G6Pase chez les patients GSD Ia, l'excès de G6P dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes est associé à une élévation de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 conduisant à favoriser la production de cortisol (biologiquement actif) à partir de la cortisone (inactive). Cette « surimprégnation » favoriserait l'insulinorésistance. A l'inverse, le déficit de G6P au sein du réticulum endoplasmique chez les patients GSD Ib (du fait d'un déficit en G6PT), s'associe à une baisse d'activité de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et donc à une moindre imprégnation en cortisol. Ce mécanisme pourrait participer aux désordres autoimmuns et aux phénomènes inflammatoires observés chez ces patients.

Enfin, la survenue d'un diabète sucré peut paraître paradoxale chez les patients GSD I mais quelques cas ont été rapportés, soit secondairement à une insulinopénie installée dans les suites de pancréatites à répétition, soit par mécanisme d'insulinorésistance chez un patient obèse. Les situations d'hyperglycémie postprandiale sont moins rares et sont en lien avec le contexte d'insulinorésistance favorisé par le morphotype (surpoids, obésité) et la physiopathologie de la maladie elle-même (stéatose hépatique, trouble du métabolisme du cortisol, dysfonction mitochondriale).

6.7.2 Complications nutritionnelles

Du fait des particularités du régime alimentaire des GSD I, les patients sont à risque de développer certaines carences nutritionnelles. Les sucres tels que le saccharose, le fructose, le lactose et le galactose sont à limiter ce qui conduit à écarter ou réduire la consommation de fruits et de produits laitiers. La carence en fer est également quasi constante du fait entre autre d'un défaut d'absorption (possiblement liée à une surexpression de l'hepcidine et/ou dans le cadre de l'atteinte du tube digestif dans les GSD Ib) ou encore du fait de saignements chroniques au sein d'un adénome hépatique. Une carence en oligoéléments et minéraux est également décrite dans les deux types de GSD I, mais plus particulièrement chez les patients GSD Ib. Enfin, la limitation de la ration lipidique à environ 20% de l'apport énergétique total s'accompagne aussi d'un risque de carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles.

La prise régulière d'oligoéléments, de minéraux, de vitamines et le suivi des conseils diététiques sont indispensables. Ils doivent être ajustés à la recherche de carences lors du

bilan nutritionnel annuel du patient. En particulier, il faut être attentif au bilan vitamino-calcique du fait du risque majoré d'ostéoporose chez ces patients.

Le risque d'excès d'apport calorique est fréquent. Lorsque l'apport en excès concerne la fécula de maïs, cela peut interférer avec l'appétit et la prise des autres macronutriments. L'augmentation du métabolisme de base des patients pourraient les protéger en partie de l'excès de poids mais le risque de surpoids voire d'obésité a été néanmoins identifié chez les patients GSD I.

6.8 Osseuses

Peu d'articles se sont intéressés à l'atteinte osseuse des GSD I. Les plus anciens, qui remontent à 1995, faisaient état d'une diminution de la minéralisation osseuse chez 11 enfants atteints d'une GSD I au stade pré-pubertaire. En 2014, une étude plus complète, utilisant l'ostéodensitométrie chez 38 malades atteints de GSD I a mis en évidence une ostéopénie généralisée, mise sur le compte pour les types Ia, d'une mauvaise observance et des facteurs nutritionnels et, pour les types Ib, associée à l'âge de la première administration de G-CSF.

Il existe des facteurs de risque spécifiques d'atteinte osseuse au cours des GSD I : hyperlactacidémie et acidose, excès de corticoïdes endogènes, altération de l'axe GH-IGF.1, diminution des apports calciques, déficit en vitamine D, traitement par G-CSF, hypogonadisme hypogonadotrope (retard pubertaire fréquent chez ces malades). Dans un certain nombre de cas, on observe un profil particulier chez des malades atteints de GSD I caractérisé par une ostéopénie voire une ostéoporose, des concentrations plasmatiques basses de 25OH vitamine D et de parathormone et une hypercalciurie. L'étude des marqueurs de résorption osseuse (Cross Laps) et de synthèse osseuse (ostéocalcine) évoque un profil d'os adynamique chez ces malades. Ce profil avec PTH basse est retrouvé dans un nombre relativement important de cas, à type d'hypoparathyroïdie, d'origine encore incertaine.

L'ostéopénie voire l'ostéoporose peuvent se manifester par des douleurs osseuses et, plus rarement, par des fractures spontanées. Elles nécessitent une surveillance régulière par ostéodensitométrie et mesure des différents paramètres biologiques sus-cités.

La prise en charge préventive repose sur un bon équilibre métabolique, des apports réguliers en vitamine D, des apports calciques suffisants, une activité physique régulière, l'absence de consommation de tabac et de sodas acides. Les traitements par parathormone recombinante ont pu être utilisés dans des cas ponctuels, avec des résultats intéressants.

6.9 Cardiovasculaires

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutable de la GSD I mais elle reste heureusement exceptionnelle. Elle a été rapportée dans moins d'une vingtaine de cas. Elle concerne essentiellement les patients adultes mais quelques très rares cas ont été diagnostiqués dans l'enfance ou l'adolescence. La physiopathologie reste encore à éclaircir mais impliquerait la sérotonine, vasoconstricteur artériel pulmonaire, probablement lorsqu'elle est associée à un autre facteur de risque d'HTAP. L'HTAP aggrave péjore le pronostic des patients et a été responsable de plusieurs décès. Il convient d'en faire le diagnostic par un échodoppler cardiaque transthoracique, à réévaluer une fois tous les 3 ans ou de manière rapprochée en cas d'anomalie ou de symptômes cliniques.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque directement liée au déficit enzymatique. L'hypertension artérielle est la complication cardiovasculaire la plus fréquente, lorsqu'il existe une insuffisance rénale. Il convient de vérifier que la pression artérielle reste dans les objectifs (< 135/85 mmHg chez l'adulte ou > 2 DS en fonction des abaques publiés chez l'enfant) chez l'ensemble des

patients, a fortiori en cas d'atteinte rénale, et la prise en charge thérapeutique répond alors aux recommandations usuelles de la Société Française d'Hypertension Artérielle.

6.10 Neurologiques

Elles sont rares : séquelles d'hypoglycémie sévère et prolongée, convulsions répétées voire état de mal épileptique.

7 Prise en charge thérapeutique

7.1 Objectifs

- Instaurer une prise en charge diététique spécialisée pour prévenir les hypoglycémies et assurer un équilibre métabolique optimal permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.
- S'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique pour permettre au patient et sa famille d'être progressivement autonome sur sa maladie, le traitement de long cours et la conduite à tenir en situation d'urgence.
- Dépister les différentes complications possibles et les prendre en charge.
- Accompagner les grossesses chez les patientes porteuses de la maladie.
- Prendre en charge les éventuelles complications.
- Envisager des prises en charge complémentaires non spécifiques si besoin (suivi psychologique, assistante sociale, etc. Permettre une bonne insertion scolaire, universitaire et professionnelle
-

7.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un Centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques d'une part, et avec le médecin ou pédiatre traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique et de l'apparition d'éventuelles complications.

Les spécialistes le plus souvent impliqués seront : pédiatres, médecins métaboliciens, diététicien(ne)s spécialisé(e)s en maladies héréditaires du métabolisme, hépatologues.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique pourra également être sollicité :

- Radiologue
- Endocrinologue
- Néphrologue
- Hématologue
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Anesthésiste
- Psychologue ou Psychiatre
- Assistant(e) social(e)
- APA (Assistant en promotion de l'activité physique)

7.3 Prise en charge métabolique : régime diététique

7.3.1 Principe du traitement diététique

La prise en charge diététique est prépondérante et indispensable pour le traitement de ces patients. L'objectif est d'éviter les hypoglycémies et d'obtenir un équilibre métabolique optimum, pour assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Pour cela, les glycémies doivent toujours rester supérieures à 0,6 g/L (3,3 mmol/L) et pour maintenir un équilibre métabolique optimal :

- La glycémie doit être comprise entre 0,75 g/L (4,1 mmol/L) et 1,2 g/L (6,6 mmol/L)
- La lactatémie doit rester inférieure à 2,8 mmol/L

La prescription du régime est à adapter en fonction de l'âge, du poids, du temps de jeûne toléré, des signes cliniques et du bilan biologique (cycle glycémie-lactate pré et postprandial, cholestérolémie, triglycéridémie, uricémie).

Tableau 2 : Objectifs biologiques du traitement diététique

Paramètres biologiques sanguins	Objectifs dans la GSD 1
Glycémie	0,75 g/l (4,1 mmol/l) à 1,2 g/L (6,6 mmol/l)
Lactatémie	< 2,8 mmol/l
Triglycéridémie	< 5 g/l ou 5,7 mmol/l
Cholestérolémie totale	< 2,7 g/l ou 7 mmol/l
Uricémie	Limite de la normale (en fonction de l'âge et du laboratoire)

Equilibres spécifiques entre les nutriments de la naissance à l'âge adulte

L'équilibre entre les nutriments tient compte des besoins nutritionnels pour l'âge et du niveau d'activité physique. Il est personnalisé et respecte les principes spécifiques à la prise en charge diététique.

Tableau 3 : équilibre entre les nutriments

Agés	0 - 3 ans	3 – 10 ans	10 – 18 ans et âge adulte
Energie	100 % à 120 % recommandations VNR	100 % recommandations VNR	100 % recommandations VNR
Protéines en % Quantités journalières de protéines en g/kg de poids	8-10 % de l'AET 1.5g/1.3g -1g/0.9g par kg de poids	10- 12% de l'AET 0.9g par kg de poids	10-14% de l'AET 0.83 à 0.9g par kg de poids
Lipides	28-30% de l'AET	28 % de l'AET	25-28 % de l'AET

Glucides totaux % dont amidon cru	55-60% de l'AET Possible >60%	58-65 % de l'AET Voire 70 %	58-65 % voire 70 % de l'AET
Micronutriments RNP 2021	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D

VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence, RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population, AET : Apport Energétique Total. L'apport énergétique est conforme aux nouvelles recommandations publiées par l'European Food Safety Authority (EFSA) en 2020.

La ration est normocalorique voire légèrement hypercalorique (110 % ou 120%) pour optimiser la croissance staturale. L'équilibre entre les nutriments est très spécifique :

- Ration toujours hyperglucidique : 58 à 65% (voire 70%) de l'AET, l'alimentation est équilibrée avec les glucides des aliments et les glucides de l'amidon cru pour allonger le temps
- Ration normoprotidique, conforme aux RNP. Il est indispensable pour la croissance de déterminer la quantité journalière de protéines en fonction du poids de référence de l'enfant et de son âge. L'apport énergétique de la ration protidique peut être plus bas que les pourcentages notés dans le tableau
- Ration en lipides, à tendance hypolipidique (25%/28% de l'AET), il est important d'optimiser les apports en acides gras essentiels (AGE) et en DHA (surtout pendant la petite enfance) :
 - Ajout de matières grasses végétales dès la diversification
 - La formule de la NEDC permet de couvrir en partie les besoins en Acides Gras Essentiels et surtout en Acides Gras Poly Insaturés à Chaîne Longue (AGPI-CL)

Le remplacement d'une partie des lipides par des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) est une alternative possible, certaines équipes en prescrivent. L'objectif est d'obtenir une diminution de la concentration plasmatique en triglycérides, lactate et acide urique. Les quantités de TCM sont à adapter à l'âge du patient et se situent entre 10 g et 20 g par jour. Cependant, peu d'études sont publiées et la prise régulière de ce type de matières grasses est contraignante et peu savoureuse. Pour ajouter des TCM dans le schéma alimentaire il est possible de choisir une formule pour NEDC contenant des TCM.

Assurer la couverture des besoins en micronutriments :

Il existe un risque de carences en minéraux (calcium, fer, magnésium...), vitamines (C, B1, B2, D...) et oligo-éléments (Se, Zn...) du fait de la restriction en aliments riches en lactose et fructose et de l'apport important en glucides complexes. Une supplémentation est fréquemment prescrite (par exemple, Hydrosol polyvitaminé®, Fruitivits® poudre, Phlexy vit ® poudre, Seravit pediatric ® poudre...)

Fractionnement de l'alimentation pour éviter l'hypoglycémie

Dès le diagnostic, le régime doit proposer des repas et/ou biberons fréquents, toutes les 2 à 3 heures en fonction de la tolérance au jeûne, répartis dans la journée et, le plus souvent pendant l'enfance, une NEDC la nuit. Ce fractionnement des prises alimentaires est établi à des horaires définis en fonction de la tolérance de jeûne, pendant le nyctémère. Il tient compte également du rythme de vie de la famille. La tolérance au jeûne s'allonge avec l'âge de l'enfant.

7.3.2 Adaptation du choix des aliments

7.3.2.1 Quel que soit l'âge du patient

Chaque repas doit comporter des aliments riches en glucides complexes pour augmenter le temps entre deux prises alimentaires. Pour les nourrissons et les jeunes enfants, une formule infantile sans lactose ou les repas, sont enrichis en polymères du glucose (maltodextrine) et, dès la diversification de l'alimentation, chaque repas comprend des amidons cuits (féculents, pain, céréales...). Enfin, vers l'âge d'un an, l'introduction de l'amidon cru, permet d'allonger significativement le temps de jeûne, jusqu'à 3 à 4 heures entre chaque repas. Remarque : un peu avant l'âge d'1 an, il est possible d'introduire en petite quantité ces amidons crus dans le but de stimuler la sécrétion d'amylase. Pour certains patients, cela permet de gagner un temps de jeûne supplémentaire.

Choix des autres aliments glucidiques : alimentation pauvre en lactose/galactose et en saccharose/fructose. Les données physiopathologiques biochimiques montrent une élévation potentielle du lactate par le galactose et une accumulation de glycogène par le fructose. Il n'existe pas de consensus au niveau international pour des recommandations de restrictions quantitatives en galactose-fructose. Une étude rétrospective montre que l'éviction totale n'entraîne aucune amélioration clinique significative. De plus, une restriction trop sévère des aliments riches en lactose-galactose et saccharose-fructose, peut induire des carences délétères (calcium, vitamine C, fibres...) et provoquer une marginalisation sociale (alimentation frustante et monotone...). Il convient d'observer un contrôle « raisonnable » en limitant la consommation des produits laitiers riches en lactose (lait animaux et laitages dérivés) et des aliments riches en fructose (produits sucrés et fruits).

La tolérance admise pour ces aliments augmente avec l'âge:

- Quantité de lactose possible : 0 à 5 g / jour dans l'enfance (lait infantile sans lactose, fromages fermentés, laitages pauvres en lactose, puis jusqu'à 10 g/jour chez l'adulte (= 2 yaourts ou 200 ml lait) ...
- Quantité de fructose possible : 50 à 100 g de fruits sans ajout de saccharose dans l'enfance, puis 1 à 2 fruits frais/ jour chez l'adulte. Pas de limitation sévère du choix des légumes (voir Tableau 6)
- Suppression du saccharose : tous les aliments sucrés, sucreries et autres aliments contenant beaucoup de sucre sont à éviter.

7.3.2.2 Pour les nourrissons

En cas de diagnostic précoce, l'allaitement maternel à la demande est possible, bien mené, avec des tétées fréquentes (8 à 12 par 24 heures) et systématiquement supplémentées en maltodextrine juste avant la tétée, avec une surveillance des glycémies, pendant les premières semaines de vie. Le lactose est majoritaire dans la fraction glucidique du lait de mère, mais ce lait est également très riche en anticorps spécifiques, minéraux, oligoéléments, vitamines, acides gras essentiels et nombreux autres éléments caractéristiques, très importants pour le nouveau-né. C'est pourquoi, la balance bénéfique risque penche en faveur du lait maternel « adapté ».

Tous les laits infantiles classiques contiennent du lactose, il est donc indispensable de prescrire un lait infantile SANS lactose dès que possible, (en relais /complément de l'allaitement, NEDC) avec poursuite de la supplémentation en maltodextrine (polysaccharides, plus lents à digérer), nécessaire pour allonger le temps de jeûn.

7.3.2.3 Diversification de l'alimentation

Elle peut débuter, comme tous les nourrissons vers l'âge de 4 à 6 mois. L'ajout de céréales infantiles sans gluten et sans sucres ajoutés, puis avec gluten (après 6 mois) présente l'intérêt de diversifier les sources de glucides complexes (l'amidon de riz ou de maïs va remplacer en partie la maltodextrine). Les purées de légumes seront introduites (soit moitié pommes de terre et moitié légumes, soit un tiers de pommes de terre, un tiers de pâtes et un tiers de légumes) et proposées à la cuillère. L'intérêt est de diversifier les glucides, d'apporter de l'amidon, des fibres et la découverte des saveurs et textures des légumes.

A l'âge de 6 mois, on introduit la viande et équivalents au cours d'un repas (10 à 15 g dans une purée), puis la quantité de viande évolue avec l'âge selon les recommandations. Il faut ajouter des matières grasses végétales (1 à 2 cuillères à café d'huile de colza, tournesol, isio4). A partir de 8/10 mois, on introduit des laitages nature sans sucre et des purées de fruit sans sucre ajouté en quantité contrôlée : un petit suisse nature de 60 g ou ½ pot de yaourt nature ou une cuillère à soupe de fromage blanc lisse, quelques cuillères à café de purées et de fruits sans sucre.

La diversification sera poursuivie tout au long de la 1^{ère} année (choix, textures...) comme pour tous les jeunes enfants avec une adaptation spécifique : présence d'aliments riches en glucides complexes à chaque repas.

Place possible des laitages à base de jus végétaux. La consommation des jus végétaux et dérivés est possible, seulement à partir de l'âge de 3 ans (boissons et desserts non sucrés), et jamais en remplacement des aliments infantiles adaptés.

La prescription de la Maïzena® crue débutera dès la fin de la première année de vie.

7.3.3 Nutrition pendant le jeûne nocturne

7.3.3.1 NEDC

La NEDC est fréquemment prescrite pour obtenir le meilleur équilibre métabolique possible et une croissance staturo pondérale satisfaisante. Elle est débutée pendant la petite enfance et peut-être poursuivie jusqu'à la fin de la croissance. A la période où le jeûne nocturne est court (moins de 2 à 4 h), l'apport de glucose en continu via la NEDC, permet de maintenir la glycémie stable (≥ 0.75 g/L ou 4.1 mmol/L), et d'éviter les réveils nocturnes de l'enfant et de sa famille.

La NEDC peut être de nouveau prescrite à l'âge adulte dans des situations particulières : grossesse, hospitalisation longue, état clinique et métabolique dégradé.

Tableau 4 : Apport glucidique recommandé pour une NEDC nocturne = débit glucidique

Age	Quantités de glucose/Kg/minute
Nouveau-Nés et Nourrissons	9 à 8 mg/kg/minute
Enfants de 1 à 6 ans	8 à 5 mg /kg/minute
Enfants de 7 à 12 ans	6 à 4 mg /kg/minute
Adolescents	6 à 4 mg /kg/minute
Adultes	4 à 2 mg /kg/minute

Choix des formules pour la NEDC

Son apport énergétique représente 20 à 40% des RNP en fonction de l'âge :

*De 0 à 12 mois : lait infantile sans lactose + maltodextrine. L'ajout de micronutriments est possible (non sucré), vitamines...

*Puis à partir de l'âge de 12 mois : il est possible d'utiliser une poche de formule pour nutrition entérale prête à l'emploi, qui présente comme avantages :

- Mélange homogène : absence de grumeaux et bonne tolérance digestive
- Pratique : pas de risque d'erreur de reconstitution, gain de temps
- Hygiène : circuit clos qui limite le risque de contamination
- Composition : Apports garantis en micronutriments, AGE et présence de fibres avec une osmolarité adaptée

Choix fréquent : formule semi élémentaire, sans lactose, la plus riche en glucides pour 100 ml ±TCM.

D'autres formules, mélanges artisanaux, pour nutrition entérale peuvent être discutées :

- Lait sans lactose + maltodextrine + micronutriments
- Eau + maltodextrine + micronutriments
- Formule polymérique sans lactose avec fibres
- Modulen + maltodextridine dans le cadre d'une GSD Ib avec atteinte digestive de type pseudo Crohn

Balance bénéfiques/risques de la NEDC (versus collations)

Il existe un risque d'hypoglycémie sévère lors de l'utilisation d'une nutrition entérale nocturne à débit constant (NEDC), en cas d'arrêt brutal et non contrôlé. L'enfant risque une hypoglycémie réactionnelle rapide par hyperinsulinisme. Il est indispensable de mettre en place des mesures de sécurité pour éviter cet incident potentiellement grave : utiliser une pompe avec batterie, bien fixer la tubulure au raccord de sonde, avec alarme et vigilance de la famille. Un enregistrement de la glycémie en continu peut apporter une sécurité supplémentaire.

Lors de l'arrêt programmé de la pompe de nutrition, le risque d'hypoglycémie persiste et il est nécessaire de donner le petit déjeuner dans un délai maximum de 15 à 30 minutes après l'arrêt de la NEDC. Si le petit déjeuner et/ou l'amidon cru sont pris plus de 30 minutes après l'arrêt de la NEDC, il faut majorer le débit de la NEDC pendant les 30 dernières minutes.

7.3.3.2 Collations nocturnes

La NEDC peut être remplacée par une à deux collations nocturnes comportant de l'amidon cru, en fonction du temps de jeûne (4 à 6 heures), de l'âge (le plus souvent au cours de l'adolescence), de l'équilibre métabolique et de la croissance. Le choix du patient et de sa famille, intervient également dans cette décision. Chez les patients adultes, le temps de jeûne est à surveiller régulièrement et les heures des collations sont à adapter au rythme de la vie professionnelle, personnelle et familiale.

L'arrêt de la NEDC se fera au cours d'une hospitalisation avec cycle glycémique /lactate soit en réalisant une épreuve de jeûne avec mesure de la glycémie/lactate après une prise de 2 g à 2,5 g d'amidon de maïs cru / kg de poids, soit en diminuant progressivement le volume de NEDC, d'un tiers par nuit, sur 3 à 4 jours, et en incluant en parallèle une à deux collations nocturnes, incluant l'amidon de maïs cru.

7.3.4 Introduction de l'amidon cru de maïs

L'introduction d'amidon de maïs cru dans la ration intervient vers l'âge de 10 à 12 mois. Il n'a pas d'efficacité avant cet âge en raison de l'immaturité enzymatique digestive. Il permet d'augmenter le temps de jeûne grâce à sa structure physico-chimique car l'amidon cru est plus résistant à la digestion par les enzymes pancréatiques. L'absorption de ce glucide très complexe est tardive et décalée dans le temps, ce qui permet un apport de glucose à partir du tube digestif à distance du repas. Pour accentuer l'effet tardif de l'amidon cru, il est préférable de le consommer environ 20 à 30 minutes, voire 1 heure après la fin d'un repas ou d'une collation (sauf la nuit).

L'introduction doit être progressive et adaptée à chaque enfant pour ne pas entraîner de troubles digestifs : gaz, ballonnements, diarrhées (liés à l'immaturité enzymatique digestive). Le premier amidon de maïs cru proposé est la Maïzena®. Dès l'âge de 3 ans, une alternative est possible : le Glycosade®. Cet amidon est modifié (thermiquement) ce qui permet chez certains patients un meilleur contrôle métabolique, une augmentation du temps de jeûne, et une meilleure tolérance digestive à quantités égales par rapport à la Maïzena®.

L'introduction de ces amidons est toujours faite au cours d'un cycle glycémie/lactate avec un bilan métabolique complet, pour en évaluer l'efficacité et la tolérance (en règle générale en hospitalisation).

7.3.4.1 Quelles quantités et répartition ?

Les quantités sont adaptées à chaque enfant en fonction de son poids et de sa tolérance au jeûne. La répartition journalière des doses d'amidon cru, tolérées et nécessaires, est ainsi définie et prescrite, avec un rythme personnalisé pour chaque enfant (adapté à l'étude du cycle glycémique, à la croissance, école, sport...). L'objectif est d'obtenir une augmentation du temps de jeûne significative, sans troubles digestifs et sans modifier l'appétit de l'enfant.

- Jour : 0,5 g à 1 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise
- Nuit : 1,5 g à 2 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise (possibles besoins > 2 g /kg)

L'amidon de maïs est consommé cru, dilué dans un liquide froid ou à T°température ambiante (dans de l'eau de préférence) avec un volume au minimum du double du poids de l'amidon, et donné seul ou après une prise alimentaire.

7.3.5 Alimentation de l'adulte

A l'âge adulte, la tolérance au jeûne est plus longue ce qui permet, le plus souvent, l'arrêt de la NEDC. Cette dernière est remplacée par des collations de Maïzena® crue ou de Glycosade®.

Comme chez l'enfant, l'équilibre nutritionnel « standard » est fortement modifié, en raison de l'augmentation franche des apports en glucides complexes dans la ration alimentaire. Il est cependant possible d'augmenter les quantités de glucides simples apportées par les légumes, les fruits et laitages. Le choix des aliments est donc moins restrictif (lactose-fructose) si le bilan métabolique le permet :

- Lactose : jusqu'à 10 g par jour = deux laitages nature sans sucre/jour
- Fructose : jusqu'à deux portions de fruit par jour
- Sucre ou saccharose : toujours à éviter

Le schéma alimentaire est toujours fractionné en quatre repas diurnes avec une à deux collations d'amidon cru pendant la nuit, dès que le temps de jeûne est supérieur à 5 - 6 h voire plus. Il est souhaitable de proposer régulièrement, au cours d'une hospitalisation, un cycle glycémie/lactate pour adapter les quantités d'amidon cru et bien définir les heures des prises. Ce schéma alimentaire permet de maintenir une vie sociale la plus « normale » possible.

La transition, période de passage de la vie familiale bien organisée par les parents, à la vie d'adulte autonome (étudiant/travail) est souvent compliquée et gagne à être anticipée dès le début de la puberté. Ce passage délicat nécessite plus d'investissement pour le patient (entretien motivationnel, soutien psychologique...) et plus d'attention de la part de l'équipe soignante (Education thérapeutique du patient (ETP)...).

Les activités sportives sont encouragées, une collation est souvent indispensable pour permettre une activité sportive plus ou moins longue et intense. Sa composition est personnalisée, elle dépend du type de sport et de la consommation d'énergie (amidon cru, maltodextrine, pâtes cuites...)

On peut rencontrer diverses difficultés à l'âge adulte, principalement:

- Plusieurs repas sont remplacés par une prise d'amidon (souvent le petit déjeuner et le goûter), le déjeuner comporte un sandwich ou équivalent. Seul le dîner est plus copieux.
- Arrêt des prises d'amidon cru pour limiter l'apport énergétique et perdre du poids.
- L'alimentation comporte en majorité des féculents et de l'amidon cru : la ration énergétique est à 80 % glucidique et diverses carences peuvent apparaître : vitamines C, B, minéraux (calcium, magnésium, fer...), peu de fibres alimentaires.

Repas remplacés par des compléments alimentaires et arrêt de l'amidon cru (troubles du comportement alimentaire, et troubles digestifs importants).....

Le régime pendant la grossesse:

Pendant cette période privilégiée, les patientes, généralement attentives à leur alimentation, vont garder ou reprendre de bonnes habitudes alimentaires et suivre les consignes spécifiques au régime des GSD I pour assurer un développement optimal de leur bébé. Dès le début de la grossesse, l'objectif est de maintenir les glycémies > 0,75 g /L (4,1 mmol/L). Le glucose est le seul nutriment énergétique utilisé par le fœtus, l'hypoglycémie est donc nocive pour son développement. Pour éviter ce risque majeur, l'apport en glucose doit être optimal tout au long de la grossesse.

Dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, des phénomènes d'adaptation se mettent en place. La patiente va ressentir plus rapidement les hypoglycémies et son appétit augmente. Cela va permettre de fractionner l'alimentation en fonction du temps de jeûne, modifié par la grossesse, et de régulièrement adapter les doses d'amidon cru. Le nombre de repas et collations est plus important et leurs horaires sont définis et stables. Ils sont généralement suivis d'une prise d'amidon cru. Pour le jeûne nocturne, la reprise d'une NEDC peut être proposée si le temps de jeûne est court et que la patiente le souhaite (fatigue...). Du fait du fractionnement des repas et des quantités d'amidon cru plus importantes, la prise de poids tout au long de la grossesse est à surveiller. La prise de poids peut aller de 6 kg à 18 kg, variable en fonction de l'IMC de début de grossesse.

Tableau 5 : IMC avant grossesse et recommandations concernant la prise de poids (publié en 2009 par l'Institute of Medicine des Etats Unis d'Amérique, repris dans un avis du haut Conseil de la santé publique publié le 18 janvier 2022).

Statut pondéral	IMC (en kg/m ²)	Prise de poids optimale théorique
Maigreur	<18.5	12.5 à 18 kg
Normalité	18,5 à 24,9	11,5 à 16 kg
Surpoids	25 à 29,9	7 à 11,5 kg
Obésité	> 30	5 à 9 kg

Malgré une alimentation variée, le choix des aliments ne permet pas d'apporter tous les micronutriments, une supplémentation médicamenteuse est indispensable en minéraux (calcium, magnésium), oligo éléments (fer), vitamines (acide folique B₉, D, B₆, B₁, B₂).

Au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, les nausées voire les vomissements peuvent provoquer des hypoglycémies, un contrôle de la glycémie et des lactates est nécessaire lors de la survenue de nausées. Dès lors, le fractionnement de l'alimentation doit être plus important et la prescription d'un traitement médical (anti-émétique) est possible.

La surveillance de la glycémie par la patiente avec un lecteur de glycémie capillaire est indispensable. Ce relevé des glycémies doit être systématique et régulièrement analysé. Pour rendre l'autocontrôle plus simple, la pose d'un enregistreur de glycémie en continu peut être proposé. La patiente sera surveillée de façon régulière en consultation mensuelle. Pour mémoire, du fait des modifications métaboliques physiologiques de la grossesse, l'uricémie et la triglycéridémie sont de mauvais marqueurs de contrôle métabolique.

En cas de constipation, il faut enrichir l'alimentation en fibres (légumes, céréales complètes, fruits), encourager à boire: 1,5 litre d'eau par jour, eau riche en magnésium (Hépar®) et à pratiquer une activité physique équivalente à 30 minutes de marche par jour

Tableau 6 : Point-clés nutritionnels pendant la grossesse de patientes GSD I

Pour la mère	Pour l'enfant
Eviter l'hypoglycémie	Le glucose est le principal nutriment pour le développement fœtal
Apports nutritionnels spécifiques à la grossesse	L'hypoglycémie est nocive pour l'enfant
Eviter une prise de poids excessive	Il faut assurer un apport convenable en glucose pour le fœtus pendant toute la grossesse
Corriger les carences en micronutriments	
Eviter les troubles digestifs	

7.3.6 Suivi diététique spécialisé et surveillance

La prise en charge diététique, nécessite une structure de soins de type centre maladies rares avec un diététicien métabolicien spécialisé, pour le suivi de long cours et l'éducation nutritionnelle adaptée :

L'enfant : Surveiller l'évolution staturo-pondérale, ainsi que la courbe d'IMC.

L'adulte : Surveiller l'évolution du poids pour maintenir un IMC dans les normes.

Quel que soit l'âge, un bilan clinique, métabolique et diététique régulier est indispensable. La fréquence dépend de la dynamique de la croissance, de l'équilibre métabolique et autres évolutions de la maladie. Le bilan biologique métabolique comprend un cycle glycémique : glycémie/lactate, en pré et post-prandial, dosage de triglycéridémie, cholestérolémie, uricémie. La pose d'un enregistreur de glycémie en continu peut aider à la surveillance des tendances glycémiques tout au long du nyctémère ; l'analyse des courbes permet d'adapter avec plus de précision le rythme des repas et de valider les modifications du régime.

Pour adapter le régime il est indispensable que la surveillance comporte :

- **Un recueil de données :**

Pendant l'enfance :

- Description d'une journée alimentaire avec les horaires des repas de la journée de l'enfant (relevé d'ingesta)
- Mode de vie de l'enfant (mode de garde, rythme de la scolarité, temps de pause pour la restauration, activité physique...) et de la famille (vie professionnelle des parents, horaires de travail...)

L'évaluation des apports alimentaires (relevé fait par les parents au domicile avant la consultation et surveillance des repas pendant l'hospitalisation) permet le calcul des ingesta moyens.

A l'âge adulte :

- Cahier alimentaire (relevé d'ingesta)
 - Horaires de la vie professionnelle, fréquence de la restauration hors domicile (restauration rapide, ...)
 - Activité physique du patient : durée, horaire et niveau d'intensité
- **L'analyse du cycle glycémie/lactate et des ingesta** permet de réadapter le schéma alimentaire (horaires des repas, collations et de la NEDC, quantités de glucides des repas et d'amidon cru, apports en micronutriments). Le débit glucidique apporté par la NEDC sera ajusté au poids de l'enfant, après l'analyse du cycle glycémique et des courbes de l'enregistrement en continu.

Une évaluation des connaissances en lien avec l'alimentation et le régime est nécessaire avant d'envisager une ou des séances d'ETP.

Le choix des aliments pour patients GSD I est présenté sous forme de tableaux dans l'annexe 13.

7.3.7 Recherche de troubles de l'alimentation orale

La survenue de troubles de l'oralité est fréquente et précoce chez ces enfants car, dès la prise en charge, l'équipe soignante va mettre en place une alimentation fractionnée ainsi que, très souvent, une NEDC. Ces enfants vont donc être « suralimentés » et, dans un certain nombre de cas, développer des troubles de l'alimentation orale. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher l'apparition de ces troubles. Si on dispose des compétences d'orthophonistes spécialisés dans ce domaine, il est important de prévoir un temps d'examen

avec ce professionnel de la santé. Une fois les troubles installés, leur prise en charge est longue et difficile.

7.4 Prise en charge des complications métaboliques

7.4.1 Hypoglycémie

Malgré la prise en charge diététique, des hypoglycémies peuvent survenir dans certaines circonstances à risque. Il s'agit de toutes les circonstances où le patient serait privé d'apport glucidique, notamment en cas de vomissements, de refus alimentaire, de diarrhée, de situation de jeûne, ou de non-respect des horaires des repas. Si l'enfant a une nutrition entérale nocturne, celle-ci ne doit en aucun cas être brutalement interrompue et les alarmes de la pompe de nutrition ne doivent jamais être désactivées. Si la sonde nasogastrique ou de gastrostomie n'est plus en place, elle doit être reposée rapidement. Il faut vérifier et sécuriser les jonctions des tubulures.

Certains patients ont une nutrition entérale continue pour les situations d'urgence qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Sa composition doit être connue des parents et/ou des patients, qui doivent savoir la préparer.

Dans ces circonstances à risque d'hypoglycémie il est préconisé, si l'alimentation orale/entérale n'est pas possible, de débiter la perfusion d'un soluté glucosé avec apport ionique adapté sur voie veineuse périphérique (au débit proposé ci-dessous).

En cas d'hypoglycémie (glycémie <0.6 g/L (= 3,3 mmol/L)), les consignes de resucrage suivantes peuvent être préconisées :

- Resucrage per os ou entéral par : chez l'enfant : 1ml/kg de soluté glucosé à 30% (G30) (max 30 mL) (ou un morceau de sucre de 5g par 20kg de poids) si conscient, chez l'adulte : 100 ml de jus de raisin ou trois morceaux de sucre de 5g)
- Le resucrage IV chez l'enfant se fera par 3mL/kg de G10% en cas de troubles de la conscience ou d'intolérance alimentaire. Chez l'adulte, le resucrage IV, en cas de troubles de la conscience, se fera par deux ampoules de G30% (ou équivalent pour un apport de 6 g de glucose).
- Contrôle de la glycémie capillaire 5 minutes après.
- Si l'hypoglycémie persiste, faire un deuxième resucrage et contrôler la glycémie capillaire 5 minutes après.
- Poser EN URGENCE une voie d'abord (VVP, si échec : envisager l'intra-osseuse) sans retarder le resucrage. Dans tous les cas, même si la glycémie est corrigée, il est préconisé de débiter d'emblée une perfusion, à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards (pas de G10% pur).

Tableau 7: débit glucidique recommandé selon l'âge

Age	0-24mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans – adultes	Débit max
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3.5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

- En cas d'impossibilité à perfuser le patient : poser une sonde nasogastrique ou utiliser la gastrostomie si disponible et préparer les solutés IV à passer par voie entérale au même débit.

- Le glucagon est contre-indiqué dans la GSD I et n'est pas efficace.
- En l'absence de troubles digestifs et si la préparation est disponible : à la place de la perfusion, démarrer le régime d'urgence en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- La surveillance suivante peut être proposée après correction de la glycémie :
 - Si resucrage per os : contrôler glycémie capillaire 5 minutes après
 - Si perfusion : adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par paliers de \pm 5mL/h avec objectifs de glycémies capillaires entre 0.6 et 1.2 g/L.
 - En cas d'hyperlactatémie > 5 mmol/L : contrôler les gaz du sang-lactate/4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter de la thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Un document personnalisé à présenter en cas de situation à risque (certificat d'urgence ou prescription) doit être remis au patient et sa famille avec la carte d'urgence (voir Annexe 10) suite au diagnostic de la maladie. Les recommandations issues des certificats d'urgence édités par la filière G2M sont présentées en Annexe 6 (GSD Ia) et 7 (GSD Ib).

7.4.2 Hyperlactatémie

Lors du diagnostic chez le nourrisson la lactatémie est toujours élevée. L'acide lactique est un substrat énergétique pour le cerveau. La mise en place d'une prise en charge diététique adaptée avec une nutrition entérale permet initialement de faire baisser la concentration de lactate.

Lors du suivi, une augmentation de la lactatémie peut se voir en cas d'hypoglycémies fréquentes ou lors d'excès d'apports glucidiques, témoignant d'un mauvais équilibre métabolique. Devant une hyperlactatémie inexpliquée au cours du suivi, il faudra veiller à éliminer une carence en thiamine.

Une acidose lactique majeure et menaçante peut nécessiter, outre la rééquilibration de la glycémie, un apport, souvent important, de bicarbonates pour tamponner au plus vite l'acidose.

En cas d'acidose lactique chronique, dans le cadre d'une maladie très difficile à équilibrer par la prise en charge diététique, on peut proposer une supplémentation au long cours en bicarbonates par voie orale. Elle présente aussi l'intérêt d'alcaliniser les urines et de limiter la formation de cristaux d'urates.

7.4.3 Dyslipidémie

Afin de limiter le risque de pancréatite aiguë, des médicaments hypolipémiants (type fibrates) peuvent être utilisés, principalement après la puberté, si l'hypertriglycéridémie persiste (>10 mmol/l) malgré une prise en charge diététique optimale.

L'utilisation de TCM a été proposée pour limiter l'hypertriglycéridémie. Il n'existe néanmoins pas de recommandations actuelles sur l'utilisation des TCM dans le cadre de la GSD I.

L'hypercholestérolémie qui peut être observée chez les enfants ou les jeunes adultes ne semble pas être associée à l'apparition de lésions d'athérosclérose précoce. Il n'y a donc pas d'indication de traitements hypocholestérolémiants chez les patients les plus jeunes.

Chez les patients plus âgés présentant une atteinte rénale et une hyperuricémie, il existe une majoration du risque de développer des lésions d'athérosclérose. Dans ce contexte, s'il persiste une hypercholestérolémie notable (> 8-10 mmol/l) avec profil athérogène malgré une prise en charge diététique optimale, des statines peuvent être utilisées.

7.4.4 Hyperuricémie

L'allopurinol peut être utilisé si l'hyperuricémie persiste malgré le traitement diététique, principalement après la puberté, afin de limiter le risque d'apparition de manifestations de « goutte » ou de lithiases rénales. La dose initiale préconisée est de 10 mg/kg/j en une à deux prises (avec un maximum de 900 mg par jour).

7.5 Prise en charge des complications hépatiques

7.5.1 Adénomes

Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge médico-chirurgicale des adénomes. Dans certaines équipes, dès qu'un adénome dépasse 5 cm de diamètre, un traitement chirurgical est proposé en raison du risque hémorragique associé. Dans d'autres, majoritaires en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis, une surveillance attentive est de mise. L'indication d'une résection chirurgicale se discute en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et peut se poser si un adénome a beaucoup grossi, qu'il est à l'origine de douleurs, que l'on a des doutes sur sa transformation carcinomateuse ou que son aspect s'est modifié. La place de la radio-fréquence et de l'alcool-embolisation se discute en RCP.

7.5.2 Hépatocarcinome

La transplantation hépatique demeure la stratégie thérapeutique optimale pour les patients présentant un CHC détecté à un stade précoce en assurant la meilleure résection oncologique et en remplaçant le foie malade à risque de récurrence. L'indication de transplantation hépatique sera retenue après un bilan d'extension confirmant l'absence de métastases. Il est parfois nécessaire de proposer des traitements locaux dans l'attente d'un greffon. La discussion en RCP tumeur hépatique est indispensable.

7.6 Place de la transplantation hépatique

Les GSD I n'évoluent jamais vers l'insuffisance hépatique, une cirrhose ou vers l'hypertension portale. La transplantation hépatique constitue l'ultime alternative dans la prise en charge des GSD I. Elle doit être discutée au cas par cas de façon pluridisciplinaire.

La transplantation hépatique apparaît comme le meilleur moyen de prévenir tout risque de transformation maligne des adénomes.

Elle guérit la maladie métabolique hépatique (correction des hypoglycémies, de l'hyperlactatémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperuricémie, des troubles de l'hémostase) et améliore la qualité de vie des patients; elle améliore de façon inconstante la neutropénie (et ses conséquences) des GSD Ib. Elle ne corrige pas l'atteinte rénale qui peut continuer d'évoluer pour son propre compte et être parfois aggravée par la néphrotoxicité des immunosuppresseurs. Il est parfois indiqué de réaliser une transplantation rénale combinée ou dans un second temps.

Dans la majorité des équipes, l'indication d'une transplantation hépatique est individualisée au cas par cas et ne survient souvent qu'au terme d'une évolution longue, après échec des autres prises en charge médicales.

La transplantation hépatique est pratiquée de manière préemptive par certaines équipes.

Les indications principales sont :

- Retard de croissance qui ne répond pas au traitement médico-diététique bien conduit, y compris à la nutrition entérale à débit constant 24h/24.
- Anomalies métaboliques sévères, à type d'hypertriglycéridémie majeure ayant entraîné une pancréatite et répondant peu ou mal au traitement nutritionnel intensif associé au traitement médicamenteux.
- Anomalies métaboliques sévères répondant au traitement nutritionnel intensif (nutrition entérale continue) mais entraînant une altération majeure de la qualité de vie.
- Hépatocarcinome ou polyadénomatose extensive empêchant une surveillance satisfaisante d'une éventuelle transformation cancéreuse.

7.7 Prise en charge des complications rénales

Le traitement de référence est le contrôle métabolique et de la pression artérielle. Le traitement diététique optimal de la GSD I améliore les paramètres rénaux. En cas de lithiases, le traitement comporte, en plus du traitement de référence, l'hyperdiurèse, l'alcalinisation des urines par citrate de potassium, et, en dernier recours, les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

En cas d'atteinte glomérulaire caractérisée par une micro albuminurie (>300mg/24h), a fortiori une protéinurie, les IECs (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) restent le traitement de référence. Ils semblent aussi jouer un rôle protecteur rénal sur le développement de la fibrose. Néanmoins, ils sont inefficaces en cas d'hyperlipidémie sévère. Il convient donc d'assurer un contrôle métabolique parfait, y compris du bilan lipidique, parfois en proposant des hypolipémiants. En se basant sur des données physiopathologiques, il pourrait être intéressant de débiter les IECs dès l'apparition d'une hyperfiltration.

Les inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines), ont désormais l'AMM dans la maladie rénale chronique du fait de leur potentiel néphroprotecteur. Bien que ce traitement soit un antidiabétique et que son introduction doive impérativement, dans le contexte de GSD, s'accompagner d'une surveillance accrue, un profil de sécurité favorable a été rapporté dans les GSD Ib.

7.8 Prise en charge des complications immuno-hématologiques

7.8.1 Prise en charge du risque hémorragique

La prévention du risque hémorragique, lors des biopsies d'adénome hépatique ou de tout autre geste à risque, associe – outre un contrôle métabolique optimal (perfusion de glucose durant 72 heures pour maintenir la glycémie aux alentours de 1 à 1.2 g/L soit 5,5 à 6 mmol/L) – l'utilisation éventuelle (en fonction de l'étude de l'aggrégation plaquettaire – cf paragraphe 7.1) de desmopressine (Minirin®), d'un médicament anti hémostatique comme l'acide tranexamique (Exacyl®). Les transfusions de plaquettes sont exceptionnellement nécessaires.

La prise en charge de l'anémie chronique repose sur l'évaluation du stock en fer (ferritine) avec correction d'une éventuelle carence (l'apport de fer par voie orale est en général

inefficace et il faut avoir recours à la voie veineuse) ou sur la prise en charge de l'inflammation digestive.

7.8.2 Prise en charge du risque infectieux dans les GSD Ib

On distingue deux temps dans cette prise en charge. Un temps de l'urgence en cas d'infection aiguë et à plus long terme celui de la prise en charge quotidienne et de la prévention de ce risque.

Le risque infectieux reste un risque à apprécier sur une base individuelle du fait d'une variabilité inter-patient très forte. On doit rappeler que l'équilibre métabolique et la neutropénie dans la GSD Ib ne sont pas liés. Cela est validé par le fait que la transplantation hépatique ne permet pas, habituellement, de modifier la profondeur de la neutropénie, ni ses conséquences. La neutropénie est due à l'impact de la voie métabolique d'un autre substrat que le glucose qui est le 1,5 anhydro glucose.

7.8.2.1 Prise en charge en urgence

Lors d'une infection ou d'une fièvre chez un patient atteint de GSD Ib, les recommandations pour la prise en charge des infections dans le contexte d'une chimiothérapie sont souvent appliquées et l'hospitalisation, ainsi que l'antibiothérapie par voie veineuse, sont considérées comme la règle. Il est important d'avoir une approche plus personnalisée. L'apparition de la fièvre peut bien sûr être liée à la présence d'une infection bactérienne potentiellement létale, requérant une antibiothérapie adéquate (germes fréquents : staphylocoque doré, bacilles gram négatif dont le *Pseudomonas*). Cependant, ce risque est très faible, et la très grande majorité des épisodes fébriles observés chez ces patients sont d'origine virale, d'évolution spontanément favorable, ou associés à une infection locale, ORL par exemple.

La règle de décision est donc basée sur l'examen clinique lors de chaque épisode. En cas de doute sur une infection bactérienne, il faut réaliser des examens complémentaires, au minimum, un bilan sanguin avec hémogramme et CRP ou PCT.

S'il existe soit des troubles de conscience, soit des troubles hémodynamiques, soit une infection focale (cellulite, pneumopathie, colite, ...), l'hospitalisation est nécessaire. Il est impératif de débiter en urgence, après des examens bactériologiques simples (hémocultures, prélèvements des lésions cutanées, prélèvements périphériques), une antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse, visant à couvrir les cocci Gram positif et les bacilles Gram négatif. Bien sûr, l'altération de l'hémodynamique et le choc septique rendent indispensable l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.

En cas d'infection bactérienne, le G-CSF doit être prescrit pour une courte période ou transitoirement augmenté en cas de traitement au long cours. En théorie, des transfusions de globules blancs peuvent être utiles en complément.

Il faut porter une attention particulière à l'atteinte cutanée, notamment à la région périnéale. Du fait de la neutropénie, l'atteinte cutanée peut se manifester par une inflammation locale douloureuse, sans apparition de pus, évoluant vers une nécrose locale avec une cicatrisation lente.

Mais à l'opposé de ces tableaux inquiétants d'emblée, nombres d'épisodes fébriles viraux peuvent être simplement surveillés en ambulatoire.

7.8.2.2 Traitement de fond

La prévention des infections est une nécessité dans la GSD Ib. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie et de son type.

La première mesure possible est une antibiothérapie prophylactique. L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim^R) à une dose quotidienne de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 1 prise par jour par voie orale. Cette indication apparaît parfois paradoxale, car ce médicament en lui-même, quoique très

exceptionnellement, peut être responsable d'une neutropénie. Cependant, le rapport bénéfice/risque est en sa faveur dans ce contexte.

A ce jour, aucune prévention des infections mycosiques ou virales, notamment anti-herpétiques, n'a jamais été recommandée.

Le facteur de croissance granulocytaire ou G-CSF est un traitement clé dans les neutropénies chroniques, devant des infections récurrentes en dépit d'une antibiothérapie prophylactique, ou devant une atteinte stomatologique. Ce médicament est administré par voie sous-cutanée. Plusieurs formes sont commercialisées : le filgrastim (NEUPOGEN® ou ZARZIO® ou NIVESTIM®) ou le lenograstim (GRANOCYTE®). Au vu de l'expérience de la littérature, la dose initiale doit être plutôt faible, environ 2 microgrammes/kg en une prise par jour (injection sous-cutanée) sur une période de 14 jours. La dose d'entretien sera adaptée en fonction de la réponse clinique et biologique.

En cas d'amélioration clinique (absence de récurrence infectieuse et d'atteinte stomatologique), la dose peut être espacée, à tous les 3 jours par exemple et la dose unitaire diminuée.

En cas de mauvaise réponse clinique, le clinicien peut être amené à augmenter la dose (par palier de 3 à 5 microgrammes/kg) ou à rapprocher les injections (jusqu'à une injection journalière). L'efficacité de ces changements doit être évaluée après une période minimale de deux semaines. En cas de douleurs osseuses, il faut diminuer rapidement la dose. L'objectif du traitement n'est pas d'obtenir un chiffre de PNN normal mais plutôt un état clinique satisfaisant permettant au patient de mener une vie normale. Une fois la dose convenable pour le patient atteinte, la surveillance biologique peut être faite à raison d'une NFS trois fois par an.

On doit souligner que la GSD Ib est une contre-indication à l'utilisation des formes retard de G-CSF (peg Filgrastim) du fait d'une difficulté à trouver la dose minimale efficace avec cette formulation galénique mais surtout du fait du risque léthal que ce médicament peut induire s'il existe une HTAP latente.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les douleurs osseuses, les myalgies, les céphalées et la splénomégalie. Ils sont dus à une stimulation médullaire excessive et s'améliorent en diminuant la dose de G-CSF. Au-delà de son effet quantitatif sur les PNN, le G-CSF améliore aussi la fonction de ces derniers. Il augmente leur pouvoir bactéricide en stimulant la fonction oxydative associée à la phagocytose. Le G-CSF améliore les manifestations infectieuses. Il peut améliorer partiellement les manifestations digestives de type Crohn-like.

Même si le risque spontané de leucémies est faible dans la GSD Ib, il peut être aggravé par le G-CSF. Même si cette augmentation de risque est modérée par rapport à d'autres neutropénies congénitales, il est conseillé d'utiliser le G-CSF à la dose la plus faible possible. En outre, sous traitement un bilan médullaire visant à rechercher les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques associées aux hémopathies malignes est recommandé régulièrement. L'intérêt de ce suivi est le dépistage précoce des états pré-leucémiques dans le but d'orienter les patients vers une allogreffe avant le développement de la leucémie. Une allogreffe reste ici possible mais semble une procédure exceptionnelle.

7.8.3 Prise en charge des manifestations gastrointestinales

De façon générale, on évitera la pose d'une gastrostomie pour l'administration de la NEDC chez les patients GSD Ib, car le risque d'infections et d'inflammation de l'orifice de gastrostomie est clairement majoré.

Le traitement par G-CSF contribue à améliorer l'atteinte digestive des GSD Ib. Il est indiqué, en première intention, en cas d'anomalies à l'endoscopie ou de diarrhée sévère ayant un impact sur la vie quotidienne. La prise en charge complémentaire s'inspire de celle de la maladie de Crohn. Lors d'une poussée, on proposera une NEDC par Modulen-IBD® (Nestlé Health Science - solution polymérique riche en TGF bêta aux vertus anti inflammatoires). Cette solution remplacera le mélange habituel de nutrition entérale et il faudra donc s'assurer que

les quantités prescrites permettent de garder le débit glucidique habituel du patient. L'idéal est de garder une NEDC exclusive durant plusieurs semaines, le temps que la cicatrisation des lésions intestinales soit effective. Dans certains cas, on pourra discuter de garder cette solution au long cours, en remplacement du mélange habituel pour la NEDC.

Si les symptômes persistent malgré le Modulen IBD® et le G-CSF, on discutera l'indication d'autres traitements habituellement utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales:

- Le Pentasa® (Mesalazine), en suppositoire ou comprimé, à discuter en cas d'atteinte colique isolée. La fonction rénale devra être surveillée car ce traitement peut provoquer ou majorer une atteinte tubulaire ou un syndrome néphrotique chez ces patients qui ont parfois déjà une atteinte rénale due à la GSD Ib.
- Une antibiothérapie type métronidazole ou sulfaméthoxazole/triméthoprime au long cours, surtout en cas de lésions péri-anales.
- Les anti TNF alpha (type Infliximab® ou Adalimumab®), en perfusions intraveineuses régulières selon l'atteinte et la tolérance du médicament.

Par ailleurs, la corticothérapie pourra se discuter mais sera généralement évitée car elle peut favoriser la glycogénolyse, l'hyperlactatémie et l'hyperlipémie. De plus, il a été montré que la NEDC par Modulen IBD® était tout aussi efficace. Les autres traitements immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, etc) ne sont pas indiqués chez ces patients déjà immunodéprimés.

En cas de fistule ou sténose intestinale, une prise en charge endoscopique ou chirurgicale sera indiquée. Les abcès péri-anaux peuvent parfois nécessiter aussi un traitement chirurgical. Dans tous les cas, le suivi conjoint avec un gastroentérologue est justifié chez les patients GSD Ib en cas d'atteinte inflammatoire de l'intestin.

7.8.4 Prise en charge des complications bucco-dentaires

Pour tous les patients atteints de GS DI, en cas d'actes hémorragiques (extraction dentaire, pose d'implant etc), le protocole opératoire doit être adapté, l'administration de desmopressine et d'acide tranexamique doit être discutée (cf paragraphe 7.1).

Pour les patients atteints de GSD Ib :

- La gestion du risque infectieux buccodentaire local passe par une antibioprofylaxie systématique en cas d'acte de chirurgie dentaire sanglant y compris pour un simple détartrage (chez l'enfant : amoxicilline 50mg/kg ou clindamycine 20mg/kg si allergie aux pénicillines, chez l'adulte : amoxicilline 2g ou clindamycine 600mg, prise unique dans l'heure qui précède le soin).

- Plusieurs traitements locaux des ulcérations buccales neutropéniques sont proposés, qui visent soit à désinfecter l'ulcération (application de povidone iodée ou de chlorhexidine), favoriser la cicatrisation (application d'acide hyaluronique) ou encore à visée antalgique (application de xylocaïne®). Aucun de ces traitements n'a montré d'efficacité importante et les ulcérations neutropéniques peuvent être particulièrement handicapantes si elles sont fréquentes. Un traitement par antibiotiques (Amoxicilline) par voie générale peut améliorer leur résolution.

- Une prise en charge parodontale doit être instaurée dès l'apparition des premières dents. Elle vise à contrôler l'inflammation gingivale en réduisant au maximum l'organisation du biofilm bactérien en contact avec la gencive, par un brossage performant et un nettoyage professionnel régulier par le dentiste.

7.8.5 Inhibiteurs de SGLT2 (Empagliflozine, Dapagliflozine)

L'accumulation dans les PNN et le sérum de 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P) et de 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) est responsable de la neutropénie de la GSD Ib. L'utilisation

d'un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose-2 (SGLT2), permettant d'éliminer ce sucre, est donc apparue comme un moyen efficace d'améliorer la neutropénie. Une telle possibilité repose aussi sur la disponibilité des médicaments de cette classe médicamenteuses dans la pharmacopée, qui sont d'utilisation courante dans le diabète de type 2.

La qualité et l'espérance de vie des patients atteints de GSD Ib pourraient être ou pourront sans doute être améliorées par ce traitement, simple d'utilisation (voie orale).

Le risque leucémique majoré par l'utilisation du G-CSF, est la motivation principale pour envisager l'utilisation de glifozine (l'espoir étant de diminuer voire de stopper le traitement par G-CSF).

Cependant à ce jour, il s'agit clairement d'une extension de l'indication de ces molécules, hors de leur autorisation de mise sur le marché. Ceci rend nécessaire leur utilisation après avis d'une réunion de concertation pluri disciplinaire entre centres experts et selon des modalités concrètes qui sont à valider. A ce jour, la prescription de ces médicaments doit être encadrée dans le cadre d'un suivi réalisé par les Centres de référence et de compétences experts.

Cette classe thérapeutique à désormais l'AMM dans la maladie rénale chronique. En l'absence de données cliniques dans la GSD Ia, leur introduction nécessite une surveillance glycémique accrue.

7.9 Contre-indications médicamenteuses

Tous les médicaments et traitements non hémorragiques sont autorisés à l'exception de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les oestrogènes sont contre-indiqués.

7.10 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est un processus d'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques afin de les aider à mieux vivre avec leur pathologie. C'est l'ensemble des activités permettant :

- La sensibilisation, l'information, et l'apprentissage centré sur le patient et sa famille
- La compréhension de la maladie et des traitements
- La participation aux soins, la prise en charge de son état de santé
- Une aide psychologique et sociale destinée à aider le patient (et son entourage).

L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est apportée à l'adolescent dont l'observance peut échapper, comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique. Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

Les objectifs des séances d'ETP sont l'évaluation des connaissances diététiques (pour pouvoir proposer des séances adaptées), et l'acquisition de l'autonomie du patient par rapport à son traitement et sa maladie.

L'éducation doit porter sur les éléments suivants :

- Le caractère génétique, héréditaire et définitif et la nécessité d'un suivi à vie
- L'évolution de la maladie de l'enfance à l'âge adulte
- Les mécanismes « physiopathologiques » : déficit enzymatique, les organes atteints et les conséquences sur le métabolisme
- Les principaux risques : l'hypoglycémie, le déséquilibre métabolique et ses conséquences, le « retard » de croissance
- Les principaux risques à l'âge adulte : évolution de la maladie du foie et de l'atteinte rénale, la grossesse
- Les auto-contrôles : fonctionnement du lecteur de glycémie, suivi au domicile des glycémies capillaires. Éducation au fonctionnement d'un enregistreur continu de glycémie.

- La diététique (cf infra)
- Comment gérer l'urgence :
 - L'utilisation du protocole pour la prise en charge médicale de l'urgence
 - La carte d'urgence
 - Le protocole de re-sucrage en cas d'hypoglycémie
 - Les traitements médicamenteux, les compléments en micronutriments
 - Hydratation : objectif, choix des eaux minérales
 - La conduite à tenir en cas de grossesse

Sur le plan diététique, l'ETP a pour objectifs :

- L'adaptation et le fractionnement de l'alimentation selon le rythme de vie et les activités physiques du patient
- La connaissance des nutriments et des familles d'aliments
- Le choix des aliments pour atteindre les objectifs du traitement diététique en fonction de l'âge. Mise en place d'un régime hyperglucidique avec un choix d'aliments glucidiques adapté et justifié (annexe 13). Pour résumer (règle des 3 B) : les Bons glucides, en Bonne quantité, au Bon moment ! Adapter l'alimentation à l'âge du patient et aux situations de vie (diversification de l'alimentation pendant l'enfance, début de la scolarisation, sport, grossesse etc.)
- Éviter la prise de poids excessive
- Maîtriser l'utilisation de la nutrition entérale nocturne à domicile.

7.11 Evaluation psychologique

La GSD I est une maladie chronique, dont le traitement est contraignant. Durant la petite enfance, les épisodes de décompensation métabolique (hypoglycémies et acidose lactique) sont d'autant plus fréquents que les infections épidémiques saisonnières sont fréquentes dans cette tranche d'âge.

Il est très important de pouvoir proposer, dès la première prise en charge et l'annonce du diagnostic, l'aide d'un psychologue. Cette prise en charge psychologique concerne l'enfant malade, sa fratrie et ses parents. Elle fait partie intégrante du traitement. Il est souhaitable de pouvoir proposer, à chaque hospitalisation de surveillance, un entretien avec un psychologue travaillant dans le service d'hospitalisation.

7.12 Evaluation neuropsychologique et IRM cérébrale

Les retards de développement, les épilepsies séquellaires et complications neuro-psychologiques sont rares au cours des GSD I. Seuls les patients ayant fait des accidents hypoglycémiques sévères, prolongés et profonds sont à risque d'avoir des séquelles neuro-psychologiques. Plusieurs observations ont été publiées qui rapportaient des lésions du cortex occipital, des lésions des noyaux gris centraux sur l'IRM, corrélées à une symptomatologie clinique de type troubles de l'humeur et troubles de la concentration.

En l'absence de toute manifestation neuro-psychologique, la pratique d'une IRM cérébrale n'est pas justifiée.

7.13 Transition enfant/adulte

Les recommandations générales de la filière G2M concernant la transition enfant/adulte des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme peuvent s'appliquer aux personnes atteintes de GSD I. En pratique, la transition est un processus long qui doit conduire au

transfert du patient pédiatrique vers une unité spécifiquement dédiée aux patients adultes (médecins et diététiciens formés à la pathologie) lorsqu'elle existe. Idéalement, le programme de transition doit être expliqué à l'avance au patient et à sa famille à partir de l'âge de 12 ans. Des premières consultations sans les parents peuvent être mises en place progressivement à l'adolescence. L'équipe pédiatrique élabore avec l'équipe de médecine d'adulte un plan de transition qui intègre les éléments médicaux/diététiques et sociaux nécessaires au transfert. Des consultations mixtes (équipe pédiatrique/équipe de médecine adulte) sont réalisées en unité de pédiatrie et se poursuivent dans la structure d'adultes lorsque c'est possible. Le transfert peut alors s'effectuer si la situation clinique est stable sur une durée d'une année (bon équilibre métabolique, absence de complication rapidement évolutive, absence de problème majeur d'observance...). Ensuite, les consultations en unité pour adultes se font initialement en présence des parents, puis sans les parents si possible, l'objectif étant d'accompagner le patient vers une autonomie de prise en charge, d'éviter les pertes de suivi et de maintenir une bonne observance thérapeutique. Des réunions de synthèse communes enfants/adultes, des programmes communs d'éducation thérapeutique et une collaboration régulière sont nécessaires.

7.14 Prise en charge médico-sociale

Comme dans toute maladie chronique, chaque consultation doit être l'occasion de faire le point sur les différents aménagements et aides dont peuvent bénéficier les patients. On citera notamment :

- La prise en charge à 100% par la sécurité sociale, au titre d'Affection Longue Durée n° 17 (maladie métabolique)
- La réalisation d'un certificat médical destiné à la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées), pour obtenir d'éventuelles compensations financières de la prise en charge multidisciplinaire. Ces différentes aides doivent être exposées aux patients qui peuvent en bénéficier et un accompagnement par une assistante sociale doit pouvoir être proposé pour leur obtention.
- Le recours à un prestataire de santé pour la mise en place et l'accompagnement pour la nutrition entérale à domicile.

En pédiatrie, le médecin référent de tout patient scolarisé doit établir un Projet D'accueil Individualisé (PAI) et les parents ne pouvant pas aller travailler pour s'occuper de leur enfant malade peuvent également bénéficier d'une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP).

7.15 Perspectives thérapeutiques : thérapie génique

Des modèles animaux de GSD Ia et Ib, ont été créés (souris) qui ont permis des progrès dans le domaine de la thérapie génique. A ce jour, un essai clinique a débuté pour les GSD Ia qui utilise un AAV 8 (adeno-associated virus) recombinant, administré par voie veineuse. Les premiers résultats sont encourageants. D'autres essais vont suivre, utilisant cette même approche.

8 Situations particulières

8.1 Chirurgie et anesthésie

Certains patients peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale d'importance variable ou des gestes invasifs (biopsie hépatique, endoscopie digestive...).

Dans ces circonstances, chirurgiens et anesthésistes doivent être informés de certaines spécificités liées à la GSD I :

- le risque d'hypoglycémie lié au jeûne et à l'augmentation des besoins énergétiques doit être prévenu et géré : les patients ne doivent pas être laissés à jeun sans perfusion de sérum glucosé à débit suffisant.

- Il faut poursuivre le régime diététique de GSD I à horaires réguliers ainsi que les prises d'amidon de maïs en pré-opératoire puis en post-opératoire dès que cela est possible même pendant l'administration de sérum glucosé intra-veineux.

- les patients peuvent présenter une thrombopathie spécifique dont les caractéristiques se rapprochent de la maladie de Willebrand. Il y a donc potentiellement, un risque hémorragique plus élevé qui doit être prévenu et géré. Ce risque s'évalue par l'étude de l'agrégation plaquettaire PFA (normale colADP <120sec ; col-adrénaline <160sec)

- les GSD Ib présentent souvent une neutropénie et un déficit de fonction des polynucléaires qui exposent à des complications infectieuses bactériennes plus importantes post-opératoires.

- Il n'y a aucun risque particulier lié à l'utilisation des produits anesthésiques classiques. Il n'y a aucun risque d'insuffisance hépatique.

- Le sevrage d'une perfusion de glucosé doit impérativement se faire à l'état nourri et de manière progressive, l'arrêt brutal exposant au risque de rebond hypoglycémique rapide.

Un protocole de prise en charge péri-opératoire d'une GSD I est proposée en Annexe 12.

8.2 Grossesse et contraception

8.2.1 Grossesse

Les données de la littérature sur le déroulement d'une grossesse sont rassurantes. En pratique, le projet et le déroulement d'une grossesse font face à plusieurs enjeux : l'équilibre maîtrisé des paramètres métaboliques avec notamment le maintien de la glycémie dans les valeurs cibles pendant la grossesse et la prévention d'éventuelles carences nutritionnelles et/ou d'une prise pondérable inadaptée. Il est fortement recommandé d'anticiper le projet de parentalité en proposant une consultation pré-conceptionnelle avec les différents spécialistes impliqués : obstétricien, médecin métabolicien, diététicien(ne), hémobiologiste spécialiste de l'hémostase, hépatologue et néphrologue si nécessaire. Le but sera d'évaluer le risque foeto-maternel et de définir les paramètres à surveiller. La voie d'accouchement et le type d'anesthésie locorégionale seront également à anticiper.

Principes du régime pendant la grossesse des patientes GSD I

La période pré-conceptionnelle ou gestationnelle sera propice à renforcer le régime dédié et viser un bon équilibre métabolique : régime hyperglucidique fractionné, pauvre en fructose et saccharose, riche en amidon cuit et cru, et limité en matières grasses. Les règles diététiques à suivre au cours de la grossesse pour les patientes GSD I sont exposées au chapitre 6.3.5. La courbe pondérale optimale théorique est définie en fonction de l'IMC initial, comme pour toute grossesse.

Retentissement métabolique de la grossesse chez les patientes GSD I

Le premier objectif sera d'éviter l'hypoglycémie (< 0,6 g/l (3,3 mmol/l)) pendant la grossesse et de maintenir si possible une glycémie > 0,75 g/l (3,8 mmol/l)). Cependant, la glycémie avant les repas doit idéalement rester < 0,95 g/l et celle 2h après une collation < 1,20 g/l. La glycémie fœtale dépend essentiellement du passage du glucose maternel via le placenta. A partir de la 8^{ème} semaine de grossesse, la glycogénolyse du foie fœtal contribuera à maintenir une normoglycémie en cas d'hypoglycémie maternelle.

Les nausées du premier trimestre étant associées à des hypoglycémies et hyperlactatémie, celles ci doivent être recherchées systématiquement. Elles nécessitent volontiers un fractionnement accru de l'alimentation voire une NEDC.

A l'inverse, la sécrétion fœtale d'insuline étant effective à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse, tout épisode répété d'hyperglycémie maternelle peut conduire à un hyperinsulinisme fœtal, avec un risque d'hypoglycémie néonatale. Cette situation est plus rare chez les patientes GSD I mais possible, notamment en cas de reprise d'une NEDC nocturne. La fourchette glycémique apparaît donc étroite mais en pratique les contraintes seront adaptées au cas par cas chez les patientes pour tendre vers ces valeurs idéales.

Une hospitalisation peut être nécessaire pour réévaluer le temps de jeûne et réaliser un cycle glycémique. Par la suite l'auto-surveillance glycémique sera maintenue à domicile, essentiellement pour vérifier l'absence d'hypoglycémie lors des périodes de jeûne les plus prolongées ou sur point d'appel (sensation de malaise) et vérifier l'absence d'hyperglycémie postprandiale (+ 2 heures). Elle sera réalisée soit par prélèvement capillaire (associé à un holter glycémique trimestriel), soit par mesure du glucose interstitiel en continu : CGM (Continuous Glucose Monitoring) personnel. La mesure est accessible par le couplage d'un capteur en position sous cutanée et d'un lecteur qui scanner les mesures. Le type de surveillance sera choisi en fonction de la problématique posée et du choix de la patiente.

S'ils étaient administrés, les traitements hypotriglycéridémiants (fibrates) et hypouricémiants (allopurinol) seront arrêtés en début de grossesse. Les triglycérides peuvent donc s'élever pendant la grossesse mais aucune élévation « menaçante » sur le plan métabolique n'a été rapportée. Chez les femmes avec GSD I, l'acide urique ne baisse pas dans le premier trimestre (contrairement à ce qui est observé physiologiquement dans les grossesses normales) et tend même à s'élever un peu mais sans être propice à des complications dans les données actuelles de la littérature. Enfin, une élévation significative du taux de lactate sanguin a été rapportée au moment d'un accouchement.

Concernant l'hémostase, il n'y a pas plus d'hémorragies du postpartum observées chez ces patientes. En cas de césarienne, la prise en charge décrite dans le paragraphe 8.1 doit s'appliquer, comme pour n'importe quelle autre chirurgie.

Particularités de la grossesse chez les patientes GSD Ib

La plupart des patients ont une neutropénie et requièrent l'administration de G-CSF pour prévenir les infections. Il y a peu de données chez les femmes enceintes mais il est conseillé de n'y avoir recours pendant la grossesse que s'il s'avère indispensable (au vu des manifestations digestives par exemple) et alors à la dose la plus faible possible. Des cas de perte embryonnaire en lien avec ce traitement ont été signalées chez l'animal mais plusieurs grossesses dans un contexte de diverses pathologies responsables d'une neutropénie ont été rapportées sous ce traitement avec une issue favorable. Les données concernant l'utilisation des anti-TNF α durant la grossesse, que ce soit au début ou en fin de grossesse sont rassurantes mais ces traitements impliquent une contre-indication absolue des vaccins vivants dans les 6 à 12 premiers mois de l'enfant. L'indication thérapeutique sera à réévaluer avant et durant toute grossesse mais s'il s'avère nécessaire, le traitement sera à poursuivre.

Retentissement d'organes au cours de la grossesse chez les patientes GSD I

Concernant le retentissement hépatique, la taille et le nombre d'adénomes restent le plus souvent stables pendant la grossesse. Une majoration de la taille des adénomes a été rarement rapportée dans la littérature. Un cas de nodule évolutif a justifié une intervention pendant la grossesse. L'apparition d'un ou plusieurs adénomes au cours de la grossesse a

été décrite mais de manière plus anecdotique. L'inondation oestrogénique est le mécanisme physiopathologique évoqué. Ainsi, de principe, une surveillance trimestrielle de l'échographie hépatique doit être proposée.

Concernant le retentissement rénal, les patientes sans néphropathie décelable auparavant restent asymptomatiques pendant la grossesse, un seul cas de pré-éclampsie a été jusqu'ici rapporté. En revanche, les patientes avec atteinte préexistante majeure volontiers leur microalbuminurie au cours de la grossesse, probablement par la majoration de l'hyperfiltration, sans s'associer à une HTA, et de manière réversible la plupart du temps, mais il y a peu de données à ce sujet. Il faut rappeler que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse. Enfin, le risque de lithiases urinaires est mentionné et justifie une évaluation échographique des voies urinaires avant ou en début de grossesse.

Accouchement des patientes GSD I

Il est recommandé de planifier l'accouchement pour procéder à un encadrement métabolique (perfusion glucosée à débit constant, monitoring de la glycémie et de la lactatémie) afin d'éviter les hypoglycémies, l'acidose lactique et les complications hémorragiques. Lorsque l'accouchement survient avant la date programmée, l'encadrement métabolique doit être instauré dès l'arrivée de la patiente. Il n'est pas recommandé une voie d'accouchement plutôt qu'une autre (basse ou haute) mais les données de la littérature rapportent qu'il est pratiqué plus volontiers une césarienne chez ces femmes : les motifs étaient essentiellement d'ordre obstétrical mais aussi parfois par crainte d'une hypoglycémie pendant le travail. Chez les patientes correctement encadrées sur le plan métabolique, l'accouchement se déroule sans complication notable, notamment sans troubles hémorragiques grâce à la prise en charge métabolique et aux modifications de l'hémostase au cours de la grossesse.

La question de l'anesthésie péridurale ou rachianesthésie sera également à anticiper les derniers mois de grossesse. Ce point n'est pas spécifiquement abordé dans la littérature. De principe il n'y a pas de contre-indication si l'encadrement métabolique est réalisé et planifié mais cette décision est laissée à l'appréciation de l'hémobiologiste et de l'anesthésiste au cas par cas, en fonction du profil de la patiente et des circonstances de survenue de l'accouchement (programmé avec équilibre métabolique optimisé ou en urgence).

Après l'accouchement, le sevrage de la perfusion de glucosé doit être réalisé progressivement et à l'état nourri sous peine d'exposer les patientes à un rebond hypoglycémique parfois sévère.

Période périnatale de l'enfant de patiente GSD I

Il convient de surveiller le nouveau-né par une glycémie capillaire toutes les trois heures, en particulier les 24 premières heures, en raison du risque d'hypoglycémie transitoire. Des cas de prématurité, retard de croissance ou macrosomie ont été signalés de manière isolée. La majorité des enfants a évolué de manière tout à fait normale.

Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse : voir Annexe 11.

8.2.2 Contraception

L'usage des œstrogènes est formellement contre-indiqué. En effet, ils favorisent à eux seuls le risque de survenue d'adénomes voire de CHC. Ce risque est augmenté en cas d'hépatopathie sous-jacente telle que la GSD I.

En revanche, les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : microprogestatifs seuls, par voie orale ou sous cutanée (Implant), Dispositif Intra Utérin (uniquement si la GSD est de type Ia) au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux.

En cas d'antécédents hémorragiques d'origine gynécologique et/ou de troubles importants de l'hémostase, l'indication d'un dispositif intra-utérin sera à discuter au cas par cas pour une GSD Ia. Il sera contre-indiqué en cas de GSD Ib du fait du risque infectieux.

8.3 Vaccinations

Toutes les vaccinations obligatoires du calendrier vaccinal sont préconisées et il n'y a aucune contre-indication pour les autres vaccinations recommandées. On incitera d'ailleurs les patients et leur famille, enfants ou adultes, à se faire vacciner contre la grippe chaque hiver, puisqu'il peut s'agir d'une circonstance à risque de décompensation. La vaccination contre le SARS-Cov2 doit être proposée. Les patients doivent également être vaccinés contre l'hépatite A. La réponse à la vaccination contre l'hépatite B doit être contrôlée.

Chez les adultes GSD1b, le schéma de vaccination « immunodéprimés », comprenant notamment les vaccinations anti-pneumococcique et anti-grippale, est justifié. Tous les vaccins vivants peuvent être utilisés.

8.4 Scolarité

L'entrée à l'école des enfants atteints de GSD I doit être anticipée et préparée avec l'équipe éducative avant la rentrée, pour expliquer la maladie, le régime, la nécessité absolue de repas à heures fixes et de collations intermédiaires à prendre potentiellement pendant la classe. Les enseignants doivent connaître le risque d'hypoglycémie, ses symptômes et la marche à suivre en cas de nécessité de resucrage, même si ce risque est faible lorsque les horaires du schéma nutritionnel sont respectés.

Un PAI récapitulera toutes ces informations et détaillera en particulier le protocole de resucrage en cas de malaise ou d'hypoglycémie, ainsi que le contenu de la trousse d'urgence, que l'enfant devra toujours avoir avec lui. En cas d'aménagements trop conséquents (selon la sévérité de la maladie), un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) pourra aussi être rédigé, après accord de la MDPH. Selon le degré d'autonomie de l'enfant, un AESH (Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap) pourra être nécessaire pour administrer ou veiller à la bonne prise de la Maizena® et des quantités de glucides lors des repas, ainsi qu'assurer le respect des horaires du régime. Il n'y a normalement pas besoin de réaliser des glycémies capillaires en classe si le régime est bien équilibré.

Les repas à la cantine sont possibles mais à encadrer. Les parents pourront apporter le panier repas ou, au moins, la part nécessaire de féculents du repas, pour assurer l'apport indispensable de glucides.

L'enfant pourra participer aux activités sportives et culturelles proposées à l'école. Une collation avant le sport pourra être nécessaire. En cas de sortie scolaire, et selon l'âge et l'autonomie de l'enfant, la présence d'un parent accompagnateur pourra être nécessaire. Elle sera quasiment systématique en cas de classe transplantée.

Une brochure expliquant la GSD I a été réalisée par la filière G2M, à destination des équipes enseignantes. (Lien : <https://www.tousalecole.fr/print/pdf/node/1192>)

8.5 Voyages

Etant donné le risque d'hypoglycémies sévères, et les différences de prise en charge que l'on peut retrouver dans les systèmes de santé à l'étranger, chaque voyage doit être anticipé au maximum.

Le patient ou sa famille doit s'assurer d'avoir plusieurs copies de son certificat d'urgence en sa possession, en français mais également traduit dans la langue du pays de destination ou à défaut au moins en anglais.

Le lecteur de glycémie, ainsi que toutes les fournitures nécessaires à son fonctionnement (bandelettes, lancettes pour autopiqueur, autopiqueur) doivent être emportés en bagage cabine (pour limiter l'impact d'une éventuelle perte de bagage en soute). Il en est de même pour les ampoules de G30%, utilisées en cas de nécessité de resucrage rapide, l'éventuel matériel pour nutrition entérale, les produits diététiques du régime (y compris la Maïzena® ou le Glycosade®). Des quantités suffisantes pour couvrir toute la durée du séjour doivent être emportées, car les produits peuvent ne pas être disponibles dans certains pays étrangers. A noter que la Maïzena® est disponible dans n'importe quel pays et peut tout à fait remplacer de manière ponctuelle le Glycosade®. Il est plus prudent de faire rédiger par le médecin référent du patient un certificat expliquant rapidement la maladie et la nécessité d'emporter ce matériel en bagage cabine, même au prix d'un excédent de bagage pour la compagnie aérienne et les autorités aéroportuaires.

Un contact avec l'hôpital le plus proche du lieu de séjour à l'étranger est préférable avant le départ, au cas où une hospitalisation en urgence serait nécessaire.

En cas de doute sur la possibilité d'une prise en charge en urgence dans les hôpitaux du pays de destination, toutes les mesures doivent avoir été prises pour permettre un rapatriement en urgence en Europe ou dans un pays développé : assurance rapatriement, billet d'avion retour modifiable sans frais, etc... Si les conditions de prise en charge en urgence ne semblent pas pouvoir être réunies à l'étranger, le voyage est à déconseiller.

Toutes les précautions pour éviter les circonstances à risque d'hypoglycémie (notamment une diarrhée aiguë ou une infection intercurrente) doivent être rappelées au patient avant le départ : ne boire que de l'eau en bouteille ou désinfectée/filtrée, bien laver les aliments avant de les manger, éviter les crudités et préférer les aliments bien cuits, éviter les glaçons. La réalisation de tous les vaccins est fortement recommandée, en particulier dans la GSD Ib (car l'immunité cellulaire fonctionne), y compris les vaccins vivants, les vaccins anti-grippaux et les vaccins contre la COVID 19.

Dans l'idéal, la planification du voyage et son organisation doivent se discuter en amont de la date de départ, en consultation dédiée. En cas de voyage en Europe, il est recommandé de se procurer une attestation européenne de sécurité sociale pour faciliter les démarches administratives et limiter d'éventuelles avances de frais de santé.

La filière G2M a rédigé une « check-list » permettant d'anticiper au maximum les départs en voyage. Ces documents sont disponibles sur le site de la filière.

8.6 Activités sportives

Il n'y a pas de contre-indication à l'activité sportive qui est même recommandée. Il peut être nécessaire de prendre une collation (par exemple du pain) avant la séance selon les recommandations du médecin et du diététicien référents.

Il est recommandé d'éviter les sports violents, en raison du risque hémorragique et de la volumineuse hépatomégalie. La liste des sports autorisés sera à discuter avec l'équipe médicale au cas par cas.

9 Suivi clinique et paraclinique des patients

9.1 Objectifs

Les objectifs principaux pour le suivi des malades atteints de GSD I sont nombreux : prévenir les décompensations métaboliques aiguës, prévenir des complications de moyen et de long terme, assurer un développement psychomoteur et une croissance staturopondérale normale ainsi qu'une bonne qualité de vie. Les objectifs biologiques reposent sur des preuves de niveau de risque.

C'est de cet équilibre entre exigence médicale et exigence de la qualité de vie que dépend le pronostic à moyen et à long terme des GSD I qui est habituellement bon.

Les cibles biologiques et cliniques peuvent être regroupées en sept objectifs principaux:

- glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,6 g/l (soit 3,3 mmol/L)
- lactatémie <2,8 mmol/L
- uricémie à la limite supérieure de la norme pour l'âge et le laboratoire
- concentration sanguine de bicarbonates supérieure à 20 mmol/l et base excès supérieur à – 5 mmol/l
- concentration de triglycérides inférieure à 5,7 mmol/l (soit 5 g/l)
- indice de masse corporelle compris entre 0 et + 2 DS
- calprotectine fécale normale pour les glycoséses de type 1b

Les mesures ponctuelles de glycémie ne sont pas très utiles, de grandes variations pouvant se produire d'un jour à l'autre et d'un moment à l'autre au cours d'une même journée. Il est préférable d'avoir des mesures répétées de cycle glycémique tant à la maison (glycémie capillaire, enregistreur continu de glycémies) qu'à l'hôpital lors des séjours nécessaires pour effectuer les examens de surveillance.

Le développement des enregistreurs continus de glycémie de nouvelle génération devrait pouvoir apporter un bénéfice mais cela demande encore à être évalué. Des preuves solides existent montrant qu'un contrôle métabolique optimal sur le long terme avec tout particulièrement une normo-glycémie et une absence ou une quasi-absence de perturbation métabolique secondaire, tout particulièrement une concentration normale d'acide lactique, réduisent le risque de développer les complications de long terme. Cependant, il faut mentionner qu'une hyperlactacidémie modérée protège le cerveau de manifestations aiguës lors d'hypoglycémie. L'acide lactique est utilisé comme un substrat énergétique alternatif par le cerveau dans ces situations, en l'absence de corps cétoniques.

Chaque patient doit disposer d'un certificat descriptif de sa prise en charge en urgence pour guider les professionnels de santé non experts dans ces pathologies en cas de problèmes ou de complications aiguës (Annexes 6 et 7, également téléchargeables sur le site de la filière G2M).

9.2 Professionnels impliqués

Le suivi d'un enfant atteint de GSD I et de sa famille, puis d'un adulte, nécessite un binôme médecin spécialiste et diététicien expert.

Sont amenés régulièrement à intervenir : une assistante sociale, un psychologue, un radiologue connaissant l'imagerie hépatique et tout particulièrement l'imagerie pédiatrique hépatique. Un chirurgien pédiatre peut être amené également à jouer un rôle dans la prise en charge.

Enfin, ponctuellement ou en fonction des complications observées : un endocrinologue (problème de croissance), un gastro-entérologue (troubles digestifs, tout particulièrement au cours des GSD Ib), un hématologue (neutropénie), un néphrologue, un dentiste compétent

spécialement en parodontologie, un gynécologue, peuvent intervenir dans le suivi de ces malades. A l'adolescence et à l'âge adulte, les GSD I deviennent de véritables maladies de système. A l'âge adulte, les internistes compétents en maladies métaboliques peuvent aussi être utiles dans leur prise en charge.

9.3 Rythme et contenu des consultations/hospitalisations

Le rythme et le contenu des consultations et hospitalisations varient avec l'âge, fréquents dans la première enfance, s'espaçant à mesure que l'enfant grandit.

Surveillance clinique et nutritionnelle

*De 0 à 3 ans

Cela doit être fait tous les deux mois :

- Evaluation de la survenue d'hypoglycémies asymptomatiques, d'hospitalisations en urgence, de manifestations cliniques (notamment évaluation de la fréquence des infections, des épistaxis, de la diarrhée).
- Sur le plan diététique, enquête et agenda nutritionnel avec évaluation de la prise quotidienne d'hydrates de carbone, de protéines, de lipides, de calcium et de vitamines (avec ajustement selon l'histoire, l'examen clinique, les résultats biochimiques).
- Examen clinique avec mesure de la taille, du poids, calcul de l'indice de masse corporelle
- Evaluation clinique de la taille du foie, de la taille de la rate, prise de la pression artérielle, examen cutané et articulaire.

*De 3 ans à 20 ans, les mêmes paramètres doivent être évalués, environ tous les 4 à 6 mois.

*Chez l'adulte après 20 ans

Il est souhaitable de maintenir un rythme de surveillance au mieux semestriel, au moins annuel. Ce rythme doit être adapté en fonction de la survenue de complications, de l'introduction de nouveaux médicaments, et du souhait du patient, l'essentiel étant de maintenir un suivi médical au long cours. .

Suivi biologique

*un cycle glycémique sur 48 heures doit être effectué tous les trois à quatre mois de l'âge de 0 à 20 ans avec mesure des glycémies capillaires à la maison, et lors des hospitalisations. Il faut également faire ce type de mesures au décours de chaque modification diététique, afin de constater les résultats obtenus grâce à ces changements dans l'alimentation. L'arrivée de nouveaux enregistreurs continus de glycémie devrait rendre ces pratiques plus faciles et probablement plus précises dans les mois qui viennent. Lors des hospitalisations, la mesure de glycémie est complétée par la mesure de la lactatémie.

*Les examens biologiques de « routine » doivent être faits tous les deux à trois mois de 0 à 3 ans puis tous les 3 à 6 mois de 3 à 20 ans puis tous les 6 mois à 1 an à l'âge adulte (voir Tableau 8) : numération formule sanguine, uricémie, cholestérolémie, triglycéridémie, gaz du sang veineux et lactate

D'autres investigations biologiques sont pratiquées régulièrement au cours du suivi pour détecter la survenue de complications : (voir Tableau 8)

- Ionogramme sanguin avec mesure de la créatinine, de l'urée, de la calcémie et de la phosphorémie tous les six mois.

- Bilan hépatique avec mesure des transaminases, des phosphatases alcalines, de la GGT, de la concentration de protéines et d'albumine tous les six mois ;
- Mesure de la concentration sérique d'AFP, bien que ce marqueur n'ait pas une très bonne spécificité pour le diagnostic d'une transformation maligne d'un adénome en carcinome.
- Etude des fonctions plaquettaires : une fois au diagnostic puis en cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé.
- Surveillance rénale avec mesure de la protéinurie, de l'albuminurie, des ratios protéinurie/créatininurie et albuminurie/créatininurie et des autres paramètres du ionogramme urinaire tous les ans de 0 à 5 ans (en y incluant le calcium et le citrate) puis tous les six mois après l'âge de 5 ans. Si une micro-albuminurie est détectée ou si le patient est traité par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ces paramètres doivent être surveillés tous les trois mois. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (formule de Schwartz chez l'enfant) doit être effectuée annuellement après l'âge de 5 ans.
- Enfin, en raison des particularités du régime, il faut mesurer les concentrations sériques des vitamines B1, B2, B6, B12 et de l'acide folique ainsi que la ferritine et/ou le coefficient de saturation de la transferrine, et la 25 OH vitamine D3.

La surveillance de l'imagerie hépatique est effectuée préférentiellement par échographie de l'âge de 0 à 10 ans, de façon annuelle. Elle évalue l'échogénicité du foie, recherche des adénomes, d'autres anomalies focales, une lithiase biliaire. Elle doit également étudier les reins avec évaluation de la taille, recherche de calcifications (néphrocalcinose), de lithiases urinaires, de kystes rénaux.

L'imagerie hépatique est de plus en plus souvent effectuée après l'âge de 10 ans par IRM avec ou sans injection de gadolinium qui est répétée annuellement. Cette fréquence de surveillance par IRM est adaptée en fonction de la détection d'éventuels adénomes, de leur modification en taille, en nombre ou en aspect.

Une échographie abdominale sera aussi réalisée annuellement, pour compléter l'exploration rénale. En cas de détection d'un adénome hépatique, la surveillance par imagerie devra être rapprochée à tous les six mois (par exemple, alternance IRM et échographie).

En cas de doute sur la malignité d'un nodule hépatique, on pourra proposer une échographie de contraste en complément de l'IRM. L'imagerie devra être rapprochée à tous les 3 mois, dans la perspective d'une éventuelle biopsie.

Il faut également faire une évaluation de la densitométrie osseuse à l'âge de 5 ans et vers l'âge de la transition enfant/adulte. La fréquence ultérieure de cet examen est adaptée en fonction des résultats et de l'évolution.

Tableau 8 : Résumé des recommandations proposées pour la surveillance des patients atteints de GSD I

Examens et consultations	Diagnostic	De 0 à 3 ans	De 4 à 20 ans	Adulte	Commentaires
Consultation médicale et diététique	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	Chez le petit nourrisson, consultation tous les 2 mois
Cycle glycémique capillaire avant les repas ± post prandial (48h)	X	Chaque 3 mois	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	A domicile ou en hospitalisation
Cycle glycémie/lactate	X	Chaque 6 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	A adapter selon les patients
NFS plaquettes Uricémie, cholestérolémie, triglycéridémie, gaz du sang	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
Étude des fonctions plaquettaires	X	A refaire avant chaque geste invasif et pendant la grossesse			Cf. protocoles annexes 11 et 13
HbA1C		Chaque année	Chaque année	Chaque année	Surtout chez l'adulte
Ionogramme sanguin, créatininémie, urée, calcémie, phosphorémie	X	Chaque 6 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
Bilan hépatique Albuminémie	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
AFP	X	Chaque année			
Microalbuminurie Ionogramme urinaire (calciurie, créatininurie, citraturie, Béta2 microglobuline)	X	Chaque année			
Clairance créatinine		Chaque année			
Echographie hépatique et rénale	X	Chaque année			Alternance semestrielle échographie et IRM hépatique possible. En cas de doute sur une malignité la fréquence augmente/3mois
IRM hépatique		Chaque année			
Densitométrie osseuse			A l'âge de 5 ans et à la transition puis en fonction des résultats et de la clinique		
Vit B1, B2, B6, B12, acide folique sériques, ferritine, Vit D, C, A, E		Chaque année			
Échographie cardiaque			Chaque année à partir de 8 ans		

Cycle glycémique capillaire = glycémie capillaire avant les repas pendant 48h, Cycle glycémie/lactate = glycémie et lactate veineux avant et une heure après les repas + à minuit et 4h du matin + au branchement et débranchement de la nutrition entérale si présente.

Annexe 1. Liste des participants

Coordination

Pr Philippe LABRUNE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

Dr Pierre BROUE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, Toulouse

Dr Magali GORCE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Toulouse

Comité de Rédaction

Pr Martin BIOSSE-DUPLAN, Odontologie, Hôpital Bretonneau, APHP, Paris

Dr Aline CANO, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Marseille

Pr Stéphane DECRAMER, CRMR Maladies rénales rares, Toulouse

Dr Jean DONADIEU, CRMR Neutropénies, APHP, Hôpital Trousseau

Dr Claire DOUILLARD, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Lille

Dr Dalila HABES, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

D Roselyne FROISSART, Biochimie Métabolique et Biologie Moléculaire, Lyon

Dr Edouard LEFEVRE, Néphrologie, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Pr François MAILLOT, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Tours

Dr François PETIT, Biologie Moléculaire, Nice

Dr Fabienne RAJAS, Directrice de Recherche CNRS, Lyon

Dr Alice THEBAULT, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique. APHP, Le Kremlin Bicêtre

Mme Catherine VOILLOT, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

Dr Camille WICKER, CCMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Strasbourg

Mme Joelle WENZ, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, CCMR Maladies héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Comité de relecture –

Dr Oanez ACKERMANN, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Dr Leonardo ASTUDILLO, Service de Médecine Interne, Clinique Saint-Exupery, Toulouse

Dr Magalie BARTH, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Angers

Dr Anaïs BRASSIER, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, APHP, Paris

Mme Catherine LAGUERRE, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Toulouse

Pr François LABARTHE, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Pr Christian LAVIGNE, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Angers

Dr Caroline MOREAU, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Rennes

Dr Frédérique SABOURDY, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Toulouse

Dr Clémentine SPECHT, Pédiatre, Verrières le Buisson

Mme Simonot & Associations AFG (Association Francophone des Glycogénoses)

Mme Aline Dernis, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Lille

Dr Adrien Bigot, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Dr Marine Tardieu, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Pr Christophe Bureau- Service d'Hépatologie- Hôpital Rangueil-CHU Toulouse

Pr Vincent Gajdos, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence

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

Maladies héréditaires du métabolisme hépatique

CRMR coordonnateur : Clamart-APHP. Pr Philippe LABRUNE

2 CCMR :

Paris-APHP, Hôpital Bretonneau – Pr Martin BIOSSE-DUPLAN

Le Kremlin-Bicêtre, Hôpital de Bicêtre – Pr Emmanuel GONZALES

Maladies héréditaires du métabolisme

CRMR coordonnateur : Marseille - APMH, Hôpital Timone: 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:

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 Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

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

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

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

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

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

Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents

Source Orphanet : <https://www.orpha.net>

Analyse des gènes *G6PC1* et *SLC37A4* :

Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est - UM Maladies Héréditaires du Métabolisme

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Responsables du test : Dr Roseline Froissart,

Service de Biochimie

APHP.Université Paris Saclay

Hôpital Bicêtre

78 rue du Général Leclerc

94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

Responsable du test : Dr Anne Spraul

D'autres laboratoires ont inclus les gènes *G6PC1* et *SLC37A4* dans différents panels: déficits métaboliques et insuffisances hépatiques (CHU Necker Enfants Malades, Paris).

Annexe 4. Coordonnées associations et liens utiles

Association Francophone des Glycogénoses

21 rue de la Mare de Troux
78280 Guyancourt
secretariat@glycogenoses.org
afg@glycogenoses.org
<https://www.glycogenoses.org/>

Liens utiles

Site d'Orphanet : <http://www.orpha.net>
Site de la HAS : <https://www.has-sante.fr>

Annexe 5. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients avec glycogénose la par le médecin référent.

CERTIFICATS URGENGE — FILIERE G2M

V1 – Mai 2022

GLYCOGENOSE TYPE 1A

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique
NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES

Etiquette

Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1 BILAN EN URGENGE

Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT + bilan selon contexte. Ne doit pas retarder la prise en charge.

2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)

- Resucrage **1ml/kg de G30%** (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou **3ml/kg de G10%** IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire).
- Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Poser **EN URGENGE** une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage.
- Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- **CONTRE INDICATION au glucagon**
- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)



Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL

3 EN CAS DE CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de **vomissement**, de **refus alimentaire**, de **diarrhée**, de situation de **jeûne**.
=> Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter **IMMEDIATEMENT**.
- **Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !)**. Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : **Respecter strictement** (à 5min près) les **horaires de prises alimentaires** du « régime de croisière ».

5 SURVEILLANCE après correction glycémie

- Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h.
- Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL.
- En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



GLYCOGENOSE TYPE 1A

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique
NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES

Etiquette

Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous**1 BILAN EN URGENGE**

Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT + bilan selon contexte. Ne doit pas retarder la prise en charge.

2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)

- Resucrage **1ml/kg de G30%** (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou **3ml/kg de G10%** IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire).
- Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Poser **EN URGENGE** une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage.
- Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
 Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- **CONTRE INDICATION au glucagon**
- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)



Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL

3 EN CAS DE CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de **vomissement**, de **refus alimentaire**, de **diarrhée**, de situation de **jeûne**.
=> Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter **IMMEDIATEMENT**.
- **Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !)**. Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : **Respecter strictement (à 5min près) les horaires de prises alimentaires** du « régime de croisière ».

5 SURVEILLANCE après correction glycémie

- Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h.
- Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL.
- En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



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

Annexe 6. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients avec glycogénose Ib par le médecin référent.

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M					V1 – Mai 2021											
GLYCOGENOSE TYPE 1B					Etiquette											
Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences																
Risque de coma hypoglycémique : NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES Risque de neutropénie - maladies inflammatoires digestives																
Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous																
1 BILAN EN URGENCE																
<ul style="list-style-type: none"> Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT. SI fièvre : NFS - CRP – PCT + bilan infectieux selon clinique. Ne doit pas retarder la prise en charge. 																
2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)																
<ul style="list-style-type: none"> Resucrage 1ml/kg de G30% (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou 3ml/kg de G10% IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire). Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après. Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après. Poser EN URGENCE une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage. Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) 																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>0-24 mois</th> <th>2-4 ans</th> <th>4-14 ans</th> <th>>14 ans - adulte</th> <th>DEBIT MAX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Débit de perfusion</td> <td>6ml/kg/h (10mg/kg/min)</td> <td>5ml/kg/h (8mg/kg/min)</td> <td>3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)</td> <td>2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)</td> <td>120ml/h (3L/24h)</td> </tr> </tbody> </table>					Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX	Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX											
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)											
<p>*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)</p> <p>Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.</p> <ul style="list-style-type: none"> CONTRE INDICATION au glucagon En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique) 																
<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;"> Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL </div>																
3 CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE																
<ul style="list-style-type: none"> Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de vomissement, de refus alimentaire, de diarrhée, de situation de jeûne. => Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter IMMEDIATEMENT. Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !). Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : Respecter strictement (à 5min près) les horaires de prises alimentaires du « régime de croisière ». 																
4 Si fièvre > 38,5°C / neutropénie																
<ul style="list-style-type: none"> Si point d'appel viral évident et pas de franc syndrome inflammatoire : traitement symptomatique. Si suspicion de cause bactérienne et/ou neutropénie < 500/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> o ATB large spectre (ex. TAZOCILLINE IV monothérapie) dans l'attente des résultats bactériologiques + G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée. o Si cellulite ou abcès : toujours ajouter G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée quel que soit le nombre de PNN 																
5 Si poussée inflammatoires digestives : Douleurs abdominales, diarrhées, rectorragies																
<ul style="list-style-type: none"> - Mettre à jeun avec perfusion décrite ci-dessus et traitements antalgiques. Discuter à heures ouvrables avec l'équipe référente des traitements à visée digestive (lavements de Pentasa, corticoïdes...) et/ou G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée quel que soit le nombre de PNN. Faire recherche d'infection avec virologie des selles, coproculture et recherche de C difficile. - En cas de rectorragie abondante avec déglobulisation: possibilité d'hémostase endoscopique. - Si poussée sévère avec fièvre: antibiothérapie à visée digestive par C3G et Flagyl 																
5 SURVEILLANCE																
<ul style="list-style-type: none"> ● Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h. ● Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL. ● En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV. 																
<p>Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.</p>																

PHYSIOPATHOLOGIE :

Maladie héréditaire du métabolisme par déficit d'utilisation du glycogène, associant :

- Des **hypoglycémies profondes au jeûne court (2 à 4h selon le patient)**. Traitement habituel : Repas à horaire précis en journée avec des quantités précises de glucides (amidon sans sucre rapide) et contrôlé en lactose et fructose. Prises de Maïzena/Glycosade (amidon de maïs **cru non chauffé**) et/ou une nutrition entérale nocturne avec un débit glucidique précis. En cas de pathologie intercurrente: régime d'urgence en nutrition entérale 24h/24 sur SNG / gastrostomie, débit glucidique précis.
- Un **trouble de l'agrégation plaquettaire** d'où un **risque hémorragique** au cours des chirurgies.
- Une **neutropénie** permanente ou cyclique responsable d'infections bactériennes, en particulier cutanées. Dans certains cas, le patient a un traitement de fond par G-CSF et/ou par une antibio-prophylaxie, et récemment Dapaglifozine.
- Une **maladie inflammatoire digestive, Crohn-like** : douleurs abdominales, aphtes, diarrhées parfois glairo-sanglantes, abcès marge anale. Le traitement peut comprendre : nutrition entérale par Modulen®, 5-ASA, corticoïdes ou traitement anti-TNF (Rémicade...), G-CSF, et récemment Dapaglifozine.
- Les **complications** possibles au cours de l'évolution sont : une atteinte rénale (tubulopathie, insuffisance rénale), hépatique (hépatomégalie, cytolysse, adénomes), hypertriglycéridémie, hyperlactatémie, hyperuricémie.

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

Interdits : anti-agrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, AINS), **glucagon**, éviter Ringer-lactate

- Tous les vaccins sont préconisés (notamment grippe).
- **Ne jamais dépasser le temps de jeûne habituel d'un patient: en cas d'hospitalisation pour un autre motif, respecter le régime habituel (quantités de glucides), les prises de maïzena et les horaires précis de repas (connus des parents)**
- Si nécessité de mettre le patient à jeun (chirurgie par exemple), le perfuser avec la perfusion décrite au recto.
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- En cas d'hospitalisation (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

PRECAUTIONS OPERATOIRES : THROMBOPATHIE

Protocole anesthésie : Contacter le médecin référent pour anticiper les précautions.

- Aucun risque d'insuffisance hépatique ; aucun médicament contre-indiqué en dehors de l'Aspirine et AINS ;
- Aucun risque supplémentaire avec les anesthésiques classiques.
- **Mais : RISQUE HEMORRAGIQUE POTENTIEL/ THROMBOPATHIE**

En PRE-OPERATOIRE :

- Exploration de l'hémostase avant une intervention programmée (et si signe hémorragique : ecchymose, hématome, gingivorragie, épistaxis → exploration des fonctions plaquettaires en supplément)
- **Perfusion de glucose** (G10%+ électrolytes) au débit adapté à l'âge, selon le tableau plus haut, à débiter idéalement 24h avant la chirurgie.
- **La veille de toute chirurgie** : EXACYL PO (acide tranexamique –antifibrinolytique) (sirop 1g/10 mL ou en Cp 500mg) **20 mg/Kg/j** en 3 prises (max 1g x 3/j). Attention abaisse le seuil épileptogène : Si patient épileptique, bien peser l'indication.

EN PER-OPERATOIRE :

- **Si chirurgie hémorragique** : à l'induction, EXACYL IV 500mg/5mL **10mg/Kg** (max 0,5 à 1g en IVL sur 15min)
- **En plus de l'exacyl, si antécédent hémorragique ou thrombopathie connue** :
 - Si **petite chirurgie ambulatoire** : OCTIM® spray nasal (150µg par pulvérisation) : 2 inhalations dans une narine 30 minutes avant l'intervention. Contre-indication : enfant de moins de 2 ans.
 - Si **risque hémorragique ou saignement** : MINIRIN® IV (desmopressine injectable 1ml=4µg) IVL 30 minutes, à débiter 1 heure avant le geste opératoire : **0.3µg/kg** à diluer dans 50ml de sérum physiologique, puis après avis de l'hématologue, à renouveler à H12 et/ou H24 en cas de saignement abondant. Observer une restriction hydrique concomitante de 24h, d'où nécessité d'un KT central pour concentrer la perfusion de glucose (restriction 20ml/kg/24h). Si KTC non possible, surveillance rapprochée de la natrémie
- **En cas de complication hémorragique sévère** : discuter transfusion plaquettaire.

En POST-OPERATOIRE :

- Poursuivre la perfusion glucosée en post-op jusqu'à ce que l'alimentation habituelle par voie orale soit complète (quantités normales sur 2 repas consécutifs, avec respect des horaires et du régime habituel du patient).
- **Surveillance Glycémie et lactatémie / 3h + GDS si lactate >4mmol/L** en per-op et en post-op immédiat.

EXACYL PO ou IVL SYSTEMATIQUE : **20 mg/Kg/j** en 3 prises (max 1g x 3/j) 5 à 15 jours tant que le risque hémorragique persiste.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de :

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

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

Annexe 7. Diagnostics différentiels devant une hépatomégalie hyperéchogène

Pathologie	Caractéristiques	Diagnostic
Autres glycogénoses hépatiques (type III, VI, IX, XI)	Hépatomégalie hyperéchogène isolée ou avec perturbations du bilan hépatique et/ou symptômes musculaires Hyperlactacidémie post-prandiale, hypoglycémie de jeûne court	Cycle glycémie-lactate, Dosage d'activité enzymatique Biologie moléculaire
Intolérance héréditaire au fructose	Dégoût des sucres à l'interrogatoire, Insuffisance hépatique aigüe à l'introduction du fructose, Perturbation du bilan hépatique, Vomissements, diarrhées, hypoglycémie lors de la consommation forcée de fructose Cassure de la courbe de croissance staturopondérale	Biologie moléculaire
Déficit de la néoglucogénèse	Hypoglycémie de jeûne court à modéré avec hyperlactacidémie Perturbation du bilan hépatique Syndrome de Reye	Cycle glycémie-lactate Dosage d'activité enzymatique Biologie moléculaire
Cytopathies mitochondriales	Insuffisance hépatique néonatale, hyperlactatémie, hypoglycémie, régression, atteinte neurologique, atteinte multisystémique (oeil, rein, coeur, muscles, moelle osseuse...)	Points REDOX, Enzymologie, histologie Biologie moléculaire
Déficit de Bétaoxydation des acides gras	Syndrome de Reye, hypoglycémies sans cétose, cardiomyopathie, troubles du rythme, myopathie, rhabdomyolyse profil des acylscarnitine, carnitine libre plasmatique et	profil des acylcarnitines, carnitine libre plasmatique et urinaire, CAO urinaires, études enzymatiques et génétiques
Déficit du cycle de l'urée, déficit en citrine	Perturbations du bilan hépatique, insuffisance hépatique aigüe, encéphalopathie, vomissements, léthargie, coma néonatal, hyperammoniémie, symptomatologie neurologique progressive	ammoniémie, CAA plasmatique, acide orotique urinaire, biologie moléculaire
Pathologie	Caractéristiques	Diagnostic

Aciduries organiques	élévation des transaminases et GGT, fibrose, syndrome de Reye élévation des transaminases et GGT, fibrose, syndrome de Reye	ammoniémie, CAO urinaire, biologie moléculaire
Abéta Hypobétalipoprotéïnémie	et Lithiases biliaires, cirrhose, Malabsorption des graisses, Retard de croissance staturopondérale, rétinite pigmentaire, ataxie	bilan lipidique standard, apolipoprotéine B, dosages vitamines liposolubles, biologie moléculaire
CDG syndromes	fibrose, élévation des transaminases, atteinte multisystémique, neurologique, retard de croissance staturopondérale, retard de développement psychomoteur	isoélectrophorèse de la transferrine et de l'ApoC3, biologie moléculaire
Défaut de synthèse des acides biliaires	cholestase, fibrose, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, cassure de la courbe de croissance, symptomatologie neurologique, staturopondérale	Dosage des acides biliaires totaux, chromatographie des acides biliaires, biologie moléculaire
Déficit en Glycerol-3-Phosphate Déshydrogénase 1	Elévation des transaminases, hypertriglycéridémie	Biologie moléculaire
Syndrome de Dorfman-Chanarin	fibrose, cirrhose, élévation des transaminases ichtyose congénitale; hyperkératose palmoplantaire, surdité, cataracte, retard de développement psychomoteur, ataxie, cardiomyopathie	Biologie moléculaire
Déficit en adénosine kinase	cholestase néonatale, insuffisance hépatique Hypotonie, retard de développement psychomoteur, cheveux clairsemés, épilepsie, hypoglycémie par hyperinsulinisme	CAA plasmatique, homocystéine totale, biologie moléculaire
Syndrome métabolique	Surpoids, Hyperinsulinisme	Diagnostic d'élimination

Annexe 8. Normes des paramètres biologiques de surveillance rénales

- Pu/Cu < 0.2 g/g ou < 20 mg/mmol: normal (0.5g/g ou 50mg/mmol si âge < 2 ans)
- 0.2 < Pu/Cu < 2 g/g ou 20 < Pu/Cu < 200 mg/mmol: protéinurie non néphrotique si âge > 2 ans (entre 0.5 et 2g/g ou entre 50 et 200mg/mmol si âge < 2ans)
- Pu/Cu > 2 g/g ou > 200mg/mmol: protéinurie néphrotique), enfin insuffisance rénale chronique (IRC) puis terminale (IRT). L'hypertension artérielle est rarement retrouvé

Pu : protéinurie

Cu : créatininurie

Annexe 9. Cartes d'urgence

Qui contacter ?

Philippe LABRUNE
philippe.labrunne@abc.aphp.fr


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 :
www.orphanet.fr
www.glycogenoses.org

Infos personnelles

.....
.....
.....




**CARTE
PERSONNELLE
DE SOIN**

Glycogénose de type 1 :
maladie génétique du
métabolisme hépatique

Avant toute intervention
contacter le médecin
référént du patient, les
médecins spécialistes de
la maladie, ainsi que les
personnes de la famille
notées au dos de ce
document.

Hôpital..... – Ville (département)

<https://www.glycogenoses.org/carte-durgence-glycogenose-type-i/>



CARTE D'URGENCE
Emergency card

Photo

Informations spécifiques à la pathologie

Nom de la maladie :

Signes évocateurs de décompensation :
-
-
-

Prise en charge spécifique en situation de stress :
(anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non

En raison d'une maladie héréditaire du métabolisme

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Informations spécifiques à la pathologie

Régime diététique spécifique : oui / non

Traitements :

Médicaments contre-indiqués :

Informations particulières :

PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ

Mme / M. Tél. :


Médecin traitant : Tél. :

Spécialiste traitant : Tél. :


EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :

Ville : Hôpital :

Médecin référent : Tél :



Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
FILIERE NATIONALE DE SANTÉ



<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/146:carte-urgence-maladie-hereditaire-du-metabolisme>

Annexe 10. Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse

Préconceptionnel :

- **Consultation** préconceptionnelle (cf paragraphe 8.2)
- Cycle (sang): glucose/lactate/CO2T en pré et postprandial (+2h) pendant 24h
- **Examens Morphologiques** : IRM hépatique, UroIRM (IRM rénale et des voies urinaires), Echographie cardiaque transthoracique.

Préconceptionnel et trimestriel en cours de grossesse : bilan biologique

▪ **Sang :**

- Acide urique, triglycérides, cholestérol T et L, bilan hépatique (TGO/TGP/gammaGT/Bilirubine libre et conjuguée/Phosphatases alcalines), créatinine et DFG, ionogramme, HbA1C
- Bilan de coagulation (NFS plaquettes, TP, TCA, EAP*)
- Bilan nutritionnel (ferritine, vit B1, B9, B12, C, A, 25OHD, E, Sélénium, Zinc, calcium, phosphore)
- **Urine** : microalbuminurie, protéinurie, calciurie (citaturie et béta2microglobuline en préconceptionnel)

Trimestriel en cours de grossesse : Echographie hépatique et rénale (voies urinaires).

Mensuel en cours de grossesse :

- Consultations diététiques et médicales
- Suivi capillaire : à voir au cas par cas mais classiquement 2 / j : le matin à jeun avant la première prise alimentaire et en post prandial (+2h) en variant l'horaire dans la journée.
- Possibilité CGM (Continuous Glucose Monitoring) : mesure en continu du glucose interstitiel (lecteur dédié ou sur l'application téléchargée sur smartphone) avec alarmes en cas d'hypoglycémie (demande remboursement préalable au médecin conseil CPAM).

Accouchement :

Programmé (Voie basse ou césarienne)

Bilan à l'entrée : NFS plaquettes, TP, TCA, EAP, ionogramme, créatinine

- ✓ EAP normale la semaine précédente : débiter la veille de l'accouchement une perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%).
- ✓ EAP anormale la semaine précédente : débiter 72h avant la date de l'accouchement la perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%) et contrôle EAP
 - Si glycémie < 0,70 g/l, augmenter le débit glucosé de 20%
 - Si glycémie > 2 g/l, ne pas baisser le débit glucosé, insulinothérapie IV prudente à faible posologie.
- ✓ L'indication d'une anesthésie locorégionale sera posée en fonction du bilan de coagulation (EAP).
- ✓ Maintien de la perfusion 48h après l'accouchement et jusqu'à reprise d'une alimentation orale.
- ✓ En cas de manifestations hémorragiques inhabituelles au décours de l'accouchement : maintien perfusion 4 mg/Kg/min de glucosé, et contacter l'hémobiologiste et le métabolicien (cf protocole Annexe 12).

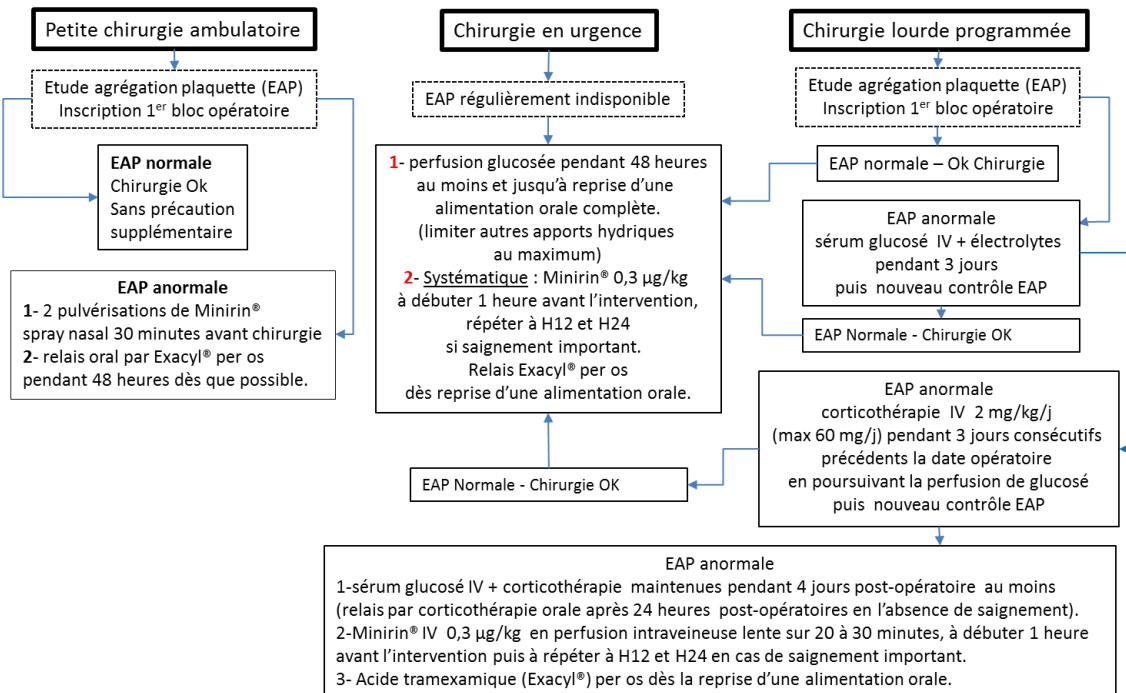
Non Programmé (en urgence)

- ✓ Bilan à l'entrée : NFS plaquettes, TP, TCA, EAP, ionogramme, créatinine
- ✓ Perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%)
 - Si glycémie < 0,70 g/l, augmenter le débit glucosé de 20%
 - Si glycémie > 2 g/l, ne pas baisser le débit glucosé, insulinothérapie IV à faible posologie et prudente.
- ✓ L'indication d'une anesthésie locorégionale sera laissée à l'appréciation de l'anesthésiste en fonction du dernier contrôle de l'EAP et de sa date de réalisation.
- ✓ Maintien de la perfusion 48h après l'accouchement et jusqu'à reprise d'une alimentation orale.
- ✓ En cas de manifestations hémorragiques inhabituelles au décours de l'accouchement : maintien perfusion 4 mg/Kg/min de glucosé, et contacter l'hémobiologiste et le métabolicien (cf protocole Annexe 12).* EAP : Etude Agrégation Plaquettaire.

Annexe 11. Protocole de prévention hémorragique péri opératoire standard pour un patient atteint de glycogénose de type I

1- Risque d'hypoglycémie : pas de jeune sans perfusion de sérum glucose et surveillance glycémie capillaire/3heures
 2- Risque hémorragique : étude agrégation plaquettaire, desmopressine, acide tramexamique

Dans tous les cas : perfusion glucose 10% (tableau) +électrolytes au moins 1 heure <chirurgie> réalimentation
 Glycémie capillaire/3heures



Age	0-24mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans – adultes	Débit max
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3.5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Possibilité d'augmenter le débit glucidique d'1 à 2 mg/kg/min					
Les apports hydriques doivent être limités au maximum – Pose de voie centrale pour concentrer les apports en glucose recommandée si apports hydriques élevés prolongés					

Produit	Forme	Posologie	Administration
Desmopressine	Minirin® ampoules injectables 1 ml=4 µg	0,3 µg/kg à Diluer dans 50 cc sérum physiologique	perfusion IV lente (20-30 minutes)
Desmopressine	Spray nasal 1 pulvérisation = 10 µg	2 pulvérisations sur la même narine	Pulvérisation nasale
Ac Tranexamique	(Exacyl®) Suspension buvable ampoule 10ml=1g Comprimés 500 mg	3-5 comprimés par jour (20 mg/kg chez l'enfant) 2 à 3 prises/jour	Per os

* EAP : Etude Agrégation Plaquettaire.

Annexe 12. Choix des aliments pour patients GSD I

Familles d'aliments (contenant du lactose/galactose)	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Allaitement maternel	Pendant les premières semaines de vie	Les semaines/mois suivants	
Laits infantiles	Formule sans lactose référencée (Diargal®) Autres formules sans lactose		Toutes les formules infantiles avec lactose
Substituts du lait Mélanges d'acides aminés	Si allergie aux PLV : Hydrolysats sans lactose : Nutramigen® Allernova®, Allernova AR® Hydrolysats sans lactose avec TCM: Prégestimil® Néocate®, AminA®, Puramino®		Althera®, Pepticate® (contiennent du lactose)
Hydrolysats de riz	Modilac Riz®, Novalac Riz®		
Laits de vache, chèvre, brebis, Produits laitiers nature sans sucre		Equivalences pour obtenir 2 à 5 g de lactose par jour : -100 ml Lait = 5 g -1 Yaourt entier de 125 g = 5 g -100 g Fromage blanc = 3.5 g -1 petit Suisse 60 g = 2 g	
Fromages	Fromages à pâtes pressées, affinés 6 mois type Comté, Beaufort....	Fromages à pâtes molles type camembert, brie, reblochon Roquefort -Fromages fondus	Fromages contenant beaucoup de lactose : Chèvre frais, ricotta, mozzarella...

Familles d'aliments	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Viandes Poissons Œufs Crustacées Coquillages	Selon les recommandations générales de consommation pour la population	Aliments riches en acide urique Gibier, poissons gras Coquillages, œufs de poisson Moules	Tous les plats panés, les plats cuisinés avec beaucoup de matières grasses
Abats	Langue		Abats trop riches en acide urique
Charcuteries	Jambons, bacon	Saucissons maigres	Pâtés, rillettes... Saucisses, merguez...
Féculents	Toutes les pâtes, riz, semoules, quinoa Manioc, Sarrazin Pommes de terre	Marrons Banane plantain	Frites, chips et autres type « gâteaux apéritifs »
Pains	Pains classiques: Blé, seigle, complet au son etc... Toutes les farines non enrichies.	Viennoiseries	Pains enrichis en lait, matières grasses et sucre
Céréales	Corn flakes Flocons d'avoine nature Mélange de flocons de céréales sans sucre Muesli sans sucre	Céréales peu sucrées et enrichies en fibres, et son	Céréales sucrées du petit déjeuner contenant du miel, du chocolat, glacées au sucre
Matières grasses	Huiles végétales crues : Olive, noix, colza... Margarine à base de MG végétales riches en oméga 3 et 6	Beurre Graisse d'oie Saindoux	Fritures, Graisses cuites Sauces type mayonnaise, béarnaise

Familles d'aliments (Aliments contenant fructose/saccharose)	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Légumes frais, en conserves, surgelés au naturel	Tous sauf très riches en fructose, Les légumes sont une source de fibres alimentaires, de vitamines et minéraux	Légumes très riches en fructose : Patates douces, Maïs Petit pois Betteraves	Les préparations industrielles de légumes cuisinées avec du sucre et MG Ketchup
Légumineuses	Toutes		Préparations industrielles de légumes secs cuisinées avec du sucre
Fruits		En fonction de l'âge Tous les fruits frais, surgelés au naturel. Compotes sans sucre ajoutés <u>Enfance :</u> 50 g puis 100 g <u>Adulte :</u> 1 à 2 fruits frais / jour	Fruits confits Fruits au sirop
Jus de fruits		Fruits frais pressés (En équivalence du fruit)	Jus de fruits du commerce, même sans sucre
Fruits oléagineux	Tous (noix, noisette, olive, etc..)		
Fruits secs			Tous les fruits secs : Raisins, figues, abricots, banane, pruneaux etc...
Sucre et produits sucrés	Maltodextrine, Cacao sans sucre Edulcorants après l'âge de 3 ans	Glucose pour le re sucrage Chocolat noir 90 – 99 % Biscuits pauvres en sucre, type petit-beurre	<u>Tous les produits sucrés</u> Sucre (saccharose), fructose, sirop de fructose Confiture, miel, pâte à tartiner, confiseries... Gâteaux et autres desserts sucrés
Produits à base de soja A base d'amande, noix de coco Après l'âge de 3 ans	Boissons à base de soja nature sans sucre Desserts type yaourt nature sans sucre		Tous les produits à base de végétaux sucrés

Annexe 13. Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Dernière étape de la production de glucose catalysée par la G6Pase

Figure 2 : Principales conséquences biochimiques et cliniques du déficit fonctionnel en glucose 6 phosphatase

Figure 3 : Orientation diagnostique d'une hypoglycémie à l'âge adulte

Tableau 1 : Principales caractéristiques des pathologies héréditaires du métabolisme responsables d'une hypoglycémie

Tableau 2 : Objectifs biologiques du traitement diététique

Tableau 3 : Equilibre entre les nutriments

Tableau 4 : Apport glucidique recommandé pour une NEDC = débit glucidique

Tableau 5 : IMC avant grossesse et recommandations concernant la prise de poids

Tableau 6 : Point-clés nutritionnels pendant la grossesse de patients GSD I

Tableau 6 : Choix des aliments pour la prise en charge diététique des patients GSD I

Tableau 7 : Débit glucidique recommandé selon l'âge

Tableau 8 : Résumé des recommandations proposées pour la surveillance des patients atteints de GSD I

Références bibliographiques

- Abe T, Azuma H, Watanabe A, et al. A patient with cyclic neutropenia complicated by severe persistent neutropenia successfully delivered a healthy baby. *Intern Med.* 2000;39(8):663-666.
- Ambruso DR, McCabe ER, Anderson D, et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *Am J Dis Child.* 1985;139(7):691-697.
- Angelico R, Trapani S, Spada M, et al. A national mandatory-split liver policy: A report from the Italian experience. *Am J Transplant.* 2019;19(7):2029-2043. doi:10.1111/ajt.15300
- Arnoux JB. Hypoglycémie de l'enfant (hors nouveau-né et diabètes). 2019 ; S24. Pas à Pas en Pédiatrie (pap-pediatrie.fr)
- Beaudet AL, Anderson DC, Michels VV, Arion WJ, Lange AJ. Neutropenia and impaired neutrophil migration in type IB glycogen storage disease. *J Pediatr.* 1980;97(6):906-910.
- Beaupain B, Leblanc T, Reman O, et al. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):1068-1073.
- Ben Chehida A, Bensmaïl T, Ben Rehouma F, et al. Complications rénales dans la glycogénose de type 1 : quelles implications pratiques ? [Renal involvement in glycogen storage disease type 1: Practical issues]. *Nephrol Ther.* 2015;11(4):240-245.
- Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):621-629.
- Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015; 4(3):240-8.
- Bhattacharya K, Orton RC, Qi X and al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab dis* 2007; 30:350-357
- Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):947-953.
- Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:47.
- Carruba G. Estrogens in Hepatocellular Carcinoma: Friends or Foes? *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2085.
- Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(7):441-454.
- Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):71-76.
- Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 1988;318(1):7-11.
- Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med.* 1990;323(9):590-593.
- Chiche L, David A, Adam R, et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl.* 2016;22(4):516-526.
- Cohn A, Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):319.
- Czapek EE, Deykin D, Salzman EW. Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I. *Blood.* 1973;41(2):235-247.
- Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16-21.
- Dale DC, Boxer LA. Guidelines for pediatric management of severe chronic neutropenia. *Am J Hematol.* 2012;87(2):133.
- Das AM, Lücke T, Meyer U et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(3):225-32.
- Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant.* 2008;12:137-45.
- Dellinger TM, Livingston HM, Holder R, Streckfus CF. Glycogen storage disease and von Willebrand's disease implications for dental treatment: dental management of a pediatric patient. *Spec Care Dentist.* 1998;18(6):243-246.
- de Lonlay P., Arnoux J.-B., Polak M. et al. Hypoglycémies de l'enfant. *Encyclopedie Med Chir Pédiatrie* 2009; [4-059-F-10]
- de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V et al. Glycogénoses in Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme, Springer Paris 2013 ; Pages: 237-24
- dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):537-543.

- de Ville de Goyet J, Meyers RL, Tiao GM, Morland B. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(6):456-462.
- Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S40-S45.
- Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand Y, et al. Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type Ib. Report of 7 cases. *Nouv Rev Fr Hematol (1978)*. 1994;35(6):529-534.
- Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica*. 2009;94(8):1175-1177.
- Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90(1):45-53.
- Dos Santos BB, Colonetti K, Nalin T, et al. Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases [published online ahead of print, 2022 Jun 3]. *Nutrition*. 2022;103-104:111763.
- Feillet F, Bodamer OA, Leonard JV. Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(1):80-81.
- Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, Weinstein DA. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(1):26-31.
- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol*. 2012;87(2):238-243.
- Fioredda F, Onofrillo D, Farruggia P, et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):e29599.
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):153-162.
- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:228-236.
- Gjorgjieva M, Raffin M, Duchamp A, et al. Progressive development of renal cysts in glycogen storage disease type I. *Hum Mol Genet*. 2016;25(17):3784-3797.
- Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022;24(8):1781-1788.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):168-173.
- Gutgold A, Gross DJ, Glaser B, Szalat A. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):345-349.
- Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):917-927.
- Heyne K, Hosenfeld D, Grote W, Schaub J. Glycogen storage disease type Ib: familial bleeding tendency. *Eur J Pediatr*. 1984;143(1):7-9.
- Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S93-S96.
- Khalaf D, Bell H, Dale D, et al. A case of secondary acute myeloid leukemia on a background of glycogen storage disease with chronic neutropenia treated with granulocyte colony stimulating factor. *JIMD Rep*. 2019;49(1):37-42.
- Kakos CD, Ziogas IA, Demiri CD, et al. Liver Transplantation for Pediatric Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1294.
- Kao KJ, Coleman RA, Pizzo SV. The bleeding diathesis in human glycogen storage disease type I: in vitro identification of a naturally occurring inhibitor of ristocetin-induced platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980;18(5):683-692.
- Karnsakul W, Gillespie S, Skitarelic K, Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(5):507-512.
- Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen

- storage disease type I patients of Turkish origin. *Turk J Pediatr.* 2012;54(1):35-37.
- Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737-741.
- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1.
- Kishnani P, Bengur AR, Chen YT. Pulmonary hypertension in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(2):213-216.
- Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(7):795-801.
- Kishnani PS, Chuang TP, Bali D, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum Mol Genet.* 2009;18(24):4781-4790.
- Jacoby JT, Bento Dos Santos B, Nalin T, et al. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *Nutrients.* 2021;13(9):2987.
- Jorge NB, Tommaso AMA, Hessel G. ANTHROPOMETRIC AND DIETARY ASSESSMENT OF PATIENTS WITH GLYCOGENOSIS TYPE I. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2020046.
- Labrune P, Trioche Eberschweller P, Mollet Boudjemline A. Glycogénoses EMC Pédiatrie 2010; 4-059-L10.
- Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. Orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib-treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Transplant Proc.* 1994;26(1):265.
- Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr.* 1993;123(6):1005-1008.
- Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). *HPB Surg.* 2015;2015:670728.
- Lee KW, Lee JH, Shin SW, et al. Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Cell Transplant.* 2007;16(6):629-637.
- Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):601-606.
- Lerut JP, Ciccarelli O, Sempoux C, et al. Glycogenesis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16(12):879-884.
- Martens DH, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CM, Smit GP. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1741-1746.
- Martens DH, Rake JP, Schwarz M, et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):646.e1-646.e6467.
- Melis D, Cozzolino M, Minopoli G, et al. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J Pediatr.* 2015;166(4):1079-1082.
- Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):30.
- Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2007;150(3):300-305.e1.
- Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr.* 2010;156(4):663-70.e1.
- Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(3):225-334.
- Mollet-Boudjemline A, Hubert-Buron A, Boyer-Neumann C, et al. Perioperative management of hemostasis for surgery of benign hepatic adenomas in patients with glycogen storage disease type Ia. *JIMD Rep.* 2011;1:97-106.
- Mönch E, Moses S.W.. Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism - Glycogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism. In UNI-MED Science 1st edition 2014; 24-56
- Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactacidemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr.* 2007;166(10):1009-1016.
- Narisawa K, Otomo H, Igarashi Y, et al. Glycogen storage disease type 1b due to a defect of glucose-6-phosphate translocase. *J Inherit Metab Dis.* 1982;5(4):227-228.

- Nilsson IM, Ockerman PA. The bleeding disorder in hepatomegalic forms of glycogen storage disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59(2):127-133.
- Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol.* 2011;54(3):553-558.
- Parker P, Burr I, Slonim A, Ghishan FK, Greene H. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology.*
- Pears JS, Jung RT, Hopwood D, Waddell ID, Burchell A. Glycogen storage disease diagnosed in adults. *Q J Med.* 1992;82(299):207-222.
- Phillips A. More questions: 10 years later from glycogen storage disease patient support groups in Europe. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S102-S105.
- Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, Fraser RB, Cummings B, Ste-Marie M. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756-758.
- Pizzo CJ. Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. *Pediatrics.* 1980;65(2):341-343.
- Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S112-S119.
- Reddy SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* 2009;51(3):483-490.
- Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* 2007;47(5):658-663.
- Reitsma-Bierens WC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr.* 1993;152 Suppl 1:S60-S62.
- Reitsma-Bierens WC, Smit GP, Troelstra JA. Renal function and kidney size in glycogen storage disease type I. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):236-238.
- Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1666-1669.
- Rossi A, Simeoli C, Salerno M, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):99.
- Rossi A, Ruoppolo M, Formisano P, et al. Insulin-resistance in glycogen storage disease type Ia: linking carbohydrates and mitochondria?. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):985-995.
- Sangalli MR, Peek M, McDonald A. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41(4):470-471.
- Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):572-579.
- Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, Germing U, Haas R. A patient with glycogen storage disease type Ib presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:319.
- A, Deroma L, Lapolla A, et al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(1):83-89.
- Shieh JJ, Lu YH, Huang SW, et al. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type 1a. *Gene.* 2012;509(1):154-157.
- Shimizu S, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Longterm Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Glycogen Storage Disease Type 1b. *Liver Transpl.* 2020;26(1):57-67.
- Spiegel R, Rakover-Tenenbaum Y, Mandel H, Lumelski D, Admoni O, Horovitz Y. Secondary diabetes mellitus: late complication of glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(6):617-619.
- Stamm WE, Webb DI. Partial deficiency of hepatic glucose-6-phosphatase in an adult patient. *Arch Intern Med.* 1975;135(8):1107-1109.
- Touati G., De Lonlay P., Saudubray J.M. Hypoglycémies de l'enfant. *Encyclopedie Med Chir Pédiatrie* 2000 ; :1-11
- Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circ J.* 2009;73(10):1965-1968.
- Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(4):1241-1250.
- Visser G, Herwig J, Rake JP, Niezen-Koning KE, Verhoeven AJ, Smit GP. Neutropenia and neutrophil

dysfunction in glycogen storage disease type 1c. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(3):227-231.

Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S120-S123.

Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S83-S87.

Visser G, Rake JP, Kokke FT, Nikkels PG, Sauer PJ, Smit GP. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(4):261-267.

Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, et al. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2012;14(9):795-799.

Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2011;159(3):442-446.

Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood.* 2002;100(10):3776-3781.

Wong EM, Lehman A, Acott P, Gillis J, Metzger DL, Sirrs S. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep.* 2017;36:79-84.

Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136(9):1033-1043

HOMOCYSTINURIE PAR DÉFICIT EN CYSTATHIONINE-BÊTA- SYNTHASE (CBS)



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : octobre 2022

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Liste des abréviations

AA	Acides Aminés
AAE	Acides Aminés Essentiels
AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)
AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AJPP	Allocations Journalières de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AVK	Anti-vitamine K
BIMDG	British Inherited Metabolic Diseases Group (société scientifique anglaise pour les maladies héréditaires du métabolisme)
CAAp	Chromatographie des acides aminés plasmatiques
CBS	Cystathionine-bêta-synthase
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DADFMS	Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales
DCI	Prescription en Dénomination Commune Internationale
DHA	Acide docosahexaénoïque
DPN	Diagnostic Prénatal
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
Hcyt	Homocystéine totale plasmatique
MAA	Mélange d'acides aminés
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
Met	Méthionine plasmatique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
NS	Non sensible
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PN	Protéines naturelles
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PS	Partiellement sensible
QI	Quotient Intellectuel
RNP	Référence Nutritionnelle pour la Population
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
S	Sensible
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins A Domicile
TS	Très sensible
VMOE	Vitamines, minéraux et oligo-éléments

Table des matières	
SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	6
INTRODUCTION	8
Partie 1 : DIAGNOSTIC.....	9
1. Diagnostic clinique	9
1.1. Introduction.....	9
1.2. Formes cliniques.....	9
1.3. Description clinique : de l'enfance à l'âge adulte.	10
1.3.1. Présentations des formes sévères : patients non sensibles (NS) à la vitamine B6	10
1.3.2. Les patients partiellement sensibles à la vitamine B6 : sévérité clinique intermédiaire	11
1.3.3. Les patients sensibles et très sensibles à la vitamine B6 : formes souvent révélées à l'âge adulte par une thrombose.....	12
1.4. Pronostic.....	12
1.5. Diagnostic différentiel	12
2. Diagnostic biologique du déficit en cystathionine bêta-synthase.....	13
2.1. Dosage de l'Hcyt plasmatique et investigations biochimiques	13
2.2. Etude moléculaire du gène CBS.....	15
2.3. Etude enzymatique.....	15
2.4. Diagnostic prénatal.....	15
Partie 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI.....	16
1. Prise en charge médicamenteuse	16
1.1. Objectifs du traitement	16
1.2. Evaluation de la sensibilité à la pyridoxine	16
1.3. Traitement au long cours par pyridoxine	18
1.4. Supplémentation en vitamines B12 et B9 (folates).....	18
1.5. Traitement par bêtaïne	18
1.6. Rôle de la cystéine.....	19
1.7. Place des antiagrégants et anticoagulants.....	19
2. Prise en charge diététique	19
2.1. Les principes du traitement diététique	20
2.1.1. L'homocystéine et la méthionine : apports en protéines naturelles	20
2.1.2. Les mélanges d'acides aminés et les apports en vitamines et minéraux.....	20
2.1.3. Les apports énergétiques et les produits hypoprotidiques	21

2.1.4.	Les autres produits diététiques	21
2.2.	L'organisation pratique du régime	22
2.2.1.	Les éléments de base	22
2.2.2.	Les méthodes d'apprentissages du régime	23
2.2.3.	L'introduction du régime au dépistage ou au diagnostic.....	23
2.2.4.	Poursuite du régime de l'enfance à l'âge adulte.....	24
2.2.5.	Grossesse et post-partum	24
2.2.6.	Maladies intercurrentes, chirurgie et anesthésie	26
2.2.7.	Evaluation alimentaire et suivi diététique	27
3.	E.T.P.....	28
4.	La transition	29
5.	Suivi médical	30
5.1.	Objectifs et modalités générales.....	30
5.2.	Le suivi biologique	31
5.2.1.	Le dosage de l'Hcyt.....	31
5.2.2.	Le dosage des acides aminés plasmatiques	32
5.3.	Fréquence et modalités du suivi biologique	32
5.3.1.	Contrôle métabolique	32
5.3.2.	Bilan nutritionnel.....	32
5.4.	Suivi des complications et prise en charge.....	33
5.4.1.	Complications et interventions ophtalmologiques	33
5.4.2.	Complications et interventions ostéo-articulaires	34
5.4.3.	Complications cardiovasculaires	34
5.4.4.	Complications neurologiques.....	35
5.5.	Prise en charge péri-opératoire : chirurgie et anesthésie.....	35
6.	Qualité de vie et problématiques psychosociales	36
6.1.	La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales	36
6.2.	Aides financières et sociales.....	37
6.3.	Accompagnement psychologique	37
6.4.	Rôle des associations de patients.....	38
6.5.	Voyages	38
Partie 3 : DEPISTAGE		39
1.	Dépistage néonatal	39
2.	La prise en charge après dépistage néonatal	39

3. Test de charge en vitamine B6.....	40
4. Mise en place du régime pauvre en méthionine	40
5. Traitement médicamenteux	41
Partie 4 : FERTILITE, CONTRACEPTION ET GROSSESSE EN CAS DE DEFICIT EN CBS	42
1. Fertilité.....	42
2. Contraception	42
3. Grossesse	42
3.1. Généralités	42
3.2. Gestion de l’anticoagulation	43
3.3. Equilibre métabolique	43
3.4. Accouchement.....	44
3.5. Post-partum.....	44
3.5.1. Risque thromboembolique.....	44
3.5.2. Equilibre métabolique	44
Annexe 1 Voie métabolique	45
Annexe 2 Test de sensibilité à la pyridoxine	46
Annexe 3 Bilan à prélever en cas de suspicion d’hyperhomocystéinémie par déficit en CBS	47
Annexe 4 Algorithme diagnostique	48
Annexe 5 Liste des produits diététiques disponibles à l’AGEPS (Ile de France) : Mélanges d’Acides Aminés sans méthionine.....	49
Annexe 6 Ordonnance d’aliments hypoprotidiques	50
Annexe 7 Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en Met et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution	51
Annexe 8 Exemples de régime	52
Annexe 9 Modalités et fréquence des suivis.....	56
Annexe 10 Exemple de protocole d’urgence	57
Annexe 11 Exemple de formulaire d’aide au remplissage de l’ALD.....	58
Annexe 12 Proposition d’arbre décisionnel du dépistage	59
Annexe 13 Algorithme de prise en charge après dépistage néonatal	60
Annexe 14 Exemple de protocole de prise en charge pour l’accouchement	61
Annexe 15 Liste des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme	63
Annexe 15 Participants.....	64
Annexe 16 Bibliographie.....	65

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDS disponible sur le site www.has-santé.fr

1. Définition et diagnostic

L'homocystinurie par déficit en cystathionine-bêta-synthase (CBS) est une anomalie rare du catabolisme de la méthionine. Le diagnostic est suspecté sur l'augmentation de l'homocystéine totale plasmatique (Hcyt), en général importante > 100 µmol/L (valeur normale 10-15 µmol/L) et de la méthionine plasmatique (Met). Le diagnostic est confirmé par la recherche de mutations bi-alléliques dans le gène *CBS*.

2. Présentations cliniques et prise en charge thérapeutique

Les patients atteints d'un déficit en CBS présentent un spectre de manifestations cliniques, allant de formes asymptomatiques à sévères avec atteinte pluri-systémique. Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement 4 types d'organes : l'œil (luxation du cristallin, myopie sévère), le cerveau (déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique, troubles psychiatriques), l'os (morphotype marfanoïde, arachnodactylie, déformations osseuses) et le système vasculaire (thromboses vasculaires artérielles et/ou veineuses). Le phénotype et la gravité de la maladie sont essentiellement définis par le degré de réponse du déficit en CBS à la vitamine B6 qui est le cofacteur de l'enzyme CBS.

Au moment du diagnostic, le test de sensibilité à la vitamine B6, permet de définir les entités phénotypiques suivantes :

- 1- **Patients non sensibles (NS):** pas de diminution de l'Hcyt. Ces patients nécessitent d'être traités par un régime hypoprotidique strict et un mélange d'acides aminés sans méthionine, et souvent un traitement par bêtaïne.
- 2- **Patients partiellement sensibles (PS):** diminution d'Hcyt de plus de 20% mais sans atteindre une valeur < 50 µmol/L. Ces patients nécessitent en plus de la poursuite de la vitamine B6, un régime hypoprotidique et/ou un traitement par bêtaïne.
- 3- **Patients sensibles (S) et très sensibles (TS) :** concentration d'Hcyt < 50 µmol/L sous vitamine B6 seule. Ces patients ne nécessitent que la poursuite du traitement vitaminique.

Si un régime hypoprotidique est mis en place, celui-ci nécessite un suivi médico-diététique spécialisé régulier dans un centre de référence ou de compétence maladies héréditaires du métabolisme et un suivi de la croissance.

3. Complications et prises en charge spécifiques

L'objectif du traitement est d'éviter la survenue de complications supplémentaires à celles présentes au diagnostic.

En cas de mauvais équilibre métabolique, le principal risque est celui des thromboses. En cas de chirurgie ou d'anesthésie, le risque supplémentaire de thrombose impose un contrôle biochimique et une optimisation du régime en préopératoire. La chirurgie doit être encadrée

avec une hospitalisation et une perfusion (hyperhydratation, calories glucido-lipidiques et maintien du mélange d'acides aminés sans méthionine).

En cas de grossesse, le contrôle métabolique doit être rapproché en raison du risque de thrombose durant la grossesse, mais aussi durant le post-partum, avec une prise en charge spécifique par une équipe habituée.

4. Dépistage néonatal

Début 2023 en France, le déficit en CBS sera inclus dans le programme national de dépistage néonatal systématique sur papier buvard. Il est établi dans la littérature que le diagnostic et la prise en charge précoces permettent d'éviter les complications habituelles de la maladie, si la compliance au traitement est bonne.

5. Rôles du médecin traitant

Le médecin traitant joue un rôle primordial dans le diagnostic initial et dans le suivi :

- Suspicion diagnostique et orientation initiale
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuels signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations selon le calendrier vaccinal
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel en relation si besoin avec la PMI et les éventuels rééducateurs
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

6. Informations utiles

Des informations complémentaires sont disponibles sur :

- Le site de la filière maladie rare G2M : <https://www.filiere-g2m.fr>
- Le site internet maladies rares génétiques Orphanet : <https://www.orpha.net>
- Les sites des associations de patients : les Enfants du Jardin www.lesenfantsdujardin.fr (association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux)

INTRODUCTION

L'homocystinurie par déficit en cystathionine-bêta -synthase (CBS) est une anomalie rare du catabolisme de la méthionine (Annexe 1 : voie métabolique). La physiopathologie est en partie liée à l'accumulation d'homocystéine qui est toxique pour l'endothélium, augmentant ainsi le risque de thromboses vasculaires qu'elles soient veineuses ou artérielles. Les autres symptômes liés à la toxicité de l'homocystéine et de la méthionine accumulées sont l'atteinte neurocognitive (trouble du neurodéveloppement, troubles du comportement et traits autistiques). La carence en cystéine rend compte de l'atteinte ostéo-articulaire (hyperlaxité, phénotype marfanoïde, déformations squelettiques et ostéopénie) et de la luxation du cristallin.

Le diagnostic est suspecté sur l'augmentation des concentrations plasmatiques d'homocystéine totale (Hcyt) et de méthionine (Met) et confirmé par l'identification de variants pathogènes bi-alléliques dans le gène *CBS*.

Les bases du traitement reposent sur un test de la sensibilité à la vitamine B6 (pyridoxine) afin d'identifier les patients sensibles à la vitamine B6 (qui n'auront que la vitamine B6 comme traitement), les patients non sensibles (qui auront besoin d'un régime hypoprotidique plus ou moins associé à un traitement médicamenteux par bêtaïne anhydre ou Cystadane®) et les patients partiellement sensibles qui auront les deux (régime et vitamine B6).

Le pronostic des patients diagnostiqués et traités précocement (au mieux dépistés à la naissance) est bon avec une prévention quasi-complète de toutes les anomalies. Pour les patients traités plus tard, le traitement permet de stabiliser les atteintes et d'éviter une dégradation ultérieure.

Partie 1 : DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique

1.1. Introduction

Les patients atteints d'un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) présentent un spectre de manifestations cliniques, allant de formes asymptomatiques à sévères avec atteinte pluri-systémique. Les symptômes les plus fréquents affectent essentiellement 4 types de systèmes : l'œil, le cerveau, l'os et le système vasculaire.

Le phénotype et la gravité de la maladie sont définis par le degré de réponse du déficit en CBS à la vitamine B6 (ou pyridoxine). Ainsi, les formes de révélation précoce concernent essentiellement les enfants dont le déficit n'est pas ou est seulement partiellement sensible à la vitamine B6, alors que les formes se révélant à l'âge adulte correspondent le plus souvent à des formes sensibles à la vitamine B6. Ainsi, l'âge, le mode de révélation et la vitesse de progression de la maladie varient considérablement d'un patient à l'autre mais sont étroitement fonction de la sensibilité à la vitamine B6 (Schimke et al. 1965) (Mudd AJHG 1985) (De Franchis et al. 1998). Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. L'âge du diagnostic est inversement corrélé à la sévérité du phénotype et mis à part les thromboses artérielles ou veineuses et les manifestations psychiatriques qui prédominent chez l'adulte, les autres manifestations surviennent à tout âge, de la petite enfance à l'âge adulte (Morris et al. 2017).

1.2. Formes cliniques

Le caractère répondeur ou non à la vitamine B6 du déficit en CBS est défini selon des critères biologiques lors du test à la vitamine B6 (Morris et al. 2017).

Les modalités de réalisation du test à la vitamine B6 sont détaillées en **annexe 2**.

Les résultats des tests permettront de définir les entités phénotypiques suivantes (Morris et al. 2017) (Kožich et al. 2021):

- 4- **Patients non sensibles (NS)**: si la concentration d'homocystéine totale plasmatique (Hcyt) diminue de moins de 20% par rapport à la valeur moyenne avant traitement,
- 5- **Patients partiellement sensibles (PS)**: si la concentration d'Hcyt diminue de plus de 20% par rapport à la valeur moyenne avant traitement mais sans atteindre une valeur < 50 µmol/L.
- 6- **Patients sensibles (S)** : si la concentration d'Hcyt est < 50 µmol/L à la fin du test de sensibilité à la vitamine B6.
- 7- **Patients très sensibles (TS)** : si la concentration d'Hcyt reste < 50 µmol/L avec une posologie de vitamine B6 < 1 mg/kg/j.

Dans les études de registre les plus récentes (registre E-HOD*, [Kožich et Stabler 2020]), les patients les plus nombreux sont les patients NS (62%) puis les patients PS (20%), S (11%) et enfin TS (6%) : la proportion des patients S ou TS est néanmoins sans doute sous-estimée du fait de leur caractère pauci symptomatique.

*E-HOD : European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects:
<https://www.ehod-registry.org/about-ehod>.

1.3. Description clinique : de l'enfance à l'âge adulte.

1.3.1. Présentations des formes sévères : patients non sensibles (NS) à la vitamine B6

Le phénotype a été décrit dans les articles princeps (Carson et al. 1965) (Schimke et al. 1965). Il se manifeste chez l'enfant par des troubles cognitifs, une ectopie (luxation) du cristallin, un phénotype marfanoïde, une ostéoporose et des thromboses. Au moment du diagnostic, c'est la combinaison de l'atteinte neurologique centrale avec la luxation du cristallin qui est la plus fréquente. Des présentations neuropsychiatriques et vasculaires ont également été rapportées (Kelly et al. 2003) (Linnebank et al. 2003) (Magner et al. 2011) (Zaidi et al. 2012) (Karaca et al. 2014). Ainsi, dans le registre E-HOD, l'âge médian aux premiers symptômes est de 4,4 ans, celui au diagnostic de 7 ans, soit un délai diagnostique médian de 2,6 ans. Dans cette population, au moment du diagnostic, 87,5% des patients présentent des complications ophtalmologiques (essentiellement une luxation du cristallin), 64% des troubles neurologiques, 11% des troubles psychiatriques, 60% des anomalies squelettiques et 27% des complications thromboemboliques.

Caractéristiques des atteintes cliniques:

- **Ophtalmologiques** : la luxation / subluxation du cristallin n'est pas pathognomonique mais très évocatrice et doit alerter tout ophtalmologue. Avec un aspect en « coucher de soleil », elle est en effet la signature ophtalmologique de la maladie, par anomalie des fibres zonulaires ; la luxation du cristallin ou la subluxation doit faire évoquer une homocystinurie ou un syndrome de Marfan. Sans diagnostic et traitement, elle survient surtout pendant l'enfance, concerne la moitié des enfants de 8 ans et est présente chez 78% des patients NS au moment du diagnostic (Kořich et al. 2021). Elle peut être précédée d'une myopie progressive (Mudd AJHG 1985) (Sacharow, Picker, et Levy 1993). Le diagnostic doit également être envisagé en cas de myopie lenticulaire sévère ou à progression rapide ou d'une microsphérophakie. Un glaucome peut venir compliquer l'atteinte oculaire initiale.

- **Neurologiques** : une déficience intellectuelle survient rarement avant les deux premières années de vie. Une déficience intellectuelle est rapportée dans 1/3 des cas et prédomine dans les formes diagnostiquées sur point d'appel clinique par rapport à celles dépistées en période néonatale (El Bashir et al. 2015). Sans traitement, près de 90% des patients non sensibles à la pyridoxine présentent des troubles des apprentissages (Mudd AJHG 1985). Selon les dernières données du registre E-HOD, 53% des patients ont un trouble du neurodéveloppement (retard de développement et/ou trouble du spectre autistique), des troubles des apprentissages, voire parfois un trouble attentionnel avec hyperactivité et 20% une épilepsie.

- **Psychiatriques** et comportementales : ce sont des manifestations courantes dans un peu plus de la moitié des cas dans certaines études (El Bashir et al. 2015) et 11% des cas du

registre E-HOD. Elles peuvent s'exprimer sous plusieurs aspects et plus volontiers à partir de l'adolescence (troubles de la personnalité, syndrome anxio-dépressif, épisodes psychotiques...). Elles sont très fréquentes chez l'adulte.

- **Squelettiques, elles sont** présentes dans plus de la moitié des cas avec :
 - Un morphotype marfanoïde, avec une dolichosténomélie : la longueur excessive des membres peut être mise en évidence par un rapport augmenté de l'envergure des membres supérieurs/taille (ou de celui de la mesure des membres inférieurs/tronc). Une arachnodactylie est également classique.
 - Des déformations osseuses : *genu valgum*, pied creux, cyphose, scoliose, *pectus excavatum* (Brenton 1977).
 - Une ostéoporose (qui apparaît à la fin de l'enfance).
 - Parfois un certain degré de dysmorphie : palais ogival, dents mal implantées.

- **Vasculaires:** les thromboses vasculaires, à la fois artérielles et veineuses, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité (Morris et al. 2017) (Sacharow, Picker, et Levy 1993) (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010) (Huemer et al. 2015) (Mudd 2011). Dans les formes NS, elles sont moins fréquentes dans l'enfance que l'atteinte oculaire ou neurologique mais le risque de complications vasculaires augmente avec l'âge. La thrombose veineuse est plus fréquente que la thrombose artérielle et elle peut affecter n'importe quelle partie du corps, comme par exemple la thrombose d'un sinus veineux cérébral qui est classique (Mudd NEJM et AJHG 1985) (Magner et al. 2011) (Karaca et al. 2014). Ces atteintes vasculaires lorsqu'elles sont isolées peuvent exister chez l'enfant mais sont beaucoup plus fréquentes à l'âge adulte. Au moment du diagnostic de la maladie chez les patients NS, 26% des patients ont déjà présenté un évènement thrombotique (dont 15% un accident vasculaire cérébral et 5% environ une embolie pulmonaire)(Kořich et al. 2021).

Sans traitement, la forme sévère de la maladie évolue de façon progressive (Morris et al. 2017) et plus le diagnostic et le traitement sont tardifs, plus le risque de séquelles est important. C'est la raison pour laquelle le dépistage néonatal est proposé dans plusieurs pays et sera prochainement mis en place en France (*cf. Partie 3*).

1.3.2. Les patients partiellement sensibles à la vitamine B6 : sévérité clinique intermédiaire

Comme dans les formes NS, la combinaison la plus fréquente associe l'atteinte oculaire et neurologique mais la présentation neurologique et/ou neuropsychiatrique est moins sévère que celle des patients NS. L'atteinte squelettique diminue également avec l'augmentation de la sensibilité à la B6. Ainsi, l'âge médian aux premiers symptômes et celui au diagnostic sont plus tardifs que dans les formes NS puisque respectivement à 7,4 ans et 14 ans. Les signes au moment du diagnostic sont oculaires dans 93% des cas, neurologiques dans 45% des cas (retard de développement et troubles des apprentissages 30%, épilepsie 15%), psychiatriques dans 18% des cas, squelettiques dans 46% cas et thromboemboliques dans 39% des cas (registre E-HOD).

1.3.3. Les patients sensibles et très sensibles à la vitamine B6 : formes souvent révélées à l'âge adulte par une thrombose.

Les déficits en CBS qui se révèlent à l'adolescence et à l'âge adulte correspondent essentiellement aux formes cliniques répondant à la vitamine B6. L'âge médian de survenue des premiers symptômes chez les patients sensibles (S) est de 13 ans, l'âge au diagnostic est de 21 ans et de 36 ans chez les patients très sensibles (TS) (Kořich et Stabler 2020). Cette population de patients est sans doute sous-diagnostiquée. Les manifestations thromboemboliques sont inaugurales chez presque la moitié des patients sensibles et chez les trois-quarts des patients très sensibles à la vitamine B6. A l'instar des événements thrombotiques chez l'enfant, elles sont plus fréquentes dans le territoire veineux qu'artériel et peuvent revêtir plusieurs aspects : thrombose profonde du réseau vasculaire des membres inférieurs ou supérieurs, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral (notamment par thrombose veineuse du sinus sagittal), thrombose digestive... Par ailleurs, l'atteinte oculaire est présente chez 76% des patients sensibles et 27% des patients très sensibles, tandis que les anomalies squelettiques le sont dans moins de la moitié des cas. Enfin, l'atteinte neurologique est plus rare et quasi inexistante chez les patients très sensibles à la vitamine B6 (Kořich et Stabler 2020).

1.4. Pronostic

En l'absence de traitement, le pronostic des patients, toutes formes cliniques confondues est péjoratif puisqu'environ un quart des patients vont décéder avant l'âge de 30 ans en raison d'un accident vasculaire thrombotique (Morris et al. 2017) (Testai et Gorelick 2010). Le nombre d'évènements thromboemboliques pour 1000 patients-années semble très similaire dans les quatre groupes de patients. Ainsi, le risque relatif de complications thromboemboliques est 20 fois supérieur chez les jeunes adultes et 1000 fois supérieur chez l'enfant, par rapport à la population générale (Kořich et Stabler 2020). On explique en revanche assez difficilement pourquoi un patient fera une complication thromboembolique plus tardivement qu'un autre, alors que les concentrations d'Hcyt au moment de sa survenue sont assez comparables, quel que soit l'âge.

Sous traitement bien conduit, et le plus précoce possible, au mieux suite au dépistage néonatal, les patients ont un devenir neurocognitif (QI) normal, et ne présentent pas de complication (Morris et al. 2017). Chez les patients traités plus tardivement, le devenir est moins bon, avec une stabilisation de l'état clinique et une réduction du risque vasculaire corrélée à la concentration d'Hcyt (cf. Partie 2 -5.4.3 complications et interventions cardiovasculaires) (Mudd AJHG et NEJM 1985).

1.5. Diagnostic différentiel

Le spectre du diagnostic différentiel est large. Les patients sévèrement atteints d'un déficit en CBS partagent certaines caractéristiques cliniques du syndrome de Marfan (gène *FBN1*), notamment un phénotype grand et mince, l'arachnodactylie, la luxation du cristallin et la myopie (Schimke et al. 1965). Soulignons que dans le syndrome de Marfan il n'y a pas de

déficience intellectuelle. D'autres causes génétiques sont associées à la luxation non traumatique du cristallin comme le syndrome de Weill Marchesani, certains types de syndrome d'Ehlers Danlos (notamment la forme cypho-scoliotique), le déficit en sulfite oxydase (Sadiq et Vanderveen 2013), ou encore le syndrome de Treacher Collins. Certaines ectopies et luxations isolées du cristallin peuvent également être liées à des mutations du gène *FBN1*. Le dosage de l'Hcyt plasmatique s'impose dans ces situations cliniques, pour ne pas ignorer et traiter un déficit en CBS. La présence d'un trouble du neurodéveloppement, d'une épilepsie, de troubles neurologiques ou psychiatriques inexplicables doit aussi conduire à un dosage de l'Hcyt plasmatique.

Dans le bilan de thrombophilie, les recommandations sont de doser l'Hcyt dans le bilan de thromboses graves et récidivantes chez l'adulte (sites atypiques : thrombophlébite cérébrale, thrombose digestive ou du membre supérieur ; récurrence de thrombose ; hors contexte d'une situation de thrombophilie majeure connue), a fortiori en présence de caractère syndromique ou d'antécédents familiaux (fratrie notamment) (Levy et al. 2021). Chez l'enfant, il sera impérativement réalisé devant tout accident artériel ou veineux, même en l'absence de caractère syndromique.

2. Diagnostic biologique du déficit en cystathionine bêta-synthase

2.1. Dosage de l'Hcyt plasmatique et investigations biochimiques

Le diagnostic de déficit en CBS repose en première intention sur le dosage de l'Hcyt plasmatique mettant en évidence une hyperhomocystéinémie généralement sévère, supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$. Elle est associée à une concentration de Met plasmatique classiquement élevée, à la détection d'homocystine libre et de complexes mixtes disulfures (cystéine-homocystéine) et à une concentration basse de cystine (Orendác et al. 2003)(Stabler 2013) sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques effectuée à jeun. L'hyperhomocystéinémie du déficit en CBS s'accompagne d'une concentration d'acide méthylmalonique (AMM) plasmatique et urinaire normale, et de dosages vitaminiques normaux (folates, B12) (cf **Annexe 3** : bilan à prélever en cas de suspicion diagnostique).

Dans certains cas le profil métabolique plasmatique peut être moins classique :

- Concentration d'Hcyt inférieure à 100 $\mu\text{mol/L}$: concentrations intermédiaires (30-100 $\mu\text{mol/L}$), dans les formes sensibles ou très sensibles à la vitamine B6 (Janosík et al. 2001)(Kozich et Kraus. 2001) (Refsum et al. 2004) (Bermúdez et al. 2006) (Stabler 2013) (Kožich et Stabler 2020)
- Concentration de méthionine paradoxalement normale. Il est possible de s'aider du rapport méthionine / cystathionine qui sera anormalement élevé en cas de déficit en CBS (Stabler et al. 2013)
- Absence de détection d'homocystine libre à la chromatographie des acides aminés pour des concentrations d'Hcyt inférieures à 80 $\mu\text{mol/L}$ (Morris et al. 2017)

Une hyperhomocystéinémie sévère (> 100 µmol/L) ou intermédiaire (30-100 µmol/L) peut se rencontrer dans d'autres pathologies acquises ou innées qui seront écartées (cf. **annexe 4** : Algorithme diagnostic) :

Pathologies acquises :

- Insuffisance rénale chronique avancée, patients dialysés
- Carences en vitamine B12 par défaut d'apport (dans les régimes végétaliens sans supplémentation ou en cas d'allaitement maternel exclusif par une mère carencée) ou par malabsorption gastrique ou intestinale (d'origine auto-immune dans la maladie de Biermer ou fonctionnelle dans le syndrome de l'anse borgne ou en cas d'iléotomie, ou d'origine médicamenteuse comme la metformine ou les inhibiteurs de pompe à protons. Ceci peut également se voir en cas de chirurgie bariatrique ou de certaines infections à *H pylori*) (Green et al. 2017)
- Carences en folate par défaut d'apport ou par malabsorption, dont la maladie cœliaque, ou la situation d'exogénose, avec majoration de l'hyperhomocystéinémie chez les patients ayant une carence en folates et qui sont porteurs du variant thermolabile *MTHFR* C677T (rs1801133) à l'état homozygote.
- Néoplasies traitées par chimiothérapie antifolique type méthotrexate.
- Causes iatrogènes (inhibiteurs de pompe à proton, Metformine, notamment), exposition récurrente/chronique et excessive au protoxyde d'azote (MEOPA, N₂O récréatif) (Oussalh et al. J Clin Med, 2019)

Le contexte clinique de ces pathologies, les dosages vitaminiques ou un test de supplémentation en B9 ou B12, les dosages de l'holotranscobalamine, de l'acide méthylmalonique et des dosages spécifiques en fonction du contexte (anticorps anti-facteur intrinsèque, anti-cellules pariétales gastriques, anti-transglutaminase), l'endoscopie avec biopsies à la recherche d'une gastrite atrophique ou d'une atrophie villositaire permettent le diagnostic différentiel de ces pathologies.

Pathologies innées :

- Hyperhomocystéinémies isolées :
 - Déficits de la voie de reméthylation de l'homocystéine :
Le déficit en *MTHFR* (gène *MTHFR*), le déficit du métabolisme intracellulaire de la cobalamine de type cblD-Hcy (gène *MMACHD*), le déficit en méthionine synthase (cblG, *MTR*) et celui en méthionine synthase réductase (cblE, *MTRR*) s'associent à une diminution de la concentration en méthionine.
 - Malabsorption héréditaire en folates : déficit en transporteur (PCFT, *SLC46A1*)
- Hyperhomocystéinémies associées à une acidurie/acidémie méthylmalonique :
 - Déficits du métabolisme intracellulaire des cobalamines
Les causes les plus fréquentes sont les déficits de type cblC (*MMACHC*), puis le déficit cblD (*MMACHD*), le déficit héréditaire en transcobalamine (*TCN2*) et les très rares déficits cblF (gène *LMDR1*), cblX (*HCFC1*), cblJ (*ABCD4*) et *PRDX1* qui associent une concentration diminuée de méthionine et une concentration augmentée d'AMM.
 - Malabsorption héréditaire en vitamine B12 : déficit héréditaire en facteur intrinsèque (*cblF* anciennement *GIF*), maladie d'Imerslund- Gräsbeck (*CUBN* et *AMN*)

- Déficits de la voie de la transsulfuration :

Le rare déficit en cystathionine gamma-lyase donne un tableau clinique très variable, de la forme asymptomatique à des formes neurologiques sévères. Il peut être associé à une augmentation habituellement plus modérée d'Hcyt et une excrétion urinaire de cystathionine (Wang et Hegele 2003).

- Hyperhomocystéinémies modérées associées à des hypermethioninies majeures :

Les déficits en adenosine kinase (*ADK*) et *MAT1/III (MAT1)* se caractérisent biochimiquement par des augmentations modérées à majeures de méthionine. Quelques rares cas ont été rapportés avec des hyperhomocystéinémies modérées associées.

NB : Le variant thermolabile *MTHFR C677T* à l'état hétérozygote ou homozygote peut engendrer une hyperhomocystéinémie parfois importante en cas de carence d'apport en folates associée. Sa recherche peut se justifier dans le bilan étiologique d'une hyperhomocystéinémie en l'absence d'autre cause retrouvée.

2.2. Etude moléculaire du gène *CBS*

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive. L'étude moléculaire du gène *CBS* doit être effectuée sur le trio (cas index et parents) par méthode de Sanger ou sur panel de gènes (séquençage nouvelle génération).

L'étude génétique doit dans la mesure du possible et en fonction des données bibliographiques disponibles préciser la sensibilité des variants identifiés à la vitamine B6.

A ce jour, 200 variants pathogènes sont recensés. Certains variants sont rencontrés plus fréquemment dans différentes populations : les mutations c.919G>A (p.Gly307Ser) (Yap, 2012), c.572C>T (p.Thr191Met) (Cózar et al. 2015) et c.1006C>T (p.Arg336Cys) (Gan-Schreier et al. 2010) toutes responsables d'une forme sévère non sensible à la vitamine B6 quand elles sont présentes à l'état homozygote, et la mutation européenne c.833T>C (p.Ile278Thr) responsable d'un phénotype modéré sensible à la vitamine B6 à l'état homozygote (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010). En général, les hétérozygotes pour ce variant européen ont des phénotypes de sensibilité intermédiaire à la vitamine B6. Cependant les corrélations génotype-phénotype sont difficiles à établir en particulier pour les sujets hétérozygotes composites. Le test de sensibilité à la vitamine B6 doit prévaloir.

2.3. Etude enzymatique

Elle pourra être discutée quand l'étude moléculaire n'est pas concluante ou afin d'aider à l'interprétation de l'impact sur l'activité enzymatique de variants de signification inconnue notamment dans les phénotypes modérés sensibles à la vitamine B6 ou lorsqu'un seul variant est mis en évidence. Elle n'est pas réalisée en routine.

2.4. Diagnostic prénatal

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *CBS* aient été au préalable identifiés chez le cas index. Le DPN par étude moléculaire est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités choriales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

Partie 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI

1. Prise en charge médicamenteuse

1.1. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement est de prévenir les complications du déficit en CBS tout en maintenant une croissance staturo-pondérale normale. Dans les pays pratiquant le dépistage néonatal, il a été montré qu'une bonne observance thérapeutique permet de prévenir l'ectopie du cristallin, l'ostéoporose, les événements thromboemboliques, et permet un développement cognitif normal (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Yap et al. 2000)(Morris et al. 2017).

Pour les patients diagnostiqués tardivement, l'objectif est de prévenir l'apparition de nouvelles complications, en particulier la maladie thromboembolique, et de permettre une amélioration comportementale et intellectuelle ou au minimum une stabilisation de l'état neurocognitif.

Du point de vue biochimique, l'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'Hcyt plasmatique aussi proche que possible de la normale. Chez les patients sensibles à la pyridoxine, l'objectif est de maintenir l'Hcyt < 50 µmol/L. Chez les patients non sensibles à la pyridoxine ou ayant une réponse partielle, c'est un objectif difficile. En pratique, chez ces patients, une concentration d'Hcyt < 100 µmol/L est une cible raisonnable à ne pas dépasser, car les complications thromboemboliques sont rares à ces concentrations (Morris et al. 2017) (Wilcken et Wilcken 1997) (Yap, Rushe, et al. 2001a).

1.2. Evaluation de la sensibilité à la pyridoxine

La vitamine B6 ou pyridoxine est le cofacteur de la CBS, et certains patients sont sensibles à la pyridoxine. En dehors d'un exceptionnel contexte d'urgence (thrombose sévère, chirurgie urgente), où il faut d'emblée instaurer un traitement vitaminique et diététique, la sensibilité à la pyridoxine doit toujours être testée, selon les modalités suivantes :

Administration de pyridoxine par voie orale à la dose de 10 mg/kg/jour, minimum 100 mg/jour et maximum 500 mg/jour pendant 4 à 6 semaines (Kožich et al. 2021). La concentration plasmatique d'Hcyt doit être mesurée au moins deux fois avant le traitement (taux de base) et au moins deux fois pendant le traitement (**Figure 1**). Le test ne doit pas être interprété si le patient est dans une situation d'hypercatabolisme. L'apport alimentaire en protéines doit être normal, des suppléments de folates (sous forme d'acide folique) doivent être administrés et un éventuel déficit en vitamine B12 doit être corrigé avant la détermination du taux de base d'Hcyt.

L'évaluation de la réponse est déterminée par le taux d'Hcyt plasmatique (Morris et al. 2017) :

1. **Patients sensibles (S)** : Hcyt < 50 µmol/L. A noter que certains patients sont très sensibles (TS) avec une normalisation de Hcyt pour une posologie de vitamine B6 < 1 mg/kg/j. A noter que cette sensibilité accrue à la vitamine B6 n'est mise en évidence qu'au bout de plusieurs semaines en diminuant les doses une fois que l'homocystéine est < 50 µmol/L.
2. **Patients partiellement sensibles (PS)**: Hcyt diminuée de 20% mais restant > 50 µmol/L. Réponse partielle avec nécessité d'un traitement supplémentaire : régime

hypoprotidique et/ou mélange d'acides aminés selon l'apport protéique et/ou bétaïne en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bétaïne

- Patients non sensibles (NS):** Hcyt diminuant de moins de 20% : absence de réponse. Nécessité d'un traitement supplémentaire : régime hypoprotidique strict et mélange d'acides aminés sans méthionine indispensable, +/- bétaïne en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bétaïne.

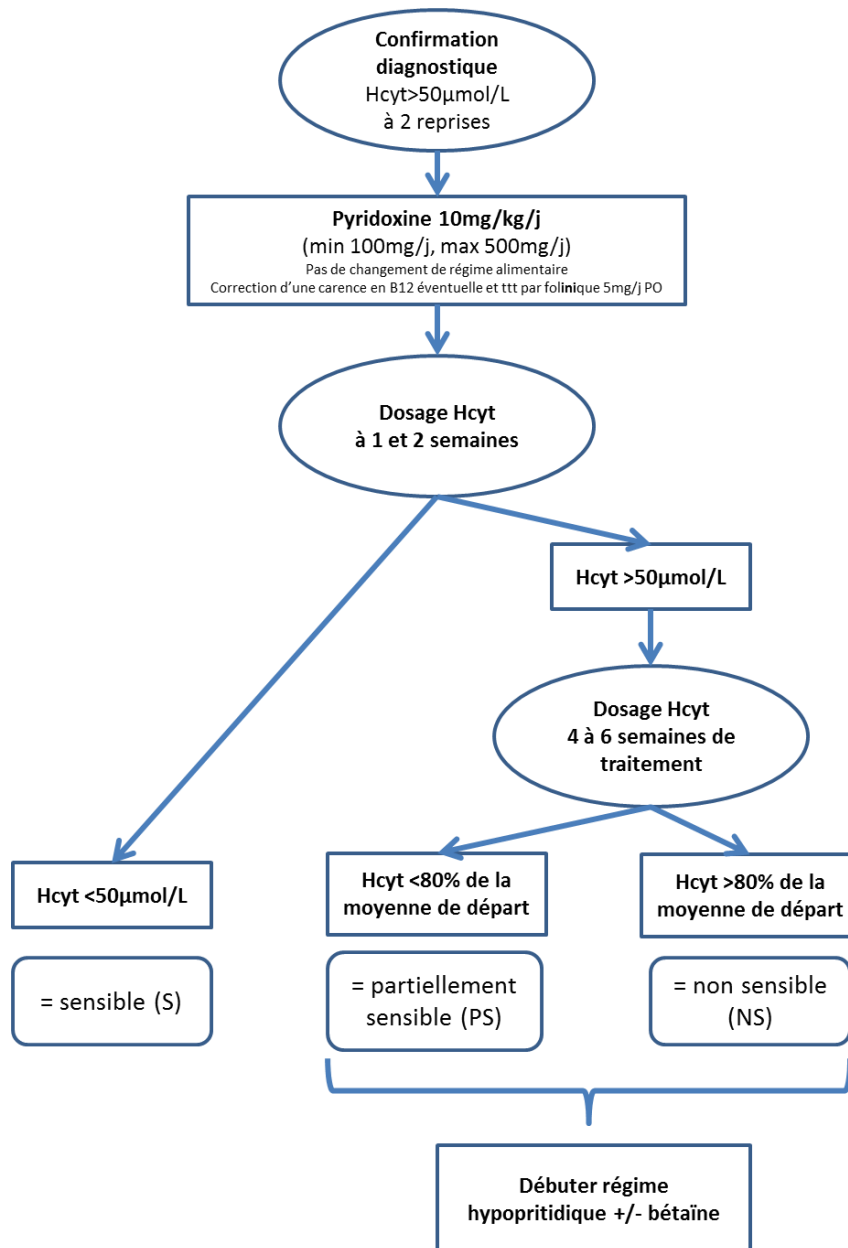


Fig. 1 Proposition d'évaluation de la sensibilité à la pyridoxine hors période néonatale (Morris et al. 2017)

On recommande d'utiliser la pyridoxine uniquement par voie orale. En effet, des épisodes d'apnées et de pertes de contact ont été signalés chez quelques nouveau-nés à la suite de doses intraveineuses de pyridoxine (S. H. Mudd et al. 1995).

1.3. Traitement au long cours par pyridoxine

Pour un traitement à long terme, la dose de pyridoxine doit être la plus faible possible pour atteindre la cible biochimique. Les patients sensibles (S) peuvent atteindre la cible biochimique avec des doses de pyridoxine de 2 à 5 mg/kg/j (200 mg/j chez l'adulte). Des doses de pyridoxine <1 mg/kg/j (10–40 mg/j chez l'adulte) peuvent suffire pour atteindre la cible biochimique chez certains patients très sensibles (TS) (Stabler 2013) (Kořich et al. 2021).

Les patients partiellement sensibles à la pyridoxine ont besoin de doses plus élevées et d'un traitement supplémentaire (régime hypoprotidique et/ou bétaïne) en veillant à toujours débiter par le régime hypoprotidique avant de traiter par bétaïne. Nous recommandons d'utiliser des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour et d'éviter les doses supérieures à 500 mg/jour sans jamais dépasser 900 mg/jour en raison du risque iatrogène de neuropathie sensitive avec la vitamine B6 à trop forte dose.

Chez les patients non sensibles, il n'existe pas de preuve en faveur d'un bénéfice à long terme d'un traitement par pyridoxine.

Surveillance des effets indésirables :

Il existe un risque élevé de neuropathie périphérique après un traitement à long terme avec des doses de pyridoxine supérieures à 900 mg/jour (Ludolph et al. 1993), mais ce risque n'a pas été constaté chez les patients traités avec moins de 500 mg/jour (Yap, Boers, et al. 2001).

1.4. Supplémentation en vitamines B12 et B9 (folates)

Chez les patients avec un déficit en CBS, des carences en folates et B12 peuvent être dues à une augmentation de leur consommation par la voie de reméthylation, ou à un apport insuffisant de vitamine B12 lié au régime hypoprotidique strict. Tous les patients non sensibles à la pyridoxine doivent recevoir une supplémentation adéquate en folates à faible dose. Chez ces patients, les suppléments de folates et de vitamine B12 sont généralement inclus dans le mélange d'acides aminés sans méthionine, et la nécessité de recourir à d'autres suppléments de façon systématique n'est pas bien établie. La concentration plasmatique de vitamine B12 et folates doit être surveillée et une supplémentation doit avoir lieu en cas de carence.

1.5. Traitement par bétaïne

La bétaïne (N,N,N-triméthylglycine) est une molécule endogène utilisée comme substrat alternatif de reméthylation pour transformer l'homocystéine en méthionine. Elle est utilisée en thérapeutique pour réduire les concentrations d'Hcyt dans le déficit en CBS (Singh et al. 2004). Elle doit être considérée comme un complément du traitement diététique chez les patients non sensibles à la pyridoxine, ou en complément de la pyridoxine pour les patients ayant une sensibilité partielle (Morris et al. 2017) (Gupta, Wang, et Kruger 2016). La sensibilité des patients à la bétaïne est variable et les doses optimales doivent être individualisées (Matthews et al. 2002) (Schwahn et al. 2003).

Pour les enfants, la dose recommandée est de 100 à 150 mg/kg divisée en 2 prises quotidiennes. Il est peu probable que des doses supérieures à 250 mg/kg/jour apportent un quelconque bénéfice dans le déficit CBS ; l'adaptation des doses se fera de façon individualisée : l'objectif est d'obtenir une Hcyt la plus basse possible et un taux de Met normal. Les doses seront ajustées afin que Met ne dépasse pas 800-900 µmol/L.

Pour les adultes, la dose recommandée est de 3 g deux fois par jour, des doses plus élevées étant parfois utilisées sans bénéfice objectif (Valayannopoulos et al. 2019). La bétaïne est à utiliser de préférence sous forme de bétaïne anhydre (Cystadane®) ou à défaut de citrate de bétaïne. Le Cystadane® a une demi-vie de 14 heures, une administration biquotidienne est donc suffisante (Schwahn et al. 2003). Le citrate de bétaïne est moins concentré en bétaïne que le Cystadane®.

La bétaïne est généralement sans danger, mais certaines personnes n'aiment pas son goût et l'observance peut être mauvaise (Walter et al. 1998).

Il existe de rares observations d'atteintes neurologiques à type d'œdème cérébral aigu ou d'anomalies de la substance blanche chez des patients CBS traités par bétaïne avec des concentrations de Met supérieures à 900 µmol/L (Allen et al. 2019). Ces anomalies sont le plus souvent réversibles à l'arrêt de la bétaïne.

Nous recommandons donc d'éviter des concentrations de Met supérieures à 800-900 µmol/L chez les patients traités par bétaïne. Ceci justifie également le fait de toujours débiter le régime hypoprotidique avant la bétaïne qui ne sera mise en place qu'après diminution de l'Hcyt.

1.6. Rôle de la cystéine

La cystéine est normalement synthétisée à partir de l'homocystéine par la voie de la transsulfuration. La cystéine est donc un acide aminé « conditionnellement essentiel » dans le déficit en CBS et son déficit pourrait contribuer à la pathogénie du déficit en CBS, notamment la luxation du cristallin. On mesure sa concentration plasmatique sous forme de cystine, qui est un dimère cystéine-cystéine.

La cystéine est présente dans la plupart des mélanges d'acides aminés sans Met, mais parfois en quantité insuffisante. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration plasmatique de cystine dans l'intervalle des valeurs de référence justifiant ainsi une supplémentation éventuelle par exemple sous forme de gélules de Cystine B6 (500/50). Néanmoins, le bénéfice de ce traitement n'est pas démontré.

1.7. Place des antiagrégants et anticoagulants

A ce jour, aucune donnée de la littérature n'oriente vers l'indication d'un traitement anticoagulant curatif avant la survenue d'un événement thrombotique. Néanmoins, par analogie à d'autres situations de thrombophilie, une thrombo-prophylaxie est à instaurer en cas de situation clinique à risque thrombotique (Biasiutti et Lämmle 1994),(Morris et al. 2017) et selon les recommandations habituelles (Schünemann et al. 2018a). En l'absence de données bibliographiques formelles, un traitement antiagrégant plaquettaire peut être discuté en prévention primaire en fonction de la présence d'autres facteurs de risque vasculaire. L'introduction d'un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant, et sa durée, seront discutés au cas par cas, avec un spécialiste de l'hémostase, en tenant compte notamment l'équilibre métabolique.

2. Prise en charge diététique

Un traitement diététique (réservé uniquement aux patients NS ou PS) est envisagé dès que les taux cibles d'Hcyt ne sont pas atteints avec un traitement par pyridoxine seule. Il sera utilisé seul ou en complément de la vitaminothérapie et/ou un traitement complémentaire par bétaine.

Le but du traitement est de maintenir des taux d'Hcyt les plus bas possibles tout en assurant une croissance et un développement normaux, ainsi que la couverture des besoins nutritionnels recommandés. En pratique, chez les patients non sensibles (NS) ou partiellement sensibles (PS), il peut être difficile d'obtenir des taux inférieurs à 100 $\mu\text{mol/L}$ qui reste l'objectif à atteindre.

Dans la suite du chapitre, nous allons décrire uniquement le régime hypoprotidique réservé à la forme la plus fréquente et la plus sévère, la forme non sensible à la vitamine B6 (NS). Pour les formes partiellement sensibles, le régime sera moins restrictif et devra être adapté individuellement. Dans la forme B6 sensible (S), la supplémentation en pyridoxine normalise les taux et le régime limité en méthionine n'est pas nécessaire.

2.1. Les principes du traitement diététique

Il s'agit d'un régime strict contrôlé en méthionine, qui implique :

- Une restriction sévère de l'apport en protéines naturelles de l'alimentation
- La prise de mélange d'acides aminés sans méthionine.

2.1.1. L'homocystéine et la méthionine : apports en protéines naturelles

L'homocystéine est un acide aminé (AA) soufré non structurel issu du métabolisme d'un autre acide aminé : la méthionine. La méthionine étant un AA essentiel (AAE), elle est uniquement apportée par l'alimentation. L'organisme ne peut pas la synthétiser. La restriction en méthionine (Met) réduit la charge de précurseur sur la voie de transsulfuration, réduisant ainsi la production d'homocystéine. (Morris et al. 2017)

Les concentrations d'Hcyt et de méthionine dans le sang représentent l'équilibre entre les apports alimentaires de Met, la synthèse protéique endogène et le catabolisme. Les apports alimentaires en méthionine sont limités au besoin minimum pour assurer le métabolisme protéique (sans carences des autres AA essentiels). La tolérance en méthionine varie donc d'un patient à l'autre en fonction de l'activité enzymatique CBS résiduelle, de la bétaine éventuellement utilisée et de la sensibilité à la vitamine B6.

La tolérance en Met est définie par la quantité journalière maximale de méthionine que le patient peut consommer tout en maintenant des taux d'Hcyt $<100 \mu\text{mol/L}$ et des taux sanguins de Met dans les valeurs de référence.

En fonction des aliments, la Met représente 0,5% à 3% du contenu en AA des protéines. De ce fait, les produits les plus riches en Met seront exclus de l'alimentation de ces patients (viandes, poissons, œufs, laitages et produits céréaliers selon la tolérance).

La teneur moyenne en Met des protéines animales est de 3%, protéines végétales 1,5%, protéines céréaliers 2%.

2.1.2. Les mélanges d'acides aminés et les apports en vitamines et minéraux

La restriction en protéines naturelles risque d'induire diverses carences notamment en acides aminés essentiels (AAE), en vitamines, minéraux et oligoéléments. Afin de les prévenir,

l'alimentation de ces patients devra être complétée par des mélanges d'acides aminés (MAA) dépourvus de Met, contenant des vitamines minérales oligoéléments (VMOE) et tous les autres AAE dans des quantités proches de celles des protéines de références (lait, œuf).

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et les protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les références nutritionnelles pour la population (RNP) en fonction de l'âge. Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan métabolique et nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments sont habituellement assurés par l'utilisation des mélanges d'acides aminés conçus pour couvrir les besoins recommandés selon l'âge. En cas de déficit d'apport ou d'un bilan biologique perturbé, une supplémentation spécifique pourra être envisagée.

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 22 février 2019 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage.

La composition en AA, glucides, lipides, vitamines, minéraux, oligoéléments varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, de préférence en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi (**cf. annexe 5** : liste des mélanges d'AA disponibles).

2.1.3. Les apports énergétiques et les produits hypoprotidiques

Afin d'assurer un état d'anabolisme, l'apport énergétique sera au moins égal aux besoins recommandés pour l'âge, et sera assuré par des aliments ne contenant pas de protéines ou très peu, tels que des produits sucrés autorisés ou des matières grasses ou encore des produits hypoprotidiques (DADFMS).

Les aliments hypoprotidiques permettent de varier l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéines d'un aliment courant de même catégorie. Les aliments hypoprotidiques sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient. Ils lui permettent d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sain et aident à l'observance du régime.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Ils sont présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, œufs, chocolat, boissons ...

L'obtention des mélanges d'AA et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (**Cf. Annexe 6** : ordonnances spécifiques) et la délivrance par l'AGEPS ou les pharmacies hospitalières. Ils sont remboursés par l'assurance maladie dans le cadre de l'ALD17 et leur liste est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

2.1.4. Les autres produits diététiques

La composition des formules de VMOE réservées aux traitements des MHM à régimes est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Les produits énergétiques glucidique,

lipidique et glucido-lipidique avec ou sans VMOE, sont utilisés pour l'enrichissement de l'alimentation et permettent ainsi de compléter l'apport calorique.

2.2. L'organisation pratique du régime

2.2.1. Les éléments de base

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététicien(ne)s spécialisé(e)s), et idéalement formée à l'éducation thérapeutique (ETP). La formation du patient et de sa famille débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant :

- La quantité de Met quotidienne sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée, selon la tolérance du patient
- Les apports protéiques naturels seront complétés par les mélanges d'AA (MAA)
- Les apports énergétiques seront ensuite complétés par des aliments pauvres en protéines (glucido-lipidiques) et des aliments hypoprotidiques.

Pour les patients dont la tolérance est très restreinte, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport en méthionine (**cf. Annexe 7** : classification des aliments). Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels seront les suivantes :

- Les aliments interdits (>2% en Met des protéines) : viandes, poissons, œufs, légumes secs, certains produits laitiers selon la tolérance (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons), fruits à coque ainsi que certains féculents et produits céréaliers
- Les aliments à contrôler (< 2% en Met des protéines) : fruits, légumes, pommes de terre. Ces aliments vont permettre de couvrir la tolérance en Met du patient. Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance. Certains laitages pauvres en protéines peuvent être introduits selon la tolérance.
- Les aliments à consommation libre : aliments hypoprotidiques, matières grasses autorisées, produits sucrés autorisés. Ces aliments vont permettre d'assurer des apports énergétiques suffisants pour permettre une croissance staturo-pondérale harmonieuse.

Pour les patients ayant une forme tardive, modérée ou partiellement sensible à la pyridoxine bénéficiant ainsi d'une tolérance protidique plus élevée, les consignes seront plus souples et des aliments à base de céréales (biscuits, riz, pain, pâtes et dérivés) dont l'apport en méthionine sera calculé pourront être ajoutés.

Chaque patient dispose de 2 types de régime :

- Un régime de croisière, qui est le régime habituel du patient : 100% de la tolérance en Met
- Un régime d'urgence (arrêt des apports en Met et maintien du MAA) qui est utilisé dans les situations à risque thrombotique comme les interventions chirurgicales ou au moment du diagnostic. Il n'y a pas d'indication au régime d'urgence dans les autres situations notamment les situations de fièvre ou d'infection.

Des exemples de régime sont donnés en **annexe 8**.

2.2.2. Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système des parts de Met :

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en Met, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part à 10 mg de Met correspond à un poids variable d'aliments selon leur contenu en Met (consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM en 2009).

La tolérance en Met du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 150 mg/jour de Met correspond à 15 parts de Met. Ces parts doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les repas de la journée. Des tables d'équivalences précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de Met sont données aux parents et/ou aux patients. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients. En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme les volumes moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées (1 part de Met = 60g de légumes variés, ½ part de Met = 1 portion de fruits ou compote).

Le calcul du régime peut également se faire en grammes de protéines naturelles, mais en théorie, le régime restreint en Met est préférable car la teneur en Met des différents aliments varie en fonction de leur teneur en protéines. Il existe cependant des données limitées sur la teneur en Met des aliments (Adam et al. 2013).

2.2.3. L'introduction du régime au dépistage néonatal ou lors du diagnostic

- La période néonatale après dépistage (cf **Annexe 8** : exemples de régime)

La mise en place du régime doit se faire après le test de sensibilité du patient à la pyridoxine. Afin de faire baisser le plus rapidement possible les taux d'Hcyt, un régime d'urgence sans méthionine comprenant un mélange d'acides aminés sans Met et des calories glucido-lipidiques est mis en place pendant 3 jours.

La réintroduction des protéines naturelles (parts de Met) se fait soit par une préparation pour nourrisson soit par du lait maternel. Les quantités de lait infantile ou de lait maternel sont augmentées progressivement tant que les taux d'Hcyt et de Met restent dans les objectifs définis ; le mélange d'AA sans Met est poursuivi.

Ce régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

N.B. : Si l'enfant était jusqu'à présent sous allaitement maternel exclusif, il peut être discuté de maintenir cet allaitement (c'est-à-dire sans arrêter temporairement les protéines naturelles comme décrit plus haut) en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés sans méthionine, sous réserve que ceux-ci soient bus correctement. Ceci correspond au régime de croisière de l'enfant. Le contenu en méthionine du lait maternel est estimé à 24 mg/100 ml (Souci, Fachmann, et Kraut 2015); le taux d'Hcyt baisse donc plus lentement, il faut entre 7 et 12 jours pour atteindre les valeurs cibles. (BIMDG : British Inherited Metabolic Disease Group: <https://bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=3>).

- Mise en place du régime au diagnostic (hors dépistage néonatal)

L'introduction d'un régime hypoprotidique est souvent difficile chez les patients diagnostiqués tardivement et il est préférable de le faire progressivement car il n'y a pas de risque de décompensation aiguë.

2.2.4. Poursuite du régime de l'enfance à l'âge adulte

Les modalités du régime restent les mêmes pendant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte. Vers 4 à 6 mois, les quantités de préparation pour nourrisson ou de lait maternel seront progressivement diminuées, pour permettre l'introduction des fruits et des légumes afin de ne pas dépasser la tolérance en méthionine du patient. Les matières grasses, les produits sucrés autorisés et les produits hypoprotidiques permettront de maintenir un apport énergétique satisfaisant. Les textures des repas évoluent progressivement : de liquide aux petits morceaux. Les parents sont formés au système de calcul des parts pondérales.

Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux patients afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que le patient puisse adhérer pleinement à son régime. Pour les patients hors dépistage néonatal, ayant déjà eu une alimentation normale auparavant, il faut tenter de les déshabituer des aliments interdits qu'ils ont déjà mangés.

Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance.

Les apports en Met restent contrôlés et les aliments naturels autorisés devront être pesés. Il s'agit essentiellement de légumes, pomme de terre et fruits. L'augmentation des apports de Met se fait de façon progressive, en fonction de la tolérance de chaque patient et des taux d'Hcyt. Les aliments tels que les produits laitiers ou les produits céréaliers ne pourront pas toujours être introduits.

Afin d'assurer une croissance optimale et un bon équilibre nutritionnel, la prise de mélange d'acides aminés sans Met sera maintenue pour que les apports protéiques totaux correspondent aux RNP pour l'âge. Elle doit être fractionnée, au moins en deux prises par jour. A l'âge adulte, la tolérance en Met n'augmente plus. Le patient doit être capable de pouvoir évaluer visuellement les apports en Met ou en protéines qu'il peut manger afin de faciliter son quotidien. Il est important de travailler sur l'autonomisation du patient vis-à-vis de son régime.

2.2.5. Grossesse et post-partum

Apports protéiques

Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les apports protéiques conseillés sont ceux de la population générale soit 0,83 g de protéine/kg/j. Chez une patiente enceinte avec déficit CBS, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés sans Met. L'EFSA 2017 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéines de + 9 g au 2^{ème} trimestre et de + 28 g au 3^{ème} trimestre de la grossesse dans la population générale. Pour le déficit CBS, l'adaptation des apports protéiques au fil de la grossesse se fera selon ces recommandations. Ces augmentations d'apports se répartiront entre des apports supplémentaires en protéines naturelles et des apports supplémentaires en mélange d'AA sans Met. L'augmentation des apports protéiques aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres peut dépasser ce qui est réalisable avec les aliments autorisés dans le régime habituel. Afin de ne pas bouleverser le régime et le vécu de ce régime, nous conseillons d'augmenter les apports en protéines sous une forme symboliquement neutre et facilement quantifiable : poudre de protéines, poudre de lait, substitut d'œuf. Dès la fin de la grossesse et de l'allaitement ces compléments seront arrêtés pour revenir au régime habituel d'avant grossesse.

Apports caloriques et vitamines / minéraux

Les apports énergétiques doivent être surveillés pour assurer une prise pondérale satisfaisante, en fonction de l'évolution de la grossesse et des recommandations. L'augmentation des apports énergétiques recommandée par l'ANSES au cours d'une grossesse classique son : + 70 Kcal au 1^{er} trimestre, + 260 Kcal au 2^{ème} trimestre, + 500 Kcal au 3^{ème} trimestre. Un apport suffisant en EPA/DHA est souhaitable pendant la grossesse (200 mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du EPA/DHA voire par une supplémentation spécifique. Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 8 premières semaines de grossesse et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'AA.

Un suivi biologique à visée nutritionnelle devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois.

Les nausées et vomissements de début de grossesse

La survenue des nausées et/ou vomissements (surtout pendant le premier trimestre) peut rendre la compliance au régime difficile. Les conseils pouvant être donnés sont : fractionnement de l'alimentation, prise de suppléments caloriques sans protéine, prise d'antiémétiques. Si malgré ces mesures, l'équilibre métabolique n'est pas obtenu, une hospitalisation sera envisagée pour nutrition entérale.

L'allaitement

Le déficit en CBS n'est pas une contre-indication à l'allaitement maternel. Pendant la lactation, dans la population générale, les besoins quotidiens en protéines augmentent de + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois. L'apport énergétique quotidien doit également être suffisant (+ 500 Kcal en moyenne). Le post-partum immédiat est cependant une circonstance catabolisante, non compensée par une lactation encore balbutiante, ainsi qu'une période à fort risque thrombotique.

Nous conseillons donc dès la reprise alimentaire post accouchement de reprendre les apports en protéines d'avant grossesse. Au cours des semaines suivantes, il s'agira d'adapter les

25

apports alimentaires en protéines et en mélange d'AA sans Met, en suivant l'évolution des taux d'Hcyt, selon les mêmes modalités que pendant la grossesse. La surveillance biologique nutritionnelle sera poursuivie sur un rythme au minimum trimestriel.

L'accouchement et le postpartum : cf **Partie 4** (paragraphe 3.4 et 3.5) et **Annexe 14** : exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement.

2.2.6. Maladies intercurrentes, chirurgie et anesthésie

Prise en charge de maladies intercurrentes

Pendant toute maladie intercurrente, il n'est pas justifié d'avoir recours au régime d'urgence. Les patients doivent continuer leurs traitements réguliers (tels que la pyridoxine, la bétaïne, le mélange d'AA sans méthionine et un apport calorique adéquat). La thrombose veineuse est la principale préoccupation aiguë et le risque de celle-ci doit être minimisé en évitant la déshydratation ou l'immobilisation. Si malgré les thérapeutiques, les vomissements restent incoercibles, une hospitalisation pourra être envisagée pour observation et recours à une perfusion glucidique ou glucido-lipidique. Une augmentation de l'Hcyt pendant les maladies intercurrentes est à prévoir en raison du catabolisme, mais ne devrait pas être un problème pour les affections de courtes durées. En cas d'infection prolongée, un contrôle d'Hcyt est recommandé avec une adaptation du régime si nécessaire.

Prise en charge de la chirurgie et de l'anesthésie

La chirurgie et l'anesthésie posent un risque supplémentaire de thrombose en cas de déficit en CBS. Le contrôle biochimique et la gestion du régime doivent être optimisés en pré opératoire avec mise en place d'un régime d'urgence. La chirurgie doit être encadrée avec une hospitalisation et perfusion. (Cf. **Annexe 10** – Exemple de protocole d'urgence). En cas de chirurgie urgente, les mêmes mesures doivent être appliquées, avec un contact rapide auprès du centre de référence ou de compétence du patient, mais sans retarder la prise en charge chirurgicale. Faire un dosage de l'Hcyt de principe, sans attendre les résultats.

Régime alimentaire d'urgence en pré-opératoire et dans les situations à haut risque de thrombose :

L'objectif est de faire baisser rapidement le taux de Hcyt (en visant au minimum une concentration < 50 µmol/l) avec :

- Suppression des apports en Met (régime d'urgence)
- Maintien d'un apport énergétique approprié pour freiner le catabolisme protéidique endogène : 60% des calories sous forme de glucides et 40% sous forme de lipides pour l'enfant et l'adulte ; 55% de glucides et 45% de lipides pour le nourrisson
- Poursuite du mélange d'AA

Le régime d'urgence est administré per os ou en nutrition entérale continue.

En cas d'intolérance digestive ou de refus de la nutrition entérale par le patient, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les électrolytes, les minéraux et vitamines) remplacera la nutrition entérale. Le mélange d'AA sans Met devra être poursuivi per os.

2.2.7. Evaluation alimentaire et suivi diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement staturo-pondéral adéquat et un équilibre métabolique optimal, mais aussi une vie sociale et scolaire adaptées. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme et la prise en charge des éventuelles complications dès leur apparition.

A chaque consultation, les apports alimentaires seront évalués, afin de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectif :

- De réadapter régulièrement les apports en Met et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et son développement, ou couverture besoins nutritionnels
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime :
 - Par une évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire
 - Par le suivi des paramètres anthropométriques (courbe de croissance pour les enfants) qui sont primordiaux et permettront d'adapter l'apport énergétique
 - En repérant tout risque de dénutrition, en s'assurant du respect de la prescription médicale pour les apports en protéines naturelles (parts de Met), en protéines totales (MAA sans Met), en énergie et en VMOE
 - En éduquant le patient à la prévention des maladies cardiovasculaires (choix judicieux des matières grasses...)
 - En répondant aux questions pratiques concernant le régime : informer sur les nouveaux aliments hypoprotidiques du commerce, conseiller des recettes, adapter des menus, échanger diverses astuces, préparer l'organisation pratique des repas à la cantine, de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger...
 - En repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, alimentation sélective, néophobie...
 - En discutant du déroulement du régime au domicile, de son impact sur la vie familiale et de l'équilibre métabolique
 - En renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés...
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'ETP (si ce n'est pas déjà le cas) pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines naturelles et en MAA sera revue et on pourra réadapter en conséquence le régime. Entre les consultations, des adaptations diététiques sont souvent nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Elles peuvent être faites par téléphone ou email. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

3. E.T.P.

La formation des aidants et l'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont inscrites dans le Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR III, section « Améliorer le parcours de soin », axe 7, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf)

Face à la complexité du parcours de soins des maladies rares, ces actions d'information, d'accompagnement et de soutien doivent s'apparenter à une philosophie de santé, une posture centrée sur la personne malade, ses besoins, ses attentes, son environnement et ses projets de vie. La co-construction de programmes ETP est un travail complexe, qui implique la convergence de compétences spécifiques, notamment celles de tous les professionnels de l'éducation à la santé.

Comme pour toutes MHM à nutrithérapie hypoprotidique, le traitement principal des déficits en CBS NS transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin, pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement. Celui-ci requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts de régime susceptibles d'entraîner un déséquilibre des concentrations d'Hcyt. Il constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social du patient et de sa famille.

L'éducation et la formation sont réalisées initialement auprès de l'entourage familial proche, des aidants familiaux, puis du patient lui-même, dès que son âge le permet ; ce sont des éléments indissociables de son parcours de soins, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie.

Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents dans un premier temps, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant, puis très progressivement le patient, par l'acquisition de compétences d'auto-soins et de compétences d'adaptations.

Il associe information, prévention et apprentissages en proposant diverses activités sur les principales thématiques suivantes :

- Les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines et leur rôle
- Les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports en Met pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens en Met, le rôle du mélange d'acides aminés et celui des aliments hypoprotidiques, la gestion de différents régimes...
- L'intérêt et les modalités de prise du traitement médicamenteux
- Les principes du régime d'urgence pour les interventions chirurgicales
- Les complications potentielles de la maladie
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
- L'insertion scolaire puis professionnelle

- L'accompagnement actif pour la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes
- L'aspect génétique et planification d'une future grossesse
- La contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints
- La nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes
- L'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, Tous à l'école...)
- Les aspects sociaux et droits des patients et des familles
- L'information sur les associations de patients.

4. La transition

La transition d'un jeune patient, du suivi pédiatrique au suivi adulte, devrait commencer vers l'âge de 12 ans pour préparer l'adolescent (et sa famille) en travaillant son autonomie et sa confiance en soi, afin qu'il soit apte à repérer et gérer les situations à risque de décompensation. Il faudra aussi s'assurer de la formation aux situations d'urgence des aidants familiaux (conjoints ...) même si le patient est autonome. Des consultations de transition (consultation conjointe avec pédiatre, médecin adulte, diététicien(ne)s, psychologue...) pourront être planifiées.

Le changement d'équipe vers des spécialistes adultes doit être préparé : maintien d'un suivi médical et diététique spécialisé. Cependant, les équipes adultes spécialisées sont plus rares, ce qui impose parfois au patient des changements de structure hospitalière (pour le suivi et pour la prise en charge des complications).

Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M (Chabrol et al. 2018).

5. Suivi médical

5.1. Objectifs et modalités générales

Les objectifs du suivi sont :

- I) de confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement
- II) de maintenir un équilibre métabolique biologique le plus correct possible afin d'éviter l'apparition de complications supplémentaires
- III) de dépister les complications éventuelles et les prendre en charge
- IV) de maintenir un état nutritionnel correct et une croissance staturopondérale normale,
- V) de veiller à la bonne tolérance et observance thérapeutique.

Les personnels impliqués sont :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en **annexe 15**)
- Médecin ou pédiatre traitants
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Neurologue, psychiatre, interniste, cardiologue, ophtalmologue, médecin de médecine physique et réadaptation, généticien. Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire.
- Infirmier, psychologue, neuropsychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Pharmacien
- Biologiste
- Radiologue

Le suivi par une équipe métabolique pluridisciplinaire est à vie. La fréquence des visites (en consultation et en hospitalisation) avec suivi clinique, biochimique et nutritionnel dépend de l'âge, de la sévérité et de l'(in)stabilité métabolique du patient.

Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois. Pendant l'enfance une consultation au moins semestrielle. Pour l'adulte au moins une consultation annuelle.

Tableau 1 | Modalités et fréquence des suivis

Domaine	Tests	Fréquence
Anthropométrie	Taille et poids	À chaque consultation
Diététique	Analyse des apports alimentaires	À chaque consultation en cas de traitement diététique
Contrôle biochimique et métabolique	Hcyt, AA plasma	Voir texte ci-dessous
Nutritionnel	Vitamine B ₁₂ , folate	Au moins une fois par an
	Numération sanguine, albumine, AA plasma, ferritine, zinc, cuivre, sélénium, 25-hydroxyvitamine D Calcium, phosphore	Au moins une fois par an en cas de traitement diététique
Neurodéveloppemental/neurologique	Examen clinique IRM/EEG	Une fois par an Uniquement en cas de nouveaux symptômes neurologiques
Ophthalmologique	Examen oculaire	Au moins une fois par an
Neuropsychologique	QI	Aux âges clés pendant l'enfance
Psychologique	Psychologie clinique ou évaluation psychiatrique	Selon les besoins
Densité osseuse	DEXA	Tous les 5 ans à partir de 10 ans sauf indication clinique contraire
Cardiovasculaire	(exploration d'une anomalie lipidique = cholestérol total + triglycérides + HDLc dosés + calcul du LDLc), examen des facteurs de risque cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance, une fois par an à l'âge adulte

5.2. Le suivi biologique

Le suivi biologique du déficit en CBS repose essentiellement sur le dosage de l'Hcyt et des acides aminés plasmatiques. Un bilan nutritionnel régulier sera également nécessaire en cas de régime hypoprotidique.

5.2.1. Le dosage de l'Hcyt

Le dosage de Hcyt est essentiel dans la surveillance du patient CBS. L'objectif idéal serait de normaliser la concentration d'Hcyt. Dans la pratique, cela n'est pas toujours possible ; le but du traitement est donc d'optimiser le taux d'Hcyt pour chaque patient. Pour les patients sensibles à la pyridoxine, la normalisation des taux d'Hcyt devra être recherchée et sera généralement atteinte. Pour les patients dont la sensibilité à la vitamine B6 est partielle, une concentration de 50 µmol/L sera une valeur cible mais qui pourra être difficile à atteindre pour certains. Pour les patients non sensibles à la vitamine B6, il pourra être difficile d'atteindre des concentrations d'Hcyt inférieures à 100 µmol/L qui reste un objectif à ne pas dépasser. Les données irlandaises historiques (Yap et Naughten 1998) (Yap, Rushe, et al. 2001b) suggèrent que pour des concentrations d'Hcyt inférieures à 120 µmol/L, le risque de survenue d'accidents thromboemboliques n'est pas supérieur à celui de la population générale.

Chez les patients sensibles à la pyridoxine, en cas de « résistance » secondaire à la pyridoxine, il faudra rechercher une carence acquise en folates ou vitamine B12.

A noter que le dosage d'Hcyt n'est plus remboursé en dehors des centres hospitaliers.

5.2.2. Le dosage des acides aminés plasmatiques

Le dosage des acides aminés plasmatiques permet de contrôler les valeurs de :

- Met : Chez les patients traités par bétaïne, il convient d'être particulièrement attentif et de veiller à ce que celle-ci reste < 900 µmol/L (cf Partie 2-chap 1.5)
- Cystine qui doit être normalisée sous traitement car de faibles concentrations de cystine peuvent contribuer à la pathogenèse. Il est à noter qu'une mauvaise conservation pré-analytique des échantillons de sang ou un délai d'acheminement trop long peut entraîner une diminution artéfactuelle du taux de cystine (Hargreaves, Lee, et Briddon 2002)
- AAE pour les patients sous régime afin de pouvoir ajuster les apports en protéines naturelles et/ou en équivalents protéiques par le mélange d'AA. Des carences peuvent entraîner un catabolisme des protéines musculaires avec pour conséquence une augmentation du taux d'Hcyt.

A noter que les dosages (semi-quantitatifs) de l'homocystine libre plasmatique et urinaire ne sont pas assez sensibles et ne sont pas recommandés pour la surveillance des patients CBS (Moat et al. 1999).

5.3. Fréquence et modalités du suivi biologique

5.3.1. Contrôle métabolique

L'Hcyt, les AA plasmatiques, doivent être dosés régulièrement chez tous les patients souffrant d'un déficit en CBS. La vitamine B12 et les folates sériques doivent être contrôlés de manière annuelle. Chez les patients sensibles à la pyridoxine, l'Hcyt et les AA seront dosés au moins tous les 6 à 12 mois. Chez les patients non sensibles (NS) nécessitant un régime hypoprotidique, cette surveillance doit être plus fréquente, en particulier dans les conditions suivantes :

- Pour les enfants, avec un contrôle qui pourra être mensuel. Si l'Hcyt pouvait être surveillée dans le cadre de buvards envoyés depuis le domicile, il serait raisonnable de demander des échantillons chaque semaine pendant la petite enfance (comme dans la PCU), mais cette technique n'est pas encore largement disponible.
- Au moment du diagnostic (y compris dépistage néonatal).
- Avant tout geste médical pouvant entraîner une augmentation de l'Hcyt et des complications thrombotiques (anesthésie, chirurgie...), de façon à obtenir un taux optimisé avant l'intervention. Le taux d'Hcyt sera également surveillé au décours de ce geste.
- Déséquilibre métabolique avec des concentrations d'Hcyt inhabituellement supérieures à la situation d'équilibre.
- Cas particulier de la femme enceinte avec un contrôle mensuel (cf partie 4).

5.3.2. Bilan nutritionnel

Pour les patients sous régime contrôlé ou restreint en protéines, un bilan nutritionnel complet au minimum annuel est recommandé, à adapter selon l'état nutritionnel du patient, l'observance du régime, et la croissance.

Dans le suivi de grossesse le bilan nutritionnel sera réalisé au minimum tous les 3 mois.

Ce bilan devrait comprendre au minimum :

- Hcyt, dosage des AA plasmatiques (et plus fréquemment dans les cas particuliers cités ci-dessus, mensuel pendant la grossesse)
- Vitamine B12, folates sériques
- NFS plaquettes, albumine, ferritine
- Calcémie, phosphorémie, 25OH vitamine D
- Zinc, sélénium

Des suppléments doivent être administrés si des carences nutritionnelles sont identifiées. En cas de carence en vitamine B12 ou folates, une supplémentation per os est indiquée.

5.4. Suivi des complications et prise en charge

Les principales complications d'un déficit en CBS peuvent être classées en quatre groupes : ophtalmologiques, squelettiques, neurologiques et cardiovasculaires. Les complications sont souvent irréversibles mais l'objectif du traitement est d'éviter leur survenue et l'apparition de complications supplémentaires.

5.4.1. Complications et interventions ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques d'un déficit en CBS sont fréquentes et comprennent la myopie, la luxation ou ectopie du cristallin et les complications associées (glaucome, décollement de la rétine).

La luxation du cristallin (ou subluxation) est le signe clinique le plus constant du déficit en CBS et de nombreux cas ont été diagnostiqués sur ce point d'appel (Mudd AJHG 1985). La luxation du cristallin est extrêmement rare au cours des deux premières années de la vie mais, sans traitement, 85% des non-répondeurs à la pyridoxine ont un cristallin luxé avant l'âge de 12 ans. La luxation du cristallin survient également chez de nombreux patients sensibles à la pyridoxine, y compris les adultes non traités. Un diagnostic précoce et un traitement à vie avec un bon contrôle biochimique permettent de prévenir cette complication.

La perturbation des fibres de la zonule entraîne également une courbure accrue du cristallin et donc une myopie et un astigmatisme lenticulaires. En plus de l'astigmatisme myope, la luxation du cristallin peut entraîner un décollement de rétine, un strabisme, une cataracte. Une luxation du cristallin antérieure peut provoquer un glaucome aigu par bloc pupillaire (Mudd et al. 1995). Un mauvais équilibre métabolique peut être associé à la progression des complications oculaires, même chez l'adulte. Le rétablissement du contrôle biochimique peut stopper la progression de ces complications. Une évaluation régulière par un ophtalmologue est recommandée.

Il peut y avoir des indications de chirurgie ophtalmologique. En cas de doute, il ne faudra pas hésiter à adresser le patient à un ophtalmologue ayant l'expérience de cette pathologie. En cas de chirurgie, appliquer les précautions décrites dans la partie 2 (paragraphe 2.2.6) et en annexe 10.

5.4.2. Complications et interventions ostéo-articulaires

Les complications ostéo-articulaires liées à un déficit en CBS sont fréquentes et comprennent une ostéoporose prématurée, possiblement fracturaire et des complications orthopédiques secondaires aux anomalies squelettiques.

Les complications orthopédiques peuvent être : *genu valgum*, *pectus excavatum* ou *carinatum*, cypho-scoliose. Un diagnostic précoce et un traitement à vie avec un bon contrôle biochimique permettent le plus souvent de prévenir les complications squelettiques (Yap et Naughten 1998) (Lim et Lee 2013).

L'ostéoporose, en particulier de la colonne vertébrale, est l'anomalie squelettique la plus fréquente. Un mauvais équilibre métabolique peut être associé à la progression de ces complications dont il faudra confier la prise en charge à une équipe d'orthopédie.

L'ostéodensitométrie doit être effectuée systématiquement tous les 5 ans à partir de l'âge de 10 ans, à moins qu'il n'y ait une indication clinique de le faire plus tôt (par exemple, en cas de fractures récurrentes). Chez les patients présentant une densité minérale osseuse réduite, il est particulièrement important de vérifier le statut en vitamine D et l'apport en calcium alimentaire et d'encourager l'exercice physique. En cas d'ostéoporose confirmée, celle-ci doit être prise en charge par un spécialiste.

5.4.3. Complications cardiovasculaires

Les complications vasculaires sont fréquentes en cas de déficit en CBS non traité ou mal contrôlé et comprennent la thrombose veineuse et la thrombose artérielle. La thrombose veineuse est la plus fréquente. Dans la plus grande série publiée de patients **non traités**, 50% des complications vasculaires étaient des thromboses veineuses profondes (dont un quart étaient associées à une embolie pulmonaire) ; les accidents vasculaires cérébraux (y compris la thrombophlébite cérébrale) représentaient 32% des complications vasculaires, les thromboses artérielles périphériques 11% et les infarctus du myocarde seulement 4% (Mudd AJHG 1985).

Il a été suggéré que le risque de thrombose dans le déficit en CBS dépend largement du fait que les patients présentent ou non la mutation du facteur V Leiden (Mandel et al. 1996), mais cela n'a pas été confirmé par des études ultérieures (Kluijtmans et al. 1998) (Yap et al. 1999) (Gaustadnes et al. 2002). Néanmoins, un bilan de thrombophilie complet semble indiqué en cas de thrombose chez les patients avec déficit en CBS.

Chez les patients atteints d'un déficit en CBS, la diminution de l'Hcyt plasmatique est le facteur le plus important pour réduire le risque de maladie thromboembolique (Yap 2003) (Wilcken et Wilcken 1997). Une thromboprophylaxie doit être utilisée s'il existe d'autres facteurs de risque de thrombose, tels que l'immobilité due à une intervention chirurgicale ou à un voyage prolongé y compris à l'âge pédiatrique. La déshydratation et l'infection augmentent le risque de thrombose veineuse, en particulier chez les enfants, en augmentant la viscosité du sang (Karaca et al. 2014). Il est donc important de veiller à ce que les patients atteints d'un déficit en CBS soient correctement hydratés notamment lors des anesthésies générales et des infections intercurrentes de la petite enfance type gastro-entérites aiguës.

Un traitement antiagrégant antiplaquettaire peut être indiqué chez des patients ayant déjà eu un accident vasculaire ou discuté en prévention primaire chez les patients mal contrôlés, à discuter avec un spécialiste de l'hémostase.

En cas d'accident thrombotique, la prise en charge thérapeutique doit suivre les recommandations habituelles pour les accidents artériels (Schünemann et al. 2018b) (Powers

et al. 2019) et pour l'anticoagulation en cas d'accident veineux (Monagle et al. 2018) (Monagle et Newall 2018) (Ortel et al. 2020).

5.4.4. Complications neurologiques

Le pronostic cognitif dépend principalement de la sensibilité à la pyridoxine. Les patients répondant à la pyridoxine ont un QI total significativement plus élevé que les patients ne répondant pas à la pyridoxine (Mudd et al. AJHG 1985) (Skovby, Gaustadnes, et Mudd 2010). Les patients sensibles à la pyridoxine diagnostiqués à l'âge adulte ont généralement un QI normal mais présentent parfois des troubles anxio-dépressifs.

Les patients dépistés et traités depuis la naissance ont un meilleur pronostic. Aucune complication n'a été observée chez 15 de ces patients irlandais, âgés de moins de 25 ans, dont l'homocystine libre médiane a été maintenue en dessous de 11 $\mu\text{mol/L}$, correspondant approximativement à une Hcyt $<100 \mu\text{mol/L}$ (Yap et Naughten 1998) avec QI total normal chez les patients traités et compliants (Yap, Rushe, et al. 2001a). Des résultats similaires ont été rapportés chez 11 patients de Manchester, âgés de 25 ans maximum, ne répondant pas à la pyridoxine et traités précocement (Walter et al. 1998), avec un QI total allant de 84 à 117 (médiane : 100). Les résultats pour les patients ne répondant pas à la pyridoxine, diagnostiqués cliniquement (et donc plus tard), sont moins bons avec un QI médian de 58 (n=2).

Chez les patients non traités, des convulsions et des mouvements anormaux ont été rapportés. Il n'existe pas de preuves étayant une surveillance EEG de routine en l'absence de symptômes.

Des manifestations psychiatriques sont possibles, à type de troubles du comportement, troubles du spectre autistique chez l'enfant. Chez l'adulte, les troubles anxio-dépressifs sont fréquents et des psychoses ont été décrites (Hidalgo Mazzei et al. 2014).

5.5. Prise en charge péri-opératoire : chirurgie et anesthésie

La chirurgie et l'anesthésie représentent un risque majeur de thrombose dans le cas d'un déficit en CBS. De nombreux patients sont d'ailleurs diagnostiqués à l'occasion d'une complication post-opératoire (Mudd AJHG 1985).

Afin d'éviter ces complications, le contrôle biochimique et la prise en charge diététique doivent être optimisés avant toute anesthésie et chirurgie. En pratique, un régime d'urgence per os pendant 8 à 10 jours avant la chirurgie, avec contrôle du taux d'Hcyt juste avant l'anesthésie est recommandé. La chirurgie doit être encadrée par une perfusion intraveineuse pour une hydratation d'au moins 2 à 2,5 L/m²/j. Ces recommandations sont détaillées en **annexe 10**.

Les mesures anti-thrombotiques standards (contention veineuse et/ou mobilisation précoce) doivent être respectées après l'intervention chirurgicale (Asghar et Ali 2012). Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est recommandée en cas d'immobilisation prolongée y compris à l'âge pédiatrique. Une consultation avec un hématologue spécialiste de l'hémostase avant l'intervention doit être envisagée.

Le protoxyde d'azote (Meopa®) inactive le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, inhibant ainsi la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Le protoxyde d'azote doit donc être évité chez les patients présentant un déficit en CBS (Morris et al. 2017).

6. Qualité de vie et problématiques psychosociales

Les patients sensibles à la pyridoxine (S) ont une qualité de vie, une scolarité et une vie professionnelle comparable à la population générale. Les considérations suivantes concernent les patients non sensibles.

6.1. La scolarité, la vie professionnelle et les démarches psycho sociales

Le centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme doit informer les familles de leurs droits et les orienter vers les structures d'aides appropriées.

La scolarisation des enfants atteints de déficit CBS est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans l'école ou l'établissement du second degré de son quartier, qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH). En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens. Une prise en charge rééducative peut être nécessaire (orthophoniste, psychomotricien(ne), psychologue), en ambulatoire pour les enfants scolarisés en milieu ordinaire, et nécessite un lien avec l'établissement scolaire.

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent le plus souvent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

L'enfant atteint de déficit CBS devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). En pratique, l'accès aux vacances est rendu difficile par la gestion du régime complexe. Des séjours scolaires ou para-scolaires (colonie, classes vertes...) peuvent être envisagés avec une bonne anticipation et préparation par la famille, l'équipe scolaire et l'équipe soignante.

Adultes, les patients atteints de déficit CBS avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la

lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

6.2. Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients atteints de déficit CBS bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17ème maladie).

Le protocole de soins pourra être rempli par le spécialiste hospitalier. A partir de 16 ans, ce protocole pourra également être rédigé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS (cf **Annexe 11**).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transport pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

6.3. Accompagnement psychologique

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique et de son retentissement sur le développement, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par un psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

6.4. Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

6.5. Voyages

Dans le déficit en CBS et contrairement à d'autres maladies héréditaires du métabolisme, il n'y a pas de risque de décompensation métabolique aiguë. Les patients atteints de déficit CBS peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions.

- Le patient emporte tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, produits hypoprotidiques).
- La pharmacie / l'AGEPS doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour avec une marge de sécurité.
- L'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, et à bord de l'avion (à placer en bagage cabine).
- Les aliments locaux dont la teneur en protéines n'est pas connue ne doivent pas être consommés.

Pour les séjours supérieurs à 30 jours, le patient doit anticiper de plusieurs semaines son départ en vacances. Pour obtenir la délivrance des médicaments et produits spéciaux relatifs à la durée de son voyage, il doit obtenir l'accord préalable de l'assurance maladie.

Partie 3 : DEPISTAGE

1. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal du déficit en CBS n'existe pas encore en France. En février 2020, la HAS a préconisé l'extension du dépistage néonatal en population générale à sept maladies métaboliques dont l'homocystinurie par déficit en CBS. Cette maladie va donc être prochainement dépistée en France à titre systématique (https://www.hassante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister) comme elle l'est dans de nombreux pays (Keller et al. 2019). En effet, le bénéfice du dépistage du déficit en CBS en terme de réduction de la morbidité a été démontré (Huemer et al. 2015) et le devenir des adultes dépistés est bien meilleur après dépistage néonatal (Yamada et al. 2020) (Bessey et al. 2020). Enfin une étude anglaise a démontré le bénéfice économique du dépistage néonatal de l'homocystinurie par déficit en CBS (Bessey et al. 2020). Le dépistage reposera sur le dosage de la méthionine (Met) et du rapport méthionine/phénylalanine (Met/Phé) par spectrométrie de masse en tandem à partir d'un prélèvement de sang séché sur buvard réalisé entre 48 et 72 heures de vie. Ces paramètres vont permettre d'établir la première étape du dépistage. Le dosage de l'Hcyt sur sang séché (buvard) sera réalisé en test de seconde intention si les seuils de la première étape sont atteints. Les nouveau-nés seront déclarés positifs si ce second paramètre est supérieur au seuil (**Annexe 12** : Arbre décisionnel du dépistage).

Il est admis dans la littérature qu'un certain nombre de formes modérées, sensibles à la pyridoxine échapperont au dépistage néonatal par cette méthode (Naughten, Yap, et Mayne 1998). Dans l'étude de Mudd (Mudd 2011), il n'y a que 13% des patients dépistés en période néonatale qui étaient sensibles à la pyridoxine, alors que ce pourcentage était de 43% dans la population des patients diagnostiqués cliniquement. Il est donc probable qu'un certain nombre de patients avec des formes modérées sont des faux négatifs du dépistage néonatal. L'algorithme de dépistage de l'homocystinurie par déficit en CBS ainsi que l'algorithme de prise en charge après dépistage néonatal positif se trouvent en **annexes 12 et 13**.

2. La prise en charge après dépistage néonatal

Une fois le nouveau-né déclaré positif, il doit être référé au centre de prise en charge clinique. La prise en charge initiale devra comprendre, outre l'explication de la pathologie aux parents, la réalisation d'examen de confirmation du diagnostic (bilan hépatique, créatininémie, acides aminés et Hcyt plasmatiques, folates et vitamine B12 sériques) ainsi qu'une analyse de la situation clinique de l'enfant. Les diagnostics différentiels seront principalement les pathologies hépatiques et l'insuffisance rénale qui sont respectivement responsables d'hyperméthioninémie et d'hyperhomocystéinémie, d'exceptionnels déficits en Méthionine adenosyltransferase (MAT I/III) et Adénosine Kinase (ADK) peuvent entraîner des hyperméthioninémies importantes, parfois accompagnées d'hyperhomocystéinémie modérée. Une fois le diagnostic de déficit CBS confirmé, la prise en charge comprendra la réalisation d'un test de sensibilité à la pyridoxine (Cf. **Annexe 12**) qui guidera la prise en charge

ultérieure (Kim et Rosenberg 1974). Le traitement sera mis en place en fonction des résultats de ce test et de l'évolution des paramètres biologiques sous traitement. Certains patients pourront être traités uniquement par vitamine B6, d'autres par régime pauvre en méthionine seul et d'autres par un traitement combiné (régime + traitement médicamenteux +/- vitamine B6). Enfin, une analyse génétique sera réalisée afin de confirmer le déficit en CBS et de corrélérer les variants mis en évidence à la sensibilité à la vitamine B6 (Kluijtmans et al. 1999) (Hu et al. 1993).

3. Test de charge en vitamine B6

Le test de charge en vitamine B6 qui devra être réalisé avant toute prise en charge diététique. Ce test sera réalisé sur une durée de 14 jours. Un traitement par pyridoxine (100 mg 1x par jour) auquel sera associé de l'acide folique (5 mg 1x par jour) sera prescrit. Une analyse de l'homocystéine totale plasmatique, de la vitamine B12 et des folates ainsi que des acides aminés plasmatiques sera réalisée avant le test et une supplémentation en vitamine B12 sera administrée en cas de déficit. Un dosage de l'homocystéine totale et des acides aminés plasmatiques sera contrôlé au bout des 14 jours. Le traitement sera poursuivi jusqu'à obtention des résultats de J14. Trois situations peuvent alors se présenter :

- Homocystéine totale plasmatique < 50 µmol/L : sensibilité (S) à la pyridoxine ; celle-ci sera alors poursuivie sans adjonction de régime (Morris et al. 2017).
- Homocystéine totale plasmatique diminuée de plus de 20% mais > 50 µmol/L (PS) : sensibilité partielle : la pyridoxine sera alors poursuivie, mais adjonction d'un régime pauvre en méthionine (Morris et al. 2017).
- Homocystéine totale plasmatique non modifiée (diminution de moins de 20%) : forme non sensible à la pyridoxine (NS) et un traitement diététique sera alors prescrit (S. Adam et al. 2013).

4. Mise en place du régime pauvre en méthionine

Si le régime pauvre en méthionine est indiqué, il devra être mis en place par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les MHM (médecins et diététiciens spécialisés), et qui pourront fournir aux parents l'éducation thérapeutique nécessaire à la réalisation de ce type de régime à domicile. Cette formation débute au cours de la prise en charge initiale et se poursuit au fil des consultations. Afin de faire baisser le plus rapidement possible les taux de méthionine et d'homocystéine totale, un régime sans méthionine comprenant un mélange d'acides aminés sans méthionine (régime d'urgence) est mis en place pendant les trois premiers jours après le résultat du test de sensibilité à la pyridoxine. La réintroduction des protéines naturelles (parts de méthionine) se fera soit par une préparation pour nourrisson soit par du lait maternel (Cf Partie 2-chapitre 2.2.5 et **Annexe 8** : Exemples de régime).

L'allaitement maternel qui représente la nutrition la plus physiologique pour le nouveau-né et le nourrisson pourra être proposé, même s'il n'y a pas de publication à ce jour sur la pratique de l'allaitement maternel dans l'homocystinurie par déficit en CBS. Néanmoins, l'allaitement maternel est réalisé dans d'autres maladies héréditaires du métabolisme qui peuvent servir de modèle pour les nouveau-nés atteints d'homocystinurie (MacDonald et al. 2006), comme par exemple la phénylcétonurie. Le contenu en méthionine du lait maternel est estimé à **24**

40

mg/100ml (Souci, Fachmann, et Kraut 2015). L'allaitement sera fait en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés sans Met. Si besoin, un complément par lait infantile peut être donné, au prorata de la tolérance en méthionine de l'enfant.

Si la maman ne souhaite pas allaiter son enfant, alors une préparation sera réalisée contenant du lait infantile et le mélange d'acides aminés sans méthionine.

Ce régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

Les apports en méthionine seront déterminés en fonction de l'âge et de la tolérance du patient ce qui doit permettre de maintenir le taux d'homocystéine en dessous de 100 $\mu\text{mol/L}$, idéalement < 50 $\mu\text{mol/L}$.

Les principes du régime limité en méthionine sont détaillés dans la partie 2.

5. Traitement médicamenteux

La couverture des RNP en vitamines, minéraux et oligoéléments sera en général fournie par les mélanges d'AA et leur statut devra être contrôlé au moins une fois par an. Une attention particulière sera portée aux vitamines B9 et B12 qui sont directement impliquées dans le fonctionnement du cycle homocystéine-méthionine.

Un traitement par bétaïne (100-150 mg/kg/j en deux prises) pourra être prescrit aux enfants chez qui le régime hypoprotidique ne permettra pas d'obtenir une baisse suffisante de l'homocystéine plasmatique (Benevenga 1984) (Montero Brens et al. 1993) (Wilcken, Dudman, et Tyrrell 1985). Le traitement par bétaïne sera si besoin introduit après diminution des concentrations de Met plasmatiques (quelques semaines de régime hypoprotidique seul). Le contrôle biologique du traitement (homocystéine et acides aminés plasmatiques) sera réalisé initialement tous les 15 jours, puis tous les mois quand les taux seront bien stabilisés.

Un suivi à partir d'un prélèvement sur papier buvard pourra également être envisagé.

Une supplémentation en cystéine (bénéfice non démontré) pourra être prescrite si les taux de cystéine sont inférieurs aux valeurs normales. La supplémentation pourra débuter à une posologie de 125 mg x 4 par jour puis sera adaptée aux différents contrôles métaboliques (Adam et al. 2013).

Partie 4 : FERTILITE, CONTRACEPTION ET GROSSESSE EN CAS DE DEFICIT EN CBS

1. Fertilité

La question de la fertilité chez les patientes atteintes de déficit en CBS reste débattue. Des données expérimentales murines suggèrent que la CBS est impliquée dans le cycle hormonal oestrogénique et la différenciation ovocytaire (Guzmán et al. 2006) (Nuño-Ayala et al. 2010). Des cas cliniques ou de petites séries de patientes (Levy et al. 2002) (Vilaseca et al. 2004) (Langendonk et al. 2012) rapportent des cas d'infertilité. Il reste donc difficile à ce jour de conclure formellement sur les liens entre déficit en CBS et fertilité.

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de fausses-couches est aussi source de débat (Owen et al. 1997) (Raziel et al. 2001) (Dai et al. 2021). Doser l'homocystéine totale en cas de fausses couches à répétition est une proposition de grade C selon le collège national des gynécologues en cas de fausses couches en 2016 (Huchon et al. 2016). Dans le cadre des patientes avec un déficit en CBS bien contrôlées, les données sont rares. Il est d'ailleurs difficile de « chiffrer » les fausses couches spontanées précoces car elles ne sont pas toujours reconnues ou rapportées.

2. Contraception

La prise en charge est différente selon la sensibilité ou non des patientes à la B6. Les patientes B6 sensibles (S et TS) suivent les recommandations de la population générale sans risque particulier de complications.

Chez les patientes NS ou PS, les contraceptifs à base d'oestrogènes (y compris les pilules dites du lendemain) sont contre-indiqués en raison du risque accru de thrombose. Les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : progestatifs par voie orale ou sous cutanée (implant), dispositif intra utérin au cuivre ou au lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux.

Chez les patientes ayant un traitement anticoagulant au long cours par AVK et en raison de son risque de tératogénicité, celui-ci doit être relayé par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses curatives en cas de désir de grossesse. On préférera une HBPM en dose quotidienne unique pour des questions de confort de la patiente.

3. Grossesse

3.1. Généralités

Pour les patients sensibles à la pyridoxine, celle-ci doit être poursuivie durant toute la grossesse. Il n'y a pas de toxicité fœtale de la pyridoxine. Sous réserve de dosages réguliers d'Hcyt dans la cible, ces patientes suivent alors les recommandations applicables en population générale.

Les recommandations ci-dessous s'appliquent aux patientes ayant un déficit en CBS NS ou PS (Hart et al. 2021).

Les patientes ainsi que leur entourage doivent être informés dès la puberté des risques de thrombose chez les femmes déficientes en CBS en pré et/ou post-partum. Ainsi, une grossesse se prépare et le feu vert ne peut être donné qu'après certitude d'un bon équilibre métabolique et nutritionnel pré-conceptionnel. D'une manière générale, la grossesse est associée à un risque accru d'événements thrombotiques (Bremme 2003). La grossesse, l'accouchement et la période du post-partum constituent donc un risque supplémentaire de thrombose chez les femmes atteintes d'un déficit en CBS. Celle-ci doit être soigneusement préparée, afin d'obtenir une concentration d'Hcyt < 50 µmol/L avant la conception. Cet objectif est difficile à obtenir (Hart et al. 2021).

Ainsi, le risque liée à la grossesse est principalement maternel avec le risque de thrombose en cas de déficit en CBS mal équilibré, alors que peu de cas de complications foetales sont rapportées (2/15 [Levy et al. 2002] et 1 cas [Langendonk et al. 2012]).

Un couple dont au moins l'un des parents est atteint de déficit en CBS peut se poser légitimement des questions sur leur risque d'avoir un enfant ayant cette même maladie. Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait un déficit en CBS est extrêmement faible. Ce niveau de risque sera discuté lors d'une consultation de conseil génétique, systématiquement proposée avant le projet de grossesse.

Cependant si les deux parents sont atteints de déficit en CBS, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés, et les enfants seront donc obligatoirement atteints.

3.2. Gestion de l'anticoagulation

Il n'existe pas d'étude sur le moment optimal ou le type d'anticoagulation à prescrire en cas de déficit en CBS chez une femme enceinte. Les pratiques diffèrent selon les équipes et vont de l'abstention thérapeutique à une anticoagulation curative et/ou une antiagrégation plaquettaire (Levy et al. 2002) (Vilaseca et al. 2004) (Pierre et al. 2006)(Langendonk et al. 2012). En raison du risque accru de pré-éclampsie (2/15 grossesses dans l'étude de Levy), une anti-agrégation plaquettaire par aspirine 100 mg par jour le soir peut être proposée. L'aspirine doit être débutée dès la conception et poursuivie jusqu'à 35 SA. En cas de mauvaise tolérance gastrique, on pourra prescrire des formes galéniques gastro-protégées (Aspirine Protect®, Resitune®).

Un traitement par HBPM prophylactique se discute dans les situations de déséquilibre métabolique et/ou à haut risque thromboembolique (cf **Annexe 14** : exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement).

Pour les patientes traitées par AVK avant la grossesse, un relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) curative sera mis en place (ACOG Practice bulletin 2018).

Dans tous les cas, cette prise en charge pourra faire l'objet d'une discussion en RCP d'hémostase locorégionale ou d'un avis d'expert.

3.3. Equilibre métabolique

Les besoins en Met augmentent à partir du deuxième de la grossesse ; il est important que la prise en charge diététique soit régulièrement revue avec une surveillance biochimique fréquente, au minimum mensuelle de l'Hcyt et du dosage des AAE (chromatographie des acides aminés plasmatiques). L'objectif est d'augmenter l'apport en Met tout en maintenant un bon contrôle biochimique, et d'ajuster la quantité de MAA prescrite si carence en AAE. Le bilan nutritionnel complet (cf Partie 2 - chapitre 5.2) sera au minimum trimestriel. La

pyridoxine doit être poursuivie durant la grossesse, (Mudd AJHG 1985) (Levy et al. 2002), de même que la bétaine. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable liée à la bétaine durant la grossesse (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Pierre et al. 2006) (Vilaseca et al. 2004). Comme en population générale, les patientes doivent recevoir une supplémentation systématique en acide folique (0,4 mg/j). Des carences en vitamine B12, cuivre, zinc et sélénium doivent être recherchées et corrigées le cas échéant (Pierre et al. 2006). Les modalités de prise en charge diététique durant la grossesse sont détaillées dans la partie 3 – chapitre 3.3.

3.4. Accouchement

Un protocole pour encadrer l'accouchement et le post-partum immédiat doit être remis à la patiente, à l'anesthésiste et à l'obstétricien : il comportera les modalités de la perfusion glucosée systématique +/- hyperhydratation si besoin, les modalités d'alimentation, de la gestion de l'anticoagulation et de surveillance des différents paramètres (exemple en **annexe 14**). Idéalement, l'accouchement doit avoir lieu dans une maternité de niveau 2 ou 3, avec une surveillance médicale de la mère appropriée, et en lien étroit avec le centre expert. La prise en charge diététique doit être anticipée en amont.

3.5. Post-partum

Les recommandations ci-dessous s'appliquent aux patientes ayant un déficit en CBS NS ou PS.

3.5.1. Risque thromboembolique

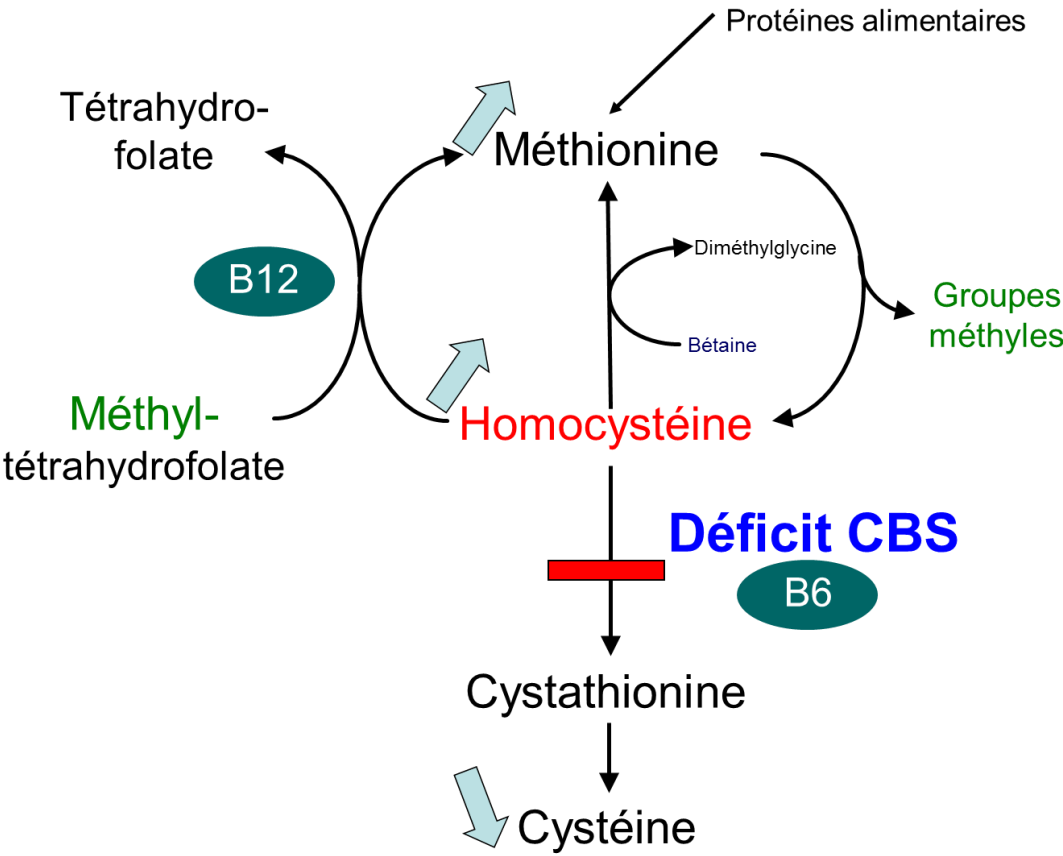
Le risque thromboembolique est particulièrement élevé durant les 6 semaines qui suivent l'accouchement. Chez les patientes antérieurement traitées par AVK, le traitement par AVK peut-être repris dès que possible (Calvert et Rand 1995) après autorisation du médecin obstétricien. De façon générale, en prévention primaire, une anticoagulation prophylactique par HBPM est recommandée en post-partum pendant 6 semaines chez toutes les patientes ayant une thrombophilie héréditaire, auxquelles les patientes CBS B6 non sensibles peuvent donc être assimilées (ACOG Practice bulletin 2018), d'autant plus si une césarienne a été réalisée.

3.5.2. Equilibre métabolique

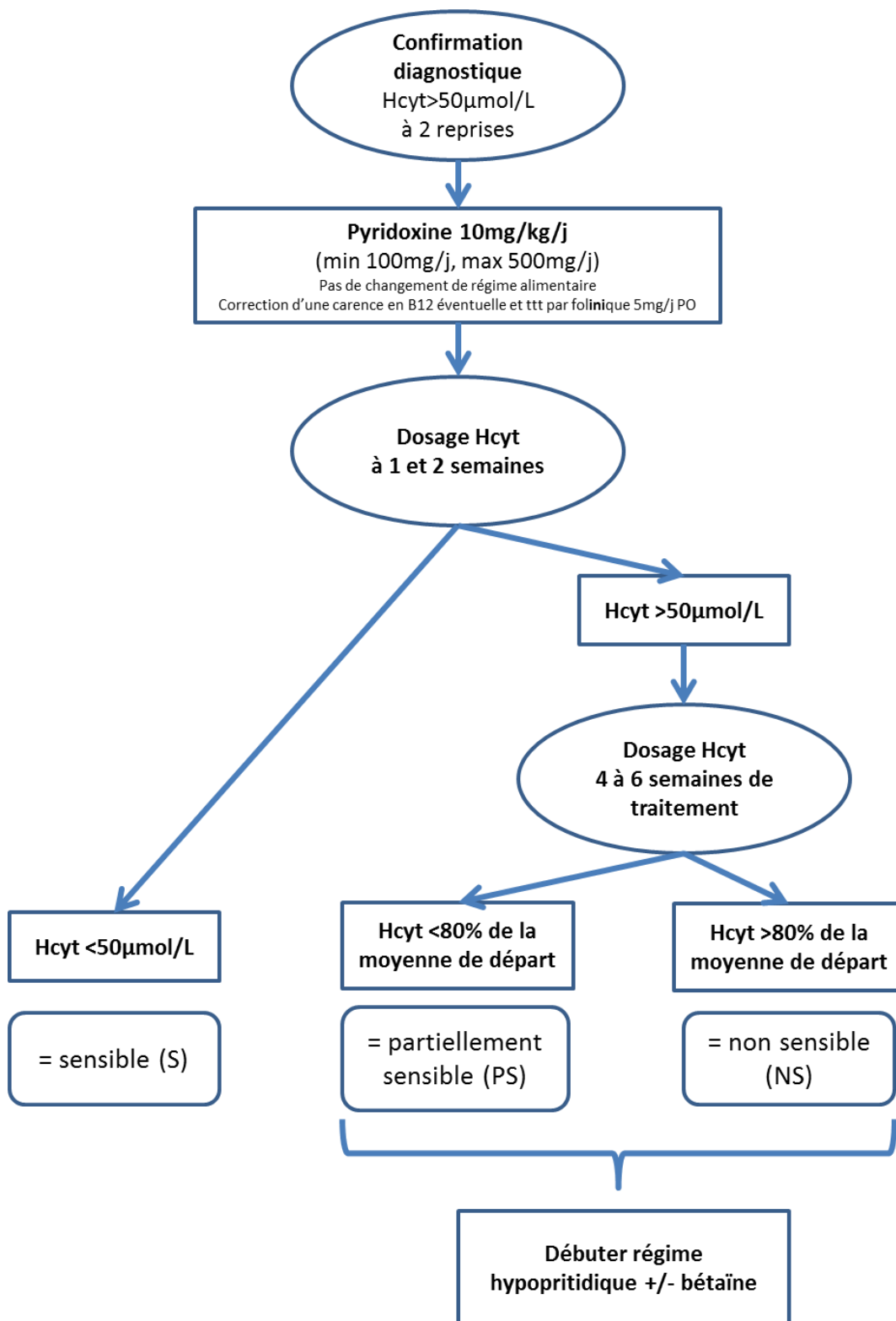
Le risque de déséquilibre métabolique et d'élévation de l'Hcyt est majoré pendant les 6 semaines suivant l'accouchement, du fait non seulement de l'involution utérine (catabolisme protéique), mais également de l'apparition des nouvelles contraintes liées au nouveau-né (Yap, Rushe, et al. 2001a) (Levy et al. 2002). Après l'accouchement, l'apport en Met doit être réduit aux apports d'avant grossesse pour maintenir l'équilibre métabolique, en particulier dans le post-partum immédiat, au cours duquel l'objectif d'Hcyt <50 µmol/L est à maintenir impérativement (Yap, Rushe, et al. 2001a).

En cas d'allaitement, l'OMS/FAO/UNU recommande en population générale une majoration de 20 grammes par jour des apports protidiques durant les 6 premiers mois, 12,5 grammes par jour au-delà. Chez les patientes CBS, une partie sera donc administrée sous forme de mélange d'AA sans Met. Une surveillance biochimique rapprochée et en particulier un dosage de l'Hcyt est nécessaire durant le post-partum.

Annexe 1 | Voie métabolique



Annexe 2 | Test de sensibilité à la pyridoxine

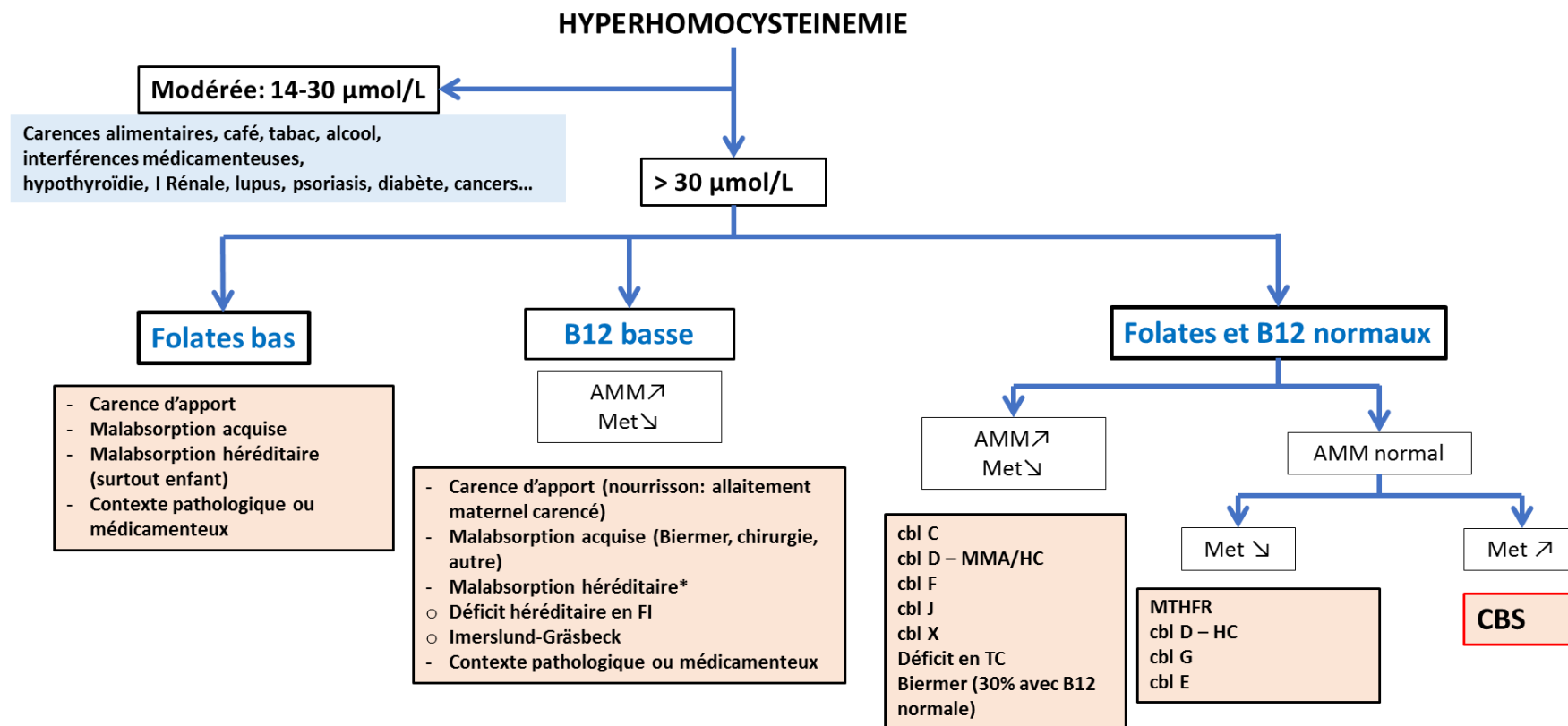


Annexe 3 | Bilan à prélever en cas de suspicion d'hyperhomocystéinémie par déficit en CBS

Bilan à réaliser avant tout traitement, en particulier avant toute supplémentation vitaminique (B6, B12, folates) et à accompagner de renseignements cliniques

Nom de l'analyse	Milieu de prélèvement	Tube	Condition à respecter	Conditions de conservation et de transport	Commentaire
Homocystéine totale plasmatique	Sang	Différents anticoagulants selon le laboratoire se renseigner auprès du laboratoire destinataire (Héparinate de lithium, EDTA...)	A prélever à jeun	A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Chromatographie des acides aminés plasmatique	Sang	Héparinate de lithium	A prélever à jeun	A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Acide méthylmalonique plasmatique	Sang	Héparinate de lithium		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Acide méthylmalonique urinaire ou CAO urinaire	Urine	Tube sans conservateur		A envoyer à 4°C au laboratoire local Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever 2 mL d'urines a mimima
Folates sériques	Sang	Tube sec ou tube EDTA		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima
Vitamine B12 sérique	Sang	Tube sec		A envoyer à 4°C au laboratoire local Centrifuger, décanter Conserver congelé à -20°C Envoyer congelé à -20°C	Volume minimum variable selon les laboratoires, prélever un microtube (500 µL de sang total) a mimima

Annexe 4 | Algorithme diagnostique



TC : Transcobalamine
 FI : Facteur Intrinsèque
 Met : Méthionine, AMM: Acide méthylmalonique
 MTHFR : Méthylène Tétra Hydro Folate Réductase
 cbl : cobalamine
 CBS : Cystathionine Bêta-Synthase

Annexe 5 | Liste des produits diététiques disponibles à l'AGEPS (Ile de France) : Mélanges d'Acides Aminés sans méthionine*

HCU	HCU ANAMIX INFANT
	HCU ANAMIX JUNIOR LQ 10 orange liquide et neutre en poudre
	HCU GEL
	HCU Express
	HCU LOPHLEX LQ 20
	XMET MAXAMUM
	HCU COOLER 15 orange et rouge
	HOM2 secunda

**Produits disponibles à l'AGEPS en 2022. Attention, cette liste de produit varie d'années en années, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de l'AGEPS.*

Annexe 6 | Ordonnance d'aliments hypoprotidiques*

*Produits disponibles à l'AGEPS en 2022. Attention, cette liste de produit varie d'années en années, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de l'AGEPS.

NOM ET PRENOM DU PATIENT:	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : | fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES							
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245945	BISCUITS CAMEL SANAVI LNS 125G		BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	292078	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	292077	BISCUITS FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
0290934	MIX PAIN ET PATISSERIE 1KG		BT	292079	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	291047	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
249117	COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	292053	BISCUITS ECLATS CAMEL 120G BIO		BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	290935	PREP GATEAU TARANIS 300G		BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	291631	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		UN	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL 125G	4 X	UN	292059	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT

Annexe 7 | Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur en Met et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS -aliments apportant trop de protéines	ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE - aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS SANS CONTRÔLE - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant les recommandations médico-diététiques spécifiques	- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
Produits laitiers¹ <i>Laitages, fromages, boissons lactées</i> Viandes, poissons, œufs <i>Coquillages et crustacés</i> Charcuteries <i>À base de viandes, poissons, végétales</i> Pain et produits de panification Blé et dérivés <i>Farine, pâtes, couscous ...</i> Légumes secs Fruits secs & oléagineux Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits Chocolat	Légumes <i>Frais, en conserves et surgelés au naturel</i> Féculents <i>Pommes de terre, riz</i> Fruits frais et cuits <i>Au sirop, en compotes</i> Certaines matières grasses <i>Crème fraîche</i> Certains produits laitiers²	Certaines matières grasses <i>Huiles, beurre, margarine</i> Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans protéines, glaces à l'eau) Boissons sucrées Divers <i>Sel, épices, herbes, moutarde ...</i> <i>Produits vegans du commerce avec teneur en protéines <1%</i>	Substituts de laitages <i>Crèmes, boissons « lactées »</i> Substitut de produits de panification <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i> Substituts céréaliers <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i> Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'œuf

¹ : en fonction de la tolérance méthionine,

² : fromages contenant moins de 2g de protéines par portion

Annexe 8 | Exemples de régime

- **Exemples de régime initial pour un nouveau-né âgé de 1 mois (Poids 4kg)**

1/ Exemple de régime sans méthionine et sans protéines naturelles, mais avec un mélange d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	28g	-	-	-	9	17	148	221	3
Maltodextridine [®]	10g	-	-	-	-	10	39	-	-
Huile végétale	6 ml	-	-	-	6	-	54	-	-
Eau mesurée	470ml	-	-	-	-	-	-	37	-
Total	540ml	-	-	8	27	53	479	471	7
Soit total /kg/j	135 ml/kg	-	-	2	7	13	120		

Volume total : 540ml. Par exemple, 6 biberons de 90 ml.

Régime à maintenir pendant 3 jours avant de reprendre les protéines naturelles.

2/ Exemple de régime apportant 4 grammes protéines naturelles / 9 parts de Met avec lait maternel et complément d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
Lait maternel	≈ 375 ml	≈ 4	≈ 90	-	15	227	266	116	-
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	10g	-	-	-	3	6	53	79	1
Eau mesurée	225 ml	-	-	-	-	-	-	21	-
Total	375 de LM + 270ml	4	90	8	30	59	557	429	5
Soit total /kg/j	160 ml/kg	1		2	7.5	15	139		

Volume préparé : 270ml, à répartir en 3 biberons de 90ml. Tétées proposées en alternance avec les biberons. La quantité de Met ingérée ne sera pas connue exactement, mais tant que la prise de poids et les taux d'Hcyt sont satisfaisants, connaître la quantité n'est pas indispensable.

3/ Exemple de régime apportant 4 grammes de protéines naturelles / 9 parts de Met avec un lait 1er âge et avec complément d'acides aminés

	Qté	PN (g)	Met (mg)	AA (g)	Lip (g)	Gluc (g)	Kcal	Calcium (mg)	Fer (mg)
Guigoz 1 [®]	40g	3.8	92	-	11	23	208	130	1
HCU Anamix Infant [®]	52g	-	-	8	12	26	238	213	4
PFD1 [®] ou Energivit [®]	10g	-	-	-	3	6	53	79	1
Eau mesurée	470ml	-	-	-	-	-	-	37	
Total	540ml	3.8	92	8	26	55	498	459	6
Soit total /kg/j	135ml/kg/j	1		2	7	14	125		

Volume total : 540ml. Par exemple, 6 biberons de 90 ml.

- **Exemple d'un régime de croisière pour un enfant de 6 ans (poids 21kg) – ~1600 kCal**
- 190mg de méthionine (= 19 parts) et 30g d'acides aminés (25g d'EP)

Petit déjeuner : 3 parts de méthionine

- 3 parts de méthionine sous forme de lait de vache ½ écrémé soit 30 mL
- 1.5 gourdes de HCU Anamix Junior LQ© soit 18g d'acides aminés (15g d'EP)
- 1 petit pain hypoprotidique avec 10g de beurre

Déjeuner : 5,5 parts de méthionine

- 5 parts de méthionine sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile Ou de beurre
- 100g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot

Goûter : 4.5 parts de méthionine

- 4 parts de méthionine sous forme de lait de vache soit 40 ml
- + 200 ml de lait hypoprotidique
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot
 - 1 bouteille de HCU Anamix Junior LQ© soit 12g d'acides aminés (10g d'EP)
 - 3 biscuits hypoprotidiques variés

Dîner : 5,5 parts de méthionine

- 5 parts de méthionine sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 100g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- ½ part de méthionine en fruit Ou une compote Ou laitage vegan <0.5g/pot

- Exemple de régime de croisière pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~1900kCal - 54 g d'acides aminés (45g d'EP) et 15g de protéines naturelles avec la méthode des volumes moyens

Petit déjeuner :

- 1 verre de boisson sucrée
- 1 brique de 200mL de substitut de lait hypoprotidique
- 1 petit pain hypoprotidique
- Margarine
- Confiture Ou Miel Ou Gelée...

- 1 HCU Cooler 15

Midi :

- 150g de légumes variées
- 150g de pommes de terre cuites
- + Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais
- Un laitage vegan <0.5g de protéines/pot
- 1 petit pain hypoprotidique

- 1 HCU Cooler 15

Soir :

- 150g de légumes variées
- 150g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
- + Matière grasse variée : huile, beurre... (1 cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- Un produit laitier à 4g de protéines
- 1 petit pain hypoprotidique

- 1 HCU Cooler 15

Si collation dans l'après-midi : 3-4 biscuits hypoprotidiques.

Avec la méthode des poids moyens, il est important de varier les légumes et les fruits proposés à chaque repas et chaque jour.

- **Exemple de régime d'urgence pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~2100 kCal - 60g d'EP et protéines naturelles négligeables**

Petit déjeuner :

- 1 verre de boisson sucrée
- 1 brique de 200mL de substitut de lait hypoprotidique
- 1 petit pain hypoprotidique
- Margarine
- Confiture Ou Miel Ou Gelée...
- 1 HCU Cooler 15

Midi :

- 250g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
+ Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 1 petit pain hypoprotidique
- 1 HCU Cooler 15

Collation :

- 1 verre de boisson sucrée
- +/-1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 3-4 biscuits hypoprotidiques variés
- 1 HCU Cooler 15

Soir :

- 250g de féculents hypoprotidiques (pâtes, riz, semoule) cuits
+ Matière grasse variée : huile, beurre... (1cu à soupe)
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- 1 fruit frais Ou une compote sucrée
- 1 petit pain hypoprotidique
- 1 HCU Cooler 15

- **Exemple de régime d'urgence en nutrition entérale pour une femme adulte 30 ans, poids 61kg – ~2300 kCal - 60g d'EP – pas de méthionine/protéines naturelles**

Régime d'urgence par NEDC 24h/24 :

- Energivit : 390g
- HCU cooler : 4 (520mL)

A reconstituer pour avoir un volume total de 2200ml

Nutrition entérale par sonde nasogastrique à passer au débit de 92mL/h (24h/24h) ou par bolus (soit fractionné).

Annexe 9 | Modalités et fréquence des suivis

Domaine	Tests	Fréquence
Anthropométrie	Taille et poids	À chaque consultation
Diététique	Analyse des apports alimentaires	À chaque consultation en cas de traitement diététique
Contrôle biochimique et métabolique	Hcyt, AA plasma	Voir texte ci-dessous
Nutritionnel	Vitamine B ₁₂ , folate	Au moins une fois par an
	Numération sanguine, albumine, AA plasma, ferritine, zinc, cuivre, sélénium, 25-hydroxyvitamine D Calcium, phosphore	Au moins une fois par an en cas de traitement diététique
Neurodéveloppemental/neurologique	Examen clinique IRM/EEG	Une fois par an Uniquement en cas de nouveaux symptômes neurologiques
Ophthalmologique	Examen oculaire	Au moins une fois par an
Neuropsychologique	QI	Aux âges clés pendant l'enfance
Psychologique	Psychologie clinique ou évaluation psychiatrique	Selon les besoins
Densité osseuse	DEXA	Tous les 5 ans à partir de 10 ans sauf indication clinique contraire
Cardiovasculaire	EAL (exploration d'une anomalie lipidique = cholestérol total + triglycérides + HDLc dosés + calcul du LDLc), examen des facteurs de risque cardiovasculaire	Une fois dans l'enfance, une fois par an à l'âge adulte

Homocystinurie (Déficit en CBS)

Etiquette

En cas de chirurgie / anesthésie
= **Risque de thrombose**

1 PHYSIOPATHOLOGIE

Cette pathologie N'EST PAS à risque de coma ou de décompensation métabolique aiguë

Il s'agit d'un déficit de l'enzyme CBS qui transforme l'homocystéine en cystathionine. Cette pathologie entraîne un retard psychomoteur, des anomalies du collagène mimant une maladie de Marfan (hyperlaxité, grande taille, luxation du cristallin...) ainsi qu'une **hyperhomocystéinémie qui est à risque de thrombose vasculaire (veineuse ou artérielle)**.

Cette maladie nécessite selon les patients :

- un régime diététique hypo-protidique avec des apports contrôlés en méthionine afin de limiter l'hyperhomocystéinémie : régime strict + substitut d'acides aminés. Ce type de régime exclut totalement de l'alimentation la viande, le poisson et les œufs, ainsi que d'autres aliments riches en protéines.
- traitements médicamenteux: Cystadane[®], acide folique, +/- aspirine à dose anti-aggrégante, +/- anticoagulant.
- chez les patients B6-sensible : Traitement par B6 (pyridoxine) uniquement.

2 EN CAS D'HOSPITALISATION OU DE PATHOLOGIE INTERCURRENTTE

Prise en charge comme tous les autres patients non métaboliques pour toute affection intercurrente.

Il est **indispensable de poursuivre les traitements et le régime (selon traitement habituel du patient)**.

En cas d'arrêt de traitement : Risque d'augmentation de l'homocystéine et **risque de thrombose**

AIDE POUR LE REGIME :

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation: donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, pain hypoprotidique avec beurre et confiture) apporté par la famille, ou si biberon: PFD1[®] / Energivit[®]: 1 cuillère mesure pour 30 mL d'eau (0,7 Kcal/ml).

3 CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :



- Attention à l'utilisation répétée de MEOPA (interaction avec le métabolisme de la B12 avec risque d'augmentation de l'homocystéine)
- Les contraceptifs contenant des oestrogènes doivent être évités en raison du risque accru de thrombose chez les patientes non sensibles à la vitamine B6.
- Toutes les vaccinations sont préconisées.

4 CONDUITE A TENIR EN PREVISION D'UNE ANESTHESIE

A. Anesthésie programmée: Prévention du risque de thrombose

- Prévenir le métabolicien référent et les biochimistes de la date de la chirurgie.
- Optimiser le contrôle métabolique : régime d'urgence (sans protéines, avec mélange d'acides aminés sans méthionine), 7 à 10 jours avant la chirurgie (durée et modalité à discuter selon l'équilibre métabolique: per os, NEDC, IV), avec **contrôle de l'homocystéine totale quelques jours avant l'opération (Objectif <50 µM)**.
- Discuter une **anticoagulation préventive, selon le risque hémorragique et l'équilibre métabolique**.
- Bilan à réaliser lors de la consultation d'anesthésie et le jour avant la chirurgie :
 - CAA plasmatique (tube hépariné)
 - Homocystéine totale plasmatique (tube hépariné)
- La veille de la chirurgie :
 - Malgré la mise à jeun, **POURSUIVRE LE MELANGE D'ACIDES AMINES PAR VOIE ORALE** aussi longtemps que possible.
 - Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) avec un apport de 2 à 2,5 L/m²/j (hyperhydratation pour limiter le risque de thrombose)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

B. Intervention en urgence

- Une chirurgie urgente ne doit pas être retardée.
- Appliquer la perfusion et les consignes ci-dessus dès le début de la prise en charge.
- Doser l'homocystéine totale sans attendre le résultat.
- Prévoir une anticoagulation préventive quelque soit l'âge.

C. Chirurgie ambulatoire : déconseillée (selon l'équilibre métabolique)

D. Anesthésies locale et loco-régionale : possibles. Eviter le MEOPA.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



Annexe 11 | Exemple de formulaire d'aide au remplissage de l'ALD

Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17)

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

Diagnostic

Diagnostic : Homocystinurie classique

Code CIM10 : E / 721 /

Age au diagnostic :.....

Principaux points du tableau clinique :

.....

Modalités diagnostiques

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : Homocystéine totale :

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire :

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : CBS Récessif : **Oui** **Non** Dominant : **Oui** **Non**

Modalités thérapeutiques

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) : Cystadane, Cystéine

.....

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) : Pyridoxine, Vitamine B12, Acide folique

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Autres traitements : **Oui** **Non**

.....

.....

Autres prises en charge

Kinésithérapie : **Oui** **Non** Orthophonie : **Oui** **Non** Ergothérapie **Oui** **Non**

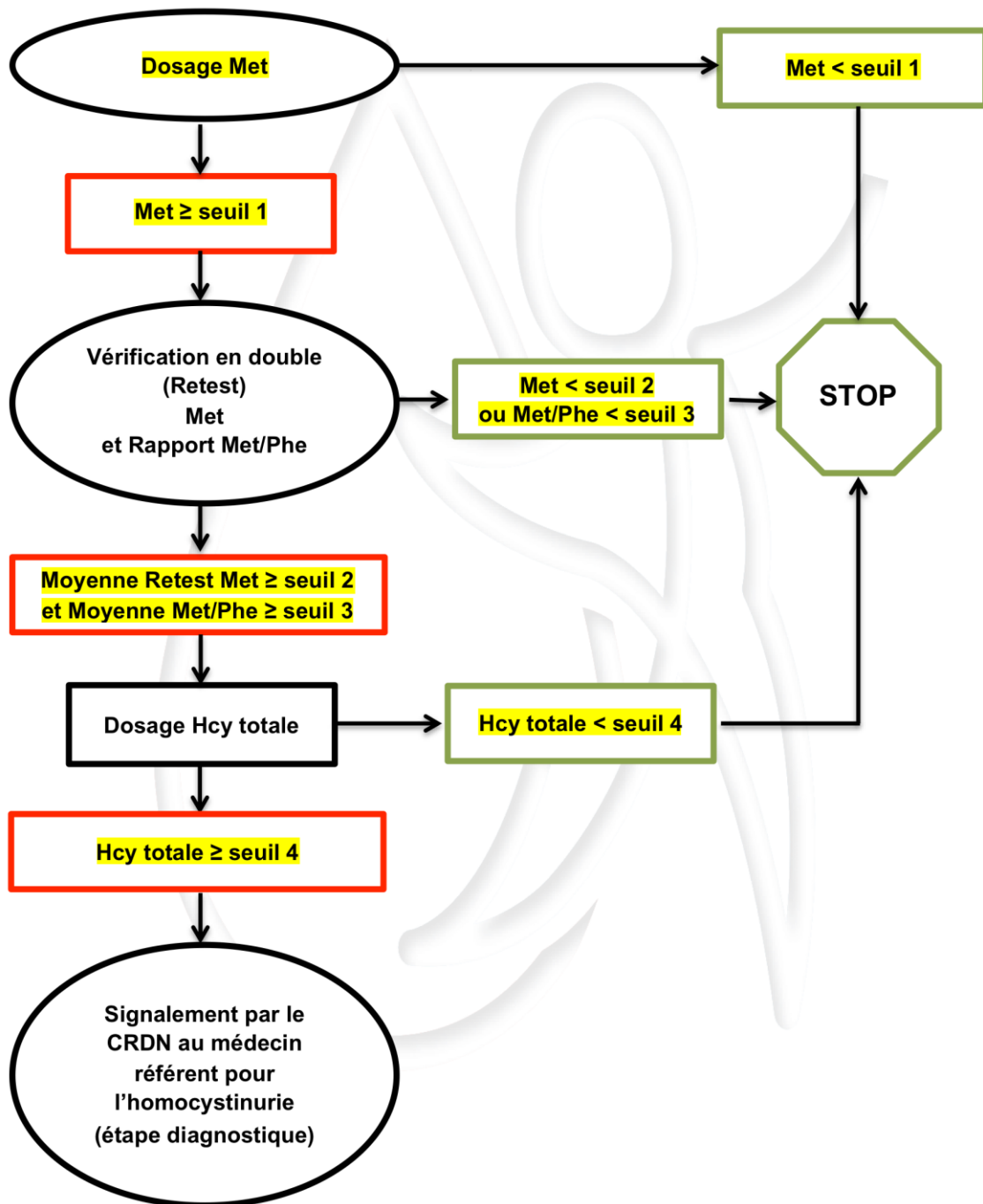
Prothèse auditive : **Oui** **Non** Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

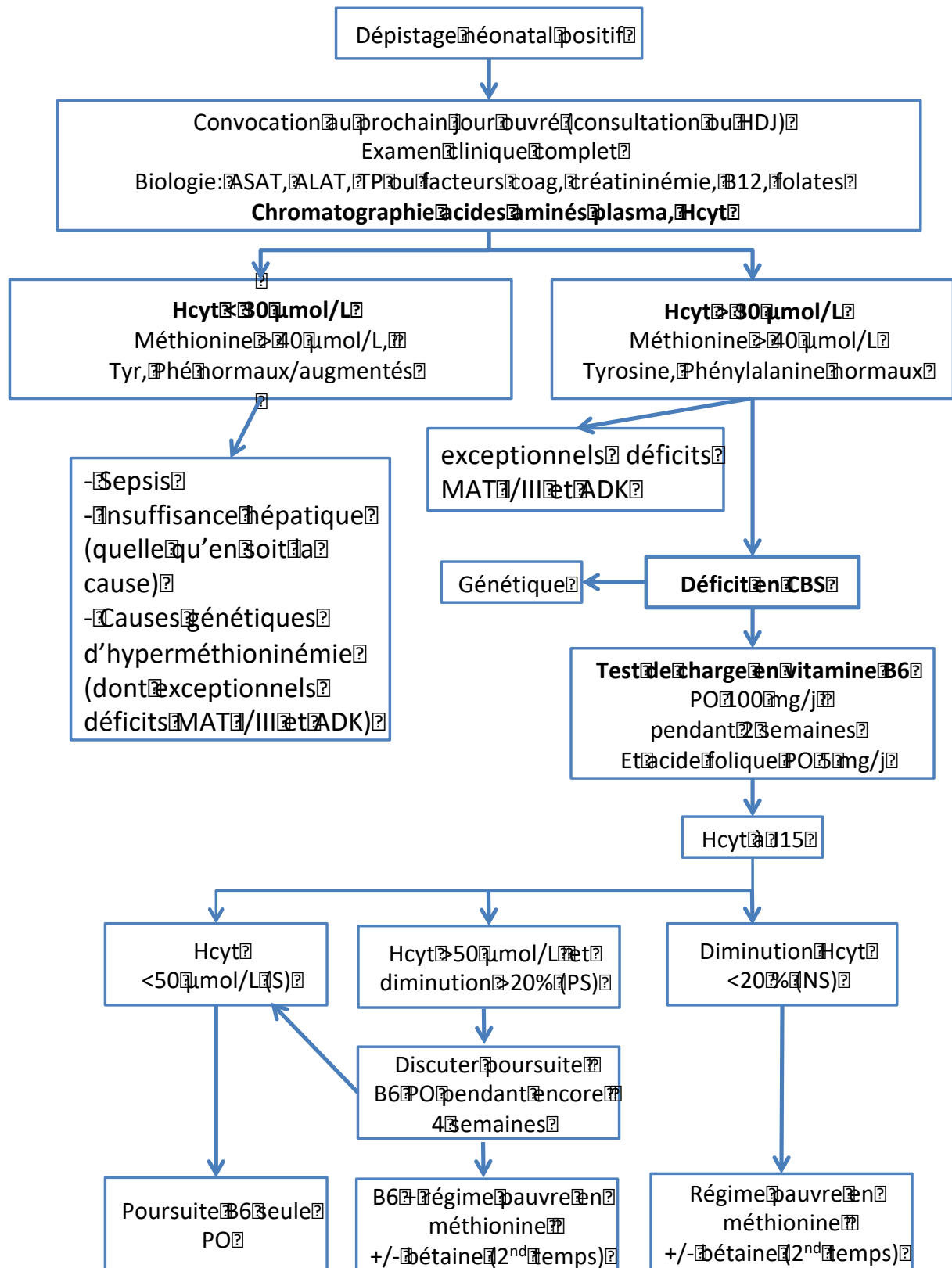
Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

Annexe 12 | Proposition d'arbre décisionnel du dépistage

ARBRE DECISIONNEL DU DEPISTAGE DE L'HOMOCYSTINURIE



Annexe 13 | Algorithme de prise en charge après dépistage néonatal



Hcyt: Homocystéine totale; S: forme sensible; PS: forme partiellement sensible; NS: forme non sensible; Tyr: Tyrosine; Phé: Phénylalanine

Annexe 14 | Exemple de protocole de prise en charge pour l'accouchement

CERTIFICAT DE PRISE EN CHARGE SPECIALISEE - FILIERE G2M

V1 – Sept 2022

Homocystinurie (Déficit en CBS)

Recommandation de prise en charge pour la grossesse et le post-partum :
RISQUE ACCRU de thrombose veineuse ou artérielle en raison de l'association de situations prothrombogènes : la grossesse, l'accouchement, le post-partum et l'hyperhomocystéinémie.

1 PRISE EN CHARGE GENERALE

❑ Déficit en CBS B6-sensible :

- Consultation pré-conceptionnelle (Obstétricien, Anesthésiste, Spécialiste de l'hémostase, Métabolicien)
- Bilan métabolique pré-conceptionnel et surveillance trimestrielle : Homocystéine totale (Hcyt), chromatographie des acides aminés plasmatique (CAAp), méthionine (Met), vitamines B9 et B12.
- Hcyt si possible proche de la normale en préconceptionnel (refaire un point sur l'observance).
- Maintien de la vitamine B6 à la posologie minimale efficace.
- Prise en charge identique à la population générale en l'absence d'antécédent d'accident vasculaire grave.
- Si antécédent d'accident vasculaire grave:
 - Prophylaxie d'un risque thrombotique considéré élevé :
 - HBPM 100 UI/kg/24h en 1 fois
 - dès le début de la grossesse et jusqu'à 6 semaines post-partum
 - si traitement par AVK avant la grossesse: relais par HBPM à dose curative

❑ Déficit en CBS B6-non sensible ou partiellement sensible:

- Consultation pré-conceptionnelle (Obstétricien, Anesthésiste, Spécialiste de l'hémostase, Métabolicien)
- Bilan métabolique pré-conceptionnel et surveillance mensuelle : Hcyt, CAAp, Met, B9, B12.
- Bilan nutritionnel pré-conceptionnel (dans le cadre du régime hypoprotidique contrôlé en méthionine et substitué en mélange d'acides aminés sans méthionine) et surveillance au minimum trimestrielle.
- Adaptation du régime au cours de la grossesse, surtout à partir du milieu du 2^{ème} trimestre : la tolérance en méthionine se majore (en raison des besoins du fœtus) et les apports doivent être augmentés (un doublement de la tolérance habituelle en méthionine est souvent observé).
- Maintien du traitement habituel par bétaine, B6. Supplémentations en B9, B12 et oligo-éléments selon le bilan nutritionnel.
- Thrombophylaxie (cf paragraphe 2)

2 Thromboprophylaxie au cours de la grossesse et du post-partum

Pour les déficits en CBS B6-non sensible ou partiellement sensible

1. En cas d'antécédent vasculaire grave*:
 - Prophylaxie d'un risque thrombotique considéré élevé
 - HBPM 100 UI/kg/24h en 1 fois
 - dès le début de la grossesse et jusqu'à 6 semaines post-partum
 - si traitement par AVK avant la grossesse: relais par HBPM à dose curative
 - Antiagrégant plaquettaire 100 mg/jour le soir, dès le début de la grossesse et jusqu'à 35 semaines G
2. En l'absence d'antécédent vasculaire grave:
 - Prophylaxie pour encadrer l'accouchement:
 - HBPM à partir du 3^{ème} trimestre et jusqu'à 6 semaines post-partum
 - Antiagrégant plaquettaire 100 mg/jour le soir, dès le début de la grossesse et jusqu'à 35 semaines G

* ATCD vasculaire grave: veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophlébite cérébrale...) ou artériel (phénomène embolique ou thrombose in situ)

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



3 Conduite à tenir en prévision de l'accouchement

Prévention du risque de thrombose pour les déficits en CBS B6-non sensibles ou partiellement sensibles :

1. Prévenir le métabolicien référent de l'accouchement si la date est programmée.
2. Anesthésiste informé du traitement anticoagulant en cours et du dernier bilan métabolique (réalisé mensuellement).
3. En salle de naissance ou au bloc : prélever de principe Hcyt, CAAp (Met).
4. Perfusion : la veille dès la mise à jeun si l'accouchement est programmé, sinon à l'arrivée de la patiente : sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards (pas de G10 pur) avec un apport de 2 à 2,5 L/m²/j (hyperhydratation pour limiter le risque de thrombose), par exemple : G10% + 4 à 6g/L de NaCl (70 à 105meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
5. Contre-indication Protoxyde d'azote (par ex sous forme de MEOPA) : contre-indiqué dans le déficit CBS.
6. Poursuite Thromboprophylaxie selon paragraphe 2. Maintien de l'anticoagulation jusqu'à 6 semaines post-accouchement.
7. Reprendre le régime hypoprotidique habituel pré-grossesse : adapter ce régime aux résultats de l'Hcyt à mesurer à J3
8. Prévoir Hcyt à un mois et à 3 mois après l'accouchement, et en cas d'accident thrombotique.

Références:

- Bates et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359.
- Kernan et al American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236

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

Annexe 15 | Liste des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie
CR - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries
CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François
CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr DE LONLAY Pascale
CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Pr MOCHEL Fanny
CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre
CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie
CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles
CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia
CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine
CC - CHU Brest - Dr DE SACAZE Elise
CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina
CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric
CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard
CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline
CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile
CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe
CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe
CC - CHU Reims - Dr BEDNAREK Nathalie
CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léa
CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Aline
CC - CHU Poitiers - Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte
CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie
C - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire
CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu
CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Annexe 15 | Participants

La rédaction du PNDS a été coordonnée par le Pr Manuel Schiff, le Dr Juliette Bouchereau et Madame Sandy Courapied

Groupe de rédaction (par ordre alphabétique)

- Dr Jean-Baptiste Arnoux, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Pr Jean-Francois Benoist, Biologiste, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Justine Blin, pédiatre, CHU Nantes
- Dr Juliette Bouchereau, Pédiatre, CHU Necker, APHP, Paris
- Dr David Cheillan, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Myriam Dao, Néphrologue, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Claire Douillard, Métabolicienne adulte, CHU Lille
- Pr Francois Feillet, Pédiatre, CHU Nancy
- Dr Alain Fouilhoux, Pédiatre, CHU Lyon
- Dr Magali Gorce, Pédiatre, CHU Toulouse
- Pr Jean-Louis Guéant, Biologiste, CHU Nancy
- Dr Annie Harroche, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Apolline Imbard, Biologiste, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Alice Kuster, Pédiatre, CHU Nantes
- Dr Christian Lavigne, Interniste, CHU Angers
- Pr Francois Maillot, Métabolicien adulte, CHU Tours
- Dr Karine Mention, Pédiatre, CHU Lille
- Dr Esther Noel, Métabolicienne adulte, CHU Strasbourg
- M William Perret, Diététicien, CHU Bordeaux
- Mme Bénédicte Samba, Diététicienne, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Aude Servais, Néphrologue, CHU Necker, APHP Paris
- Pr Manuel Schiff, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris

Groupe de relecture (par ordre alphabétique)

- Dr Marie-Thérèse Abi-Wardé, Pédiatre, CHU Strasbourg
- Dr Cécile Acquaviva, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Hélène Blasco, Biologiste, CHRU Tours
- Dr Anaïs Brassier, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Aline Cano, Pédiatre, APHM Marseille
- Pr Sybil Charrière, Endocrinologue, CHU Lyon
- Mme Sabine Dewulf, Diététicienne, APHP Paris
- Mme Sandrine Dubois, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Claire Gay, Pédiatre, CHU Saint-Etienne
- Dr Cécile Ged, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Samir Mesli, Biologiste, CHU Bordeaux
- Pr Fanny Mochel, Généticienne et métabolicienne adulte, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP Paris
- Dr Samia Pichard, Pédiatre, CHU Necker, APHP Paris
- Dr Yann Nadjar, Neurologue et métabolicien adulte, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP Paris
- Mme Annick Perrier, Diététicienne, CHU Lyon
- Dr Camille Wicker, Pédiatre, CHU Strasbourg

Annexe 16 | Bibliographie

- Adam, S., M. F. Almeida, E. Carbasius Weber, H. Champion, H. Chan, A. Daly, M. Dixon, et al. 2013. « Dietary Practices in Pyridoxine Non-Responsive Homocystinuria: A European Survey ». *Molecular Genetics and Metabolism* 110 (4): 454-59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.003>.
- Allen, John, Bronwyn Power, Aida Abedin, Orla Purcell, Ina Knerr, et Ahmad Monavari. 2019. « Plasma Methionine Concentrations and Incidence of Hypermethioninemic Encephalopathy during Infancy in a Large Cohort of 36 Patients with Classical Homocystinuria in the Republic of Ireland ». *JIMD Reports* 47 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12029>.
- Asghar, Ali, et Faiza Mazhar Ali. 2012. « Anaesthetic Management of a Young Patient with Homocystinuria ». *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP* 22 (11): 720-22. <https://doi.org/11.2012/JCPSP.720722>.
- Benevenga, N. J. 1984. « Betaine in the Treatment of Homocystinuria ». *The New England Journal of Medicine* 310 (4): 265-66. <https://doi.org/10.1056/NEJM198401263100421>.
- Bermúdez, Marta, Nina Frank, Jaime Bernal, Roser Urreiziti, Ignacio Briceño, Begoña Merinero, Celia Perez-Cerdá, et al. 2006. « High Prevalence of CBS p.T191M Mutation in Homocystinuric Patients from Colombia ». *Human Mutation* 27 (3): 296. <https://doi.org/10.1002/humu.9416>.
- Bessey, Alice, James Chilcott, Abdullah Pandor, et Suzy Paisley. 2020. « The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (4): E93. <https://doi.org/10.3390/ijns6040093>.
- Biasiutti, F. D., et B. Lämmle. 1994. « [Prevention of venous thromboembolism--in whom, when and how?] ». *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique* 51 (10): 663-70.
- « BIMDG :: British Inherited Metabolic Disease Group ». s. d. Consulté le 17 juin 2022. <https://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>.
- Bremme, Katarina A. 2003. « Haemostatic Changes in Pregnancy ». *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 16 (2): 153-68. [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00021-5).
- Brenton, D. P. 1977. « Skeletal Abnormalities in Homocystinuria ». *Postgraduate Medical Journal* 53 (622): 488-94; discussion 95-96. <https://doi.org/10.1136/pgmj.53.622.488>.
- Calvert, S. M., et R. J. Rand. 1995. « A Successful Pregnancy in a Patient with Homocystinuria and a Previous Near-Fatal Postpartum Cavernous Sinus Thrombosis ». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 102 (9): 751-52. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb11437.x>.
- Carson, N. A., C. E. Dent, C. M. Field, et G. E. Gaull. 1965. « HOMOCYSTINURIA: CLINICAL AND PATHOLOGICAL REVIEW OF TEN CASES ». *The Journal of Pediatrics* 66 (mars): 565-83. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(65\)80121-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(65)80121-4).
- Chabrol, B., P. Jacquin, L. Francois, P. Broué, D. Dobbelaere, C. Douillard, S. Dubois, et al. 2018. « Transition from Pediatric to Adult Care in Adolescents with Hereditary Metabolic Diseases: Specific Guidelines from the French Network for Rare Inherited Metabolic Diseases (G2M) ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie*, juin, S0929-693X(18)30115-5. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.05.009>.
- Cózar, J. M., B. Miñana, J. Palou-Redorta, R. A. Medina, F. de la Rosa-Kehrmann, F. Lozano-Palacio, M. J. Ribal-Caparrós, et al. 2015. « Comparative Analysis of the Incidence of Bladder Cancer in the Communities of Andalusia, Catalonia and Madrid in 2011 ». *Actas Urológicas Espanolas* 39 (7): 420-28. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.11.003>.
- Dai, Chuce, Yiming Fei, Jianming Li, Yang Shi, et Xiuhua Yang. 2021. « A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications ». *BioMed Research International* 2021: 6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
- De Franchis, R., M. P. Sperandeo, G. Sebastio, et G. Andria. 1998. « Clinical Aspects of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: How Wide Is the Spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S67-70. <https://doi.org/10.1007/pl00014309>.

- El Bashir, Haitham, Lubna Dekair, Yasmeen Mahmoud, et Tawfeg Ben-Omran. 2015. « Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar ». *JIMD Reports* 21: 89-95. https://doi.org/10.1007/8904_2014_394.
- Gan-Schreier, Hongying, Moustafa Kebbewar, Junmin Fang-Hoffmann, Julia Wilrich, Ghassan Abdoh, Tawfeg Ben-Omran, Noora Shahbek, et al. 2010. « Newborn Population Screening for Classic Homocystinuria by Determination of Total Homocysteine from Guthrie Cards ». *The Journal of Pediatrics* 156 (3): 427-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.054>.
- Gaustadnes, Mette, Bridget Wilcken, Jana Oliveriusova, Jim McGill, Janice Fletcher, Jan P. Kraus, et David E. Wilcken. 2002. « The Molecular Basis of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Australian Patients: Genotype-Phenotype Correlations and Response to Treatment ». *Human Mutation* 20 (2): 117-26. <https://doi.org/10.1002/humu.10104>.
- Green, Ralph, Lindsay H. Allen, Anne-Lise Bjørke-Monsen, Alex Brito, Jean-Louis Guéant, Joshua W. Miller, Anne M. Molloy, et al. 2017. « Vitamin B12 Deficiency ». *Nature Reviews. Disease Primers* 3 (juin): 17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.
- Gupta, Sapna, Liqun Wang, et Warren D. Kruger. 2016. « Betaine Supplementation Is Less Effective than Methionine Restriction in Correcting Phenotypes of CBS Deficient Mice ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39 (1): 39-46. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9883-z>.
- Guzmán, Mario A., María A. Navarro, Ricardo Carnicer, Alfonso J. Sarría, Sergio Acín, Carmen Arnal, Pedro Muniesa, et al. 2006. « Cystathionine Beta-Synthase Is Essential for Female Reproductive Function ». *Human Molecular Genetics* 15 (21): 3168-76. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl393>.
- Hargreaves, I. P., P. J. Lee, et A. Briddon. 2002. « Homocysteine and Cysteine - Albumin Binding in Homocystinuria: Assessment of Cysteine Status and Implications for Glutathione Synthesis? » *Amino Acids* 22 (2): 109-18. <https://doi.org/10.1007/s007260200000>.
- Hart, Caroline, Jenny McNulty, Melanie Cotter, Fatima Al Jasmi, Ellen Crushell, et Ahmad Ardeshir Monavari. 2021. « The Challenges of Pregnancy Management in Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria: The Irish Experience ». *JIMD Reports* 61 (1): 34-41. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12233>.
- Hidalgo Mazzei, Diego, Sergio Martín Rodríguez, Hipólito Pérez Moltó, Jessica Ruíz Izquierdo, et Inmaculada Baeza. 2014. « A Forgotten Lethal Psychosis: A Case Report ». *European Child & Adolescent Psychiatry* 23 (4): 235-38. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0449-z>.
- Hu, F. L., Z. Gu, V. Kozich, J. P. Kraus, V. Ramesh, et V. E. Shih. 1993. « Molecular Basis of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Pyridoxine Responsive and Nonresponsive Homocystinuria ». *Human Molecular Genetics* 2 (11): 1857-60. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.11.1857>.
- Huchon, C., X. Deffieux, G. Beucher, P. Capmas, X. Carcopino, N. Costedoat-Chalumeau, A. Delabaere, et al. 2016. « Pregnancy Loss: French Clinical Practice Guidelines ». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 201 (juin): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.015>.
- Huemer, Martina, Viktor Kožich, Piero Rinaldo, Matthias R. Baumgartner, Begoña Merinero, Elisabetta Pasquini, Antonia Ribes, et Henk J. Blom. 2015. « Newborn Screening for Homocystinurias and Methylation Disorders: Systematic Review and Proposed Guidelines ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38 (6): 1007-19. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9830-z>.
- Janosík, M., J. Oliveriusová, B. Janosíková, J. Sokolová, E. Kraus, J. P. Kraus, et V. Kozich. 2001. « Impaired Heme Binding and Aggregation of Mutant Cystathionine Beta-Synthase Subunits in Homocystinuria ». *American Journal of Human Genetics* 68 (6): 1506-13. <https://doi.org/10.1086/320597>.
- Karaca, Mehmet, Burcu Hismi, Riza Koksul Ozgul, Sefayet Karaca, Didem Yucel Yilmaz, Turgay Coskun, Hatice Serap Sivri, Aysegul Tokatli, et Ali Dursun. 2014. « High Prevalence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) as Presentation of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Childhood: Molecular and Clinical Findings of Turkish Probands ». *Gene* 534 (2): 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.060>.
- Keller, Rebecca, Petr Chrastina, Markéta Pavlíková, Sofia Gouveia, Antonia Ribes, Stefan Kölker, Henk J. Blom, et al. 2019. « Newborn Screening for Homocystinurias: Recent Recommendations

- versus Current Practice ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (1): 128-39. <https://doi.org/10.1002/jimd.12034>.
- Kelly, P. J., K. L. Furie, J. P. Kistler, M. Barron, E. H. Picard, R. Mandell, et V. E. Shih. 2003. « Stroke in Young Patients with Hyperhomocysteinemia Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Neurology* 60 (2): 275-79. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000042479.55406.b3>.
- Kim, Y. J., et L. E. Rosenberg. 1974. « On the Mechanism of Pyridoxine Responsive Homocystinuria. II. Properties of Normal and Mutant Cystathionine Beta-Synthase from Cultured Fibroblasts ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 71 (12): 4821-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.12.4821>.
- Kluijtmans, L. A., G. H. Boers, J. P. Kraus, L. P. van den Heuvel, J. R. Cruysberg, F. J. Trijbels, et H. J. Blom. 1999. « The Molecular Basis of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Dutch Patients with Homocystinuria: Effect of CBS Genotype on Biochemical and Clinical Phenotype and on Response to Treatment ». *American Journal of Human Genetics* 65 (1): 59-67. <https://doi.org/10.1086/302439>.
- Kluijtmans, L. A., M. den Heijer, P. H. Reitsma, S. G. Heil, H. J. Blom, et F. R. Rosendaal. 1998. « Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase and Factor V Leiden in the Risk of Deep-Vein Thrombosis ». *Thrombosis and Haemostasis* 79 (2): 254-58.
- Kožich, Viktor, Jitka Sokolová, Andrew A. M. Morris, Markéta Pavlíková, Florian Gleich, Stefan Kölker, Jakub Krijt, et al. 2021. « Cystathionine β -Synthase Deficiency in the E-HOD Registry-Part I: Pyridoxine Responsiveness as a Determinant of Biochemical and Clinical Phenotype at Diagnosis ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 44 (3): 677-92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12338>.
- Kožich, Viktor, et Sally Stabler. 2020. « Lessons Learned from Inherited Metabolic Disorders of Sulfur-Containing Amino Acids Metabolism ». *The Journal of Nutrition* 150 (Suppl 1): 2506S-2517S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa134>.
- Langendonk, Janneke G., Jonathan C. P. Roos, Lindsay Angus, Monique Williams, François P. J. Karstens, Johannes B. C. de Klerk, Charlé Maritz, et al. 2012. « A Series of Pregnancies in Women with Inherited Metabolic Disease ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (3): 419-24. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9389-2>.
- Levy, H. L., J. E. Vargas, S. E. Waisbren, T. W. Kurczynski, E. R. Roeder, R. S. Schwartz, S. Rosengren, et al. 2002. « Reproductive Fitness in Maternal Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25 (4): 299-314. <https://doi.org/10.1023/a:1016502408305>.
- Levy, Julien, Rosa-Maria Rodriguez-Guéant, Abderrahim Oussalah, Elise Jeannesson, Denis Wahl, Stéphane Ziuly, et Jean-Louis Guéant. 2021. « Cardiovascular Manifestations of Intermediate and Major Hyperhomocysteinemia Due to Vitamin B12 and Folate Deficiency and/or Inherited Disorders of One-Carbon Metabolism: A 3.5-Year Retrospective Cross-Sectional Study of Consecutive Patients ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 113 (5): 1157-67. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa432>.
- Lim, J. S., et D. H. Lee. 2013. « Changes in Bone Mineral Density and Body Composition of Children with Well-Controlled Homocystinuria Caused by CBS Deficiency ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (9): 2535-38. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2351-4>.
- Linnebank, M., R. Junker, D. G. Nabavi, A. Linnebank, et H. G. Koch. 2003. « Isolated Thrombosis Due to the Cystathionine Beta-Synthase Mutation c.833T>C (1278T) ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (5): 509-11. <https://doi.org/10.1023/a:1025129528777>.
- Ludolph, A. C., H. Masur, C. Oberwittler, H. G. Koch, et K. Ullrich. 1993. « Sensory Neuropathy and Vitamin B6 Treatment in Homocystinuria ». *European Journal of Pediatrics* 152 (3): 271. <https://doi.org/10.1007/BF01956164>.
- MacDonald, A., E. Depondt, S. Evans, A. Daly, C. Hendriksz, A. Chakrapani A, et J.-M. Saudubray. 2006. « Breast Feeding in IMD ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (2-3): 299-303. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0332-x>.

- Magner, Martin, Lucie Krupková, Tomáš Honzík, Jiří Zeman, Josef Hyánek, et Viktor Kožich. 2011. « Vascular Presentation of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Adulthood ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34 (1): 33-37. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9146-y>.
- Mandel, H., B. Brenner, M. Berant, N. Rosenberg, N. Lanir, C. Jakobs, B. Fowler, et U. Seligsohn. 1996. « Coexistence of Hereditary Homocystinuria and Factor V Leiden--Effect on Thrombosis ». *The New England Journal of Medicine* 334 (12): 763-68. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341204>.
- Matthews, Angela, Trevor N. Johnson, Amin Rostami-Hodjegan, Anupam Chakrapani, J. Edward Wraith, Stuart J. Moat, James R. Bonham, et Geoffrey T. Tucker. 2002. « An Indirect Response Model of Homocysteine Suppression by Betaine: Optimising the Dosage Regimen of Betaine in Homocystinuria ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 54 (2): 140-46. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01620.x>.
- Moat, S. J., J. R. Bonham, M. S. Tanner, J. C. Allen, et H. J. Powers. 1999. « Recommended Approaches for the Laboratory Measurement of Homocysteine in the Diagnosis and Monitoring of Patients with Hyperhomocysteinaemia ». *Annals of Clinical Biochemistry* 36 (Pt 3) (mai): 372-79. <https://doi.org/10.1177/000456329903600311>.
- Monagle, Paul, Carlos A. Cuello, Caitlin Augustine, Mariana Bonduel, Leonardo R. Brandão, Tammy Capman, Anthony K. C. Chan, et al. 2018. « American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism ». *Blood Advances* 2 (22): 3292-3316. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>.
- Monagle, Paul, et Fiona Newall. 2018. « Management of Thrombosis in Children and Neonates: Practical Use of Anticoagulants in Children ». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2018 (1): 399-404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>.
- Montero Brens, C., J. Dalmau Serra, M. L. Cabello Tomás, A. M. García Gómez, M. Rodes Monegal, et A. Vilaseca Busca. 1993. « [Homocystinuria: effectiveness of the treatment with pyridoxine, folic acid, and betaine] ». *Anales Espanoles De Pediatria* 39 (1): 37-41.
- Morris, Andrew A. M., Viktor Kožich, Saikat Santra, Generoso Andria, Tawfeg I. M. Ben-Omran, Anupam B. Chakrapani, Ellen Crushell, et al. 2017. « Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40 (1): 49-74. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0>.
- Mudd, S. H. 1985. « Vascular Disease and Homocysteine Metabolism ». *The New England Journal of Medicine* 313 (12): 751-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM198509193131210>.
- Mudd, S. H., H. L. Levy, A. Tangerman, C. Boujet, N. Buist, A. Davidson-Mundt, L. Hudgins, K. Oyanagi, M. Nagao, et W. G. Wilson. 1995. « Isolated Persistent Hypermethioninemia ». *American Journal of Human Genetics* 57 (4): 882-92.
- Mudd, S. H., F. Skovby, H. L. Levy, K. D. Pettigrew, B. Wilcken, R. E. Pyeritz, G. Andria, G. H. Boers, I. L. Bromberg, et R. Cerone. 1985. « The Natural History of Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *American Journal of Human Genetics* 37 (1): 1-31.
- Mudd, S. Harvey. 2011. « Hypermethioninemias of Genetic and Non-Genetic Origin: A Review ». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 157C (1): 3-32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30293>.
- Naughten, E. R., S. Yap, et P. D. Mayne. 1998. « Newborn Screening for Homocystinuria: Irish and World Experience ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S84-87. <https://doi.org/10.1007/pl00014310>.
- Nuño-Ayala, Mario, Natalia Guillén, María A. Navarro, Jose M. Lou-Bonafonte, Carmen Arnal, Sonia Gascón, Cristina Barranquero, et al. 2010. « Cysteinemia, Rather than Homocysteinemia, Is Associated with Plasma Apolipoprotein A-I Levels in Hyperhomocysteinemia: Lipid Metabolism in Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Atherosclerosis* 212 (1): 268-73. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.028>.
- Orendác, M., J. Zeman, S. P. Stabler, R. H. Allen, J. P. Kraus, O. Bodamer, S. Stöckler-Ipsiroglu, J. Kvasnicka, et V. Kozich. 2003. « Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase

- Deficiency: Novel Biochemical Findings and Treatment Efficacy ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (8): 761-73. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000009963.88420.c2>.
- Ortel, Thomas L., Ignacio Neumann, Walter Ageno, Rebecca Beyth, Nathan P. Clark, Adam Cuker, Barbara A. Hutten, et al. 2020. « American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism ». *Blood Advances* 4 (19): 4693-4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
- Owen, E. P., L. Human, A. A. Carolissen, E. H. Harley, et H. J. Odendaal. 1997. « Hyperhomocysteinemia—a Risk Factor for Abruption Placentae ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 20 (3): 359-62. <https://doi.org/10.1023/a:1005373810756>.
- Pierre, Germaine, Paul Gissen, Anupam Chakrapani, Anita McDonald, Maryanne Preece, et Joy Wright. 2006. « Successful Treatment of Pyridoxine-Unresponsive Homocystinuria with Betaine in Pregnancy ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (5): 688-89. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0352-6>.
- Powers, William J., Alejandro A. Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M. Adeoye, Nicholas C. Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, et al. 2019. « Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association ». *Stroke* 50 (12): e344-418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Raziel, A., Y. Kornberg, S. Friedler, M. Schachter, B. A. Sela, et R. Ron-El. 2001. « Hypercoagulable Thrombophilic Defects and Hyperhomocysteinemia in Patients with Recurrent Pregnancy Loss ». *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)* 45 (2): 65-71. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450201.x>.
- Refsum, Helga, Anne W. Grindflek, Per M. Ueland, Ase Fredriksen, Klaus Meyer, Arve Ulvik, Anne B. Guttormsen, Ole E. Iversen, Jørn Schneede, et Bengt F. Kase. 2004. « Screening for Serum Total Homocysteine in Newborn Children ». *Clinical Chemistry* 50 (10): 1769-84. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036194>.
- Sacharow, Stephanie J., Jonathan D. Picker, et Harvey L. Levy. 1993. « Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». In *GeneReviews*[®], édité par Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Ghayda Mirzaa, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>.
- Sadiq, Mohammad Ali, et Deborah Vanderveen. 2013. « Genetics of Ectopia Lentis ». *Seminars in Ophthalmology* 28 (5-6): 313-20. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825276>.
- Schimke, R. N., V. A. Mckusick, T. Huang, et A. D. Pollack. 1965. « HOMOCYSTINURIA. STUDIES OF 20 FAMILIES WITH 38 AFFECTED MEMBERS ». *JAMA* 193 (août): 711-19. <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03090090017003>.
- Schünemann, Holger J., Mary Cushman, Allison E. Burnett, Susan R. Kahn, Jan Beyer-Westendorf, Frederick A. Spencer, Suely M. Rezende, et al. 2018a. « American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients ». *Blood Advances* 2 (22): 3198-3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
- . 2018b. « American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Prophylaxis for Hospitalized and Nonhospitalized Medical Patients ». *Blood Advances* 2 (22): 3198-3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
- Schwahn, Bernd C., Zhoutao Chen, Maurice D. Laryea, Udo Wendel, Suzanne Lussier-Cacan, Jacques Genest, Mei-Heng Mar, et al. 2003. « Homocysteine-Betaine Interactions in a Murine Model of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 17 (3): 512-14. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0456fje>.
- Singh, Rani H., Warren D. Kruger, Liqun Wang, Marzia Pasquali, et Louis J. Elsas. 2004. « Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: Effects of Betaine Supplementation after Methionine Restriction in

- B6-Nonresponsive Homocystinuria ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 6 (2): 90-95. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000117334.84388.f4>.
- Skovby, Flemming, Mette Gaustadnes, et S. Harvey Mudd. 2010. « A Revisit to the Natural History of Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Molecular Genetics and Metabolism* 99 (1): 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.009>.
- Souci, S. W., W. Fachmann, et H. Kraut. 2015. *Food Composition and Nutrition Tables: Die Zusammensetzung der Lebensmittel - Nährwert-Tabellen La composition des aliments - Tableaux des valeurs nutritives*. 8., Revidierte u. ergänzte Aufl. 2016 édition. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Stabler, Sally P. 2013. « Clinical Practice. Vitamin B12 Deficiency ». *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 149-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>.
- Testai, Fernando D., et Philip B. Gorelick. 2010. « Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2: Homocystinuria, Organic Acidurias, and Urea Cycle Disorders ». *Archives of Neurology* 67 (2): 148-53. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.333>.
- Valayannopoulos, Vassili, Manuel Schiff, Nathalie Guffon, Yann Nadjar, Angels García-Cazorla, Mercedes Martinez-Pardo Casanova, Aline Cano, et al. 2019. « Betaine Anhydrous in Homocystinuria: Results from the RoCH Registry ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1036-2>.
- Vilaseca, M. A., M. L. Cuartero, M. Martinez de Salinas, N. Lambruschini, X. Pintó, R. Urreiziti, S. Balcells, et D. Grinberg. 2004. « Two Successful Pregnancies in Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27 (6): 775-77. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000045840.18383.25>.
- Walter, J. H., J. E. Wraith, F. J. White, C. Bridge, et J. Till. 1998. « Strategies for the Treatment of Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: The Experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the Past 30 Years ». *European Journal of Pediatrics* 157 Suppl 2 (avril): S71-76. <https://doi.org/10.1007/pl00014308>.
- Wang, Jian, et Robert A. Hegele. 2003. « Genomic Basis of Cystathioninuria (MIM 219500) Revealed by Multiple Mutations in Cystathionine Gamma-Lyase (CTH) ». *Human Genetics* 112 (4): 404-8. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0906-8>.
- Wilcken, D. E., N. P. Dudman, et P. A. Tyrrell. 1985. « Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency--the Effects of Betaine Treatment in Pyridoxine-Responsive Patients ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 34 (12): 1115-21. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(85\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(85)90156-8).
- Wilcken, D. E. L., et B. Wilcken. 1997. « The Natural History of Vascular Disease in Homocystinuria and the Effects of Treatment ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 20 (2): 295-300. <https://doi.org/10.1023/A:1005373209964>.
- Yamada, Kenji, Kazunori Yokoyama, Kikumaro Aoki, Takeshi Taketani, et Seiji Yamaguchi. 2020. « Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (3): E60. <https://doi.org/10.3390/ijns6030060>.
- Yap, S. 2003. « Classical Homocystinuria: Vascular Risk and Its Prevention ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26 (2): 259-65. <https://doi.org/10.1023/A:1024497419821>.
- Yap, S., G. H. Boers, B. Wilcken, D. E. Wilcken, D. P. Brenton, P. J. Lee, J. H. Walter, P. M. Howard, et E. R. Naughten. 2001. « Vascular Outcome in Patients with Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency Treated Chronically: A Multicenter Observational Study ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21 (12): 2080-85. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100225>.
- Yap, S., et E. Naughten. 1998. « Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Ireland: 25 Years' Experience of a Newborn Screened and Treated Population with Reference to Clinical Outcome and Biochemical Control ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (7): 738-47. <https://doi.org/10.1023/a:1005445132327>.
- Yap, S., E. R. Naughten, B. Wilcken, D. E. Wilcken, et G. H. Boers. 2000. « Vascular Complications of Severe Hyperhomocysteinemia in Patients with Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-

- Synthase Deficiency: Effects of Homocysteine-Lowering Therapy ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 26 (3): 335-40. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8100>.
- Yap, S., K. A. O'Donnell, C. O'Neill, P. D. Mayne, P. Thornton, et E. Naughten. 1999. « Factor V Leiden (Arg506Gln), a Confounding Genetic Risk Factor but Not Mandatory for the Occurrence of Venous Thromboembolism in Homozygotes and Obligate Heterozygotes for Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Thrombosis and Haemostasis* 81 (4): 502-5.
- Yap, S., H. Rushe, P. M. Howard, et E. R. Naughten. 2001a. « The Intellectual Abilities of Early-Treated Individuals with Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24 (4): 437-47. <https://doi.org/10.1023/a:1010525528842>.
- . 2001b. « The Intellectual Abilities of Early-Treated Individuals with Pyridoxine-Nonresponsive Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24 (4): 437-47. <https://doi.org/10.1023/a:1010525528842>.
- Zaidi, S. H. E., M. Faiyaz-Ul-Haque, T. Shuaib, A. Balobaid, Z. Rahbeeni, H. Abalkhail, A. Al-Abdullatif, Z. Al-Hassnan, I. Peltekova, et M. Al-Owain. 2012. « Clinical and Molecular Findings of 13 Families from Saudi Arabia and a Family from Sudan with Homocystinuria ». *Clinical Genetics* 81 (6): 563-70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01690.x>.

HYPERINSULINISME CONGÉNITAL



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : septembre 2020



FIRENDO
FILIERE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES



Gm² Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
FilierE nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CDG	congenital disorders of glycosylation
CHI	Hyperinsulinisme congénital (d'étiologie génétique)
CPK	créatine phosphokinase
DOPA	Dihrophénylalanine
GH	Hormone de croissance
HI	Hyperinsulinisme (quel que soit l'étiologie : génétique, tumorale, etc.)
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IM	Intramusculaire
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
HAS	Haute Autorité de Santé
NE	Nutrition entérale
TEP	Tomographie par émission de positon
LAP	Liste des actes et prestations
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SC	Sous-cutanée
SNG	Sonde naso-gastrique

Table des matières

Liste des abréviations	2
Table des matières	3
1. Préambule	5
1.1. Objectif du PNDS	5
1.2. Méthode d'élaboration du PNDS	5
1.3. Liens d'intérêts	5
2. Synthèse pour le médecin traitant	6
2.1. Hyperinsulinisme congénital : présentation	6
2.2. Présentation clinique	6
2.3. Prise en charge thérapeutique	6
2.4. Evolution	6
2.5. Informations utiles	7
2.6. Associations de patients	7
3. Introduction	8
3.1. Définition	8
3.2. Classification	8
3.3. Épidémiologie	8
3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues	9
4. Etapes de prise en charge	9
4.1. Diagnostic	9
4.1.1. Diagnostic d'hypoglycémie	9
4.1.1.1. Normes de glycémie (au diagnostic et pour le suivi)	9
4.1.1.2. Symptômes d'hypoglycémie	11
4.1.2. Diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme	11
4.1.2.1. Diagnostic positif d'hyperinsulinisme	11
4.1.2.2. Diagnostics différentiels	12
4.1.3. Diagnostic et conseil génétique d'hyperinsulinisme congénital	14
4.1.3.1. Hyperinsulinismes syndromiques	15
4.1.3.2. Hyperinsulinisme d'apparence isolée, sensible au diazoxide	15
4.1.3.3. Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide	16
4.2. Prise en charge spécifique initiale	17
4.2.1. Professionnels impliqués	18
4.2.2. Objectifs du traitement	18
4.2.3. Conduite à tenir initiale	18
4.2.4. Diazoxide (DZX)	20
4.2.4.1. Test au diazoxide - définition de la sensibilité au DZX	21
4.2.4.2. Examen pré-thérapeutique	21
4.2.4.3. Traitement au Diazoxide	21
4.2.4.4. Analogues de la somatostatine	23
4.2.5. Examen pré-thérapeutique	23
4.2.6. Test de sensibilité à l'octréotide	23
4.2.7. Autres traitements en cours d'évaluation	24
4.2.8. Traitement diététique	25
4.2.9. Traitement chirurgical	26
4.2.9.1. Indications (formes focales/diffuses/atypiques) [Annexe 5.1]	26
4.2.9.2. TEP FDOPA	27

4.2.9.3.	Types de chirurgie et mode opératoire.....	28
4.3.	Suivi ultérieur (pendant la durée de l'hyperinsulinisme).....	31
4.3.1.	Professionnels impliqués.....	31
4.3.2.	Histoire naturelle avec traitement conservateur (devenir, évolution).....	31
4.3.3.	Histoire naturelle avec traitement chirurgical (devenir, évolution).....	31
4.3.4.	Conséquences neuro-cognitives.....	32
4.3.5.	Objectifs de la prise en charge.....	32
4.3.6.	Rythme de suivi.....	33
4.3.7.	Examens de surveillance.....	33
4.3.8.	Adaptation des doses de traitement.....	35
4.3.9.	Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies).....	37
4.3.10.	Prise en charge de l'hirsutisme.....	37
4.3.11.	Surveillance par le médecin traitant.....	37
4.3.12.	Education et information des patients et de l'entourage.....	38
4.3.13.	Rôle des associations de patients et des sites institutionnels.....	38
4.4.	Suivi (phase après rémission de l'hyperinsulinisme).....	39
4.4.1.	Patients non opérés.....	39
4.4.2.	Patients ayant eu une pancréatectomie.....	39
4.4.3.	Transition enfants adultes.....	40
4.4.4.	Conseil génétique.....	40
4.4.5.	Grossesse et hyperinsulinisme.....	41
5.	Annexes.....	42
5.1.	Arbre décisionnel clinique.....	42
5.2.	Tableau récapitulatif des examens complémentaires.....	43
5.3.	Protocole d'urgence du patient hyperinsulinémique (hors nouveau-né).....	44
5.4.	Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme sans nutrition entérale.....	46
5.5.	Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme avec nutrition entérale.....	47
5.6.	Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire.....	49
5.7.	Méthode d'élaboration du PNDS.....	49
5.8.	Recherche documentaire.....	49
5.9.	Participants.....	49
5.10.	Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence.....	51
5.11.	Liste des associations de patients.....	51
5.12.	Bibliographie.....	52

1. Préambule

1.1. Objectif du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie admise en ALD au titre de l'ALD 17 : l'hyperinsulinisme congénital.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'hyperinsulinisme. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

1.2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

1.3. Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

2. Synthèse pour le médecin traitant

2.1. Hyperinsulinisme congénital : présentation

Le terme Hyperinsulinisme Congénital (HI congénital, ou CHI) désigne un groupe de maladies génétiques caractérisé par des hypoglycémies secondaires à une sécrétion inadaptée d'insuline.

2.2. Présentation clinique

Une hypoglycémie est définie par une glycémie veineuse *au diagnostic*

- avant les 48 premières heures de vie : < 2,5 mmol/L (45mg/dL) en cas de symptômes cliniques associés, ou < 2 mmol/L (35 mg/dL) en l'absence de symptômes associés.
- au-delà des 48 premières heures et pour le reste de la vie : < 2,7 mmol/L (50mg/dL).

L'objectif thérapeutique dans le cadre de l'hyperinsulinisme est de maintenir la glycémie \geq 3,3mmol/L (60mg/dL).

L'hyperinsulinisme congénital peut se révéler à tout âge. Les formes les plus sévères sont de début néonatal, et leur incidence est de 1/30.000 naissances. Il peut être isolé, ou survenir dans le cadre d'un syndrome génétique.

2.3. Prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, on distingue ; i) les HI sensibles au traitement par diazoxide par voie orale, prescrit en première intention, et ii) les formes résistantes au diazoxide, qui nécessitent une prise en charge plus lourde. Ce traitement peut aller du simple enrichissement alimentaire en glucides, à une association de médicaments per os et SC/IM avec une nutrition entérale pouvant être continue.

Chez certains patients diagnostiqués au cours des toutes premières semaines de vie ET ayant un HI résistant au diazoxide, la cause du CHI peut être une lésion focale non tumorale du pancréas. Cette dernière peut être réséquée chirurgicalement, permettant habituellement une guérison immédiate. Une forme focale doit donc être recherchée chez tout patient associant un début précoce et une résistance au diazoxide. La forme focale est dépistée par la génétique - certains génotypes excluant ce diagnostic (s'il est retrouvé une mutation dominante ou deux mutations récessives héritées des deux parents, le diagnostic est celui d'une forme diffuse), et par une TEP FDOPA pancréatique qui permettra de localiser l'éventuelle forme focale. La TEP FDOPA pancréatique et la chirurgie spécialisée, doivent être réalisées dans un centre ayant l'expérience de cette prise en charge spécialisée.

2.4. Evolution

La surveillance de la maladie repose sur i) l'évaluation de l'efficacité du traitement basée sur la surveillance régulière des glycémies, qui doivent rester au-dessus d'un seuil de sécurité fixé à 3,3 mmol/L (60 mg/dL), ii) ainsi que sur la recherche de complications du

traitement (HTAP lié au diazoxide chez le nourrisson, lithiases vésiculaires symptomatiques liée aux analogues de la somatostatine, prise de poids liée à l'enrichissement glucidique).

La plupart des CHI évolue favorablement permettant de diminuer l'intensité du traitement sur plusieurs mois ou années, voire d'arrêter tout traitement.

Un diabète peut apparaître plus tard dans la vie soit secondairement à une pancréatectomie quasi-totale (quasi systématique), soit en lien avec la cause génétique du CHI (peu fréquent).

Le risque de séquelles neurologiques dépend principalement de la sévérité des hypoglycémies néonatales. Ce risque ne semble pas lié au type de CHI (forme focale, forme diffuse, forme liée à une anoxie périnatale) ni au type de traitement réalisé (chirurgical et/ou médical). Certains CHI sont liés à des syndromes génétiques (ex. syndrome de Kabuki, syndrome HI/HA) qui en eux-mêmes peuvent avoir des conséquences sur le développement psychomoteur, indépendamment de l'équilibre glycémique. Le développement psychomoteur doit donc être évalué tout au long de l'enfance chez tout patient avec un CHI, afin de recourir précocement à des rééducations adaptées.

2.5. Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet : <http://www.has-sante.fr>.

Filière G2M

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme

AP-HP NECKER, Carré Necker - Porte N4 - 2ème étage - 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS

Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Filière FIRENDO

Filière des maladies rares endocriniennes

Hôpital Cochin Service d'Endocrinologie bâtiment Copernic, 5ème étage 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris

Site internet : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique hyperinsulinisme congénital

2.6. Associations de patients

Association des hyperinsulinismes

www.hyperinsulinisme.com

Congenital hyperinsulinism international

<https://congenitalhi.org/>

3. Introduction

3.1. Définition

L'hyperinsulinisme congénital est une cause fréquente d'hypoglycémie durant la petite enfance. L'hyperinsulinisme est secondaire à un défaut fonctionnel primaire des cellules bêta pancréatiques, sécrétrices d'insuline.

Les hypoglycémies hyperinsulinémiques sont associées à un risque élevé de lésions cérébrales, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons. En effet, l'insuline inhibe les mécanismes de protection cérébrale contre l'hypoglycémie. Ainsi, il existe un retard de développement chez plus de 30% des patients diagnostiqués dans la période néonatale.

3.2. Classification

Sur le plan clinique, on distingue les patients en fonction de leur réponse glycémique au traitement oral par diazoxide :

- les patients ayant une **forme sensible au diazoxide**
- les patients ayant une **forme résistante au diazoxide**, et pour lesquelles une indication chirurgicale sera discutée en fonction de la forme histopathologique suspectée.

On distingue trois formes histopathologiques d'hyperinsulinisme :

- les **formes diffuses** dans lesquelles des cellules β hyperactives sont observées dans toute le pancréas, l'architecture pancréatique étant normale par ailleurs ;
- les **formes focales** dans lesquelles une lésion pancréatique limitée en taille est constituée d'un amas hyperplasique de cellules β hyperactivées ; les cellules β en dehors de la lésion sont normales, voire fonctionnellement freinées ;
- et enfin, plus rares, les **formes atypiques**, où des cellules β hyperactivées ne sont présentes que dans une ou plusieurs régions pancréatiques. Dans les régions pancréatiques anormales, l'aspect des cellules β est identique à ce qui est observé dans les formes diffuses, mais ce de façon localisée, et sans argument pour une forme focale puisqu'il n'y a pas d'hyperplasie des cellules β .

Cette distinction histologique est justifiée par les conséquences thérapeutiques : les formes focales peuvent être définitivement guéries après une pancréatectomie partielle ou limitée, tandis que les formes diffuses nécessitent un traitement qui peut se limiter au diazoxide ou bien nécessiter d'autres thérapeutiques souvent lourdes, pendant plusieurs années, jusqu'à résolution spontanée, ou enfin une pancréatectomie quasi-totale, cette dernière étant de moins en moins préconisée, puisqu'elle conduit à un diabète insulino-dépendant. Enfin, pour les formes atypiques, les indications et l'efficacité de la chirurgie dépendent de l'extension des anomalies pancréatiques.

3.3. Épidémiologie

Les hypoglycémies néonatales transitoires sont fréquentes, retrouvées chez environ 8% des nouveau-nés macrosomes et 14.7% des enfants nés avec un retard de croissance intra utérin (RCIU), ainsi que chez les enfants de mères dont le diabète n'était pas équilibré pendant la grossesse, chez les prématurés, et chez certains nouveau-nés dans un contexte d'asphyxie périnatale. Ces situations à risque d'hyperinsulinisme transitoire, sans cause génétique connue, font de l'HI la première cause d'hypoglycémie à la naissance.

Il n'y a pas de statistique sur la prévalence des CHI sensibles au diazoxide, pourtant fréquents. Par contre, les formes sévères (résistantes au diazoxide) d'hyperinsulinisme congénital sont rares, avec une prévalence estimée à 1/30.000 naissances dans les pays occidentaux.

3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues

Ce PNDS traitera des hyperinsulinismes congénitaux isolés ou syndromiques. Cependant la démarche diagnostique et thérapeutique initiale sera la même que pour les HI transitoires faisant suite à un HI foetal dans le cadre, par exemple, d'un diabète maternel mal équilibré, ou liés à une anoxie périnatale.

Il existe des hyperinsulinismes acquis, non génétiques, qui ne font pas l'objet de ce PNDS. La fréquence de ces HI acquis varie selon que le patient est un enfant ou un adulte :

- Toxiques / médicaments (en particulier insuline ou antidiabétiques oraux, éventuellement dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen par procuration).
- Certaines tumeurs comme l'insulinome (exceptionnel en pédiatrie, après l'âge de 4 ans), d'autres tumeurs neuroendocrines, des tumeurs mésenchymateuses etc.
- Auto-immunité (anticorps anti-insuline, anti-récepteur à l'insuline).
- Dumping syndrome, qui s'observe le plus souvent après une chirurgie digestive (bypass, sleeve gastrique, cure d'atrésie de l'œsophage etc.).

4. Etapes de prise en charge

4.1. Diagnostic

4.1.1. Diagnostic d'hypoglycémie

4.1.1.1. Normes de glycémie (au diagnostic et pour le suivi)

L'hypoglycémie est une glycémie en dessous d'un seuil défini en fonction de l'âge et de la symptomatologie du patient.

➤ Les 3 premiers jours de vie

Chez le nouveau-né sain, il existe une période transitionnelle couvrant les 48 premières heures de vie au cours de laquelle la glycémie est plus basse que chez le sujet plus âgé. Certains nouveau-nés sont exposés à une diminution plus importante et plus prolongée de la glycémie et à une inefficacité des réponses métaboliques et hormonales dans ce contexte.

Les situations les plus fréquentes à risque d'hypoglycémie sont :

- un poids de naissance <10ème percentile pour l'âge gestationnel
- une macrosomie (poids de naissance >90ème percentile)
- une prématurité
- la post-maturité
- un diabète gestationnel
- toute anomalie clinique compatible avec une maladie à risque d'hypoglycémie (par exemple, une anomalie de la ligne médiane etc.)
- antécédents familiaux de maladie avec hypoglycémie

- la prise de β bloquant pendant la grossesse
- l'asphyxie périnatale
- Etc.

Des hypoglycémies sévères peuvent également survenir chez des nouveau-nés en dehors de toutes les situations décrites ci-dessous : cela est particulièrement le cas pour les CHI sévères, ainsi que pour la plupart des maladies héréditaires hypoglycémiantes endocriniennes ou métaboliques.

Par ailleurs, des hypoglycémies survenant dans une des situations décrites ci-dessus (prématurité, macrosomie ...) n'excluent pas une maladie héréditaire hypoglycémiantessous-jacente : l'analyse des comorbidités et de l'évolution du patient permettra d'évoquer le diagnostic.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus international pour une valeur seuil unique de glycémie pour la définition de l'hypoglycémie, ainsi que pour l'objectif thérapeutique. C'est pourquoi des protocoles nationaux d'autres pays peuvent proposer d'autres seuils, parfois plus élevés.

Le présent PNDS propose **des niveaux d'intervention** et des **objectifs thérapeutiques** selon la situation clinique et métabolique du nouveau-né.

- **Les niveaux d'intervention proposés, au cours des 48 premières heures de vie,** sont les suivants :
 - **Une glycémie < 2.5 mmol/L (45mg/dL) associée à des signes cliniques anormaux ;**
 - **Une glycémie < 2 mmol/L (35mg/dL) et persistant à la mesure suivante chez un nouveau-né ne présentant pas de signe clinique.**
- **Les objectifs thérapeutiques, au cours des 48 premières heures de vie,** définis pour inclure une marge de sécurité, sont de maintenir la glycémie :
 - ≥ 2.5 mmol/L (45 mg/dL), en l'absence d'argument évident pour un hyperinsulinisme ou une autre maladie héréditaire hypoglycémiante endocrinienne ou métabolique.
 - **≥ 3.3 mmol/L (60 mg/dL) pour les nouveau-nés avec hyperinsulinisme** ou atteints d'autres maladies héréditaires hypoglycémiantes endocriniennes ou métaboliques.
 - La distinction de l'étiologie hyperinsulinémique ou non des hypoglycémies n'est pas possible biochimiquement avant H48 de vie. Cependant, si le nouveau-né nécessite un apport glucidique continu > 8 à 10 mg/Kg/min (12 à 15 g/Kg/j) pour normaliser ses glycémies, un HI est hautement probable.

➤ A partir du 3^e jour de vie :

Passées les 48 premières heures de vie, et pour le reste de la vie,

- **le seuil retenu de diagnostic de l'hypoglycémie est : $\leq 2,7$ mmol/L (50mg/dL),**
- **l'objectif thérapeutique en cas d'hyperinsulinisme est : $\geq 3,3$ mmol/L (60mg/dL).**

A noter que la triade de Whipple (associant des signes neuroglucopéniques (cf infra), une glycémie ≤ 2.7 mmol/L (=0.5g/L), une correction des symptômes après normalisation de la glycémie) n'est pas systématiquement adaptée aux nouveau-nés, puisque certaines hypoglycémies biologiques peuvent sembler asymptomatiques en apparence, les premiers signes neuroglucopéniques pouvant passer inaperçus (fatigue, fringale, sensation de

faiblesse). Cependant, en cas de nouveau-né symptomatique, la correction des symptômes après resucrage permet de confirmer le lien entre l'hypoglycémie et le symptôme observé, et d'écarter une autre cause au symptôme. Ainsi, la moitié des nouveau-nés hyperinsulinémiques sont diagnostiqués suite à une convulsion ou un coma, car les signes adrénérgiques et neuroglucopéniques ne sont pas spécifiques de l'hypoglycémie chez le nouveau-né lorsqu'ils sont modérés.

Au cours du reste de la vie, la triade de Whipple est également souvent prise à défaut. Il ne faut donc pas négliger des hypoglycémies biologiques sans signe neuroglucopénique associé, ou des signes neuroglucopéniques mêmes minimes, suspectés à l'interrogatoire.

4.1.1.2. Symptômes d'hypoglycémie

Chez le nouveau-né, tout signe clinique inattendu doit conduire à la vérification du taux de glycémie. Les symptômes ne sont pas spécifiques mais on observe souvent des clonies ou convulsions, apnées, malaises, léthargie, difficultés à s'alimenter.

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie ne sont pas forcément présentes chez les patients et souvent chaque patient aura ses propres symptômes.

Les manifestations de l'hypoglycémie sont multiples. Il en existe deux types :

- des signes adrénérgiques qui sont des manifestations de l'activation du système nerveux autonome avec élévation des hormones de la contre-régulation (cortisol, hormone de croissance, catécholamines). Les signes adrénérgiques peuvent s'estomper, voire ne plus apparaître, en cas d'hypoglycémies pluriquotidiennes.
 - Pâleur
 - Sueurs
 - Tachycardie
 - Tremblements...
- des signes neuroglucopéniques qui sont des manifestations de la carence énergétique au niveau cérébral. Chez les jeunes enfants, les signes adrénérgiques peuvent passer inaperçus, et les signes neuroglucopéniques seront au premier plan:
 - Fringale,
 - Troubles de l'humeur (tristesse, sensation de faiblesse), du comportement (irritabilité, agressivité ou euphorie)
 - Signes neurologiques dont les plus fréquents sont : troubles de concentration, de l'élocution, vision floue, troubles sensitifs, signes pyramidaux, dysesthésie,
 - Fatigue inhabituelle, malaise, somnolence, voire perte de connaissance,
 - Convulsion
 - Hypothermie ...

4.1.2. Diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme

4.1.2.1. Diagnostic positif d'hyperinsulinisme

Le diagnostic d'hyperinsulinisme nécessite plusieurs **bilans en hypoglycémie**, du fait de la sécrétion pulsatile d'insuline [Annexe 5.2].

Les critères diagnostiques associent des signes :

- De sécrétion inadaptée d'insuline en hypoglycémie
 - Insulinémie $\geq 2 \mu\text{UI/mL}$
 - Peptide-c $\geq 0,5 \text{ ng/mL}$ (165 pmol/L)
 - Plusieurs dosages d'insuline (+/- peptide-c) doivent être réalisés : la sécrétion d'insuline étant pulsatile, il se peut qu'un échantillon soit prélevé entre deux pics de sécrétion.
- D'imprégnation insulinémique des tissus qui se comportent habituellement comme étant à l'état nourri malgré l'hypoglycémie :
 - Réponse exagérée à l'injection de 1 mg de glucagon en sous-cutanée au moment d'une hypoglycémie : ascension exagérée de la glycémie $> + 30 \text{ mg/dL}$ (soit $> 1,7 \text{ mmol/L}$) dans les 40 min suivant l'injection (le plus souvent, la glycémie se normalise ainsi dans les 15 min qui suivent l'injection. Ce test doit être réalisé en hypoglycémie bien tolérée (pas de convulsion ni de troubles de conscience), sans resucrage. Suite à l'injection de glucagon, la glycémie capillaire est mesurée à 3 puis 10, puis 15 puis 30 et 40 minutes. Si la glycémie continue de chuter au cours du test ou se maintient à des niveaux bas et le patient devient plus symptomatique, le test doit être arrêté prématurément pour permettre des mesures de resucrage urgentes.
 - Dans certaines situations, les marqueurs suivants peuvent aussi être réalisés :
 - Acides gras libres $< 1,5 \text{ mmol/L}$
 - 3OH-butyrates $< 2 \text{ mmol/L}$ (pour rappel : valeurs normales à l'état nourri $< 0,1 \text{ mmol/L}$, valeurs normales en hypoglycémie $> 2,5 \text{ mmol/L}$).
- Une consommation excessive de glucose.
Un signe inconstant mais pathognomonique d'un HI chez l'enfant est le débit continu de glucose nécessaire pour normaliser la glycémie. Si le débit requis est supérieur aux besoins physiologiques pour l'âge, par exemple > 8 à 10 mg/kg/min (12 à 15 g/kg/j) chez le nouveau-né, un mécanisme impliquant l'insuline est en cause.

4.1.2.2. Diagnostics différentiels

L'hyperinsulinisme peut provoquer des hypoglycémies post prandiales, de jeûne court ou de jeûne long. Toutes les causes d'hypoglycémies d'apparence isolées, sans insuffisance hépatocellulaire ni hépatomégalie, sont des diagnostics différentiels d'HI. Ces diagnostics d'hypoglycémies récurrentes peuvent être classés selon l'horaire d'apparition.

Les diagnostics différentiels d'hypoglycémies **au jeûne court** chez l'enfant, ou **pluriquotidiennes** en période néonatale peuvent aussi évoquer une glycogénose, un déficit antéhypophysaire multiple ou isolé en hormone de croissance ou en ACTH, ou une insuffisance surrénale primaire :

- Une hépatomégalie (absente à la naissance), un test au glucagon négatif et une hyperlactatémie en hypoglycémie orientent vers une glycogénose de type 1.
- Un ictère prolongé, des épisodes d'hypothermie, une hypotonie, des difficultés alimentaires avec prise pondérale insuffisante, des anomalies de la ligne médiane (fente labio-palatine, sténose des sinus pyriformes, atrésie des choanes, colobome) ou un micro pénis et/ou une cryptorchidie chez le garçon, orientent vers un déficit

antéhypophysaire. Le diagnostic biologique peut être trompeur (faible spécificité des dosages d'hormone de croissance (GH) et du cortisol en hypoglycémie, pas de cycle nyctéméral du cortisol en période néonatale). Une IRM cérébrale pourra aider au diagnostic d'hypopituitarisme congénital, par la mise en évidence d'anomalies du développement de la région hypothalamo-hypophysaire (syndrome de section de tige pituitaire avec posthypophyse ectopique, hypoplasie de l'ante hypophyse) associées ou non à des anomalies des voies optiques (dysplasie septo-optique) et/ou du système nerveux central mais une IRM normale n'exclut pas le diagnostic de déficit somatotrope ou corticotrope. Il peut aussi s'agir d'un déficit isolé en hormone de croissance (mutation du gène *GH* ou *GHRH-R*, origine génétique suspectée si cas familiaux et/ou consanguinité) ou d'un déficit corticotrope isolé congénital (anomalie du développement des cellules corticotropes par mutation de *Tpit* ou de la synthèse d'ACTH par mutation de *POMC* ou *PC1*) ou de facteurs de développement hypophysaire sans autre anomalie neurologique (mutation de *PROP1*, *POU1F1*...).

- Une mélanodermie et une pigmentation excessive des mamelons et des organes génitaux externes sont très évocateurs d'insuffisance surrénale primaire. L'ACTH plasmatique est constamment élevée et peut être dosée en dehors de l'hypoglycémie. Le cortisol est bas, mais est peu spécifique en hypoglycémie. L'association de l'hypoglycémie à un syndrome de perte de sel et/ou à une anomalie de la différenciation sexuelle orientera vers un déficit de la stéroïdogénèse. En l'absence d'anomalie de la différenciation sexuelle, il faut penser chez l'enfant de sexe masculin à l'hypoplasie congénitale des surrénales (par mutation de *DAX1*). Enfin, un déficit glucocorticoïde isolé peut révéler une anomalie de réceptivité de l'ACTH ou un syndrome d'Algrove si l'enfant présente une alacrymie.
- En cas d'accouchement dystocique et/ou d'asphyxie périnatale, réaliser une échographie de surrénales pour éliminer une hémorragie des surrénales pouvant entraîner exceptionnellement des hypoglycémies par déficit glucocorticoïde isolé.

Les diagnostics différentiels d'hypoglycémies **au jeûne long** orientent vers un déficit hormonal, un défaut de la néoglucogénèse ou un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Chez le nouveau-né, la notion de « jeûne long » est difficile à préciser, et les causes ci-dessous seront suspectées devant une hypoglycémie unique mais sévère, avec symptômes associés. Chez l'enfant à partir de 1 an, un jeûne est considéré comme long après 12h de jeûne :

- Un déficit hormonal en hormone de croissance et/ou en cortisol (cf. plus haut).
- Un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras : hypoglycémie sans cétose survenant au jeûne long dans un contexte de malaise avec trouble du rythme cardiaque et/ou défaillance cardiaque et/ou insuffisance hépatocellulaire et/ou rhabdomyolyse (CPK élevées > 1000 U/L). Chez un nouveau-né, un déficit de la β oxydation des acides gras se révèle classiquement par une hypoglycémie brutale et unique, associée à une atteinte cardiaque (trouble du rythme pouvant être fatal, cardiomyopathie) et parfois également une atteinte hépatique.
- Les déficits de la néoglucogénèse s'accompagnent, au moment de l'hypoglycémie, d'une forte cétose et d'une hyperlactatémie. Ces marqueurs signent un dysfonctionnement primaire (ex. déficit en fructose 1,6 biphosphatase...) ou secondaire (ex. déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras, déficit en glucokinase...) de la néoglucogénèse.

Chez le grand enfant et l'adulte, les diagnostics différentiels incluent des causes d'hyperinsulinisme non congénitaux :

- hyperinsulinisme :

- médicamenteux (traitement par insuline, par antidiabétique oraux sécrétagogues)
- d'origine tumorale (tumeur neuroendocrine dont insulinome)
- auto-immun (anticorps anti-insuline ou anti récepteur à l'insuline)
- par dumping syndrome secondaire à une chirurgie digestive (post by-pass gastrique, chirurgie d'atrésie de l'œsophage, Nissen ...)
- de re-nutrition (après état de dénutrition)
- hyperinsulinisme-like (hypoglycémie hypocétotique hypoinsulinémique) :
 - hyperproinsulinémie
 - tumeurs mésenchymateuses sécrétant de l'IGF2 ou ses précurseurs.
 - certains anticorps anti-récepteur à l'insuline

4.1.3. Diagnostic et conseil génétique d'hyperinsulinisme congénital

Lorsque le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme est posé et qu'une cause transitoire néonatale semble exclue (pas de diabète gestationnel, pas d'asphyxie périnatale, pas de cause iatrogène par excès d'apport glucidique), il convient de rechercher une cause génétique puisqu'il pourrait en découler des conséquences sur la prise en charge du patient, le dépistage chez les apparentés symptomatiques ou non, et le conseil génétique. **Dans le cas d'un nourrisson présentant un HI résistant au diazoxide, la détermination du génotype est urgente afin d'évaluer l'indication chirurgicale (dépistage d'une forme focale avec hypoglycémies persistantes et curable par pancréatectomie partielle ciblée).**

Seront distingués les CHI syndromiques des CHI isolés, et parmi ces derniers nous différencierons les cas selon que le patient réponde ou non au traitement par diazoxide. A ce jour 10 gènes ont été rapportés responsables de CHI d'apparence isolée en période néonatale (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HADH*, *GLUD1* et *INSR*), *ABCC8* étant de loin le plus fréquemment incriminé.

Il est indiqué de **prélever d'emblée le patient et ses parents.**

Le type d'analyse génétique à réaliser dépendra donc de :

- la réponse ou non au traitement par diazoxide
- la présence de particularités évocatrices d'un syndrome : examen clinique à la recherche de traits dysmorphiques (hypertrophie de muqueuses ou d'un membre, omphalocèle...), une échographie cardiaque, un ECG, une échographie abdominale et des radios de squelettes.
- de résultats biologiques :
 - Ammoniémie : une hyperammoniémie « modérée » entre 50 et 200 $\mu\text{mol/L}$ évoque le syndrome hyperinsulinisme / hyperammoniémie, ou syndrome HI/HA, par mutation dans le gène *GLUD1*.
 - Profil des acylcarnitines plasmatiques et chromatographie des acides organiques urinaires. Dans le déficit en SCHAD (mutation dans le gène *HADH*), il est retrouvé une augmentation du C4-OH-carnitine dans le plasma et du 3-OH-glutarate dans les urines).
- l'anamnèse familiale : présence d'apparentés ayant présenté un syndrome (cf. infra), et/ou des hypoglycémies, et/ou une macrosomie, et/ou un diabète monogénique, et/ou des hypoglycémies survenant uniquement pour des efforts importants et prolongés, et/ou une épilepsie et/ou un retard psychomoteur.

4.1.3.1. Hyperinsulinismes syndromiques

10% des patients atteints de CHI ont un syndrome. Cette éventualité doit donc être dépistée systématiquement chez tout nourrisson porteur d'un CHI, par la réalisation d'un examen clinique orienté, d'une échographie cardiaque, un ECG, une échographie abdominale et éventuellement d'autres examens selon l'orientation clinique : radio de squelette, IRM cérébrales... En cas d'éléments cliniques orientant vers un syndrome, avec l'aide d'un généticien, l'étude génétique correspondante pourra être demandée. Les syndromes les plus fréquents pouvant comporter un HI sont :

- le syndrome de Beckwith-Wiedemann
- le syndrome de Kabuki
- le syndrome de Turner (une FSH élevée avant l'âge de 3 ans est un élément orientant vers le diagnostic chez une patiente pauci-symptomatique)
- plusieurs types de CDG de type I (pour congenital disorders of glycosylation), notamment PMM2-CDG, PMI-CDG, déficit en PGM1 ou phosphoglucomutase 1 (liste non exhaustive). Les PMI-CDG et PGM1-CDG bénéficient d'un traitement spécifique, respectivement le mannose et le galactose.

Plus rarement les syndromes suivants ont également été rapportés avec un hyperinsulinisme :

Syndrome d'Ondine, de Costello, de Moebius, de Sotos, de Perlman, de Simpson-Golabi, de Timothy, déficit en ADK (adénosine kinase), mutation dans le gène *EIF2S3* etc.

Enfin certains syndromes extrêmement rares sont associés à des hypoglycémies hypoinsulinémiques hypocétotiques, mais liées à une hyperactivation de la voie de signalisation du récepteur à l'insuline : mutation dans les gènes *AKT2*, *AKT3* ou *PI3KCA*.

4.1.3.2. Hyperinsulinisme d'apparence isolée, sensible au diazoxide

La cause génétique n'est retrouvée que dans moins de 50% des cas. Le gène *ABCC8* est en cause chez environ 10 à 20% des patients, *GLUD1* chez également 10 à 20% des patients, et les autres gènes de CHI chez environ 1% des patients pour chacun d'entre eux. Selon les gènes, l'hérédité peut être autosomique récessive ou autosomique dominante, et certaines mutations peuvent apparaître de novo. Le conseil génétique peut être compliqué, puisque certains gènes sont uniquement à hérédité dominante (*GCK*, *GLUD1*, *UCP2*, *HNF1A* et *HNF4A*), d'autres sont uniquement d'hérédité récessive (*HADH*), quand certains peuvent être d'hérédité dominante ou récessive selon la mutation (*ABCC8*, *KCNJ11*). Enfin certaines mutations peuvent être d'expression variable dans une même famille, voire au cours de la vie d'un patient, donnant hypoglycémie et/ou diabète et/ou normoglycémie (*HNF1A*, *HNF4A*).

Deux maladies ont des marqueurs biochimiques qu'il faudra rechercher systématiquement :

- Une hyperammoniémie permanente (habituellement entre 80 et 180 μ mol/L), oriente vers un syndrome HIHA (hyperinsulinisme-hyperammoniémie ; gène *GLUD1*). Classiquement ce syndrome est classé parmi les CHI isolés, car il ne s'accompagne pas d'une dysmorphie. Cependant, il associe aux hypoglycémies, chez certains patients, un retard psychomoteur léger à modérée et/ou une épilepsie. L'hyperammoniémie liée à ce syndrome est particulière, puisqu'elle n'est pas liée à une cirrhose ou à une maladie métabolique héréditaire, n'a pas de traitement (inefficacité des médicaments épurateurs de l'ammoniaques et des régimes hypoprotidiques) et cette hyperammoniémie chronique ne se complique jamais de symptôme aigu (pas de coma hyperammoniémique dans ce

syndrome), bien qu'elle soit probablement la cause du retard psychomoteur et/ou de l'épilepsie présentés par certains patients.

- tandis que des anomalies compatibles avec un déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaînes courtes (SCHAD) sur le profil des acylcarnitines plasmatiques et la chromatographie des acides organiques urinaires (biochimie spécialisée) orientent vers des mutations dans le gène *HADH* [Annexe 5.2].

4.1.3.3. Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide

Une cause génétique est retrouvée dans environ 95% des cas. Parmi les gènes cités dans le paragraphe précédent, trois peuvent être également responsables d'un CHI résistant au diazoxide : ***ABCC8***, ***KCNJ11*** et ***GCK***. Les deux premiers ont une transmission dominante ou récessive, en fonction de la mutation, tandis que *GCK* a une hérédité uniquement dominante. Chez les nourrissons présentant un CHI résistant au diazoxide, l'étude génétique est une urgence puisque dans de nombreux cas, elle permet de déterminer si le patient a une forme diffuse ou bien si une forme focale est possible, et cette dernière pourra être ensuite localisée par une TEP FDOPA pancréatique et guérie par une exérèse de la lésion focale.

S'il est retrouvé dans les leucocytes sanguins du patient :

- une mutation dans le gène *GCK* : le patient a une forme diffuse.
- deux mutations dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*, chacune héritée d'un parent : le patient a une forme diffuse.
- une mutation d'origine maternelle dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*: le patient a une forme diffuse.
- une mutation d'origine paternelle dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*:
 - si la mutation est connue pour être d'expression récessive (données fonctionnelles in vitro, mutation déjà observée dans une forme focale d'HI, mutation tronquante de type stop, décalage du cadre de lecture, large délétion etc.) : une forme focale est possible, et pourra être recherchée par une TEP FDOPA pancréatique. Cette mutation d'expression récessive portée par l'allèle paternel ne suffit pas à expliquer la survenue de la maladie à elle seule : un deuxième événement somatique, non hérité, s'est produit dans les cellules de la lésion focale, la perte de l'allèle maternelle. Ainsi, les deux copies du gène, paternel et maternel, se retrouvent invalidés au sein de quelques cellules, permettant la formation d'une lésion focale.
 - Si la mutation est connue pour être d'expression dominante (données fonctionnelles in vitro, littérature médicale...) : le patient a une forme diffuse. En effet, la présence d'un variant paternel unique peut à l'inverse être responsable d'une forme diffuse lorsqu'il a une expression dominante.
 - Si l'expression dominante ou récessive de la mutation n'est pas connue : une forme diffuse ou une forme focale sont également possibles, et cette dernière sera recherchée par une TEP FDOPA. Bien qu'il soit possible de prédire l'expression récessive des mutations tronquantes, en revanche, pour la majorité des variants, seules des études fonctionnelles ou l'examen d'éventuelles autres occurrences dans la littérature permettent de déterminer si le variant est plutôt d'expression récessive ou dominante (et donc s'il s'agit respectivement d'une forme focale

possible ou d'une forme diffuse certaine). Ces informations sont encore souvent manquantes dans la littérature pour de nombreuses mutations.

- Aucune mutation dans ces 3 gènes : une forme focale, une forme diffuse ou une forme atypique (parfois appelée LINE, *localized islets cells nuclear enlargement*). Une TEP FDOPA pancréatique sera nécessaire pour orienter le diagnostic. L'évènement génétique déclencheur de la maladie a pu survenir : 1) sur un gène d'HI encore inconnu, ou bien 2) sur un gène connu mais une mutation de novo en mosaïque, absente des leucocytes, et qui pourrait être diagnostiquée par une étude génétique du tissu pancréatique affecté, ou enfin 3) sur un gène d'HI syndromique, certaines dysmorphies étant parfois peu évidentes cliniquement (la résistance au diazoxyde étant cependant rare chez ces patients).

Rarement, l'analyse génétique à partir des leucocytes sanguins ne retrouve pas d'anomalie, alors même que la TEP FDOPA pancréatique décèle une anomalie pancréatique localisée (forme focale ou atypique). Dans ce cas, si le patient est opéré, il est intéressant de conserver des échantillons à -80°C du tissu pancréatique de la lésion et du tissu sain afin de réaliser des tests génétiques sur tissu et rechercher une mutation somatique apparue de novo localement : recherche de perte d'hétérozygotie de la région chromosomique 11p15 (délétion somatique de l'allèle d'origine maternel) si l'histologie révèle une forme focale, recherche de mutation somatique des gènes *ABCC8*, *KCNJ11* et *GCK* si l'histologie est celle d'une forme atypique.

4.2. Prise en charge spécifique initiale

Le bilan étiologique en cas d'hypoglycémie ne fait pas l'objet de ce PNDS.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
 - l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation

soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation ».

4.2.1. Professionnels impliqués

- Pédiatre, métabolicien, endocrinologue, néonatalogiste
- Urgentiste
- Généticien moléculaire, généticien clinique
- Chirurgien formé à la chirurgie du pancréas
- Biologiste spécialisé : hormonologie
- Anatomopathologiste
- Médecin nucléaire
- Cardiologue
- Psychologue
- Diététicien(ne)
- Infirmier(ère)
- Sage-femme
- Assistante sociale
- Paramédical de l'oralité
- Psychomotricien(ne)

4.2.2. Objectifs du traitement

Le traitement initial des hypoglycémies par HI comprend une part médicamenteuse et/ou une part diététique. Il doit être initié, expliqué et suivi par un métabolicien, endocrinologue ou néonatalogue dans un centre hospitalier.

Les buts du traitement sont :

- En hypoglycémie : normaliser immédiatement la glycémie afin d'éviter les éventuelles lésions cérébrales.
- En situation de normo-glycémie : éviter la récurrence d'hypoglycémie.
- Favoriser un apport nutritionnel adapté à l'objectif glycémique et aux besoins nutritionnels du patient.
- Travailler à conserver l'oralité.
- Informer les parents et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Éducation thérapeutique des patients/familles.
- Soutien psychologique à l'annonce du diagnostic.

4.2.3. Conduite à tenir initiale

La correction d'une hypoglycémie est une urgence médicale : plus de 30% des patients avec CHI ont des troubles cognitifs. En effet, en cas d'hypoglycémie par hyperinsulinisme, le cerveau est privé de tous ses substrats énergétiques : le glucose, mais aussi les corps cétoniques dont la synthèse est inhibée par l'insuline. Le cerveau est ainsi soumis à un stress énergétique aigu qui peut, de plus, se prolonger, si les mesures de resucrages sont insuffisantes : chez le nouveau-né, les apports glucidiques nécessaires pour corriger l'hypoglycémie sont très largement supérieurs à ceux des autres étiologies. Des resucrages insuffisants en quantité, en durée, ou dont l'effet n'est pas contrôlé, ne font que prolonger le stress cérébral.

Des facteurs de risque supplémentaires majorent ce risque de séquelles neurologiques : présence d'un coma ou d'un état de mal épileptique en lien avec une hypoglycémie profonde, des troubles hémodynamiques concomitants, la période néonatale (a fortiori le prématuré), et/ou une infection sévère.

Le patient doit donc recevoir immédiatement un traitement visant à normaliser sa glycémie et bénéficier d'une surveillance glycémique afin de prévenir des récurrences.

➤ **Traitement en urgence en cas d'hypoglycémie :**

Si le patient est conscient :

- GLUCOSE PAR VOIE ORALE (et/ou IV) :
 - chez le nouveau-né et le nourrisson : sérum glucosé à 10% (G10%): 2mL/kg en IV lente (2-3 minutes) ou 3mL/kg en intra gastrique,
 - chez l'enfant : 1 morceau de sucre A4 (environ 6g) /20 kg de poids,
 - chez l'adolescent et l'adulte : 3 carrés de sucre de 5g
- +/- GLUCAGON 1 mg (chez le nouveau-né 0,3mg/kg) en injection SC ou IM ou IV. si échec de resucrage **chez un patient dont le diagnostic d'HI est avéré ou très fortement suspecté**, puis contrôler la glycémie capillaire 5 minutes plus tard pour en vérifier l'efficacité. Le glucagon est très efficace et d'action immédiate, mais transitoire. L'inefficacité du glucagon doit remettre en cause le diagnostic de CHI.

Pour information :

1 sucre en morceau A4 = 6 g de sucre environ

200 mL de soda (type Cola à 10,6g de glucide/100mL) = environ 20 g de sucre

50 mL de G10% = 5g de glucose.

10 mL de G30% = 3g de glucose.

Si le patient est inconscient :

- GLUCOSE INTRAVEINEUX (éventuellement à répéter toutes les 5 à 10 min jusqu'à normalisation de la glycémie) :
 - chez le nouveau-né et le nourrisson : G10% 2mL/kg en priorité par voie intraveineuse. Si il est non perfusable, administrer immédiatement 3mL/Kg en intragastrique, en attendant de poser la voie veineuse.
 - chez l'enfant : G30% 10 mL/20 kg de poids.
 - chez l'adolescent et l'adulte : 10 à 30 mL de G30%.
- +/- GLUCAGON 1 mg (chez le nouveau-né 0,3mg/kg) en injection SC ou IM ou IV. Une glycémie capillaire 5 minutes plus tard doit être réalisée pour vérifier la réponse glycémique. Le glucagon est très efficace et d'action immédiate dans le cadre d'un hyperinsulinisme, mais d'effet transitoire. En cas d'inefficacité du glucagon, il est inutile et dangereux de réitérer une 2nde dose (seule un apport sucré permettra de remonter la glycémie) et le diagnostic de CHI doit être remis en cause. C'est pourquoi, le glucagon est contre indiqué dans l'hypoglycémie de jeûne long d'étiologie non déterminée.

Dans tous les cas, il faut contrôler la glycémie capillaire 5 minutes plus tard, afin de répéter le resucrage si nécessaire jusqu'à l'obtention de la normoglycémie.

➤ **Si hypoglycémie sévère (symptôme sévère ou glycémie très basse) ou persistance ou récurrence de l'hypoglycémie :**

Il est nécessaire d'assurer des apports continus de glucose :

- Par perfusion IV continue ou nutrition entérale continue de G10% avec ions
- Débit glucidique initial :

- chez le nouveau-né et le nourrisson : assurer au minimum un débit glucidique initial (12 g/kg/j soit 8 mg/Kg/min, IV +/- entérale), puis si récurrence des hypoglycémies, augmenter les apports en glucose par palier de 2 g/kg/j (1,4 mg/kg/min), surveiller 30 minutes après le bolus et l'augmentation des apports et continuer l'augmentation jusqu'à normalisation des glycémies entre 3.3 et 5.5 mmol/L (0.6 et 1g/L).. La nécessité d'un apport > 14 g/kg/j (10 mg/kg/min) signe un hyperinsulinisme. Les apports nécessaires impliquent habituellement le passage à un soluté glucosé concentré et l'utilisation d'une voie centrale. En moyenne, les nouveau-nés hyperinsulinémiques ont des besoins d'apports glucidiques continus de 16,6mg/kg/min soit 24g/kg/j (ou 1g/kg/h). Cela représente pour une solution G 10% un débit de perfusion de 10ml/Kg/h. De tels volumes ne sont pas tolérables au cours des premiers jours de vie. De même, les apports glucidiques étant très importants, ils ne seront pas tolérés par voie entérale, et exposent à un risque d'entéropathie voire d'entérocolite. Tout ceci implique donc la **mise en place d'une voie d'abord veineuse habituellement centrale en raison de la concentration du soluté à perfuser**. Lorsque les apports glucidiques dépassent 16,6mg/kg/min soit 24g/kg/j (ou 1g/kg/h), une perfusion continue de glucagon peut être adjointe (cf. paragraphe suivant).
- chez l'enfant : 3.5ml/kg/h de G10% (=6 mg/kg/min), contrôler la glycémie/10min initialement et adapter le débit par palier d'environ 20% jusqu'à l'obtention de 2 glycémies entre 3.3 et 5.5mmol/L (0.6 et 1g/L).
- chez l'adolescent et l'adulte : 2.5ml/kg/h de G10% (= 4 mg/kg/min), contrôler la glycémie/10min initialement et adapter le débit par palier d'environ 20% jusqu'à l'obtention de 2 glycémies entre 3.3 et 5.5mmol/L (0.6 et 1g/L).

Perfusion continue de glucagon :

Chez le nouveau-né, si les hypoglycémies persistent malgré un débit glucidique supérieur à 16mg/kg/min (1g/kg/h), il est recommandé de faire une perfusion continue de glucagon afin d'éviter des apports continus trop caloriques et hyperosmolaires. Il n'y a pas de consensus international pour les doses de glucagon à la naissance, nous pouvons cependant proposer le protocole suivant :

- IV ou SC continue
- 1 à 2 mg/24h
- Dilution : ampoule 1mg = 1ml +11ml de NaCl 0.9% soit 1mg = 12ml
- Débuter la perfusion à 0.5ml/h (=1mg/24h).
- Il est possible d'augmenter jusqu'à 1ml/h (=2mg/24h).

➤ **Hydrocortisone :**

Le traitement par hydrocortisone n'a pas sa place dans le traitement de l'hyperinsulinisme, mais il doit être discuté en présence d'une hypoglycémie sévère avec troubles hémodynamiques ou ioniques évocateurs d'insuffisance surrénalienne.

4.2.4. Diazoxide (DZX)

Le diazoxide est un médicament à dispensation hospitalière qui existe sous deux formes :
- gélules : Proglidem® 25 et 100mg

- sirop : Proglycem[®] sirop 50mg/mL. Ce dernier est disponible sous ATU.

4.2.4.1. Test au diazoxide - définition de la sensibilité au DZX

Si l'hyperinsulinisme persiste et nécessite un traitement (perfusion de glucose et/ou de glucagon, et/ou nutrition enrichie en glucides) depuis plus de 5 à 7 jours chez le nouveau-né, il convient de faire un test thérapeutique avec le diazoxide par voie orale sur une durée d'au moins 5 jours (dose cf. chapitre 4.2.4.3).

La perfusion de glucose, associée ou non au glucagon, est progressivement remplacée par des apports entéraux.

L'hyperinsulinisme est dit **sensible au diazoxide** quand il n'y a plus aucune hypoglycémie avec une alimentation normale et lors d'un test tolérance au jeûne de 6h pour un nouveau-né et de 12h pour un nourrisson. Dans le cas contraire, l'hyperinsulinisme est dit résistant au diazoxide lorsque des hypoglycémies persistent après au moins 5 jours de traitement par diazoxide.

La plupart des patients avec hyperinsulinisme est sensible à ce traitement oral de première ligne qu'est le diazoxide. L'alimentation ne fera donc pas partie du traitement (alimentation dite normale pour l'âge et les besoins du patient).

4.2.4.2. Examen pré-thérapeutique

Il est préconisé de faire une échocardiographie cardiaque avant de débiter le diazoxide et dans le mois suivant son introduction, puisque son effet indésirable le plus sévère est l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les nourrissons de moins de 4 mois, et ce risque est d'autant plus important que l'enfant est prématuré ou qu'il présente une anomalie cardiaque préalable ou une détresse respiratoire. En cas de cardiopathie prédisposant à l'HTAP, d'HTAP préexistante, de canal artériel persistant, le diazoxide ne sera pas préconisé. Chez le prématuré, l'introduction du diazoxide doit être discuté avec un endocrinologue ou un métabolicien, du fait d'un risque plus important d'effet secondaire, et éventuellement le débiter à dose moindre.

Du fait du risque, rare, d'hypokaliémie au diazoxide, un ionogramme sanguin est recommandé avant de commencer le traitement.

4.2.4.3. Traitement au Diazoxide

Si les hypoglycémies persistent (**>5 jrs chez le nouveau-né**), et en l'absence de contre-indication :

- **DIAZOXIDE**

- Produit :

- Chez le nouveau-né : Proglycem[®] diazoxide suspension buvable 50mg/mL (ATU).
- Chez l'enfant plus grand : Proglycem[®] diazoxide gélule (25mg et 100mg).

- Dose :

- 10 à 15 mg/kg/jour en 3 prises chez le nouveau-né, en commençant par 5 mg/kg/jour chez le prématuré.

- 10 mg/kg/jour en 3 prises chez les enfants plus âgés (maximum d'environ 150mg/j chez l'enfant et 300mg/j chez l'adolescent et l'adulte).
- Effets indésirables : HTAP (nourrisson < 4mois), rétention hydro-sodée, hypertrichose, péricardite, hypokaliémie.
 - A l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance clinique pluriquotidienne à la recherche d'une HTAP ou d'une rétention hydrosodée. Au moindre doute d'HTAP, une échographie cardiaque doit être réalisée et le traitement par diazoxide être arrêté.
 - En raison du risque de rétention hydro-sodée, certaines équipes proposent d'associer systématiquement un diurétique (type épargneur de potassium comme le spironolactone) dans le premier mois de traitement, ou seulement en cas d'œdème.
- La sensibilité au diazoxide est évaluée au cours d'un test thérapeutique d'au moins 5 jours à dose pleine. L'HI est dit sensible, répondeur, au diazoxide si les glycémies restent normales sous un régime normal (horaires de prise des repas, et qualité/quantité d'aliments normaux) et une durée de jeûne normale pour l'âge (6h pour le nouveau-né, 12h pour les nourrissons).
- Au cours du suivi, il n'est pas nécessaire de réadapter systématiquement les doses en fonction du poids. Chez un nourrisson, la dose par kg de poids diminuera ainsi progressivement, en cohérence avec l'amélioration spontanée observée chez la plupart des patients sensibles au diazoxide diagnostiqués à la naissance. Des réadaptations de dose seront toutefois discutées pour chaque patient au cours du suivi en fonction de la réponse clinique.

Si l'hyperinsulinisme est sensible au diazoxide, il entre le plus souvent en rémission, progressivement sur quelques mois à années, permettant de réaliser un test d'arrêt de traitement :

- Si l'anamnèse est en faveur d'une forme transitoire - liée à un stress périnatal/asphyxie fœtale : test d'arrêt du diazoxide à l'âge de 3 - 6 mois. Si le HI persiste au-delà de 6 mois d'âge, le diagnostic de forme transitoire liée à un stress périnatal ne peut plus être retenu, et une cause génétique doit être recherchée.
- Dans les autres cas, le test d'arrêt du diazoxide sera envisagé en l'absence d'hypoglycémie au cours des 6 à 12 derniers mois sous traitement. Il sera proposé une fois par an - ou moins souvent selon l'évolution, sous surveillance glycémique rapprochée. Cette rémission de l'HI, totale ou partielle, survient à un âge variable selon les patients. Les rares études de cohortes réalisées n'ont pas retrouvé d'âge préférentiel à cette rémission, généralement après l'âge de 2 ans, et ce après plusieurs années.
- Une surveillance des glycémies capillaires doit être poursuivie après l'arrêt du médicament. En effet, même si les glycémies sont normales après l'arrêt du diazoxide, des hypoglycémies modérées peuvent tout de même survenir encore au cours de situations particulières : efforts physiques prolongés, stress, exposition prolongée au froid, épisodes où les apports alimentaires seraient fortement diminués, épisodes infectieux etc.

Une guérison complète (absence d'hypoglycémie en toute situation) est probable en cas d'absence d'hypoglycémie après un an sans traitement.

En cas de syndrome HIHA, le traitement par diazoxide est habituellement poursuivi plusieurs dizaines d'années, voire toute la vie.

En cas de **résistance au diazoxide**, un traitement de seconde ligne doit être proposé, et la probabilité d'une forme focale de CHI sera évaluée à partir d'examen complémentaires de génétique et d'imagerie nucléaire (TEP FDOPA pancréatique. Cf. chapitre 4.2.8.2).

4.2.4.4. Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine sont utilisés en cas de contre-indication au diazoxide, ou en 2nde ligne thérapeutique en cas de résistance à ce dernier, afin d'améliorer l'équilibre glycémique et de limiter le recours à un support nutritionnel, source de trouble de l'oralité. Utilisés depuis plus de 25 ans dans cette indication, ils n'ont cependant pas une AMM dans cette indication et donc les précautions exposées en 4.2 s'appliquent. La sensibilité aux analogues de la somatostatine se définit de la même manière que la sensibilité au diazoxide : aucune hypoglycémie avec une alimentation normale et un test de tolérance au jeûne (6h pour un nouveau-né, 12h pour un nourrisson). L'association diazoxide et analogues de la somatostatine peut permettre une normalisation de la glycémie, ou alors seulement une amélioration partielle de l'équilibre glycémique, nécessitant alors un support nutritionnel.

Le diazoxide -s'il est bien toléré, n'est pas stoppé à l'introduction d'un analogue de la somatostatine. Tout du moins dans un premier temps, car l'urgence est à l'équilibre glycémique, et l'effet de l'arrêt du diazoxide ne serait pleinement évaluable qu'après une semaine.

4.2.5. Examen pré-thérapeutique

L'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né est l'effet indésirable le plus sévère des analogues de la somatostatine, ces derniers diminuant le flux sanguin splanchnique. Avant de débiter ce traitement chez un nourrisson, il convient donc d'évaluer les autres facteurs de risque d'entérocolite : entéropathie concomitante, détresse hémodynamique, canal artériel persistant, alimentation hyperosmolaire, sepsis, prématurité etc.

D'exceptionnels cas rapportés de QT long et d'insuffisance thyroïdienne chez des patients avec hyperinsulinisme sous octréotide, impliquent de dépister ces pathologies avant l'introduction du traitement, ainsi qu'au décours.

4.2.6. Test de sensibilité à l'octréotide

- **Octréotide**
 - Analogue de la somatostatine
 - Inhibe la sécrétion pancréatique d'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique. Inhibe la sécrétion peptidergique gastro-intestinale, et les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, et les sécrétions biliaires. Diminution du flux sanguin splanchnique.
 - Dose initiale : 5 à 10 µg/kg/jour en injections SC/6-8h ou SC/IV continue. L'administration en continue a pour avantage de maintenir des taux sanguins stables d'octréotide, et ainsi d'éviter de potentielles hypoglycémies de fin de dose comme parfois observées lors d'injections par 6 ou 8h.

- Si inefficace : augmenter par palier de +10 µg/kg/j tous les 2-3 jours jusqu'à une dose de 50 µg/kg/jour chez l'enfant. Il n'y a pas de consensus international sur la dose maximale d'octréotide, qui s'échelonne entre 15 et 50 (voire 60) µg/kg/j selon les pays.
- Effets Indésirables : risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né, douleurs abdominales, diarrhées, insuffisance du pancréas exocrine (au début de traitement) qui peut nécessiter un traitement transitoire par enzymes pancréatiques, nausées, vomissements, lithiases vésiculaires, nodules sous-cutanés aux sites d'injection ; plus rarement une hépatite médicamenteuse, un syndrome du QT long, insuffisance thyroïdienne.
- Chez le nouveau-né, à l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance pluriquotidienne à la recherche d'une entéropathie. Au moindre doute, le traitement par octréotide doit être arrêté et, selon l'évolution, une réintroduction pourra être discutée à plus petite dose, dès que l'examen clinique se sera normalisé.
- La surveillance et le suivi au long cours du traitement par octréotide est décrite dans le chapitre 4.3.7.

Les critères d'efficacité de l'octréotide sont les mêmes que pour le diazoxide.

En cas de résistance totale au diazoxide et à l'octréotide, il peut être discuté de les arrêter. Le traitement reposera alors uniquement sur des apports glucidiques. En cas d'efficacité partielle du diazoxide et de l'octréotide, ces derniers sont poursuivis et un traitement diététique adjuvant est proposé : augmentation des apports glucidiques alimentaires, fractionnement des repas, nutrition entérale, utilisation d'amidon de maïs crue etc. (cf. paragraphe 4.2.7).

4.2.7. Autres traitements en cours d'évaluation

D'autres traitements de l'hyperinsulinisme sont en cours d'évaluation. Certains ont déjà une autorisation de mise sur le marché pour d'autres indications, et leur utilisation dans l'hyperinsulinisme serait un repositionnement du fait d'un effet secondaire prononcé sur la glycémie.

- Les Antagonistes de la voie mTOR (sirolimus, everolimus):
 - Inhibiteurs sélectifs de la voie mTOR.
 - Indications de l'AMM : traitement anti-tumoral ou anti rejet de greffe (rein, foie, cœur).
 - Effets secondaires : hyperlipidémie, hyperglycémie, infections, pneumopathies non infectieuses, cytopénie, aphtes, troubles de la cicatrisation (ils sont donc contre-indiqués dans le mois précédent un acte chirurgical).
 - Effets glycémiques : diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, diminution de la prolifération et de la taille des insulinomes, diminution de la consommation de glucose par les tissus sensibles à l'insuline.
 - Plusieurs publications rapportent leur utilisation dans le cadre du CHI dès la naissance, en cas de résistance aux traitements par diazoxide et octréotide. Cependant leur efficacité aléatoire, ainsi que leurs effets indésirables fréquents et potentiellement sévères, obligent à la prudence. Il ne devrait être

discuté que pour les patients les plus sévères, et utilisé sous une stricte surveillance médicale.

- D'autres médicaments sont en cours de développement ou non encore évalués dans le traitement de l'hyperinsulinisme : autres analogues de la somatostatine, glucagon en forme stable, exendin 9-39 (antagoniste du récepteur de GLP-1), Xoma358 (anticorps anti récepteur à l'insuline). Il est important de suivre leurs bénéfices dans les CHI sévères, car certains enfants échappent aux traitements conventionnels.

4.2.8. Traitement diététique

En début de prise en charge, un enrichissement en glucide de l'alimentation (fractionnée ou en continue sur une sonde), éventuellement soutenu par des apports glucidiques intra-veineux et/ou du glucagon, permet d'éviter les hypoglycémies. Chez le nouveau-né, il convient de limiter le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante en évitant une alimentation entérale trop volumineuse ou hyperosmolaire, surtout en cas d'association avec un analogue de la somatostatine. Les triglycérides à chaîne moyenne sont inutiles dans cette indication.

Ce traitement diététique peut être le seul traitement des patients au phénotype très modéré : soit un CHI modéré d'emblée, ou bien devenu modéré après plusieurs années d'évolution favorable d'un CHI initialement sévère et après le sevrage des médicaments anti hypoglycémies. Dans ces situations, une intervention diététique est moins invasive qu'un traitement médicamenteux.

Chez les patients au phénotype plus sévère, le traitement diététique sera l'adjuvant des traitements médicamenteux si ces derniers ne parviennent pas, à eux seuls, à assurer un équilibre glycémique normal sous une alimentation normale en quantité, qualité, et pour des horaires des repas normaux. Il est fréquent que les médicaments ne parviennent pas à maintenir les glycémies dans les valeurs normales, et dans ce cas, il faudra adapter les horaires et les quantités de glucides alimentaires. **Les objectifs de ce traitement diététique seront de normaliser les glycémies, de préserver au mieux l'oralité, d'éviter une surcharge calorique et des carences alimentaires.** L'allaitement maternel est autorisé, mais sa poursuite est quelques fois limitée par l'impératif de maintenir les glycémies dans les objectifs en augmentant les apports glucidiques. Pour certains patients particulièrement sévères, l'intervention d'une diététicienne pourra être requise.

Selon les cas, du plus sévère au moins sévère, les interventions diététiques pourraient être :

- Une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou gastrostomie, en continue ou discontinuée (le choix du mode d'alimentation entérale est discuté en fonction de la sévérité clinique, de l'évolution, des protocoles de l'équipe médicale, en concertation avec les parents, en considérant également l'impact de la sonde naso-gastrique sur l'oralité). Selon les cas et l'âge de l'enfant, il pourrait s'agir d'une préparation pour nourrisson commerciale prête à l'emploi (par exemple un lait maternisé pour nourrisson) parfois enrichie en glucide (dextrine maltose), ou d'une solution uniquement glucidique (glucose ou dextrine maltose dilué dans de l'eau) en complément d'une alimentation normale par voie orale. Afin de limiter la prise de poids chez le nourrisson, il est conseillé de favoriser l'utilisation de suppléments en produits glucidiques purs plutôt que des mélanges prêts à l'emploi : par exemple les

apports en lait maternisé seront conformes à l'âge –sans plus, et les besoins glucidiques supplémentaires pour contrer les hypoglycémies seront apportés par de la dextrine maltose (et non pas des apports supraphysiologiques d'une préparation pour nourrisson uniquement, ce qui augmenterait certes les glucides, mais aussi les lipides et les protéines).

- Des repas principaux à horaires fixes avec un enrichissement en glucides de l'alimentation (féculents, fécule de maïs crue après l'âge de 9-12 mois pour cette dernière).
- Des collations entre les repas pour éviter, par exemple, les hypoglycémies de fin de matinée ou de fin d'après-midi.
- Une collation avant et/ou après la pratique sportive.

4.2.9. Traitement chirurgical

4.2.9.1. Indications (formes focales/diffuses/atypiques) [Annexe 5.1]

La chirurgie n'est pas indiquée chez les patients sensibles au traitement par diazoxide. Pour les patients résistant au diazoxide, l'indication opératoire doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre de référence, avec le médecin spécialisé référent de l'enfant, le chirurgien, et en concertation avec les parents.

En cas de forme diffuse résistante au traitement médical, la pancréatectomie ne devrait plus être proposée que pour des cas exceptionnels de CHI particulièrement sévères avec hypoglycémies récurrentes malgré un traitement médicamenteux et diététique maximal, et après discussion en RCP du centre de référence.

Seule une pancréatectomie quasi-totale, et non pas partielle, permet une amélioration du contrôle de l'hyperinsulinisme. Elle a souvent comme conséquence une insuffisance pancréatique exocrine et, inexorablement avant l'âge adulte, l'apparition d'un diabète insulino-dépendant. Enfin, le pronostic neurologique des patients opérés ou non opérés paraît similaire. Cette chirurgie correspond à une résection pancréatique quasi-totale préservant une partie du pancréas céphalique le long du canal cholédoque en haut et une languette le long du duodénum en bas. La duodéno-pancréatectomie, en dehors de complications peropératoires, n'est pas indiquée.

En cas de forme focale, une pancréatectomie partielle ou limitée permet la guérison du patient si toute la lésion est réséquée, aussi celle-ci est habituellement proposée. Cependant, la sévérité des formes focales s'améliorant avec le temps, l'indication opératoire sera particulièrement discutée en RCP dans certains cas : chez les patients CHI parfaitement répondeur à un traitement médical et/ou diététique, ainsi que chez les patients dont la forme focale paraît localisée au niveau de la tête du pancréas (chirurgie pouvant être techniquement plus lourde, et risque d'insuffisance pancréatique externe en post-opératoire).

La lésion focale aura été localisée au préalable par une TEP FDOPA (cf. chapitre suivant 4.2.8.2). A noter que les lésions focales sont habituellement symptomatiques dès les premiers jours/semaines de vie et s'améliorent avec le temps. Il n'a jamais été observé de forme focale chez des patients adultes.

En cas de forme atypique, l'indication opératoire sera en fonction de l'extension suspectée de la lésion dans le pancréas. Des biopsies pancréatiques avec examen

anatomopathologique extemporané permettent de préciser l'extension de la lésion, de poser en per-opératoire l'indication de la pancréatectomie et d'en définir son extension : une exérèse trop importante pourrait se compliquer d'un diabète séquellaire.

4.2.9.2. TEP FDOPA

La TEP FDOPA est l'examen de médecine nucléaire de référence pour la localisation des formes focales de CHI. Le radio-traceur est la dihydroxy phényl alanine (DOPA) analogue de l'acide aminé phénylalanine, marquée par le fluor-18 (FDOPA). La TEP FDOPA est indiquée lorsque le résultat de l'analyse génétique n'a pas permis de diagnostiquer une forme diffuse de CHI : une forme focale est alors possible et pourra être localisée la plupart du temps par cet examen. Celui-ci, lorsqu'il est réalisé par des équipes spécialisées, obtient une sensibilité et une spécificité de 89 et 98% respectivement pour diagnostiquer une forme focale. Certaines équipes réalisent la TEP FDOPA couplée avec un scanner avec injection de produit de contraste iodé pour visualiser les principaux axes vasculaires péri-pancréatiques.

La localisation des formes focales par cathétérisme reposait sur des techniques invasives (techniques d'échantillonnage pancréatique étagé afin de doser l'insuline *in situ*, en conditions d'hypoglycémie par voie portale, ou après stimulation calcique par l'artère pancréatique), de réalisation difficile (dextérité de l'opérateur) et sous anesthésie générale. Aussi elles ne sont plus utilisées.

Lorsque la TEP FDOPA met en évidence un foyer pancréatique avec extinction de la fixation physiologique du reste de la glande (aspect le plus caractéristique), ou lorsqu'un foyer se démarque du reste du parenchyme, avec une intensité de fixation au moins 1,5 à 1,7 fois supérieure, une forme focale est hautement probable. La pancréatectomie sera d'autant plus limitée que les informations de localisation fournies au chirurgien auront été précises : l'analyse minutieuse des images localisera la lésion à la fois par rapport à sa situation dans le parenchyme pancréatique, mais également par rapports aux vaisseaux sanguins environnants (tronc porte, vaisseaux spléniques etc.). De plus certaines équipes commencent à proposer une échographie per-opératoire, la sonde haute fréquence directement posée sur le pancréas, afin de délimiter plus précisément le foyer décelé au TEP FDOPA.

Il existe des situations pouvant rendre l'interprétation des images de TEP FDOPA incertaine : fixation au niveau de la tête pour laquelle une forme focale peut être non différenciable d'un artéfact d'élimination biliaire de la DOPA, variantes anatomiques du pancréas, pancréas ectopique, lésion focale particulièrement étendue, forme atypique. En cas de TEP FDOPA non interprétable ou douteuse, un nouvel examen peut être proposé ultérieurement.

L'examen se pratiquant à jeun et nécessitant l'immobilité du sujet pendant toute sa durée, une sédation est habituellement administrée aux patients pédiatriques, sans recours à l'anesthésie générale, et les glycémies sont maintenues dans les normales par une perfusion glucidique. Pour les nourrissons avec une forme sévère ne normalisant leurs glycémies qu'avec un fort débit glucidique, l'utilisation d'une perfusion sur un cathéter central pendant la TEP FDOPA est parfois nécessaire, et ce d'autant que l'enfant est jeune et son phénotype sévère. Il n'est pas nécessaire d'arrêter les traitements médicamenteux, en dehors du glucagon qui est formellement contre-indiqué dans les heures qui précède cet examen, ainsi que pendant l'examen (risque de faux négatif).

4.2.9.3. Types de chirurgie et mode opératoire

L'organisation de la chirurgie nécessite la coordination de l'équipe chirurgicale référente (chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie du pancréas en cas de forme focale ou diffuse, chirurgien adulte en cas d'insulinome) et de l'équipe d'anatomopathologie. La majorité des temps opératoires étant guidée par les résultats d'examens extemporanés répétés, il convient de fixer une date opératoire en accord avec l'anatomopathologiste expert du centre.

L'histologie des trois formes est la suivante :

- **formes diffuses** : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans répartis dans tout le pancréas.
- **formes focales** : le pancréas est globalement normal en dehors d'une zone limitée en taille (habituellement moins d'un centimètre) d'amas hyperplasiques de cellules β hyperactivées. Cette zone n'a pas de contours clairement délimités. Dans le tissu pancréatique normal, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.
- **formes atypiques** : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans localisés à une ou plusieurs régions pancréatiques. Il n'y a pas d'amas hyperplasique de cellules β comme observé dans les formes focales. Dans la zone normale du pancréas, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.

En cas de suspicion de forme focale d'après les résultats de génétique et de la TEP FDOPA, les parents doivent être informés qu'il existe des faux positifs de ces examens. Par ailleurs, au cours de la chirurgie, le chirurgien ne peut déceler macroscopiquement une forme focale que dans 60% des cas. C'est pourquoi :

- En cas de forme focale suspectée, il devra toujours être discuté avec les parents, au préalable, de la conduite à tenir en cas de découverte d'une forme diffuse ou atypique en per-opératoire.
- En cas de forme diffuse suspectée génétiquement et/ou au PET, avec des biopsies per-opératoires non en faveur d'une forme diffuse (pas de cellules β avec gros noyaux, au contraire plutôt des cellules β avec petits noyaux). Le diagnostic doit être remis en question et la pancréatectomie annulée : erreur diagnostic ? forme focale non visualisée au PET scan ni macroscopiquement en per opératoire ? Selon les cas, une nouvelle TEP FDOPA pourra être réalisée après au moins 1 mois.
- en cas de forme atypique diagnostiquée sur les biopsies, la décision opératoire et le type de chirurgie dépendra de l'extension des lésions : une lésion limitée en taille pourra faire l'objet d'une pancréatectomie partielle ; cependant une lésion étendue posera les mêmes questions qu'une forme diffuse (diabète séquellaire) si une pancréatectomie quasi-totale est réalisée.

Mise en condition préopératoire

Les semaines qui précèdent la chirurgie seront affectées à évaluer les comorbidités liées au CHI et à son traitement (échographie abdominale, IRM cérébrale), le stade évolutif de la maladie (rémission spontanée ou CHI toujours actif), ainsi qu'améliorer la lisibilité des biopsies per-opératoires (arrêt des traitements hyperglycémiantes en préopératoire).

- Arrêt des médicaments hyperglycémisants (diazoxide au moins 5 jours avant la chirurgie ; analogues de la somatostatine, la veille...) : cet arrêt a un double objectif. A la fois pour vérifier qu'il y a toujours des hypoglycémies et donc que le CHI ne s'est pas résolu spontanément, mais également afin d'améliorer la lecture des lames histologiques des biopsies per-opératoire (la taille des noyaux des cellules β anormales pourraient diminuer, rendant plus compliqué leur détection). L'arrêt des traitements impliquera le plus souvent d'augmenter les apports glucidiques afin d'éviter des hypoglycémies, ce qui peut nécessiter la mise en place d'une nutrition entérale continue, voire d'une perfusion glucidique sur un cathéter central.

- NFS et bilan martial, afin de proposer avant la chirurgie un traitement par fer et diminuer ainsi le risque d'avoir recours à une transfusion suite à la déplétion sanguine induite par la chirurgie.

- Échographie abdominale à la recherche de lithiases vésiculaires, car celles-ci, favorisées par les analogues de la somatostatine, justifieraient la réalisation d'une cholécystectomie au cours de la chirurgie pancréatique. Certaines équipes proposent de traiter les patients systématiquement par acide ursodésoxycholique, au cours des semaines précédant la chirurgie, même en l'absence de lithiases, pour éviter leur apparition.

- IRM cérébrale avant l'anesthésie générale pour repérer les séquelles radiologiques éventuelles d'hypoglycémies, en cas de complications peropératoires (très rares).

Le premier temps opératoire doit être une confirmation histologique du diagnostic de forme (focale/diffuse/atypique) par le biais d'analyses extemporanées de biopsies prélevées au niveau de la tête, du corps et de la queue du pancréas. Si macroscopiquement, la forme focale semble visible d'emblée, une biopsie supplémentaire à ce niveau sera réalisée.

Le second temps opératoire consiste en l'exérèse du tissu pancréatique anormal.

- En cas de forme focale : exérèse de la lésion par pancréatectomie partielle, avec analyse histologique extemporanée des berges opératoires. Cet examen doit conduire à des recoupes pancréatiques supplémentaires si du tissu pancréatique anormal y est encore observé. Si l'extension du foyer laisse présager une pancréatectomie majeure, il devra être discuté de ne pas compléter l'exérèse du foyer, afin que l'extension de la résection n'entraîne pas, en soi, un diabète post-opératoire.

Si la localisation du foyer est proximale et nécessite une section du canal pancréatique (ex. forme focale située dans l'isthme pancréatique), il pourra être réalisé une anastomose pancréatico-jéjunale sur anse en Y, afin de préserver le segment pancréatique distal. L'exérèse complète de la lésion, obtenue dans la majorité des cas, permet la guérison définitive de l'hyperinsulinisme.

- En cas de forme diffuse : la pancréatectomie quasi-totale (exérèse de 95 à 98%) de la glande pancréatique ne doit être discutée que pour les formes les plus sévères, puisque conduisant à un diabète insulino-dépendant. Ce type de chirurgie doit donc être évité autant que possible. Les parents doivent être informés qu'au décours de la chirurgie quasi-totale, les hypoglycémies peuvent persister pendant quelques jours, quelques mois voire quelques années avant l'apparition du diabète.

- En cas de forme atypique : le type de chirurgie dépendra de la localisation et de l'extension de la pancréatectomie, en pesant le risque de diabète. Une exérèse, même partielle de la lésion, peut permettre de diminuer la sévérité du phénotype hypoglycémique.

Le temps post-opératoire immédiat doit comporter à la fois l'évaluation de l'efficacité de la chirurgie sur les glycémies, la confirmation histologique des marges saines sur tissus

fixés pour les formes focales, ainsi que la recherche de complications. L'octréotide est maintenu en postopératoire à la dose de 1µg/kg/h pour prévenir les fuites pancréatiques exocrines.

En dehors des complications communes à toutes les chirurgies abdominales, comme une occlusion sur brides, une pancréatectomie peut se compliquer d'une thrombose de la veine splénique et/ou une section peropératoire ou thrombose post-opératoire de l'artère splénique, auquel cas une atrophie splénique se constituerait induisant un asplénisme. Il est donc important de contrôler l'existence d'un flux doppler dans les vaisseaux spléniques par un écho-doppler à J5 et à 1 mois post opératoire. La thrombose de la veine splénique doit conduire à un traitement anticoagulant à dose thérapeutique afin d'éviter son extension à la veine mésentérique supérieure et au tronc porte. Elle est rarement responsable d'une atrophie splénique à long terme. La section de l'artère splénique, selon son niveau, peut induire ou pas une atrophie splénique (revascularisation possible par les vaisseaux courts gastro spléniques). L'une ou l'autre de ces complications, si elles surviennent, doivent conduire à la prescription d'une antibioprophylaxie anti-pneumocoque par Oracilline (100 000 UI/kg/j si poids < 10 kg, 50 000 UI/kg/j ou 2 millions d'UI/j si poids>10kg) et une vaccination contre les bactéries encapsulées 3 semaines après l'intervention (cette vaccination peut également être proposée systématiquement avant la chirurgie), le temps de suivre l'évolution splénique en échographie (contrôle à 3 mois et 6 mois post opératoire).

L'autre complication spécifique à la pancréatectomie est l'insuffisance pancréatique exocrine. Cette dernière est fréquente en cas de pancréatectomie quasi-totale, mais se rencontre également en cas de chirurgie de forme focale de la tête du pancréas. L'existence d'une stéatorrhée et d'une mauvaise prise de poids oriente le diagnostic.

Sur le plan glycémique, la surveillance rapprochée débutera pendant l'opération :

- en cas de forme focale, l'exérèse de l'hyperplasie conduit instantanément à une hyperglycémie franche (>10mM) sous l'effet de la perfusion de glucosée qui était jusque-là nécessaire pour maintenir la normoglycémie, et ce d'autant que le reste du pancréas était maintenu au repos du fait de l'hypersécrétion d'insuline par la forme focale. Le chirurgien doit prévenir l'anesthésiste de l'exérèse et ce dernier réalise alors des contrôles glycémiques plus rapprochés. Un ajustement des débits de perfusion est alors nécessaire et une glycosurie est également observée. Celle-ci est un bon indicateur de lésion totalement enlevée. Il faut attendre quelques jours pour affirmer la guérison, le temps que le patient soit sevré de l'octréotide prescrits en post opératoire pour limiter les fuites pancréatiques exocrines, et qu'il soit réalimenté normalement, avec une durée de jeûne nocturne conforme à son âge. Environ 90% des patients avec forme focale sont ainsi guéris après la chirurgie. Certains patients conservent cependant des hypoglycémies qui ne seront pas toujours décelées immédiatement du fait des perfusions glucidiques péri-opératoires et du maintien de l'octréotide en continu pour prévenir les fuites pancréatiques de la tranche de section. La persistance d'hypoglycémies peut résulter de l'absence de forme focale trouvée lors de la chirurgie, ou bien d'une exérèse incomplète de la forme focale, ou enfin, exceptionnellement, de la présence de plusieurs formes focales dans le pancréas. Dans les deux derniers cas, une seconde chirurgie peut être réalisée, éventuellement après la réalisation d'une seconde TEP FDOPA. Enfin, malgré des résections pancréatiques d'environ 1/3 du pancréas en moyenne, aucun cas de diabète n'a été observé en post-opératoire d'une pancréatectomie partielle pour forme focale.

- En cas de pancréatectomie quasi-totale pour forme diffuse, le devenir est plus incertain : dans 60% des cas, le patient est toujours hypoglycémique, souvent aussi sévèrement qu'avant la chirurgie. Dans 20% des cas, les glycémies sont normalisées. Enfin dans 20%

des cas se développe en post opératoire immédiat un diabète insulino-dépendant. Ce diabète, s'il ne se déclare pas tout de suite, apparaîtra chez la totalité des patients avant l'âge adulte, avec plus de 90% d'entre eux traités par insuline avant l'âge de 15 ans.

- en cas de forme atypique, l'amélioration du contrôle glycémique est la règle, en fonction de la proportion de lésion réséquée.

4.3. Suivi ultérieur (pendant la durée de l'hyperinsulinisme)

4.3.1. Professionnels impliqués

- Pédiatre, médecin métabolicien adulte ou pédiatrique, endocrinologue, diabétologue, neurologue
- Médecin traitant.
- Psychologue.
- Infirmier(ère).
- Diététicien(ne).
- Assistant(e) social(e).
- Personnel paramédical d'évaluation du handicap et de rééducation (oralité, psychomotricité, ergothérapie, neuropsychologue...).
- Personnel médical et paramédical des centres de PMI.
- Médecin scolaire.
- Médecin du travail.

4.3.2. Histoire naturelle avec traitement conservateur (devenir, évolution)

En l'absence de chirurgie, la plupart des patients atteints d'hyperinsulinisme de forme focale ou diffuse présenteront une amélioration spontanée mais lente de leur maladie sur plusieurs mois voire décennies, permettant une diminution progressive de la prise en charge médicamenteuse et diététique. Chez la majorité des patients, il est possible d'arrêter tous les traitements pendant l'enfance, du fait d'une rémission totale de l'hyperinsulinisme. Il a été suggéré qu'une apoptose progressive des cellules β hyperfonctionnelles expliquerait cette observation.

Ainsi, la moitié des patients ayant un hyperinsulinisme sensible au diazoxide et de découverte néonatale, ont une amélioration de leur équilibre glycémique qui permet un arrêt de ce médicament avant l'âge de 2 ans sans récurrence d'hypoglycémie. Cependant, d'autres patients, en particulier ceux dont le diagnostic a été fait après quelques mois de vie, conservent ce traitement médicamenteux pendant de nombreuses années, voire à vie.

Les patients résistants au diazoxide nécessitent un traitement prolongé. Ainsi, à l'âge de 10 ans, les $\frac{3}{4}$ sont encore traités par analogues de la somatostatine, mais plus aucun dans notre expérience ne devrait requérir une nutrition entérale.

4.3.3. Histoire naturelle avec traitement chirurgical (devenir, évolution)

La quasi-totalité des patients atteints d'une forme focale est guérie immédiatement après la chirurgie d'exérèse du foyer d'hyperplasie pancréatique. L'extension de la pancréatectomie étant limitée, moins d'1/3 du pancréas, aucun diabète n'a été observé chez les patients.

Les patients atteints d'une forme diffuse qui auront eu une pancréatectomie sub-totale ont un résultat imprévisible à court terme (persistance des hypoglycémies, normo-glycémie ou diabète). Cependant, ils évoluent tous progressivement vers un diabète insulino-requérant, apparaissant le plus souvent avant l'âge de 15 ans.

4.3.4. Conséquences neuro-cognitives.

Une atteinte neurologique est observée chez 25 à 30% des patients et est qualifiée de sévère chez 5 à 10% d'entre eux. Les principaux facteurs de risque sont l'apparition néonatale des hypoglycémies, des antécédents d'hypoglycémies profondes et prolongées sous forme de coma et / ou d'état de mal épileptique en période néonatale, d'autant plus que le nouveau-né était alors en contexte de fort besoin énergétique (sepsis, asphyxie périnatale), ainsi que le diagnostic retardé d'hypoglycémie et une prise en charge médicale insuffisante ne permettant pas de sortir de l'hypoglycémie réfractaire initiale rapidement. Chez les enfants plus âgés, les hypoglycémies sont généralement moins sévères et les lésions cérébrales moins fréquentes.

Les enfants porteurs d'un hyperinsulinisme syndromique combinent le risque d'anomalies du développement associées à leur syndrome et le risque de lésions cérébrales en lien avec les hypoglycémies.

Une surveillance de l'évolution neurologique et du développement psychomoteur doit donc être réalisé chez tout enfant ayant présenté un hyperinsulinisme, d'autant plus si ce dernier s'est révélé par des hypoglycémies symptomatiques en période néonatale et si le patient est porteur d'un syndrome associé à une atteinte neurologique.

4.3.5. Objectifs de la prise en charge

- Obtenir un équilibre glycémique satisfaisant (absence d'hypoglycémie avec le minimum d'hyperglycémie) en adaptant le traitement à l'évolution de la maladie.
- Vérifier l'observance, prévenir les hypoglycémies.
- Prévenir et dépister les complications du traitement et les traiter.
- Informer et former les parents et l'entourage et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Inclure le patient et sa famille dans le processus de décision, afin de favoriser le lien de confiance et l'adhérence à la stratégie thérapeutique.
- Discuter, selon les cas, de participer à un essai thérapeutique.
- Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.
- Prévenir et si besoin prendre en charge les troubles de l'oralité.
- Prévenir et si besoin prendre en charge le surpoids.
- Prévenir et dépister le diabète et ses complications.
- Dépister régulièrement et prendre en charge rapidement les conséquences neurologiques des hypoglycémies.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Proposer un suivi psychologique.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes.

- Orienter la famille et le patient vers des groupes d'entre-aide et/ou des associations de patients.
- Lien avec le médecin traitant de ville.
- Lien avec le médecin scolaire.
- Lien avec le médecin du travail.
- Rédaction d'un certificat de prise en charge en cas d'urgence.

4.3.6. Rythme de suivi

Pour les patients ayant un CHI résistant au diazoxide, le suivi doit être fait en coopération avec un centre de référence/compétence.

Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient : les consultations sont rapprochées en période néonatale et chez le nourrisson, mais aussi en cas de complications, d'équilibre glycémique insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement.

Le suivi doit être régulier, mensuel au moment de l'instauration du traitement, puis adapté à la sévérité de la maladie et à son évolution :

- En cas de traitement par diazoxide seul : tous les 3 mois chez le nourrisson, tous les 6-12 mois chez l'adulte, en hospitalisation ou en consultation selon l'équilibre glycémique.
- En cas d'hyperinsulinisme résistant au diazoxide : tous les 3 - 6 mois au minimum. Le plus souvent, la consultation spécialisée sera réalisée au cours d'une hospitalisation de bilan programmé.

Ces hospitalisations et consultations permettent d'adapter le traitement selon les glycémies observées, de dépister des complications et poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et de ses parents.

4.3.7. Examens de surveillance

Au cours des consultations sont demandés les éléments suivants :

- Poids, taille, IMC, pression artérielle.
- Stade pubertaire.
- Recherche à l'interrogatoire des signes d'hypoglycémies.
- Commentaire du carnet de surveillance des glycémies capillaires réalisées par le patient et son entourage à domicile.
- Recherche d'hypoglycémie et éventuellement d'hyperglycémies, leur fréquence, le moment de leur apparition, leur périodicité.
- Vérifier l'observance des traitements et en rechercher les possibles effets indésirables.
- Recherche des signes de carence ou d'excès nutritionnels, en particulier chez les enfants qui nécessitent une nutrition entérale et/ou ayant des troubles de l'oralité.
- Rechercher des signes de détresse psychologique des parents ou du patient.
- Le cas échéant recherche de complications d'une surcharge pondérale.
- Le cas échéant recherche de complications du diabète.
- Dépister des séquelles neurologiques et des difficultés dans les apprentissages scolaires.
- S'il y a eu une l'intervention chirurgicale, consultation chirurgicale systématique 1 à 3 mois après l'intervention, avec écho doppler des vaisseaux spléniques.

Seront programmés pour les patients avec CHI sévères et si nécessaire chez les autres :

- Consultation avec un(e) diététicien(ne) (refus alimentaire, surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie)
- Consultation avec un paramédical spécialiste des troubles de l'oralité (psychomotricienne ou orthophoniste ...), et avec une stomathérapeute en cas de gastrostomie
- Consultation avec un(e) psychologue : soutien psychologique
- Dépistage des troubles neurocognitifs (psychologue, neuropsychologue, psychomotricienne, ergothérapeute ...)
- Consultation spécialisée (neurologie...) et une prise en charge adaptée en cas de troubles neurocognitifs
- Consultation avec l'assistant(e) social(e)

Examens paracliniques :

A chaque consultation : analyse des résultats de glycémies capillaires et/ou veineuses, réalisation d'un cycle de glycémie ou holter glycémique.

La prise en charge médicale étant habituellement efficace, il n'est pas nécessaire d'obtenir des contrôles de glycémies capillaires pluriquotidiennes à l'instar des diabétiques de type I. Cependant des périodes de surveillance des glycémies capillaires devront être réalisées systématiquement à intervalle régulier -intervalle à définir personnellement en fonction de la sévérité de chaque patient, afin de guider les adaptations du traitement de fond (contrôle sur une journée 3 fois par semaine à 1 fois par mois par exemple). Selon les équipes et les patients, des périodes de surveillance continue par capteur du glucose interstitiel, permettent également des évaluations régulières. Par ailleurs, des glycémies capillaires hors période de surveillance systématique devront être réalisées en urgence en cas de symptômes compatibles avec une hypoglycémie, mais également dans les situations inhabituelles à risque d'hypoglycémie (jeûne prolongé, vomissements, infections concomitantes, activité sportive intense etc.).

De façon annuelle ou plus si nécessaire :

- HbA1c
- Surveillance du traitement par diazoxide : NFS, ionogramme sanguin.
- Surveillance du traitement par analogue de la somatostatine : bilan hépatique, bilan thyroïdien, IGF1, échographie abdominale (lithiase vésiculaire ?), ECG
- En cas de traitement par sirolimus (/3 mois) : NFS, CRP, Cholestérol HDL, LDL, triglycéride, taux résiduel de sirolimus (juste avant la prise quotidienne, une semaine après chaque changement de dose puis une fois par mois ; objectifs entre 5 et 15 ng/mL)
- En cas d'antécédent de pancréatectomie subtotale ou partielle étendue : recherche d'insuffisance pancréatique exocrine : stéatorrhée, TP, vitamine A, vitamine E, 25OH vitamine D, albuminémie.
- En cas de diabète : surveillance du diabète.

IRM cérébrale : systématiquement à la découverte de la maladie / avant une chirurgie pancréatique, puis selon l'évolution en particulier si persistance d'hypoglycémies fréquentes (dépistage et suivi des lésions cérébrales).

EEG : en cas de symptômes compatibles avec des crises convulsives indépendantes des hypoglycémies.

Échographie cardiaque : elle doit être réalisée avant de débuter un traitement par diazoxide, et une semaine à un mois après son introduction. Par la suite, des échographies cardiaques devront être réalisées en urgence devant tout épisode cardiaque ou respiratoire afin de dépister une intolérance au diazoxide (risque d'hypertension artérielle pulmonaire).

4.3.8. Adaptation des doses de traitement

Pour le suivi, il existe trois situations cliniques :

- les patients ayant un HI répondant au diazoxide
- les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme focale ou atypique
- les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme diffuse

Les patients ayant un HI répondant au diazoxide

Si le traitement est bien toléré, il sera poursuivi et adapté en fonction de la réponse glycémique, sans dépasser – sauf cas particulier, 15 mg/Kg/j chez les nourrissons, 150mg/j chez l'enfant et 300 mg/j chez l'adulte. Il n'est pas utile de réadapter les doses au poids si les résultats de la surveillance glycémique sont normaux, puisque le plus souvent la maladie s'améliore avec le temps.

Un sevrage en diazoxide sera ainsi envisagé :

- entre l'âge de 3 et 6 mois chez les patients ayant un HI suspect d'être lié à un contexte périnatal (arguments à l'anamnèse périnatale, réponse au diazoxide). En cas de récurrence d'hypoglycémie à l'arrêt du diazoxide, le diagnostic de HI lié à contexte périnatal est remis en question : un patient avec HI de cause génétique peut aussi être né dans un contexte périnatal favorisant les hypoglycémies.
- à partir de l'âge de 12 mois dans les autres cas en l'absence d'hypoglycémie sous traitement sur l'année passée (sauf pour le syndrome HIHA où la nécessité d'un traitement est habituellement à vie).

La demi-vie du diazoxide étant longue, après arrêt de ce médicament, les glycémies seront surveillées systématiquement nuit et jour pendant au moins 5 jours, chez un enfant en situation clinique stable (absence d'affection aiguë concomitante). Habituellement cet arrêt est réalisé en hospitalisation afin de pouvoir traiter promptement toute récurrence d'hypoglycémie.

En l'absence de récurrence d'hypoglycémie, une surveillance glycémique attentive sera poursuivie pendant au moins 3 mois, au terme desquels l'enfant pourra être considéré en rémission.

En cas de récurrence, le traitement par diazoxide devra alors être repris à la dose précédemment efficace, et un prochain test d'arrêt pourra être envisagé après au moins une année sans hypoglycémie. Ces tests d'arrêt seront réalisés en hospitalisation habituellement. Dans certains cas, un arrêt du diazoxide à domicile pourrait être envisagé en fonction de l'expérience des essais d'arrêt précédents.

Les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme focale ou atypique.

Le plus souvent, le patient sera guéri après chirurgie, et le traitement aura été arrêté en hospitalisation en préopératoire immédiat. Si l'HI persiste après chirurgie, la situation rejoint celle des patients résistants au diazoxide sous traitement médical conservateur.

Les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme diffuse.

Ces patients posent la question à la fois de l'adaptation de leur traitement médicamenteux, mais également d'un support nutritionnel.

Un **analogue de la somatostatine à libération prolongée** peut être envisagé en relais de l'octréotide en sous-cutanée, si une réponse, même partielle, à ce médicament a pu être obtenue. Deux molécules sont utilisées en pratique courante :

- Octréotide LP IM (existe en 10, 20 ou 30mg)
- Lanréotide IM ou SC profond (existe en 30, 60, 90 ou 120mg)

Ces deux médicaments ont l'intérêt de pouvoir être administrés toutes les 4 semaines initialement avec, selon l'évolution, la possibilité d'espacer les injections à toutes les 5 puis 6 voire 7 semaines.

Ils diffèrent par leur pharmacocinétique. Le pic plasmatique de lanréotide est obtenu dans les 2 heures suivant l'injection, la concentration sanguine diminue ensuite progressivement sur plusieurs semaines, pouvant exposer le patient à des hypoglycémies de fin de doses. L'octréotide LP, après la première injection, voit sa concentration plasmatique augmenter très lentement sur plusieurs semaines, de sorte qu'un plateau n'est obtenu qu'après 2 mois de traitement.

Cette différence entre les deux molécules oblige, chez les patients les plus sévères, à poursuivre le traitement par octréotide sous-cutanée en début de traitement par forme LP : pendant 1 mois (lanréotide) ou 2 mois (octréotide LP).

Ces injections sont perçues comme étant douloureuses par la plupart des patients. Une prémédication doit donc être proposée systématiquement avant chaque injection (crème de lidocaïne, MEOPA, injection sous cutanée de xylocaïne juste avant au site d'injection etc.). De plus des effets indésirables listés dans le chapitre 4.2.1.4, des réactions au site d'injection peuvent survenir : nodule sous cutané, plaque inflammatoire.

L'intensité de l'HI s'améliorant lentement avec le temps, il est possible de décroître le traitement au cours du temps, en l'absence d'hypoglycémie. Cette décroissance peut se réaliser : soit en ne réadaptant pas systématiquement au poids la dose au cours de la croissance de l'enfant, soit en diminuant activement la dose, et dans tous les cas, sous une surveillance glycémique à domicile.

En ce qui concerne les analogues LP de la somatostatine, il est ainsi possible de diminuer la dose en espaçant les injections de + 1 semaine tous les 6 mois, tant que les résultats de la surveillance glycémique à domicile restent satisfaisants. Lorsque les injections sont espacées de 7 ou 8 semaines, la concentration sanguine résiduelle du médicament devient très faible, et il peut être discuté de ne pas le réinjecter au patient. La surveillance des glycémies capillaires se poursuivra dans les 6 mois suivant la dernière injection au vu de la $\frac{1}{2}$ vie prolongée de ces médicaments.

En ce qui concerne le diazoxide : ce traitement est quelques fois conservé dans le traitement au long cours, en association avec une analogue de la somatostatine. Les modalités d'adaptation de dose et d'arrêt sont superposables au cas du patient sensible au diazoxide.

En ce qui concerne la **nutrition entérale**, habituellement mise en place chez les nourrissons ayant les formes les plus sévères, elle peut être arrêtée habituellement avant l'âge de 5 ans. Cet arrêt est progressif, permettant des arrêts de nutrition de plus en plus long. Des conseils diététiques et une surveillance du poids sont indispensables pour éviter des excès ou des carences nutritionnelles. Une prise en charge rééducative de l'oralité, débutée dès le début de prise en charge, et la mise en place d'une gastrostomie, permettront à ces enfants de

recupérer une alimentation orale autonome plus rapidement, au cours du sevrage de la nutrition entérale. En dehors de cette situation extrême de support nutritionnel, ou pour lui faire suite, des collations et/ou des prises d'amidon de maïs (maximum 1 à 2g/Kg par prise, sans dépasser 60g/4h en journée et 120g la nuit), peuvent être proposées en fonction des glycémies. Une surveillance et des conseils diététiques seront nécessaires afin d'éviter une prise de poids excessive.

L'arrêt de toute thérapeutique au quotidien ne signifie pas la guérison du patient. Si au quotidien, le patient ne présente pas d'hypoglycémie, il pourrait cependant en présenter encore de sévérité modérée au cours d'évènements concomitants particuliers (vomissements, activité physique éreintante, infection ...). En fonction de la fréquence et de la sévérité de ces épisodes, il pourra être discuté d'une reprise ou non d'un traitement médicamenteux ou diététique.

4.3.9. Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies)

Le patient et son entourage sont régulièrement informés du risque accru d'intolérance glucidique voire de diabète, après la rémission des hypoglycémies par hyperinsulinisme du fait de l'anomalie génétique impliquant la cellule β , et/ou d'une éventuelle pancréatectomie quasi-totale.

Les nourrissons ayant une forme sévère peuvent présenter un surpoids au cours des premiers mois de vie, du fait d'une alimentation fortement enrichie en glucides. Ce surpoids régresse habituellement avec l'amélioration du CHI et, habituellement, les grands enfants ont un IMC dans les valeurs normales.

4.3.10. Prise en charge de l'hirsutisme

L'hirsutisme est un effet secondaire très fréquent du traitement par diazoxide. Son importance est en partie corrélée à la dose. Il ne s'agit pas d'un hirsutisme hormonal. En cas d'hyperpilosité invalidante, des traitements à visée esthétique doivent être discutés (décoloration, électrolyse, laser) en consultation dermatologique.

Alternativement, un patient qui ne serait traité que par diazoxide seul, et dont l'hirsutisme serait socialement invalidant, pourrait bénéficier d'un arrêt de ce médicament s'il répond aux analogues de la somatostatine.

4.3.11. Surveillance par le médecin traitant

Le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) :

- surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'IMC), la tension artérielle.
- surveille l'adhésion au traitement et participe à la surveillance des glycémies capillaires.
- traite les infections intercurrentes courantes (gastro-entérite, infections ORL...), promptement si l'enfant est traité par sirolimus.
- dépiste les signes de troubles digestifs importants ou d'hypoglycémies en cas de maladies intercurrentes et, le cas échéant, adresse le patient vers les urgences de l'hôpital le plus proche après avoir pris en charge l'hypoglycémie selon les

recommandations du certificat d'urgence du patient (annexe 6.3). Le patient est à haut risque d'hypoglycémie en cas de gastro-entérites virales.

- Dépiste la détresse psychologique des parents et du patient.

4.3.12. Education et information des patients et de l'entourage

Les parents doivent être informés par un médecin spécialiste (métabolicien ou endocrinologue, généticien) sur la maladie, son mode de transmission génétique et les risques pour la fratrie et les futures grossesses,

Le patient et son entourage doivent être informés sur la physiopathologie du CHI et son traitement : les modalités de ce traitement, ses effets indésirables potentiels, les effets sur la qualité de vie, le dépistage des complications éventuelles à court et long terme, la prévention de la surcharge pondérale et des troubles de l'oralité, la conduite à tenir en cas de situation à risque d'hypoglycémie et explication du certificat d'urgence.

Le patient et son entourage sont formés en séance d'éducation thérapeutique à reconnaître les signes d'hypoglycémie, à réaliser une surveillance des glycémies capillaires, à utiliser éventuellement des holters glycémiques (dispositif de lecture continue des glycémies utilisées dans certains centres) et à traiter les hypoglycémies.

Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures.

Ces informations doivent également être données à l'enfant dès qu'il est en âge de les comprendre et doivent être réexpliquées régulièrement tout au long du suivi.

Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ou un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire [annexe 5.4 et 5.5].

Une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH peut être demandée, si la lourdeur des soins ou les séquelles neurologiques nécessitent des rééducations non prises en charge par la sécurité sociale (psychomotricité...) ou des conséquences sociales ou financières pour la famille (aidants familiaux, interruption du parcours professionnel d'un parent, lecteur glycémique continu...).

4.3.13. Rôle des associations de patients et des sites institutionnels

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients (l'association française www.hyperinsulinisme.com et internationale <http://congenitalhi.org>) par les centres de référence ou de compétence. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, ainsi que l'information des familles.

Les sites institutionnels www.tousalecole.fr et www.orpha.net délivrent également des informations utiles à destination, respectivement, des personnels scolaires et des personnels médicaux, ainsi qu'aux familles.

Le registre de patients avec hyperinsulinisme congénital (HI Global Registry - <https://www.higlobalregistry.org/>) permet de faire avancer la recherche sur l'hyperinsulinisme congénital grâce à la récolte d'information relative à l'expérience vécue par les patients et leur famille. Ce registre est soutenu par l'association de patients américaine CongenitalHI et la NORD (National Organization for Rare Disorders ; collectif américain d'associations de patients, à but non lucratif, visant à soutenir les familles et la recherche dans le cadre des maladies rares).

4.4. Suivi (phase après rémission de l'hyperinsulinisme)

4.4.1. Patients non opérés

Les hypoglycémies disparaissent dans la grande majorité des cas après quelques années (durée extrêmement variable selon les patients). Un suivi glycémique après la rémission de l'hyperinsulinisme est conseillé à vie (hors forme focale et HI transitoire sur anoxie périnatale), car il a été observé des évolutions vers un diabète non insulino-dépendant pour certaines causes génétiques d'hyperinsulinisme. Des études sur le long terme sont nécessaires afin d'apprécier la fréquence de cette évolution.

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillée comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4.

Étant donné que certains gènes sont responsables à la fois d'hyperinsulinisme de forme diffuse et de diabète monogénique, les experts recommandent un dépistage régulier du diabète tout au long de la vie, chez tous les patients guéris d'un hyperinsulinisme (hors forme focale et HI transitoire sur anoxie périnatale).

Nous recommandons un suivi par glycémie capillaire le matin à jeun annuellement, pour dépister un diabète, dès la rémission des hypoglycémies.

Sur le plan neurologique :

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillées comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4 afin d'être accompagnées par une équipe multidisciplinaire.

4.4.2. Patients ayant eu une pancréatectomie

La surveillance post-opératoire à court et long terme consiste en une surveillance :

- glycémique
- digestive
- neurologique

Sur le plan glycémique :

- En cas de pancréatectomie partielle dans le cadre d'un hyperinsulinisme de forme focale : Il n'a pas été observé de diabète dans les suites d'une pancréatectomie partielle pour forme focale, lorsque la résection pancréatique était inférieure à 70%. Dans ces conditions, il n'y a pas de surveillance glycémique à envisager.

- En cas de pancréatectomie subtotalaire pour forme diffuse d'hyperinsulinisme : En post opératoire immédiat, 20% des patients débutent d'emblée un diabète nécessitant un traitement par insuline, et les 80% restant développeront un diabète avant l'âge adulte. C'est pourquoi il est recommandé de continuer le suivi de tous les patients opérés de pancréatectomie quasi-totale, même après la disparition des hypoglycémies, afin de dépister l'apparition du diabète insulino-dépendant sur un rythme au moins annuel par une

glycémie à jeun. Les critères diagnostiques de diabète sont les mêmes que pour les personnes n'ayant pas eu d'hyperinsulinisme.

Sur le plan digestif :

La résection quasi-totale de la glande pancréatique s'accompagne souvent d'une insuffisance pancréatique exocrine, qui est également parfois observée après une chirurgie de forme focale, en particulier si cette dernière était au niveau de la tête et a nécessité une section du canal pancréatique. L'insuffisance pancréatique exocrine peut être paucisymptomatique ou provoquer : douleurs abdominales, diarrhée, stéatorrhée, malabsorption intestinale, carence en vitamine A, D, E et K, retard de croissance pondérale ou staturale. L'insuffisance pancréatique exocrine doit donc être dépistée au cours des semaines suivant la chirurgie et dans le cadre du suivi à long terme.

Rarement également, une pancréatectomie a pu léser les vaisseaux spléniques, entraînant une atrophie splénique rapidement au décours de la chirurgie. Cette complication sera systématiquement dépistée en post opératoire immédiat par échographie-doppler des vaisseaux spléniques, pour qu'une prise en charge de l'asplénisme soit initiée le cas échéant (voir ci-dessus).

Sur le plan neurologique :

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillées comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4 afin d'être accompagnées par une équipe multidisciplinaire.

4.4.3. Transition enfants adultes

La période de transition entre l'adolescence et l'âge adulte devra être préparée afin d'organiser le transfert des soins à un service d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire (endocrinologie et métabolisme, diabétologie, neurologie, autres spécialistes médicaux et paramédicaux pour les rééducations).

4.4.4. Conseil génétique

Les couples ayant eu un enfant atteint d'un CHI peuvent bénéficier d'un conseil génétique pour les grossesses ultérieures, avec un spécialiste de l'hyperinsulinisme.

Le risque de récurrence de CHI à chaque nouvelle grossesse du couple dépend de la forme du CHI, de son mode de transmission, et ne pourra être évalué qu'en cas de mutation identifiée.

En cas de forme :

- Focale, le risque de récurrence est d'environ 1/1200
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique récessif, le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique dominant le risque de récurrence est de $\frac{1}{2}$
- Diffuse avec une mutation dominante de novo le risque de récurrence est imprévisible, en raison du risque de mosaïque germinale.
- Atypique (la mutation est apparue de novo, et n'est présente que dans une portion du pancréas du patient), le risque de récurrence est négligeable.

Un diagnostic prénatal peut se discuter en fonction de la sévérité du cas index, et à condition que la cause génétique ait été identifiée de manière certaine.

Dans tous les cas, chaque nouvel enfant du couple devra bénéficier d'une surveillance des glycémies capillaires durant les 3 à 5 premiers jours de vie, afin de dépister d'éventuelles hypoglycémies et permettre ainsi une prise en charge rapide et adaptée selon un protocole rédigé par le centre spécialisé et en contact avec lui.

4.4.5. Grossesse et hyperinsulinisme

Les femmes qui ont ou ont eu un CHI doivent avoir un suivi spécialisé lors de leurs grossesses du fait d'un risque d'hypo ou d'hyperglycémies, même si elles étaient considérées comme étant en rémission avant la grossesse.

Pour les femmes ayant un hyperinsulinisme et présentant, enceintes, des hypoglycémies, le traitement nutritionnel devra être favorisé afin d'éviter toute hypoglycémie.

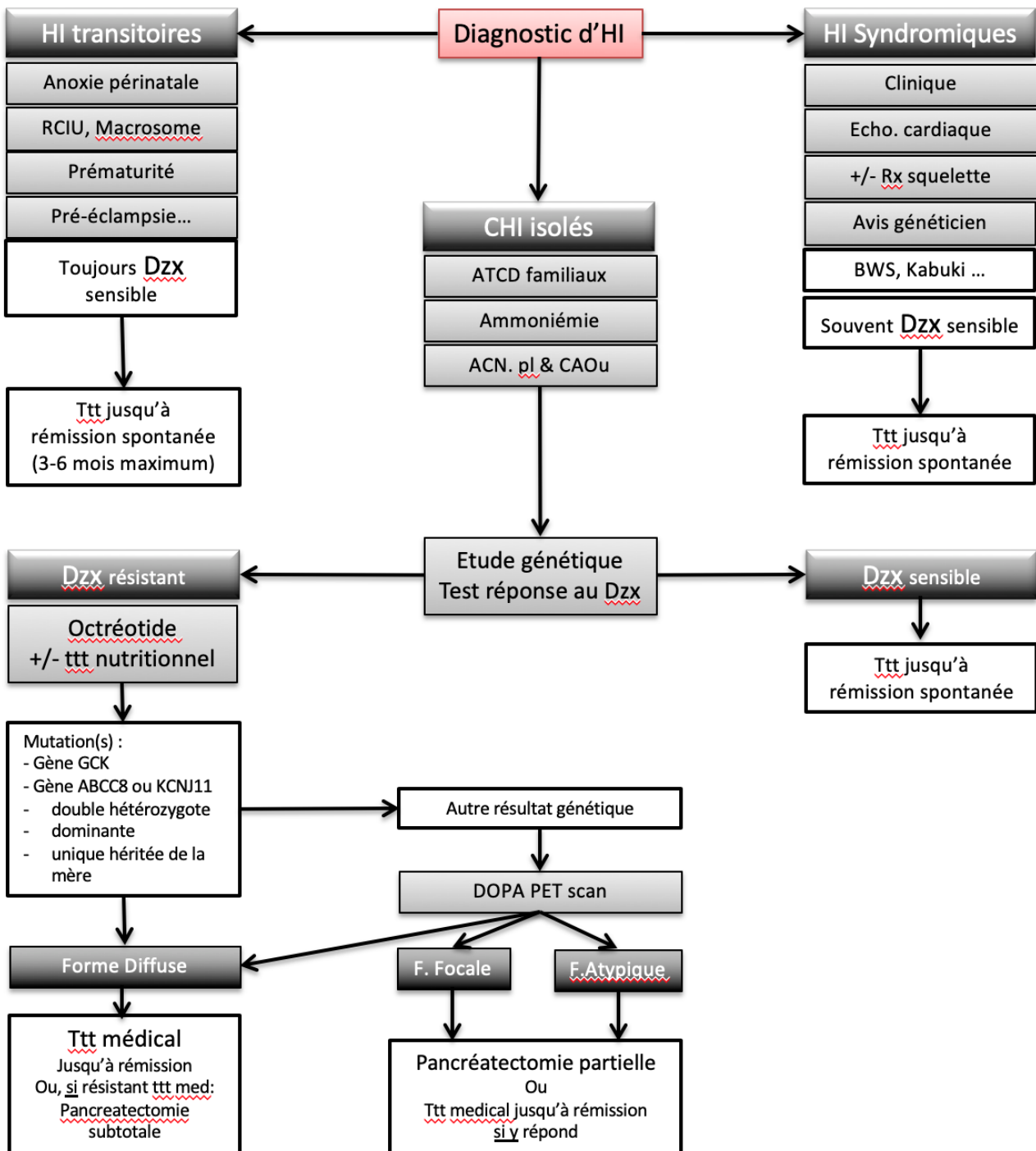
Le diazoxide est contre indiqué pendant la grossesse du fait d'un effet hypotenseur chez la mère et d'un effet tératogène chez le fœtus en début de grossesse.

La grande majorité des grossesses sous analogues de la somatostatine se sont déroulées favorablement, en particulier dans des populations de femmes acromégaliques. Cependant, de rares cas rapportent des retards de croissance intra-utérins, voire une entérocolite ulcéro-nécrosante chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu des analogues de la somatostatine au cours de la grossesse. L'utilisation des analogues de la somatostatine au cours de la grossesse ne peut être envisagée que sous une stricte surveillance fœtale. L'intensité de l'hyperinsulinisme pouvant varier au cours de la grossesse, et au décours, il convient de contrôler les glycémies très régulièrement afin d'adapter le traitement.

Pour les femmes ayant une hyperinsulinémie et présentant, enceintes, un diabète, le traitement de ce dernier sera similaire à celui des femmes ayant un diabète non génétique, et devra être suivi dans un centre spécialisé.

5. Annexes

5.1. Arbre décisionnel clinique



Légende : ACN.pl : profil des acylcarnitines plasmatiques ; ATCD : antécédents ; CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires ; Dzx : diazoxide ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; Rx squelette : radiographie standard du squelette ; Ttt : traitement médical.

5.2. Tableau récapitulatif des examens complémentaires

Bilan initial, à visée diagnostique	Examens de suivi
<p>Au moins 2 bilans en hypoglycémie < 3 mmol/L</p>	<p>Glycémie capillaire en urgence en cas de signe clinique d'hypoglycémie ou en cas de contexte favorisant les hypoglycémies (jeûne, infection).</p> <p>Surveillance glycémies capillaires/veineuses, ou capteur de glycémie continue. Fréquence adaptée à la sévérité clinique.</p> <p>HbA1c</p>
<p>Glycémie veineuse Insulinémie > 2 µUI/mL * Peptide-c > 0,5 ng/mL * Selon les cas, doser également : Acides gras libres < 1,5 mM 3OH-butyrates < 2 mM</p>	<p>En cas de traitement par diazoxide :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez le nourrisson : échographie cardiaque pré-thérapeutique, puis dans le mois suivant le début, et en urgence en cas de détresse respiratoire aiguë. - NFS, ionogramme sanguin
<p>Test au glucagon * : 1 mg (sauf nouveau-né 0,3mg/kg) Résultat compatible avec un HI : Suite à l'injection IM ou SC de glucagon en hypoglycémie augmente de plus de 30mg/dL (1,7mM) en < 40 minutes. Ne pas continuer le test et resucrer le patient si la glycémie continue à chuter ou si le patient devient symptomatique</p>	<p>En cas de traitement par analogue de la somatostatine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASAT, ALAT, GGT, bilirubine - T4, TSH - IGF1 - Échographie abdominale - ECG
<p>Ammoniémie‡ Profil des acylcarnitines plasmatiques‡ Chromatographie des acides organiques urinaires‡ Échographie cardiaque‡, § +/- radio de squelettes‡ (nourrisson, si suspicion de syndrome)</p> <p>Selon les cas : Analyses génétiques orientées‡ TEP F DOPA pancréatique‡</p>	<p>En cas de traitement par Sirolimus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance : NFS, CRP, Cholestérol HDL, LDL, Triglycéride, Taux résiduel de Sirolimus. - si fièvre : bilan infectieux et consultation médicale.

* Résultat permettant le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme

‡ Test permettant d'orienter le diagnostic parmi les différentes causes d'hyperinsulinisme congénital.

§ Examen pré-thérapeutique (diazoxide)

5.3. Protocole d'urgence du patient hyperinsulinémique (hors nouveau-né)

HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES – HYPERINSULINISME CONGENITAL

RISQUE D'HYPOGLYCEMIES PATIENTS PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

1- **BILAN EN URGENCE** : Glycémie capillaire – hypoglycémie si < 60mg/dL (3,3mM)

2- **SI COMA hypoglycémique** :

- Poser une VVP voie veineuse périphérique en urgence
- Resucrage rapide pour normaliser la glycémie
 - Glucagon 1 mg en SC ou IM ou IV (si disponible immédiatement)
 - G30% 0,5 mL/Kg de poids en IVD (ou 10mL/20Kg)
 - Contrôle de glycémie capillaire 5 minutes plus tard
 - Si toujours hypoglycémie : 2^e dose (renouveler 0,5 ml/kg) de G30% et contrôler dextro 5 minutes plus tard.
- Dès que la glycémie est revenue > 60mg/dL (3,3mM)
 - Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) électrolytes sur VVP, débit initial selon l'âge :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	5ml/kg/h (soit 8mg/kg g/min)	6ml/kg/h (10mg/kg /min)	5ml/kg/h (8mg/kg/ min)	3,5ml/kg/ h (6mg/kg/ min)	2,5ml/kg/ h (4mg/kg/ min)	<u>120ml/h</u>

Si

patient impossible à perfuser : Sonde nasogastrique : mêmes débits de polyionique G10.

- Dextro 1h après puis /3h. Adapter le débit par +/- 5mL/h. But : dextros entre 60 et 100 mg/dL.
- Si toujours hypo malgré des apports majorés de 50%: Glucagon SC/IV continue 1 à 2mg/24h

3- **SI patient CONSCIENT en hypoglycémie** :

- Resucrage rapide par voie orale
 - G30% 0,5 ml/kg ou 10ml/ 20kg ou 1 sucre en morceau A4 / 20 Kg de poids à réitérer 5 minutes plus tard si toujours hypo.
 - Dès dextro > 60mg/dL, proposer à manger un sucre lent (biscuit, morceau de pain...)
- Perfusion sur VVP selon les modalités ci-dessus :
 - Dès que la glycémie est revenue > 60mg/L, si contexte à risque de récurrence d'hypoglycémie (vomissements, anorexie...)
 - Ou si l'enfant est toujours hypoglycémique après 2 resucrages par voie orale.

4- **SURVEILLANCE :**

- Glycémie capillaire avant et après repas si alimentation orale ; /3h si perfusion intraveineuse.
- Glycémie capillaire en urgence en cas de malaise ou doute sur symptôme d'hypoglycémie

5- **EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS**

- **Diazoxide** : risque d'**HTAP** (avant 6 mois), péricardite aiguë : indications à arrêter le diazoxide. Surveiller les glycémies. Hyperpilosité, œdèmes.
- **Analogues de la somatostatine : Entérocolite (avant l'âge de 2 mois)**, stéatorrhée : indication à arrêter le traitement. Lithiases vésiculaires, inhibition de l'hormone de croissance Surveiller les glycémies.
- **Sirolimus** : pneumopathies non infectieuses : indication à arrêter le traitement. Baisse des défenses immunitaires, neutropénie, aphtes, interactions avec médicaments utilisant le cytochrome p450.

6- **PHYSIOPATHOLOGIE / traitement de fond :**

L'hyperinsulinisme congénital est une anomalie de l'insulinosécrétion par les cellules β de Langerhans, entraînant une sécrétion exagérée et imprévisible d'insuline, en particulier en hypoglycémie. Par conséquent l'enfant est à risque de présenter des hypoglycémies.

Le traitement habituel des patients, à confirmer avec les parents, peut comporter :

- Alimentation enrichie en glucides
 - o Repas à horaires fixes, dextrine maltose, amidon de maïs
 - o Nutrition entérale continue diurne et/ou nocturne
- Diazoxide PO
- Analogue de la somatostatine (octréotide, lanréotide, pasiréotide) par voie SC (injection ou en perfusion continue) ou IM
- Sirolimus PO

7- **CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE :**

Arrêt de traitement volontaire ou non, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption du traitement), effort physique important, stress, exposition au froid.

8- **CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES :**

- Pas de contre-indication médicamenteuse en rapport avec l'hyperinsulinisme, en dehors des médicaments antidiabétiques oraux.
- Diazoxide, analogues de la somatostatine : pas d'association médicamenteuse contre-indiquée.
- Sirolimus : contre-indication de l'association à un autre médicament métabolisé par le cytochrome p450.

9- **NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :**

5.4. Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme sans nutrition entérale**HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES**

Nom : Date de naissance :

Prénom : Poids :

MALADIE CHRONIQUE A RISQUE DE MALAISES HYPOGLYCEMIQUES

Sous traitement médicamenteux et diététique, l'enfant a des glycémies normales (> 60mg/dL).

Circonstance à risque d'hypoglycémie : arrêt inopiné du traitement, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption de son traitement).

Traitement quotidien :

- Diazoxide :
- Collations avec des sucres rapides ou lents :
- Maïzena:

Symptôme d'hypoglycémie	Conduite à tenir
Enfant conscient : Si fatigue inexplicable, vomissement, sensation de malaise, tremblements, changement de comportement ...	Faire glycémie capillaire : - si <60mg/dL :-10 ml de G30% à boire ou Morceau(x) de sucre A4 (1 carré pour 20Kg de poids) et contrôler la glycémie 5minutes plus tard. - si toujours <55mg/dL, donner à nouveau 10 ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre et contrôler la glycémie 5 minutes après. - si la glycémie est revenue >60mg/dL : proposer une collation (biscuits, pain, madeleine...) - Appeler les parents
Enfant inconscient :	- Appeler le SAMU - Faire glycémie capillaire : si <60mg/dL (ou à faire systématiquement s'il n'est pas possible de réaliser une glycémie capillaire) : Glucagon 1mg : injecter 1 mg en sous-cutanée ou en intramusculaire et contrôler la glycémie 5 minutes plus tard. Dès que l'enfant reprend conscience continuer comme ci-dessus. - Appeler les parents

Contenu de la trousse d'urgence :

- lecteur glycémique avec bandelettes, lancettes et auto piqueur.
- sucre rapide (pour normaliser la glycémie) : ampoules de 10mL de G30% ou sucres en morceaux A4 : 1morceau /20Kg de poids corporel.
- sucre lent (pour maintenir la glycémie une fois sa normalisation) : biscuits, bouts de pain, madeleine...
- Diazoxide.
- Glucagon 1mg : kit injectable Glucagen®.

Fait le

Dr

Numéro et tampon du service médical référent :

5.5. Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme avec nutrition entérale**HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES**

Nom : **Date de naissance :**
Prénom : **Poids :**

MALADIE CHRONIQUE A RISQUE DE MALAISES HYPOGLYCEMIQUES

Sous traitement médicamenteux et diététique, l'enfant a des glycémies normales (> 55mg/dL).

Circonstance à risque d'hypoglycémie : arrêt inopiné du traitement ou de la pompe de nutrition, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption de son traitement).

Traitement quotidien :

- Diazoxide :
- Collations :
- Amidon de maïs cru :
- Nutrition entérale :

Symptôme	Conduite à tenir
Enfant conscient : Si fatigue inexplicable, vomissement, sensation de malaise, tremblement, changement de comportement, arrêt inopiné de la nutrition entérale.	Faire glycémie capillaire : - si <60mg/dL : ... ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre A4 (1 morceau(x) ou 10mLG30% pour 20Kg de poids) et contrôler la glycémie 5minutes plus tard. - si toujours <60mg/dL, donner à nouveau ... ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre et contrôler la glycémie 5 minutes après. - si la glycémie est revenue >55mg/dL : proposer une collation (biscuits, pain, madeleine...) - Appeler les parents
Enfant inconscient :	- Appeler le SAMU - Faire glycémie capillaire : si <60mg/dL (ou à faire systématiquement s'il n'est pas possible de réaliser une glycémie capillaire): Glucagon 1mg : injecter une ampoule en sous-cutanée ou en intramusculaire et contrôler la glycémie 5 minutes plus tard. Dès que l'enfant reprend conscience continuer comme ci-dessus. - Appeler les parents

Contenu de la trousse d'urgence :

- lecteur glycémique avec bandelettes, lancettes et autopiqueur.
- sucre rapide (pour normaliser la glycémie) : ampoules de 10mL de G30%, sucres en morceaux.
- sucre lent (pour maintenir la glycémie une fois sa normalisation) : biscuits, bouts de pain, madeleine...
- diazoxide,
- Glucagon 1mg : kit injectable Glucagen®.

Fait le

Dr

5.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

5.6.1. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

5.6.2. Recherche documentaire

Sources d'information

- Bases de données bibliographiques automatisées : Medline (PubMed) et Orphanet.

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1980 et 2018 avec les mots clés suivants : Congenital hyperinsulinism, hyperinsulinemic hypoglycemia, insulinoma, hypoglycemia, diazoxide, somatostatin analogues. Les articles retenus sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier de l'hyperinsulinisme publiés entre 1977 et janvier 2020.

Critères de sélection des études

Ont été sélectionnés :

- les articles en français et en anglais ;
- publiés dans des revues internationales à comité de lecture ;
- les revues méthodiques, les revues générales, et les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles).

5.7. Participants

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre la filière des maladies héréditaires du métabolisme, G2M, la filière des maladies endocriniennes pédiatriques rares, FIRENDO, et la Société Française de Néonatalogie. Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordonnateurs (ordre alphabétique)

- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Kanetee Busiah, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Trousseau, APHP, Paris / Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Lausanne, Suisse.

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Kanetee Busiah, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Trousseau, APHP, Paris / Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Lausanne, Suisse.
- **Pr Delphine Mitanchez, pédiatre néonatalogue, Tours.** Service de néonatalogie, CHRU Bretonneau, Tours

- **Dr Dominique Simon, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre de référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service endocrinologie-diabétologie, CHU Robert-Debré, APHP, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire (ordre alphabétique)

- **Pr Pascal Barat, pédiatre endocrinologue, Bordeaux.** Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique Hôpital des Enfants - CHU Bordeaux. Président de la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique.
- **Pr Patrick Barbet, anatomopathologiste, Paris.** Service d'anatomie-pathologique, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Candace Ben Signor, pédiatre endocrinologue, Dijon.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Dijon, Dijon.
- **Dr Carmen Capito, chirurgien pédiatrique, Paris.** Service de chirurgie générale, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Mme Isabel Calderon, association Congenital Hyperinsulinism International**
- **Dr Léna Damaj, métabolicien pédiatre, Rennes.** Service de génétique, centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Sud, CHU de Rennes.
- **Dr Louise Galmiche-Roland, anatomopathologiste, Paris.** Service d'anatomie-pathologique, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Marie Hoflack, endocrinologue pédiatre, Nice.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Lenval, Nice
- **Pr François Labarthe, métabolicien pédiatre, Tours.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Tours. Président de la Société Française des Maladies Héréditaires du Métabolisme (SFEIM)
- **Dr Delphine Lamireau, métabolicien pédiatre, Bordeaux.** Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Bordeaux
- **Pr Pascale de Lonlay, métabolicien pédiatre, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris. Coordinateur national de la filière maladie rare des Maladies Héréditaires du Métabolisme (G2M)
- **Dr Karine Mention, métabolicien pédiatre, Lille.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Lille, Lille
- **Dr Brigitte Mignot, endocrinologue pédiatre, Besançon.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Besançon, Besançon.
- **Pr Françoise Montravers, médecin nucléaire, Paris.** Service de médecine nucléaire, CHU Tenon, APHP, Paris
- **Pr Rachel Reynaud, endocrinologue pédiatre, Marseille.** Service d'endocrinologie pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares HYPO, CHU la Timone, Marseille.
- **Dr Stéphane Romano, pédiatre libéral, Boulogne-Billancourt.** Cabinet de Pédiatrie de Boulogne.
- **Dr Cécile Saint-Martin, généticien, Paris.** Département de Génétique, CHU Pitié Salpêtrière, APHP, Paris
- **Dr Marine Tardieu, métabolicien pédiatre, Tours.** Centre de référence maladies rares Maladies Métaboliques du Grand-Ouest, médecine pédiatrique, CHRU Tours.
- **Dr Camille Vatier, endocrinologue adulte, Paris.** Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), CHU St Antoine, APHP, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS Hyperinsulinisme Congénital ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière G2M. Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

5.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence

Liste des centres de la filière G2M :

Centres de référence :

Dr Dries Dobbelaere, CHU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille, 03 20 44 41 49

Pr Pascale De Lonlay, Hôpital Necker, site enfants malades, Paris, 01 40 03 20 00

Pr Francois Labarthe, CHRU de Tours, Hôpital Clocheville, Tours, 02 47 47 47 27

Pr Francois Feillet, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy

Centres de compétence :

Dr Delphine Lamireau, CHU de Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux, 05 57 82 28 28

Dr Alina Arion, CHU Caen Normandie, Hôpital Côte de Nacre, Caen, 02 31 27 25 94

Liste des centres de la filière FIRENDO :

Nom de la structure	Etablissement d'hébergement	Site internet	Adresse	Référents
Centre de compétence Paris - Necker Enfants Malades	APHP - Hôpital Necker Enfants Malades - Unité d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatriques	http://hopital-necker.aphp.fr/endocrinologie-gynecologie-diabetologie-pediatriques#1513077881697-8f735b35-bfa409a9-2537406d-094f	149 rue de Sèvres, Paris CEDEX 15 75743, France	BELTRAND Jacques (jacques.beltrand@aphp.fr)
Centre de compétence Paris - Robert Debré	APHP - Hôpital Robert Debré - Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques		48 boulevard Sérurier, Paris CEDEX 19 75935, France	CAREL Jean-Claude, SIMON Dominique (jean-claude.carel@aphp.fr, dominique.simon@aphp.fr)
Centre de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS)	APHP - Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie	http://endocrino-sat.aphp.fr/prisis/	184 rue du Faubourg St Antoine, Paris CEDEX 12 75571, France	VIGOUROUX Corinne (corinne.vigouroux@aphp.fr)
Centre de compétence Lille	CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez	http://www.chru-lille.fr/chrulille/index.html	2 avenue Oscar Lambret, Lille CEDEX 59000, France 03 20 44 45 15	VANTYGHM Marie-Christine (mc-vantyghe@chru-lille.fr)
Centre de compétence Bordeaux	CHU Bordeaux - Hôpital Haut Leveque - Unité d'endocrinologie Adulte	https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Endocrinologie-et-oncologie-endocrinienne/Pathologies/#thy	Complément d'adresse : Bâtiment USN Avenue Magellan, Pessac 33604, France 05 57 65 62 35	RIGALLEAU Vincent, BARAT Pascal (vincent.rigalleau@chu-bordeaux.fr, pascal.barat@chu-bordeaux.fr)
Centre de compétence Nantes	CHU Nantes - Hôpital Mère et Enfant - Clinique médicale pédiatrique - Centre d'endocrinologie pédiatrique	http://www.chu-nantes.fr/centre-de-competences-maladies-endocriniennes-rares-25994.kjsp?RF=1301998790310	7 quai Moncoussu, Nantes CEDEX 1 44093, France	BARON Sabine, MENUT V, CAQUARD M, CALDAGUES E (sabine.baron@chu-nantes.fr)
Centre de compétence Rouen	CHU Rouen - Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques		147 avenue du Maréchal Juin, Bois-Guillaume 76230, France 02 32 88 90 82	PRÉVOST Gaëtan (gaetan.prevost@chu-rouen.fr)
Centre de compétence Lyon	Hospices Civils de Lyon - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) - Service d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique		59 boulevard Pinel, Bron CEDEX 69677, France	NICOLINO Marc (marc.nicolino@chu-lyon.fr)

5.9. Liste des associations de patients

Association des hyperinsulinismes
www.hyperinsulinisme.com

Congenital hyperinsulinism international
<https://congenitalhi.org/>

5.10. Bibliographie

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Arnoux JB, Saint-Martin C, Montravers F, et al. An update on congenital hyperinsulinism: advances in diagnosis and management. *Expert opin orphan drugs* 2014; 2(8):1-17H

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63

Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, et al. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 1981;56(7):496-508

Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):733-40

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28

Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1786-9.

Placzkowski KE, Vella A, Tompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1069-1073

(Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245.

Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):127-152.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Al-Otaibi H, Senniappan S, Alam S, Hussain K. Biochemical studies in patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 2013;172(11):1435-40

Banerjee I, Avatapalle B, Petkar A, et al. The association of cardiac ventricular hypertrophy with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2012;167(5):619-24

Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; 150(2):80-85

Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):259-264.

Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr*. 2016;168:212-219.

de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340(15):1169-75

de Lonlay P, Cormier-Daire V, Amiel J, et al. Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet*. 2002;111(2):130-3

de Lonlay P, Fournet JC, Touati G, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002;161:37-48

Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4342-7

Hussain K, Bryan J, Christesen HT, et al. Serum glucagon counterregulatory hormonal response to hypoglycemia is blunted in congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2005;54(10):2946-51

Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006 ;16(4):211-216

Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*1999;28(3): 555-77

Marks V, Teale JD. Tumors producing hypoglycaemia. *Endocrine-Rel Cancer* 1998;5:111-129

Nauck MA, Reinecke M, Perren A, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:1600–1605

Roberts RE, Zhao M, Whitelaw BC, et al. GLP-1 and glucagon secretion from pancreatic neuroendocrine tumor causing diabetes and hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3039-3045

O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *New Eng J Med* 1995;333:1386-1390

Rabiee A, Magruber JT, Salas-Carrillo R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res* 2011;167: 199-205

Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254

Myngheer N, Allegaert K, Hattersley A, McDonald T, Kramer H, Ashcroft FM, et al. Fetal macrosomia and neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia associated with transplacental transfer of sulfonylurea in a mother with KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3333-5.

Bibliographie additionnelle d'intérêt

Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, Kipnis DM. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977;26(11):1016-23

Lupsa BS, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine* 2009;88(3):141-153

Morishima T, Pye S, Bradshaw C, Radziuk J. Posthepatic rate of appearance of insulin: measurement and validation in the nonsteady state. *Am J Physiol* 1992;263:E772–E779

Pørksen N, Nyholm B, Veldhuis JD, Butler PC, Schmitz O. In humans at least 75% of insulin secretion arises from punctuated insulin secretory bursts. *Am J Physiol* 1997; 273:E908–E914

Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutation. *J Clin Invest* 2008; 118(8):2877-86

Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. *Eur J Ped* 2008;167(3):257-265

GENETIQUE

Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H, et al. Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet A* 2005;139(3):227-230

Arnoux JB, Verkarre V, Rossignol S, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiologies of Focal ATP-Sensitive Potassium Channel Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Basel: Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders. Front Diabetes*, 2012;21:43–56

Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010;47(11):752-9

Bitner-Glindzicz M, Lindley KJ, Rutland P, et al. A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher type IC gene. *Nat Genet* 2000;26:56-60

de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr* 1999; 135:379-383

Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 2012;101(2):e92-6

Gibson CE, Boodhansingh KE, Li C, Conlin L, Chen P, Becker SA, Bhatti T, Bamba V, Adzick NS, De Leon DD, Ganguly A, Stanley CA. Congenital Hyperinsulinism in Infants with Turner Syndrome: Possible Association with Monosomy X and KDM6A Haploinsufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(6):413-422.

Giurgea I, Sanlaville D, Fournet JC, et al. Congenital hyperinsulinism and mosaic abnormalities of the ploidy. *J Med Genet* 2006;43(3):248-54

Grand K, Gonzalez-Gandolfi C, Ackermann AM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in seven patients with de novo NSD1 mutations. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):542-551.

Henneveld HT, van Lingen RA, Hamel BC, et al. Perlman syndrome: four additional cases and review. *Am J Med Genet* 1999;86(5):439-446

Hussain K, Challis B, Rocha N, et al. An activating mutation of AKT2 and human hypoglycemia. *Science* 2011;334(6055):474

Männistö JME, Maria M, Raivo J, et al. Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr;105(4):dgz271.

Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr* 2013;80(1):18-27

Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E355-63.

Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):E2026-30

Yap KL, Johnson AEK, Fischer D, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 9 affected individuals

[published correction appears in Genet Med. 2018 Aug 11;:]. Genet Med. 2019;21(1):233-242.

Bibliographie additionnelle d'intérêt

Albaqumi M, Alhabib FA, Shamseldin HE, et al. A syndrome of congenital hyperinsulinism and rhabdomyolysis is caused by KCNJ11 mutation. J Med Genet 2014 Jan 13. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102085.

Hussain K, Cosgrove KE, Sheperd RM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycaemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(7):4376-4382

Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. Dev Med Child Neurol 2008;50(12):945-9

Ban N, Yamada Y, Someya Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha recruits the transcriptional co-activator p300 on the GLUT2 gene promoter. Diabetes 2002;51(5):1409-18

Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F: Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:215-220

Calton EA, Temple IK, Mackay DJ, et al. Hepatoblastoma in a child with a paternally-inherited ABCC8 mutation and mosaic paternal uniparental disomy 11p causing focal congenital hyperinsulinism. Eur J Med Genet 2013;56(2):114-7

de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. J Clin Invest 1997;100(4):802-7

Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinism in infancy from basic science to clinical disease. Physiol Rev 2004;84:239-275

Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I, et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Clin Genet 2011;79(6):582-7

Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb;10:111.

Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. J Hum Genet 2008;53(6):573-7

Ismail D, Smith VV, de Lonlay P, et al. Familial focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):24-8

Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009;14:95-113

Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: marked clinical heterogeneity in siblings with identical mutations in the ABCC8 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):312-3

Kawashima Y, Nishimura R, Utsunomiya A, et al. Leprechaunism (Donohue syndrome): a case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene. *Endocr J* 2013;60(1):107-12

Meissner T, Rabl W, Mohnike K, Scholl S, Santer R, Mayatepek E. Hyperinsulinism in syndromal disorders. *Acta Paediatr*. 2001 Aug;90(8):856-859.

Padidela R, Kapoor RR, Moyo Y, et al. Focal congenital hyperinsulinism in a patient with septo-optic dysplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(11):646-50

Shemer R, Avnon Ziv C, Laiba E, et al. Relative expression of a dominant mutated ABCC8 allele determines the clinical manifestation of congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2012;61(1):258-63

Stoffel, M, Duncan, SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 α regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13209–14

Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Mod Pathol* 2006;19(1):122-9

Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Ziv O, et al. Type 2 Diabetes and Congenital Hyperinsulinism Cause DNA Double-Strand Breaks and p53 Activity in β Cells. *Cell Metab* 2013 published online 10 Dec 2013, pii: S1550-4131(13)00456-7.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Chirurgie

Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg*. 2019 Jan;54(1):27-32.

Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, et al. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(10):1326-35

Khen-Dunlop N, Capito C, Valayannopoulos V, et al. Predictive value of postoperative glycosuria after partial elective pancreatectomy in focal congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2008;31(10):e71

Laje P, Stanley CA, Palladino AA, et al. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):130-5

Chirurgie : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Laje P, Palladino AA, Bhatti TR, et al. Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2511-6

Peranteau WH, Palladino AA, Bhatti TR, et al. The surgical management of insulinomas in children. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2517-24

Imagerie pancréatique

Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol.* 2013;15(1):97-105.

Treglia G, Mirk P, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Radiol* 2012; 42(11) :1372-9

Imagerie pancréatique : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Chigot V, de Lonlay P, Nassogne MC, et al. Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation od persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Pediatr Radiol* 2001;31(9):650-5

Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4706-11

Hussain K, Seppänen M, Nántö-Salonen K, et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2839-42

Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, et al. Diagnostic accuracy of [18F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(3):342-6

Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006;66(1);40-2

Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55(1):13-8

Peranteau WH, Bathaii SM, Pawel B, et al. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2007;42(1):188-92

Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2005;46:560-6

von Rohden L, Mohnike K, Mau H, et al. Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography. *Semin Pediatr Surg* 2011;20(1):28-31

Histologie

Henquin JC, Sempoux C, Marchandise J, et al. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of β -cells. *Diabetes* 2013 May;62(5):1689-96

Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):3-12

Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3785-93

Histologie : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Ernst LE, Suchi M, Stanley CA, et al. Localized islet cell nuclear enlargement in congenital hyperinsulinism: a distinct clinicopathologic entity. *Society for Pediatric Pathology Spring Meeting, 2007*

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Diazoxide

Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4365-4372.

Thornton P, Truong L, Reynolds C, Hamby T, NedreLOW J. Rate of Serious Adverse Events Associated with Diazoxide Treatment of Patients with Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(1):25-32.

Yoshida K, Kawai M, Marumo C, et al. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. *Neonatology* 2014;105(3):166-71

Octreotide

Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, et al. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. *Endocr J* 2017;64(9):867-880.

Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannemacher G, Blankenstein O. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012;78(2):106-12

Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):333-9

McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jan;26(1):26-31.

Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act — Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2015 Jul;91(7):387-92.

Octreotide : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *J Clin Pharmacol* 2005;45(7):836-44

Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep* 2012 Jul 30;2012

Burman P, Besjakov J, Svensjö T. Large fat and skin necroses after deep subcutaneous injections of a slow-release somatostatin analogue in a woman with acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(6):438-40

Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, et al. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):299-303

Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 2010;11(2):142-7

Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):668-77

Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, et al. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2312-7

Skajaa GO, Mathiesen ER, Iyore E, Beck-Nielsen H, Jimenez-Solem E, Damm P. Poor pregnancy outcome after octreotide treatment during pregnancy for familial hyperinsulinemic hypoglycemia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:804

Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(6):891-7

Traitements médicamenteux à l'étude : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 Receptor Antagonist Exendin-(9-39) Elevates Fasting Blood Glucose Levels in Congenital Hyperinsulinism Owing to Inactivating Mutations in the ATP-Sensitive K⁺ Channel. *Diabetes* 2012;61:2585-91

Corbin J, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: A potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs*. 2014;6(1):262-72

Martin GM, Chen PC, Devaraneni P, Shyng SL. Pharmacological rescue of trafficking-impaired ATP-sensitive potassium channels. *Front Physiol* 2013;4:386

Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, et al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res* 2008;70(1):59-64

Powell PD, Bellanné-Chantelot C, Flanagan SE, et al. In vitro recovery of ATP-sensitive potassium channels in β -cells from patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2011;60(4):1223-8

Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1131-7

DEVENIR GLYCEMIQUE ET NEUROLOGIQUE

Devenir glycémique

Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35(2):198-203

Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 25;10:150.

Devenir glycémique :Bibliographie additionnelle d'intérêt

Abdulhadi-Atwan M, Bushman J, Tornovsky-Babaey S, et al. Novel de novo mutation in sulfonylurea receptor 1 presenting as hyperinsulinism in infancy followed by overt diabetes in early adolescence. *Diabetes* 2008;57(7):1935-40

Kumaran A, Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism due to a compound heterozygous ABCC8 mutation with spontaneous resolution at eight weeks. *Horm Res Paediatr* 2010;73(4):287-92

Devenir neurologique

Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):1-6.

Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107(3):476-9

Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, Hannonen R, Huopio H. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Apr;61(4):451-457.

Salomon-Estebanez M, Mohamed Z, Michaelidou M, Collins H, Rigby L, Skae M, Padidela R, Rust S, Dunne M, Cosgrove K, Banerjee I, Nicholson J. Vineland adaptive behavior scales to identify neurodevelopmental problems in children with Congenital Hyperinsulinism (CHI). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 May 22;12(1):96.

Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2019;115(2):116-126.

Devenir neurologique : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kraus-Houminer E, et al. Cognitive and developmental outcome of conservatively treated children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(3-4):301-8

Gataullina S, Dellatolas G, Perdry H, et al. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(11):1012-7

Gataullina S, De Lonlay P, Dellatolas G, et al. Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(2):162-6

LEUCINOSE



PROCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : avril 2021

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Liste des abréviations

AA	Acides aminés
ACMG	American college of medical genetics (Société scientifique américaine de génétique médicale)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMM	Acidurie MéthylMalonique
BCAA	Acides aminés à chaînes branchées
BCAT2	Branched chain amino transferase 2
BCKDH	Déshydrogénase des alpha céto acides ramifiés
BIMDG	British Inherited metabolic diseases group (société scientifique anglaise pour les maladies héréditaires du métabolisme)
CAAp	Chromatographie des acides aminés plasmatiques
CAOu	Chromatographie des acides organiques urinaires
CRDN	Centre Régional du Dépistage Néonatal
CNCDN	Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
DLD	Dihydrolipoamide déshydrogénase
DNPH	DiNitro-Phényl-Hydrazine
DP	Dialyse péritonéale
DPN	Diagnostic prénatal
HD	Hémodialyse
HDF	Hémodiafiltration
HDVVC	Hémodialyse veino-veineuse continue
HF	Hémofiltration
HTIC	Hypertension intra-crânienne
ILE	Isoleucine (taux de)
IV	Intra-veineux
LEUp	Taux de leucine plasmatique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MSUD	Maple syrup urine disease (Leucinose)
NFS	Numération Formule Sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	Per os
PRODH2	Proline Déshydrogénase 2

PUI	Pharmacie à Usage Intérieur (Pharmacie hospitalière)
SFEIM	Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme
TADH	Troubles de l'attention avec hyperactivité.
TH	Transplantation hépatique
VAL	Valine (taux de)
VPP	Valeur prédictive positive
VVC	Voie veineuse centrale

Table des Matières

Table des matières

I>	Synthèse pour le généraliste	8
II>	Introduction	11
1.	Objectif.....	11
2.	La leucinose – définition	11
3.	Épidémiologie	11
4.	Évolution et pronostic	11
III>	Évaluation initiale, diagnostic	12
1.	Objectifs principaux	12
2.	Présentations cliniques	12
a)	Forme classique : coma néonatal	12
b)	Formes intermittentes et intermédiaires.....	13
c)	Fratrie de patients.....	14
3.	Examens paracliniques	14
a)	Biologie.....	14
b)	Imagerie (IRM)	14
c)	Génétique	15
4.	Diagnostics différentiels.....	15
5.	Annonce du diagnostic	16
IV>	Programme national de dépistage néonatal.....	17
1.	Contexte général.....	17
2.	Annonce du diagnostic	17
3.	Technique biochimique de dépistage néonatal.....	18
4.	Prise en charge du nouveau-né dépisté.....	19
V>	Dépistage de la fratrie d'un cas index	22
1.	Contextes de dépistage	23
2.	Annonce du diagnostic	23
3.	Prise en charge néonatale	23
a)	Nouveau-né dont le DPN est positif pour la leucinose.....	23
b)	Nouveau-né dont le génotype n'est pas connu à la naissance.....	24
VI>	Prise en charge du coma initial néonatal.....	25
1.	Principes généraux	25
2.	Prise en charge initiale avant transfert en centre spécialisé	25
3.	Traitement médical spécialisé en réanimation	26
a)	Le « régime d'urgence »	27

b)	Place de l'épuration extra-rénale.....	28
VII>	Traitement quotidien.....	29
1.	Principes généraux du régime	29
2.	Éléments du traitement.....	30
a)	Aliments naturels : tolérance, parts.....	30
b)	Mélanges d'acides aminés sans ramifiés, avec vitamines et minéraux.....	32
c)	Produits hypoprotidiques	32
d)	Dispensation des DADFMS.....	32
e)	Supplémentations en valine et isoleucine	33
3.	Suivi des taux de Leu	33
a)	Objectifs de taux	33
b)	Méthodes de prélèvements : buvards et microtubes	33
4.	Adaptations du régime de croisière	34
a)	Modalités d'adaptation.....	34
b)	Organisation pratique du régime selon l'âge	34
c)	Cas particulier, leucinoses intermittentes et intermédiaires.....	36
VIII>	Prise en charge des décompensations	36
1.	Définition : circonstances de survenue, symptômes, risques	37
2.	Prévention des décompensations : vaccins, contre-indications médicamenteuses	37
3.	Traitement	38
a)	Principes.....	38
b)	Régime d'urgence et de semi-urgence par voie orale et entérale	39
c)	Régime d'urgence intraveineux	40
d)	Réanimation [Annexe 12]	40
4.	Réintroduction de la leucine.....	41
IX>	Alternatives thérapeutiques	41
1.	Transplantation hépatique	41
2.	Traitements innovants	43
X>	Suivi médical.....	44
1.	Objectifs et modalités générales.....	44
2.	Suivi nutritionnel : fréquence et modalités	45
a)	Examen clinique.....	45
b)	Évaluation alimentaire et suivi diététique.....	45
c)	Examens complémentaires : biologie, imagerie	46
3.	Évaluations du développement psychomoteur et évaluation neuropsychologique	47
4.	Soutien psychologique et évaluation psychologique (qualité de vie)	48
5.	Prise en charge du handicap	48

6.	Complications et prise en charge.....	48
a)	Neurologique, psychiatrique	48
b)	Croissance	49
c)	Ostéopénie.....	49
d)	Carences nutritionnelles.....	50
7.	ETP.....	50
8.	La transition enfant-adulte.....	51
XI>	Prise en charge sociale	51
1.	Aides sociales	51
a)	Par la sécurité sociale	51
b)	Par la CAF.....	52
c)	Par la MDPH (maison départementale des personnes handicapées)	52
2.	Scolarisation	52
3.	Vie professionnelle.....	53
4.	Place des associations de patients	53
5.	Voyages.....	53
XII>	Grossesse et leucinoase	54
1.	Mère (non leucinoase) enceinte d'un fœtus atteint de leucinoase	54
a)	Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	54
b)	Suivi de grossesse (fœtus leucinoase ou de statut non défini) et accouchement	55
2.	Grossesse chez une femme leucinoase.....	55
a)	Conseil génétique.....	55
b)	Informations générales sur la grossesse chez les femmes atteintes de leucinoase ..	56
c)	Prise en charge diététique avant et pendant la grossesse.	56
d)	Prise en charge métabolique de l'accouchement	58
e)	Prise en charge médicale du nouveau-né.....	59
f)	Allaitement maternel	59
g)	Contraception	59
XIII>	Annexes	60
	Annexe 1 : Voie métabolique de la dégradation des acides aminés ramifiés.....	60
	Annexe 2 : Arbre décisionnel clinique du nouveau-né dépisté par CRDN à la naissance...	61
	Annexe 3 : Liste de mélanges d'acides aminés sans ramifiés et composition	62
	Annexe 4 : Exemple de régime d'urgence pour nouveau-né	63
	Annexe 5 : Exemples de régimes de croisière selon l'âge	64
	Annexe 6 : Classification des aliments	67
	Annexe 7 : Apports nutritionnels recommandés pour les protéines.....	68
	Annexe 8 : Ordonnance pour DADFMS.....	69

Annexe 9 : Exemple de plaquette d'information pour des auto prélèvements sanguins.....	70
Annexe 10 : Proposition d'arbre décisionnel clinique lors des décompensations	71
Annexe 11 : Exemples de régimes d'urgence selon l'âge.....	72
Annexe 12 : Protocole d'urgence	75
Annexe 13 : Protocole de soins et formulaire d'aide au remplissage	77
Annexe 14 : Exemple de Projet d'Accueil Individualisé (PAI).....	79
XIV> Appendices	80
1. Listes des participants rédacteurs et relecteurs.....	80
2. Méthode de travail.....	80
3. Listes des centres de références et compétences MHM	81
4. Liste des associations de patients	81
5. Références	81
XV> Lexique	82

Tableau 1 Diagnostics différentiels des erreurs innées du métabolisme révélées par une encéphalopathie aiguë en période néonatale.....	16
---	-----------

I> Synthèse pour le généraliste

1/ La leucinoase ou « Maple Syrup Urine Disease » (MSUD) est une affection génétique rare (1/185.000 naissance) de transmission autosomique récessive, caractérisée par l'accumulation de l'acide aminé leucine dans le plasma avec une toxicité cérébrale.

2/ La forme classique se manifeste en période néonatale, après un intervalle libre de quelques jours par des signes neurologiques aigus (trouble de conscience, mouvements lents caractéristiques de pédalage et de boxe, hypotonie axiale, hypertonie périphérique) mettant en jeu le pronostic vital à très court terme si le diagnostic et la prise en charge adaptée ne sont pas réalisés au plus tôt en réanimation.

Le diagnostic se fait sur la chromatographie des acides aminés plasmatique (CAAp) qui retrouve une augmentation de la leucine et des autres acides aminés ramifiés, ainsi que la présence d'alloisoleucine, caractéristique de cette pathologie.

Le traitement du coma néonatal consiste en un arrêt de l'apport protéique, une perfusion glucido-lipidique et un transfert urgent vers la réanimation d'un centre hospitalier de référence pour débiter si besoin une épuration extra-rénale, et un traitement spécifique avec des acides aminés sans ramifiés. Le pronostic neurologique ultérieur dépend de la rapidité de la prise en charge initiale.

3/ Le dépistage néonatal systématique de la leucinoase sera mis en place en France prochainement. Le dépistage ne permettra cependant pas le dépistage de formes plus modérées pouvant se manifester à tout âge de la vie, soit par des signes neurologiques chroniques, soit par des signes neurologiques aigus pouvant aller jusqu'au coma lors d'épisodes de catabolisme.

4/ Le traitement de cette maladie doit être coordonné pour un centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme.

5/ La prise en charge au diagnostic, le plus souvent néonatal, et lors des éventuelles décompensations ultérieures est une urgence vitale.

6/ Le traitement est basé sur un régime hypoprotidique très spécialisé, utilisant des DADFMS (denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) pris en charge par la sécurité sociale uniquement dans le cadre de l'ALD17. Ce régime inclus : l'éviction de tous les aliments riches en protéine (viandes, produits laitiers et céréaliers ...), des apports en protéine par des fruits et légumes en quantité précise, et des DADFMS : d'une part des aliments sans protéines (succédanés de pain, pâtes etc.) et un mélange d'acides aminés spécifiques de la leucinoase.

7/ L'objectif de la prise en charge est de maintenir les taux de leucine plasmatique dans les objectifs thérapeutiques entre 150 et 400 $\mu\text{mol/L}$ (2 et 5 mg/dL) ; grâce au régime quotidien hypoprotidique et à des mesures d'urgence pour éviter les décompensations aiguës. Cette prise en charge sera coordonnée par l'équipe médico-diététique spécialisée, en charge du patient. Le patient surveille ses taux de leucine plasmatique régulièrement (une fois par semaine à une fois par mois selon les cas).

8/ Il existe toute la vie un risque de décompensation aiguë, avec des situations à risque qui doivent être connues du patient (fièvre, pathologie intercurrente, jeûne, insuffisance d'apport calorique, chirurgie, insuffisance d'apport d'acides aminés sans ramifiés, excès d'apport en leucine). Dans toutes ces situations, une prise en charge préventive est mise en place avec un régime d'urgence sans leucine et un contrôle des taux plasmatiques de leucine.

En cas d'intolérance alimentaire ou de décompensation biologique +/- clinique (signes neurologiques pouvant aller jusqu'au coma), une hospitalisation en urgence sera indispensable, avec une prise en charge identique à celle du diagnostic, à savoir arrêt des apports protéiques, perfusion glucido-lipidique, mélange d'acides aminés, voire épuration extra-rénale.

9/ Une formation adaptée dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique, doit être prodiguée aux familles et aux patients. Une attention plus particulière sera apportée aux grands enfants/adolescents afin de les préparer à la gestion autonome de leur traitement et de leur suivi médical.

10/ Le médecin traitant joue un rôle primordial dans le suivi, en coopération avec le centre expert :

- Suspicion diagnostic et orientation initiale (sur des troubles de la conscience)
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuelles signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations, qui sont toutes fortement recommandées, dont la vaccination annuelle anti-grippale
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles, en l'absence d'indication d'hospitalisation.
- Contacter en urgence l'équipe spécialisée référente en cas de situation à risque de décompensation ou de décompensation avérée.
 - Savoir reconnaître les situations à risque de décompensation : toute infection fébrile, écart alimentaire (excès d'apports en protéine), prise alimentaires insuffisantes (vomissements, diarrhée, anorexie), prise insuffisante du mélange d'acides aminés pour leucinose (moins que prescrit par l'équipe spécialisée). Toutes ces situations pourraient conduire à des signes d'intoxication aigüe (troubles du comportement, ralentissement idéo moteur, troubles de vigilance, coma etc.) dans les 24h et nécessite une adaptation thérapeutique en urgence, à domicile ou à l'hôpital selon les cas : le service spécialisé doit être alerté en urgence.
 - Savoir reconnaître les signes de décompensation : vomissements, anorexie, ralentissement idéo-moteur, troubles de vigilance (confusion, somnolence coma), hallucination, tout trouble neurologique aigu.
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel, en relation si besoin avec la PMI, et les éventuelles rééducateurs (orthophonies etc.)
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

11/ Les voyages, en France ou à l'étranger devront être anticipés par le patient et sa famille, dont l'organisation devra être discutée avec le centre de référence du patient.

12/ Un diagnostic prénatal pourra être discuté en cas de nouvelle grossesse chez un couple ayant déjà un enfant avec leucinose.

13 / Pour une femme atteinte de leucinose, toute grossesse doit être anticipée avec son médecin spécialiste référent, afin d'optimiser le contrôle métabolique dès avant la conception.

Des informations complémentaires sont disponibles sur

- Sur le site de la filière maladie rare G2M : <http://www.filiere-g2m.fr/pathologies-recommandations/>

- Sur le site internet maladies rares génétiques Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=708&Grupo%20de%20doen%20relacionadas=Leucinose&title=Leucinose&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0
- Par les associations de patients : les Enfants du Jardin www.lesenfantsdujardin.fr, les Feux Follets www.phenylcetonurie.org, ...

II> Introduction

1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce PNDS est destiné uniquement à la prise en charge des patients atteints de leucineose (MSUD) par déficit en déshydrogénase des acides aminés ramifiés (BCKDH).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de leucineose.

2. La leucineose – définition

La leucineose ou « Maple Syrup Urine Disease » (MSUD, maladie des urines sirop d'érable) est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une aminoacidopathie caractérisée par l'accumulation d'acides aminés à chaînes ramifiées (BCAA : branched-chain amino acids, Annexe 1). Cette accumulation est liée au déficit d'une déshydrogénase, le complexe de la déshydrogénase des alpha cétoacide ramifiés (BCKDH). Il catalyse la seconde réaction de la voie de dégradation des acides aminés ramifiés (la leucine, l'isoleucine et la valine). Son déficit entraîne l'accumulation de ces acides aminés, ainsi que leurs cétoacides respectifs dans le plasma et les différents organes, surtout le tissu cérébral. Cette accumulation est à l'origine des manifestations cliniques observées.

3. Épidémiologie

La prévalence de la leucineose est d'environ 1/185.000 naissances en Europe. Environ 45% des individus atteints sont porteurs de mutations du gène BCKDHA, 35% du gène BCKDHB et 20% du gène DBT. Dans certaines populations (par exemple les Mennonites), il existe un effet fondateur d'une mutation et la prévalence de la maladie peut atteindre 1/200 naissances.

4. Évolution et pronostic

En l'absence de prise en charge urgente adaptée au diagnostic, l'évolution naturelle de la forme classique néonatale se fait vers l'installation d'un œdème cérébral et le décès. Le pronostic global après un coma néonatal est lié à la rapidité de la prise en charge initiale pour limiter les séquelles neurologiques.

Ultérieurement, à l'occasion de circonstances catabolisantes, les patients peuvent présenter des décompensations métaboliques avec hyperleucinémie, à l'origine d'épisodes confusionnels récurrents voire de coma. Le but de la prise en charge au long cours sera de prévenir et de traiter ces décompensations métaboliques.

III> Évaluation initiale, diagnostic

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue, néphrologue
- Pédiatre, médecin traitant
- Biologiste
- Généticien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Infirmier
- Psychologue
- Assistante sociale
- Pharmacien

1. Objectifs principaux

- Établir le diagnostic sur les éléments cliniques et biochimiques
- Établir la conduite à tenir et la prise en charge initiale
- Définir les indications thérapeutiques en phase aiguë
- Confirmer la maladie sur le plan génétique
- Cas particulier de la prise en charge à partir des résultats du dépistage néonatal

2. Présentations cliniques

L'accumulation des acides aminés ramifiés entraîne une atteinte neurologique aiguë ou chronique due à la neurotoxicité de la leucine et surtout de son céto-acide, l'acide 2-Céto-isocaproïque. On distingue plusieurs formes de présentation clinique de leucinose.

a) Forme classique : coma néonatal

C'est la forme la plus fréquente, environ 80% des individus présentent un phénotype classique (c'est-à-dire) néonatal. Il se manifeste le plus souvent dans la première semaine de vie par un coma sévère. Les taux sanguins de leucine dépassent généralement 1500 $\mu\text{mol/L}$ soit (20 mg/dL). L'évolution sans traitement est caractérisée par une encéphalopathie progressive et un décès rapide. Le coma est typique d'un coma d'intoxication. Il existe un intervalle libre de 2-3 jours ou plus après la naissance, durant lequel le nourrisson est asymptomatique.

L'examen clinique du pédiatre à J1 de vie est normal. Les signes cliniques apparaissent progressivement dans les premiers jours de vie, avec :

- Signes digestifs : refus de boire, anorexie, vomissements.
- Signes neurologiques : trouble de conscience, mouvements lents caractéristiques de pédalage et de boxe, hypotonie axiale, hypertonie périphérique ; accès d'opisthotonos.
- Odeur caractéristique des urines : sirop d'érable ou curry ou bouillon cube (liée à l'acide 3-céto-2-méthylvalérique provenant de l'isoleucine et son dérivé hydroxylé).
- Au niveau biologique, il n'y a pas d'anomalie sur la biologie standard spécifique de la leucinose : pas d'acidose métabolique, glycémie et lactatémie normales. L'ammoniémie peut être parfois discrètement élevée mais n'explique pas le tableau clinique. Une cétonurie peut être notée.

b) Formes intermittentes et intermédiaires

Il existe également des formes à révélation plus tardives liées à un déficit partiel, dites « intermédiaires » et « intermittentes ».

- La forme intermédiaire se manifeste dans les premiers mois ou années de vie, par des troubles de la croissance et du neuro-développement (retard psychomoteur, déficience intellectuelle, épilepsie ...) et des troubles alimentaires précoces. Sur ce fond chronique de troubles de développement, peuvent survenir des épisodes de coma lors de décompensations métaboliques. Au diagnostic, les taux de leucine plasmatique sont élevés de manière chronique, sans atteindre les valeurs observées pendant les comas.
- La forme intermittente peut survenir chez un enfant/adolescent sans antécédent de trouble du neuro-développement, sous forme d'épisodes paroxystiques de décompensations métaboliques survenant en période de catabolisme. Ils se manifestent par un coma et/ou des signes neurologiques aigus à répétition (ataxie, dysarthries, mouvements anormaux, troubles psychiatriques, hallucinations...), parfois accompagnés de symptômes digestifs (épisodes de vomissements, refus de boire, dégoûts alimentaires). Les taux de leucine sont (sub)normaux entre deux épisodes, et sont souvent moins élevés en décompensation que lors des révélations néonatales. Ces déficits peuvent se révéler à tout âge de la vie.

Les formes thiamine-sensibles sont exceptionnelles. Elles ont généralement une présentation identique aux formes classiques, mais sont améliorées par une supplémentation en vitamine B1 (thiamine). Un régime restreint en protéine reste toutefois nécessaire.

Enfin, les déficits touchant la sous-unité E3 de BCKDH impactent aussi deux autres déshydrogénases (α -cétoglutarate déshydrogénase (α KGDH) et pyruvate déshydrogénase (PDH)) et se manifestent par des phénotypes variables : encéphalopathie précoce, difficultés alimentaires, acidose métabolique et insuffisance hépatique. Des formes avec accès d'hépatopathies aiguës survenant à l'âge adulte ont été décrites. Les caractéristiques biochimiques, associent l'accumulation de leucine, mais aussi de lactate, alanine, et α -cétoglutarate. Il s'agit d'une maladie différente de la leucinose, avec un pronostic et une prise en charge différente. Le déficit en E3 ne sera pas détaillé dans la suite de ce PNDS.

c) Fratrie de patients

Il est important de dépister la fratrie quel que soit leur âge dans les familles concernées.

3. Examens paracliniques

a) Biologie

La chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatiques permet de révéler l'augmentation de la concentration de leucine et des autres acides aminés ramifiés dans le sang, ainsi que la présence d'alloisoleucine, caractéristique de cette pathologie. Ce prélèvement doit être réalisé dès l'évocation du diagnostic, en prenant contact avec un centre de référence de maladies métaboliques et le laboratoire de biochimie spécialisée dans les plus brefs délais, afin qu'il puisse être analysé dans les heures qui suivent.

Pour les patients dont le pronostic vital est en jeu, une biopsie de peau pour culture de fibroblastes, une urothèque, une plasmathèque et DNathèque sont recommandées.

En cas de présentation atypique, de forme « intermittente », il est important de réaliser ce prélèvement de CAA plasmatiques au moment des symptômes aigus cliniques, tous les dosages biochimiques pouvant être normaux en dehors des périodes de décompensation.

La chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), indiquée pour la recherche de diagnostics différentiels, confortera aussi le diagnostic de leucinose par un profil caractéristique avec l'excrétion abondante des alpha-cétoacides ramifiés.

La présence dans les urines des alpha-cétoacides ramifiés peut aussi être détectée par une réaction colorée réalisable au lit du malade : la réaction à la DNPH (dinitrophénylhydrazine). Ce test, utile en réanimation au lit du patient, permet d'évaluer la probabilité du diagnostic. Il nécessite de verser 1 mL d'urine sur 1mL du réactif (attention, péremption du produit en quelques semaines). Si la couleur de l'urine reste inchangée après 5 à 10 minutes, on dit que le test au DNPH est négatif ; quand cette mise en contact provoque en quelques instants un précipité trouble, blanchâtre, pouvant virer jusqu'au jaune fluorescent, on parle de test positif indiquant un cétoacide dans les urines en rapport avec un taux de leucine élevé dans le sang. Il existe des faux positifs (forte cétose par exemple) et des erreurs d'interprétation selon l'expérience. Cette technique, dans des conditions de réalisation contrôlée (délai de péremption, expérience de l'utilisateur), permet d'orienter rapidement le diagnostic lors d'un coma néonatal.

b) Imagerie (IRM)

L'IRM cérébrale n'est pas indiquée à la phase aigüe diagnostique d'un coma néonatal suspect de maladie héréditaire du métabolisme.

Au moment des décompensations aiguës, l'IRM cérébrale met en évidence un aspect caractéristique d'œdème cérébral à la fois vasogénique (par rupture de la barrière hémato-encéphalique) et intra-myélinique (accumulation d'acides aminés ramifiés et d'eau). En T1, on note une hypointensité de la substance blanche cérébelleuse et des pédoncules cérébelleux, du bras postérieur de la capsule interne, des thalami, des pallidi, des noyaux dorsaux du tronc

et de la substance blanche péri-rolandique. Les mêmes structures sont en hypersignal T2. La diffusion (DWI) montre une augmentation du signal des bras postérieurs des capsules internes, des radiations optiques, et des faisceaux corticospinaux centraux. La spectroscopie met en évidence un pic d'alpha-cétoacides et d'acides aminés ramifiés en 0.9-1.0 ppm, pendant une décompensation.

Ces anomalies radiologiques disparaissent après la résolution du coma. Des séquelles liées à ces événements aigus peuvent persister, ou encore être une manifestation d'une leucinose intermédiaire au moment du diagnostic.

c) Génétique

La génétique moléculaire identifie des mutations dans les gènes concernés. La mise en évidence du déficit enzymatique par des dosages sur fibroblastes et/ou lymphocytes n'est souvent plus réalisée.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, les individus affectés sont toujours homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations de l'un de ces gènes (% estimé des patients) :

- *BCKDHA* codant pour la sous-unité α de la BCKDH (E1 α), (45%)
- *BCKDHB* codant pour la sous-unité β de la BCKDH (E1 β), (35%)
- et *DBT* codant pour la sous-unité dihydrolipoyl transacylase (E2), (20%)
- La sous-unité E3, codée par le gène *DLD*, est commune à plusieurs complexes déshydrogénases et ses mutations entraînent un phénotype différent de la leucinose, avec un déficit multiple en déshydrogénases.
- D'autres gènes impliqués dans la régulation de l'activité du complexe enzymatique BCKDH peuvent expliquer certains rares cas.

Un prélèvement sanguin sur tube EDTA pour le cas index et ses deux parents, après obtention d'un consentement pour étude génétique, permet l'extraction de l'ADN. Le séquençage (exons et jonctions exons-introns) des gènes *BCKDHA*, *BCKDHB* et *DBT* est réalisé chez le cas index dans un premier temps. Si besoin, cette analyse peut être complétée par d'autres analyses (recherche de larges remaniements, analyse des transcrits par RT-PCR à partir d'ARNm, étude de gènes de régulation du complexe BCKDH etc.).

Les variants considérés comme possiblement responsables de la maladie chez le cas index sont ensuite recherchés chez chacun des deux parents pour vérifier la ségrégation des allèles. Le génotypage des parents permettra également le conseil génétique pour un futur projet parental, la transmission de la maladie étant autosomique récessive avec un risque de 25% de récurrence à chaque grossesse. Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire peuvent être proposés aux familles.

4. Diagnostics différentiels

Un état septique ou d'autres causes de détresse néonatale doivent être exclus en parallèle chez tout nouveau-né présentant les signes cliniques sus-décrits, en tenant compte du contexte périnatal.

Le tableau 1 liste les erreurs innées du métabolisme conduisant à une dégradation neurologique néonatale et l'orientation diagnostique selon le bilan initial.

Paramètre	Leucinose	Déficits du cycle de l'urée	Acidurie organique	Anomalies de la bêta-oxydation des acides gras	Déficit en PDH (pyruvate déshydrogénase)	Déficit en PC (pyruvate carboxylase) mitochondriale
Intervalle libre	+	+	+	+/-	-	-
Perte de poids	+/-	+	++	-	-	+
Acidose	-	Alcalose	++/+++	+/-	+	++
Cétonurie	+	-	++/+++	Absence	-	+ / ++
Hypoglycémie	-	-	+/-	++	-	+/-
Hyperammoniémie	+/-	+++	+	+/- à ++	-	+/-
Hyperlactatémie*	-	-	++	+/- à ++	++ [#]	++
Cytolyse hépatique	-	+/-	+/-	+/- à ++	-	+/-
Myolyse (CPK)	-	-	-	+/- à ++	-	+/-
Leucopénie	-	-	+	-	-	+/-

Tableau 1 **Diagnostiques différentiels des erreurs innées du métabolisme révélées par une encéphalopathie aiguë en période néonatale**

*hyperlactatémie en l'absence de troubles hémodynamiques sévères

hyperlactatémie avec hyperpyruvicémie

5. Annonce du diagnostic

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, en présence des deux parents dans la mesure du possible. La présence de l'équipe de réanimation et du/de la diététicien(ne) de métabolisme est recommandée. L'annonce comprend l'explication du diagnostic, des enjeux du traitement initial et de la prise en charge diététique, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques, du conseil génétique (ainsi que du dépistage de la fratrie), des demandes de consentement pour le génotypage.

Elle est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie grave et chronique.

La quantité importante d'informations nécessite souvent plusieurs consultations, et les informations initiales sont reprises avec les autres acteurs de la prise en charge : diététicienne, infirmière, assistante sociale, psychologue...

L'information des parents nécessite de communiquer la notion d'une maladie grave et chronique mais aussi de garder une vision positive de la vie avec leur enfant, surtout en période néonatale, un moment où se consolide le lien parent-enfant.

IV> Programme national de dépistage néonatal

Personnel impliqué :

- Biologiste du CRDN et biologiste spécialisé de biochimie métabolique
- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Généticien
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

1. Contexte général

Le dépistage de la leucinose à la naissance fait partie du programme national de nombreux pays, mais n'est pas encore réalisé en France. Cependant, la recommandation de la Haute Autorité de Santé du 03 février 2020 a inclus la leucinose dans la liste des maladies du métabolisme qui devrait entrer dans notre programme national de dépistage. La date du début effectif de ce dépistage néonatal en France n'est pas arrêtée à ce jour.

Le programme national de dépistage néonatal de la leucinose n'ayant pas encore débuté en France, ce chapitre a été écrit à titre indicatif et son contenu pourra évoluer d'ici la mise en œuvre effective du dépistage

2. Annonce du diagnostic

Dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce devra prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant la période de blues du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient dans l'unité d'hospitalisation devront faire l'objet d'un protocole organisé. Cette annonce nécessitera de la souplesse et de l'adaptation, car l'état clinique de l'enfant et le fait qu'il soit ou non hospitalisé pour des signes neurologiques, ne seront pas connus avant le début de l'appel téléphonique. Le ton employé sera bienveillant, chaleureux, disponible et empathique sans excès, et il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps, afin qu'un nombre limité d'informations essentielles soient clairement et simplement comprises et retenues par les parents.

Le clinicien appelant devra s'adapter en cours d'entretien selon la situation clinique du nouveau-né (présence de symptômes ou non, hospitalisé ou non), tout en prenant en compte la possibilité d'un faux positif de dépistage. L'annonce se situera alors :

- soit dans un contexte de nouveau-né hospitalisé. Le résultat du dépistage apportera une réponse diagnostique à un symptôme clinique qui pouvait déjà être inquiétant. Demander à discuter dans un premier temps avec le pédiatre sénior en charge de l'enfant, permettra de l'informer de la suspicion diagnostique et des prochaines étapes

de prise en charge, afin qu'il puisse être un relais auprès des parents lorsque le médecin métabolicien annoncera le résultat du dépistage aux parents.

- soit pour un nouveau-né gardé à la maison, mais présentant des symptômes compatibles avec un début de troubles de conscience : hypotonie, diminution des prises alimentaires, vomissements, mouvements anormaux etc. L'annonce de la suspicion diagnostique sera accompagnée d'une injonction à un transport en urgence, éventuellement médicalisé, vers le centre hospitalier spécialisé.

- soit enfin pour un nouveau-né gardé à la maison et parfaitement bien portant. L'annonce sera alors tout aussi délicate puisque le taux de faux positifs attendu sera plus important que le nombre de patients leucinoïse dépistés. Une prise en charge en urgence le jour même sera tout de même requise pour surveiller l'apparition d'éventuels troubles de conscience et pour réaliser les examens biochimiques de confirmation ou infirmation de la leucinoïse.

3. Technique biochimique de dépistage néonatal

Le dépistage de la leucinoïse sera réalisé avec les autres tests néonataux sur le carton de Guthrie, sans pour autant augmenter le nombre de tâches de sang puisque le test sera réalisé sur le même prélèvement et en même temps que celui de la phénylcétonurie. La technique de dépistage néonatal systématique par la spectroscopie de masse en tandem (MS/MS) dose ensemble, sans les distinguer, les acides aminés de même masse : leucine, isoleucine, alloisoleucine et hydroxyproline.

Les diagnostics possibles d'un dépistage positif de leucinoïse par MS/MS sont (4) :

- une **leucinoïse** (fréquence 1/185.000 naissances) et plus particulièrement une leucinoïse classique, car les formes non classiques (les formes intermédiaires et intermittentes) pourraient être en faux négatifs.

- une **hydroxyprolinémie** (Déficit en 4OHproline oxydase (*PRODH2*), fréquence 1/47.300). La fréquence à la naissance de l'hydroxyprolinémie est environ 3 fois supérieure à celle de la leucinoïse en Allemagne (1/47.300 vs. 1/125.000). Dans l'état actuel des connaissances, les sujets avec hydroxyprolinémie ne présentent pas de symptômes particuliers. Il s'agit donc très probablement d'une non-maladie.

- un **déficit en BCAT2** (fréquence < 1/1.000.000, absence d'élévation de l'alloisoleucine). Le spectre clinique a priori large va de sujets asymptomatiques à d'autres souffrants de retard psychomoteur avec traits autistiques.

- **Déficit en Dihydrolipoamine déshydrogénase (DLD)**, extrêmement rare). Il s'agit de la sous unité E3 commune à plusieurs complexes enzymatiques dont le complexe BCKDH. Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits : acidose lactique néonatale et/ou syndrome de Leigh et/ou insuffisances hépatiques récurrentes et/ou troubles neurologiques variés apparaissant dans l'enfance.

Risque de faux positif : **Nouveau-né perfusé avec une solution d'acides aminés** au moment du prélèvement de dépistage, notamment les prématurés.

Le résultat du test de dépistage néonatal ne survient pas avant J6 de vie, de sorte que la grande majorité des patients ayant une leucinose auront déjà débuté des symptômes, comme rapporté déjà par de nombreuses études. L'intérêt du dépistage réside sur le fait que le dosage du taux de leucine plasmatique n'est pas disponible dans la majorité des hôpitaux, et qu'il est rarement réalisable en urgence. Le dépistage permettra donc d'apporter dans un délai raisonnable une première estimation du taux de leucine pour des nouveau-nés présentant des troubles de conscience, qu'ils soient déjà hospitalisés ou non.

Dans le service clinique d'aval, des **tests biologiques sanguins et urinaires de confirmation diagnostique** seront réalisés en urgence chez tous les patients ayant été dépistés positifs.

- Le **test urinaire au DNPH** (di-nitro-phényl-hydrazine), qui consiste à en mélanger 1 mL avec autant d'urines. Un précipité opaque se forme dans les minutes suivant le mélange si les urines contiennent des alpha-cétoacides ramifiés, ce qui est le cas chez les patients leucinose en décompensation sévère (cf. Chapitre 3)
- La **chromatographie des acides aminés plasmatiques** (CAAp) précisera la ou les molécules accumulées. Cette technique est sensible et spécifique mais lourde techniquement et non disponible dans la majorité des centres hospitaliers.

4. Prise en charge du nouveau-né dépisté

La procédure qui sera décrite ci-dessous n'est pas définitive et elle pourrait évoluer d'ici la mise en place effective du dépistage néonatal systématique. L'organigramme résumant cette prise en charge se trouve en Annexe 2.

1/ Le laboratoire de dépistage du centre régional de dépistage néonatal (CRDN) contacte le clinicien par téléphone dès la validation d'un résultat positif.

2/ Contact téléphonique des parents par le clinicien : **annonce diagnostique.**

- en l'absence de réponse : laisser un message sur le répondeur et rappeler dans les 2 heures.

- si le contact avec les parents n'a toujours pas pu se faire, essayer d'avoir des informations cliniques sur l'enfant auprès de la maternité de naissance (l'enfant a-t-il été hospitalisé suite à son séjour à la maternité ?) puis, si nécessaire, auprès des services d'urgence pédiatriques des hôpitaux à proximité du domicile des parents.

- les parents prennent l'appel : le clinicien procédera à l'annonce. Outre leur transmettre le résultat du dépistage et les explications afférentes, l'objectif de l'appel sera de déterminer si l'enfant a des symptômes compatibles avec une décompensation de leucinose et s'il est déjà hospitalisé. Un accueil immédiat en hospitalisation sera requis pour une évaluation clinique, des tests de confirmation biologique et une prise en charge médicale et diététique.

3/ **Orientation de l'enfant** selon son état clinique, par le clinicien métabolicien. Trois situations sont envisageables :

- Si le nouveau-né est asymptomatique : hospitalisation en salle dans le service hospitalier métabolique d'aval du dépistage
- Si le nouveau-né est à domicile et son état général n'est pas clairement évaluable par téléphone : orientation vers les urgences pédiatriques de proximité (qui auront été prévenue en amont) pour une évaluation clinique et discussion avec le médecin

métabolicien de l'orientation (réanimation vs. Salle d'hospitalisation traditionnelle du service de métabolisme).

- Si le nouveau-né a des symptômes de décompensation métabolique, qu'il soit à domicile ou déjà en hospitalisation : orientation vers la réanimation pédiatrique compétente pour la prise en charge d'un coma de leucinose.

Les points de 4 à 7 sont concomitants.

4/ Confirmation du diagnostic par des prélèvements biologiques sanguins et urinaires, demandés en urgence, dès l'arrivée de l'enfant en hospitalisation. La CAAP est l'examen de confirmation diagnostique. Le résultat ne sera pas disponible immédiatement, mais il est attendu le plus rapidement possible. Le test urinaire au DNPH pourra être réalisé rapidement dès le premier recueil d'urines, avec les réserves évoquées dans le paragraphe 4.c.

L'IRM cérébrale avec spectroscopie a également été proposée comme outil diagnostique lors du coma initial, le type d'anomalie de signal observé étant assez spécifique, dans les cas où le résultat de la CAAP ne pourrait pas être rendu rapidement.

L'attente des résultats de biochimie spécialisée ne doit pas retarder la prise en charge médicale spécifique.

5/ Bilan biologique général et diagnostics différentiels, à adapter selon l'état clinique : NFS, bilan hépatique, facteurs de la coagulation dont le V, fonction rénale, gazométrie artérielle, ammoniémie, lactate, ionogramme sanguin, glycémie, cétonémie, cétonurie à la bandelette, point red-ox, chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), DNathèque (pour l'étude génétique subséquente).

6/ Prise en charge médicale de l'enfant adaptée à son état clinique

- Si le nouveau-né est *asymptomatique* : dans l'attente des résultats biologiques

- Arrêts des apports protidiques.

- Alimentation par biberons de préparation magistrale contenant :

- des apports glucidiques et lipidiques pour des apports hypercaloriques (120% des RNP, minimum 100kCal/Kg/j, 0,7 Kcal/mL).

- un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h)

- Surveillance neurologique toutes les 4h. Transfert en réanimation si apparaissent des symptômes de décompensation (vomissements, troubles de conscience, hypertonie périphérique et hypotonie axiale...).

- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

- Selon l'évolution, pourrait être ajouté : Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os,

- Si le nouveau-né est *symptomatique* : prise en charge en réanimation d'une probable décompensation initiale sévère d'une leucinose.

- Arrêts des apports en protéines naturelles (arrêt de l'allaitement ou des biberons de lait maternisé)

- **Si le nouveau-né est somnolent mais réactif :**

- Perfusion pour un apport glucidique de 8-10 mg/Kg/min (soit par exemple 5-6 mL/Kg/h d'un soluté glucosé à 10% contenant des ions).
- Perfusion de lipides à 20% 2g/Kg/24h.
- Apports continus de mélanges d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h). Cet apport se fait par une sonde naso-gastrique pour les mélanges oraux, ou si un mélange intraveineux est disponible, par voie intraveineuse.
- Prendre garde aux volumes hydriques chez des nouveau-nés en HTIC.
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os, à débiter dans les 24h de la prise en charge.

- Si le nouveau-né est dans un coma profond

- Poser un cathéter central pour débiter en urgence une dialyse veino-veineuse continue 24H/24. Elle se poursuivra aussi longtemps que les taux de leucine plasmatiques seront > 150 µmol/L (2 mg/dL), ce qui nécessitera environ 24h de dialyse.
- Apports continus de mélanges d'acides aminés sans ramifiés (2g/Kg/24h.). Cet apport se fait par une sonde naso-gastrique pour les mélanges oraux, ou si un mélange intraveineux est disponible, par voie intraveineuse.
- Perfusion :
 - Prendre garde aux volumes hydriques chez des nouveau-nés en HTIC.
 - Avant la mise en place d'une voie veineuse centrale : Perfusion de sérum glucosé à 10% avec 6 à 8g/L de NaCl en se limitant à 80mL/Kg/j.
 - Une fois la voie veineuse en place : Perfusion de sérum glucosé avec des ions pour des apports glucidiques de 8-10 mg/Kg/min ; Perfusion de lipides à 20%, 2 g/Kg/24h.
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os.
- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

7/ Consultation avec les parents pour leur expliquer les résultats du dépistage, et les prochaines étapes de la prise en charge. Si disponible, remettre un document d'information résumant les points clés de l'entretien. Un entretien avec une psychologue sera proposé systématiquement.

8/ CAT suite aux résultats des examens de diagnostics :

3 situations sont envisageables :

- **CAAp normale** (leucine, alloisoleucine) et autres paramètres tous normaux.

Il existe donc une discordance entre le résultat au dépistage et la CAAp. Afin d'éliminer une leucinose intermittente (augmentation du taux de leucine par intermittence), un dosage d'alloisoleucine sera réalisé sur le buvard de naissance, ce marqueur étant spécifique de la leucinose. S'il est retrouvé, une leucinose intermittente sera suspectée et un test génétique sera réalisé. Le patient suivra la prise en charge médicale usuelle de cette maladie jusqu'au résultat génétique, et au-delà si confirmation.

Cependant si ce second test sur le buvard de naissance est normal, le patient pourra retrouver un régime normal, à moins qu'une autre maladie ne soit découverte au cours du bilan (cf. diagnostics différentiels au dépistage en 4.3.1).

- **CAAp confirmant une leucinose** (élévation de la leucine et de l'alloisoleucine)

Le patient poursuivra son traitement et les parents seront formés à la préparation du régime, la réalisation des taux de leucine à domicile ainsi qu'à la gestion des situations d'urgence. Cf chapitre 3 pour la prise en charge initiale.

- **Évaluation initiale confirmant un diagnostic différentiel**

Les diagnostics différentiels d'un dépistage positif de leucinose sont plus fréquents que la maladie elle-même. Selon le cas, un suivi adapté, s'il est nécessaire, sera débuté.

- sur la CAAp, une élévation isolée de l'hydroxyproline, orientera vers une hydroxyprolinémie. Particularité biochimique, non-maladie liée à un déficit en PRODH2, ne nécessitant pas de traitement particulier.

- sur la CAAp une élévation des ramifiés, mais pas de l'alloisoleucine. Les acides alpha-cétoacides urinaires sont également normaux. Le déficit en *BCAT2* est envisagé. C'est une maladie extrêmement rare, pour laquelle un régime hypoprotidique est proposé pour améliorer son pronostic neurologique (retard psychomoteur, autisme).

- sur la CAAp, une élévation modérée de la leucine et de l'alloisoleucine, associé à une hyperpyruvicémie et une excrétion urinaire augmentée d'acide alpha-cétoglutarique : Ce profil biochimique oriente vers un déficit en DLD, maladie extrêmement rare, qui peut s'exprimer cliniquement par un retard psychomoteur, une encéphalopathie et/ou des épisodes récurrents d'insuffisances hépatiques aiguës transitoires.

- bilan biologique normal, chez un enfant qui était perfusé avec un mélange d'acides aminés contenant des ramifiés, au moment du prélèvement du dépistage.

V> Dépistage de la fratrie d'un cas index

Personnel impliqué :

- Biologiste spécialisé de biochimie métabolique
- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Généticien
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

1. Contextes de dépistage

Le dépistage de la leucinoase à la naissance survient ici dans une famille ayant déjà un enfant avec leucinoase. Pour chaque nouvelle grossesse dans la fratrie, si un diagnostic prénatal (DPN) n'a pas été réalisé, un dépistage néonatal devra être effectué.

2. Annonce du diagnostic

Dans le cas d'une nouvelle naissance dans la fratrie d'un patient leucinoase, les parents auront discuté avec le médecin spécialiste et le généticien dès avant la grossesse, ou à défaut, pendant la grossesse, du risque de récurrence de leucinoase chez le nouveau-né et des modalités de prise en charge à la naissance.

3. Prise en charge néonatale

La famille étant déjà connue du centre compétant en métabolisme, un projet de nouvelle grossesse devra avoir été discuté entre la famille, le médecin métabolicien et le généticien. La prise en charge du nouveau-né sera différente selon qu'un diagnostic prénatal (DPN) aura été réalisé ou non. Un protocole de prise en charge du nouveau-né sera rédigé en concertation avec l'équipe pédiatrique de la maternité et les obstétriciens, et des copies seront conservées dans le dossier de la maman à la maternité, dans le dossier métabolique, mais également par la maman. En dehors du cas où le fœtus à naître a bénéficié d'un DPN revenu normal, il est recommandé que l'enfant naisse dans l'hôpital du centre compétant en métabolisme, afin de disposer des médecins métaboliciens, de l'équipe diététique spécialisée et d'un laboratoire de biochimie métabolique pouvant réaliser des taux de Leucine en urgence.

a) Nouveau-né dont le DPN est positif pour la leucinoase.

L'enfant devra recevoir dès la naissance, afin de prévenir le coma néonatal, exclusivement des biberons de régime d'urgence de Leucinoase. La prise en charge thérapeutique sera similaire à celle d'un bébé asymptomatique dépisté positif pour la leucinoase, et le nouveau-né sera surveillé les premiers jours dans une unité de néonatalogie (Chap. 4.3.2) :

- Contre-indication initiale du lait (allaitement ou préparation pour nourrisson).
- Alimentation par biberons de préparation magistrale contenant des apports glucidiques et lipidiques pour assurer des apports caloriques adaptés à l'âge et un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2 g/Kg/24h).
- Gélules de L-Valine et L-Isoleucine : 50 mg/6h de chaque, per os, à débiter dans les 24h de la prise en charge.
- Surveillance clinique neurologique toutes les 4h. Transfert en réanimation si apparaissent des symptômes de décompensation (vomissements, troubles de conscience, hypertonie périphérique et hypotonie axiale...).
- Taux de leucine plasmatique prélevé une fois par jour pour dosage en urgence.

Ce traitement diététique sera préférentiellement donné par voie orale par biberons chez un nouveau-né qui va bien, afin de préserver la succion et l'oralité, en surveillant que les apports soient suffisants et que le nouveau-né ne reste pas à jeun. Un recours à l'alimentation entérale

sur une sonde nasogastrique pourra être envisagé transitoirement, en cas de difficulté alimentaire initiale.

La leucine sera introduite progressivement autour du troisième jour de vie en fonction des taux sanguins. Cependant, en cas d'augmentation des taux de leucine, un complément calorique sera nécessaire pour bloquer le catabolisme, soit par voie parentérale (voie veineuse périphérique), soit par voie entérale sur une sonde naso-gastrique. Il faudra alors commencer avec un faible débit de 70 mL/kg/j le premier jour de vie et une concentration de 0,7 Kcal/mL puis augmenter progressivement par palier de 24 heures, en fonction de la tolérance digestive.

b) Nouveau-né dont le génotype n'est pas connu à la naissance.

Lorsque le génotype du nouveau-né n'est pas connu, le risque de récurrence dans la fratrie est de 25%.

Le résultat de CAAp est normal ou difficile à interpréter le jour de la naissance et parfois également le lendemain, même sous un régime normal par allaitement maternel ou biberon de préparation pour nourrisson.

L'apparition d'alloisoleucine dans le plasma et l'élévation anormale de la leucine deviennent plus évidents à partir du 2 - 3^e jour de vie, à partir du moment où le nouveau-né reçoit des protéines -et donc de la leucine, dans son alimentation. Pour rappel, le coma néonatal pouvant survenir dès 5 – 6 jours de vie, les résultats des taux de leucine et alloisoleucine sur la CAAp devront donc être disponibles en urgence tous les jours.

Ces informations-clés permettent d'anticiper un protocole de prise en charge à la naissance :

- Naissance dans un hôpital où il est possible d'obtenir chaque jour une CAAp en urgence, et où les produits diététiques pour leucinose sont disponibles.
- Naissance de préférence en début de semaine (déclenchement), puisque la quasi-totalité des laboratoires de biochimie spécialisée sont fermés la nuit et les week-ends.
- Dès la naissance proposer une alimentation qui contient des protéines soit en quantité normale, soit au moins la moitié des apports protidiques recommandés pour l'âge.
- CAAp le lendemain matin de la naissance puis tous les matins suivants, aussi longtemps que nécessaire à la prise en charge aiguë (habituellement 4 à 7 jours).
- Dès que le statut sain ou malade a été déterminé d'après les CAAp, le régime sera adapté, soit vers un régime normal si les CAAp restent normales, soit vers un traitement dit « d'urgence » comme décrit plus haut., avec une surveillance des taux de leucine sur CAAp et reprise d'un régime « de croisière » (avec leucine) dès que les résultats reviennent < 150 µmol/L (2 mg/dL).
- Prélèvement pour génotypage.

Cette proposition de protocole peut être adaptée selon les possibilités locales.

Un test génétique à la recherche des mutations familiales doit être réalisé.

VI> Prise en charge du coma initial néonatal

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur, néonatalogue, médecin de SAMU
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

1. Principes généraux

Lors du diagnostic initial, le pronostic vital et neurologique est en jeu à très court terme et lié à la survenue d'un œdème cérébral. Le traitement ne doit pas être retardé et par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément et sans délai, dans une réanimation néonatale habilitée à réaliser une dialyse chez un nouveau-né.

La prise en charge des comas initiaux à début plus tardif (enfants adultes) sera identique à celle des décompensations sévères ultérieures (cf. Chapitre 7).

La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Arrêter l'apport protéique afin d'arrêter l'intoxication exogène.
- 2) Bloquer le catabolisme et relancer l'anabolisme, grâce à des apports glucido-lipidiques et en acides aminés sans ramifiés : « épuration endogène » permettant de faire baisser le taux de leucine en le consommant par anabolisme protidique.
- 3) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme.
- 4) Transférer en urgence le patient vers la réanimation d'un centre hospitalier de référence qui mettra en place le traitement « d'urgence » spécifique, incluant la possibilité de réaliser une épuration extra-rénale.
- 5) Prélever des échantillons (sang sur papier buvard, plasma et urines) à des fins diagnostiques.

2. Prise en charge initiale avant transfert en centre spécialisé

Le traitement d'attente avant le transfert, sera :

- Sur une 1^{ère} VVP :
 - Apports hydriques 150 mL/Kg/j
 - Apports en glucose de 10 mg/Kg/min par perfusion de glucosé à 10%,
Exemple pour un nouveau-né de 3 kg : solution glucosée à 10% vitesse 18 mL/h

soit 430ml sur 24h soit 10 mg/Kg/min du glucose,

- Ajouter pour 1L de soluté glucosé : 4 à 6 g de NaCl (1 ampoule de 20mL de NaCl 20%) et 3 g de KCl (1 ampoule de 20mL de KCl 20%) afin d'obtenir une solution isotonique à 190 mosmol/L pour éviter la formation de l'œdème cérébral.
- Si disponible : suppléments en vitamines (type Cernevit®).
- Sur une 2^e VVP ou en Y sur la 1^{ère} :
 - Perfusion de lipides 20% (medialipide®, smoflipid®, intralipide® ...) : 1 à 2 g/kg/j en IV continu.
Exemple pour un nouveau-né de 3kg : Medialipide 20% vitesse 0.6ml/h soit 15 ml/24h
- Traitement symptomatique de la détresse neurologique aigue selon la clinique :
 - En cas de trouble de la conscience : sédation thérapeutique (midazolam - morphinique) avec ventilation mécanique à visée de neuro protection lors de la prise en charge par le SAMU
 - Intérêt du Mannitol® en cas d'éléments cliniques en faveur d'un début d'engagement cérébral
- Prélever le bilan sanguin initial :
 - Ionogramme sanguin, glycémie, urée, créatininémie, bilan hépatique, NFS, plaquettes, CPK, TP, TCA.
 - Ammoniémie.
 - Gazométrie, lactate.
 - Au moment du diagnostic, prélever et conserver un échantillon de sang sur tube hépariné (pour la chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp)) et d'urines (pour le test au DNPH s'il est disponible, et pour la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu)).
 - Et tout autre prélèvement jugé utile selon le contexte.

3. Traitement médical spécialisé en réanimation

En réanimation, le traitement d'urgence d'une leucinose au diagnostic sur coma nécessite :

- Poser un cathéter central, afin de concentrer les apports du fait de l'HTIC et pour prévoir une dialyse. Objectifs d'apports :
 - Hydrique : nouveau-né 150 mL/Kg/j
 - Glucidiques 10 mg/Kg/min et lipidiques 2 g/Kg/j:
 - Ions : NaCl 6 g/L, K 2 meq/Kg/j, Ca 0.5 meq/Kg/j à adapter selon le ionogramme.
 - Un mélange d'acides aminés sans ramifiés (par voie entérale ou IV) pour relancer l'anabolisme : 2 à 2.5g /Kg/j. Un relais par voie entérale sera envisagé dès que possible avec le régime d'urgence (cf. plus bas).

- Objectifs caloriques : 130 kcal/kg/jour.
- Suppléments en vitamines incluant la vitamine B1 (type Cernevit®).
- L'initiation d'une insulinothérapie IV continu en cas d'hyperglycémie > 2g/l afin de maintenir l'apport énergétique.
- Taux de leucine (et ramifiés) plasmatique en urgence puis 1 à 2 fois/24h
- Une épuration exogène (hémofiltration) selon le taux de leucine et la clinique (par exemple >1500 µmol/L soit 20 mg/dL, en présence de signe de confusion/coma)
- Pour rappel, il existe d'exceptionnelles formes de leucinose thiamine sensibles. Une supplémentation en thiamine 10 mg/Kg/j est à discuter.

a) Le « régime d'urgence »

Il est à débiter dès que possible. L'objectif énergétique est d'environ 120-130 Kcal/Kg/j pour un apport hydrique à 140-150 mL/Kg/j. Initialement débuté par voie parentérale, il doit être relayé par voie entérale dès que possible selon la tolérance digestive. Cette nutrition entérale, débutée en continu sur une sonde naso-gastrique, sera concentrée idéalement à 0,8 kCal/mL (maximum 1 kCal/mL), afin de favoriser la tolérance digestive.

- **Plusieurs produits peuvent être utilisés pour la composition de cette nutrition entérale** (cf. Annexe 3 et 4) :
 - Apports en glucides et lipides par des solutions glucido-lipidiques dédiées dépourvus d'acides aminés.
 - Enrichissement en lipides par de l'huile alimentaire ou des émulsions dédiées d'huile-TCM.
 - Enrichissement en glucide grâce à la maltodextrine.
 - ⊕ 2-2.5 g/Kg/j d'acides aminés par un mélange dépourvu des 3 acides aminés ramifiés (valine, isoleucine, leucine). Plusieurs produits adaptés à l'âge sont disponibles (cf. Annexe 3 pour la liste actuelle des produits).

Plusieurs exemples de « régime d'urgence » sont décrits dans l'annexe 4.

A noter qu'en cas de difficultés d'alimentation entérale du nouveau-né (mauvaise tolérance digestive), le mélange d'acides aminés pourra être donné isolément sur la sonde naso-gastrique (ou par voie intraveineuse, lorsqu'une formulation intraveineuse sera disponible) en parallèle de la perfusion glucido-lipidique IV.

- **Une supplémentation en valine et isoleucine** 20-50 mg/Kg/j, 2 acides aminés ramifiés qui s'épurent plus vite que la leucine, peut être nécessaire avant l'introduction de la leucine si les taux sont inférieurs aux valeurs recommandées. Leur carence peut gêner la baisse du taux de leucine. Leur supplémentation se fera sous forme de gélules de 50 mg à ajouter dans la nutrition entérale.
Objectif de taux pour l'isoleucine entre 150 et 300 µmol/L (2 et 4 mg/dL), et pour la valine 200-400 µmol/L (2,5 et 5 mg/dL).
- **Reprise des apports en leucine et allaitement maternel :**
Une fois la leucine abaissée à un taux < 250-300 µmol/L (< 3 - 4 mg/dL), par épuration

endogène et/ou exogène, celle-ci devra être progressivement réintroduite. On débute avec 50 mg/jour de leucine, sous forme de 40-50 mL de lait de mère (1 mL de lait de mère = 1 mg de leucine) par exemple ou d'un lait 1^{er} âge standard, associé à un mélange d'acides aminés sans ramifiés (2 à 2.5 gAA/Kg/j), et des compléments caloriques. L'augmentation se fera ensuite progressivement par palier de 50 mg en fonction du taux sanguin et de la prise de poids (reflet de l'anabolisme) jusqu'à la tolérance maximale qui se situe en moyenne vers 250-300 mg/j (60-90 mg/Kg/j) pour un nouveau-né ou un nourrisson.

Objectif de taux de leucine plasmatique = 150 - 300 µmol/L (2 à 4 mg/dL). La succion devra être d'emblée entretenue en proposant le plus rapidement possible, 3 à 4 fois par jour, des biberons de 10 mL d'une solution énergétique sans leucine (ex : PFD1...). Lorsqu'une reprise pondérale régulière est assurée, débiter le fractionnement de l'alimentation dans la journée qui se fera par la prise du mélange décrit ci-dessus par biberons, en maintenant encore quelques jours la nutrition entérale. Lorsque le bébé a bien récupéré de la décompensation métabolique, l'allaitement maternel est possible en alternance avec des biberons contenant le mélange d'AA sans ramifiés. Le nombre de tétées par jour est à adapter en fonction des taux de leucine [Annexe 5].

b) Place de l'épuration extra-rénale

Le recours à l'hémo(dia)filtration continue veino-veineuse ou CVVH(D)F est fréquent lors du diagnostic néonatal d'une leucinose. Elle peut se mettre en place en parallèle du traitement médical spécifique visant à une épuration endogène de la leucine.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle chez les nouveau-nés et les nourrissons est l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVHF) associée ou non à un dialysat CVVHDF. Cette technique continue permet une épuration rapide des métabolites toxiques, tout en étant bien tolérée sur le plan hémodynamique. Elle est supérieure en termes d'efficacité par rapport à la dialyse péritonéale et doit donc être considérée comme la technique de référence.

Indication :

- Coma néonatal révélant une leucinose.
- Trouble de la conscience sévère chez un nouveau-né avec arguments forts cliniques et paracliniques pour un coma de leucinose, si le résultat de CAAp ne peut pas être disponible dans un délai raisonnable.

Dans tous les cas, prélever la CAAp avant de débiter la dialyse.

La CVVH(D)F est une procédure continue permettant une excellente clairance de la leucine. Elle nécessite la mise en place d'un abord veineux central, préférentiellement en jugulaire ou confluant droit. L'adjonction d'un dialysat en CVVHDF permet d'optimiser l'épuration des molécules de bas poids moléculaire tel que la leucine et les acides aminés de manière générale et est recommandé dans le cadre d'une épuration extra-rénale en cas de prise en charge d'une erreur innée du métabolisme. Une surveillance biologique par chromatographie des acides

aminés est donc requise afin de permettre un anabolisme performant. De part des débits plus faibles qu'en hémodialyse discontinue, et des débits d'ultra-filtration plus faible, cette technique permet une meilleure stabilité hémodynamique. Elle est, de ce fait, accessible pour des nouveau-nés de petit poids (3000 grammes environ). La difficulté d'abord et les contraintes techniques peuvent rendre cette technique difficile chez les plus petits. Elle nécessite une anticoagulation générale par héparine. Sa prescription n'est pas différente des autres indications thérapeutique (D_{UF} 35 mL/Kg/h, Fraction de filtration cible selon recommandation constructeur, $D_{dialyse}$ 1000 mL/m²/h)

Par cette technique, jusqu'à 75% de l'excès de leucine est éliminé en 3 heures. Cependant l'hémofiltration doit être poursuivie si possible au moins 24 à 36 heures, en attendant la relance de l'anabolisme par le traitement médical (apports caloriques et mélange d'acides aminés sans ramifiés). L'arrêt de l'hémofiltration peut être envisagé lorsque le taux de leucine a baissé de manière significative (par exemple Leucinémie < 150 – 250 µmol/L soit < 2-3 mg/dL) et sera décidé conjointement par le médecin réanimateur et le métabolicien en fonction de l'évolution clinique et des difficultés techniques rencontrées. Il existe un risque de rebond à l'arrêt de l'épuration exogène.

Le traitement médical spécialisé doit être poursuivi pendant et au décours de la prise en charge par épuration extra-rénale avec poursuite de l'épuration endogène, surveillance des taux d'acides aminés et ré-introduction progressive de Leucine, Isoleucine et Valine selon les taux plasmatiques.

VII> Traitement quotidien

Personnel impliqué :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe)
- Pédiatre, médecin traitant, équipe de l'hôpital de proximité
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien
- Psychologue
- Assistante sociale

1. Principes généraux du régime

Le traitement chronique de la leucinose est principalement diététique, et doit être supervisé uniquement par un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) dans le traitement des maladies héréditaires du métabolisme. Le régime hypoprotidique strict accompagné d'un mélange d'acides aminés dépourvu des ramifiés (valine, leucine, isoleucine) ont pour but de limiter les apports en leucine, de relancer l'anabolisme, et d'éviter un déficit secondaire en valine et isoleucine. En effet, la seule possibilité pour réduire l'accumulation de la leucine et de ses métabolites est d'utiliser la leucine à visée anabolique, en apportant les autres acides aminés

nécessaires (AA) à la synthèse protidique : on parle ainsi « d'épuration endogène ». Il n'y a pas de traitement médicamenteux épurateur ni d'excrétion urinaire de leucine significative. Le but du traitement est de maintenir les taux sanguins de leucine dans des limites non toxiques, de maintenir des taux physiologiques de valine et isoleucine, tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La teneur en leucine des protéines animales est d'environ 10%, des protéines végétales de 5%, des protéines céréalières de 8%. La teneur globale en acides aminés ramifiés (leucine, valine et isoleucine) des protéines naturelles est d'environ 15 à 20 %.

L'apport en protéines naturelles est fonction de la **tolérance en leucine** du patient. Cette tolérance en leucine d'un patient est définie par la quantité de leucine permettant de maintenir des taux sanguins de leucine dans les valeurs cibles et d'assurer une croissance staturo-pondérale optimale. Un excès d'apports en leucine conduit à une intoxication, tandis que des apports insuffisants ne permettent pas une croissance normale. L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant :

- La quantité de leucine quotidienne (selon tolérance individuelle) sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée
- Les apports protéiques naturels seront impérativement complétés par les mélanges d'acides aminés sans ramifiés (qui apporteront également divers VMO). Tout arrêt de ce mélange entrainera un catabolisme et donc automatiquement l'augmentation des taux sanguins de leucine, valine, isoleucine.
- Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Chaque patient a deux ou trois types de régime :

- Un régime de croisière, qui est le régime habituel du patient : 100% de la tolérance en leucine.
- Un régime d'urgence, qui est utilisé dans les situations aiguës : arrêt des apports en leucine
- Et parfois un régime de semi-urgence : 50% de la tolérance en leucine.

Dans tous les types de régime, le mélange d'acides aminés sans ramifiés est indispensable, et les apports caloriques doivent être suffisants.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Dans la suite du chapitre, nous allons décrire uniquement le régime de la forme la plus fréquente et la plus sévère, la leucine classique. Pour les formes intermédiaires ou intermittentes, le régime sera moins restrictif et devra être adapté individuellement.

2. Éléments du traitement

a) Aliments naturels : tolérance, parts

Les aliments naturels sont classés en fonction de leur teneur en LEU [Annexe 6] :

- Aliments interdits. Les aliments riches en leucine sont interdits : viandes, poissons, œufs, produits laitiers... (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons et dans certains cas de lait de vache donné en quantité contrôlée), légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers...

- Aliments contrôlés. Les aliments contenant peu de leucine sont permis en quantité contrôlée : fruits, légumes, pommes de terre... Ces aliments vont permettre de couvrir la tolérance en leucine du patient.

- Aliments libres. Les aliments dépourvus de leucine sont proposés en quantités libres : aliments hypoprotidiques, matières grasses, produits sucrés. Ces aliments vont permettre d'assurer des apports énergétiques suffisants pour permettre une croissance staturo-pondérale harmonieuse.

Le système des parts de leucine

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en leucine, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part de leucine correspond à 50mg de Leucine. Cette part équivaut à un poids précis d'un aliment selon sa richesse en leucine. Ce poids d'aliments pour une part de leucine est donc variable d'un aliment à l'autre.

La tolérance en leucine du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 400 mg/jour de leucine correspond à 8 parts de leucine. Ces parts doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les différents repas de la journée.

Des outils éducatifs (tables, disque d'équivalences...) précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de leucine sont données aux parents. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients.

Méthode des poids moyens

En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme celle des poids moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées. On considère alors que la plupart des fruits et légumes sont d'une richesse équivalente en leucine (soit en moyenne), à partir du moment où le choix d'aliments proposé à l'enfant est varié sur une même journée : une quantité fixe de légumes, de pomme de terre et de fruits est donnée au patient, le type de légumes et de fruits peut varier mais pas la quantité qui est imposée. Seuls les aliments hypoprotidiques, les produits sucrés autorisés et les corps gras pourront varier en quantités pour permettre de rassasier le patient.

Cette méthode permet de simplifier les pesées qui deviennent globales (quel que soit les légumes, même mélangés) et non plus légume par légume, ce qui rend plus facile le calcul des apports en leucine lorsque les recettes contiennent plusieurs légumes.

b) Mélanges d'acides aminés sans ramifiés, avec vitamines et minéraux

Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régis en France par le règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015). En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : sachets ou boîtes (poudre), gourdes (liquide).... Ils sont variables dans leur texture et leur goût, que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes. Cette diversité de présentation permet de l'adapter en fonction de l'âge, des goûts de chaque patient, de leur mode de vie, permettant ainsi une meilleure observance thérapeutique [Annexe 3].

Ils permettent théoriquement de couvrir les besoins nutritionnels en tous les micronutriments (VMO), sous condition d'une posologie adaptée. Les apports en micronutriments seront contrôlés régulièrement et adaptés à l'âge, au poids, et au patient.

La somme de l'équivalent protidique apporté par le mélange d'acides aminés et l'apport de protéines naturelles doivent permettre de couvrir les apports nutritionnels recommandés en protéines par la EFSA <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=fr> en fonction de l'âge de l'enfant ou de l'adulte [Annexe 7].

c) Produits hypoprotidiques

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients suivant un régime hypoprotidique. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie.

Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins énergétiques. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Présentés sous forme d'aliments courants tels que : substituts de lait, substituts de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, semoule, substitut d'œufs, chocolat, boissons énergétiques, biscuits salés et sucrés ... Ils permettent de proposer des repas approchant ceux des individus sains de la même tranche d'âge.

d) Dispensation des DADFMS

La liste des mélanges d'acides aminés sans ramifiés, et aliments hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Par exemple, une liste de DADFMS qui correspondent à des aliments hypoprotidiques actuellement commercialisés en France, est en annexe 8.

Leur obtention se fait sur prescription médicale. Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'ALD17.

Ils sont rétrocédés via l'AGEPS (pharmacie hospitalière des hôpitaux de Paris) ou bien par certaines pharmacies hospitalières de province.

e) Supplémentations en valine et isoleucine

Une supplémentation en L-valine et en L-isoleucine peut être parfois nécessaire au quotidien, en dehors des épisodes de décompensation, afin que la carence en l'un d'eux ne soit pas un facteur limitant l'anabolisme protidique. L'ajustement des besoins et des posologies est à moduler en fonction des taux sanguins.

Des gélules sont disponibles dans les pharmacies hospitalières (gélules 50mg) ou également en préparation magistrale dans certaines pharmacies de ville.

3. Suivi des taux de Leu

a) Objectifs de taux

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic (avec l'allo-isoleucine) comme pour le suivi métabolique.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de leucine varie selon les patients et les situations : hebdomadaire habituellement, puis pouvant s'espacer progressivement à partir de l'adolescence, à partir du moment où la tolérance est stabilisée et le régime bien respecté, en gardant au minimum un taux tous les mois chez l'adulte.

Objectifs proposés des taux plasmatiques

AA plasmatique	µmol/L	mg/dL
Leucine	150 – 300	2 – 4
Valine	100 – 400	1,5 – 5
Isoleucine	50 – 200	0,5 - 3

Le taux de leucine doit être stabilisé à une valeur proche de la normale, entre 150 et 300 µmol/L (soit entre 2 et 4 mg/dL), le taux de valine entre 100 µmol/L et 400 µmol /L (soit 1,5 et 5 mg/dL) et le taux d'isoleucine entre 50 et 200 µmol /L (soit 0,5 et 3 mg/dL). Ces deux acides aminés, Valine et Isoleucine, ne sont pas toxiques contrairement à la leucine. Par contre leur carence freine l'anabolisme protidique et donc l'épuration endogène de la leucine.

L'adaptation du régime et des apports en leucine sera effectuée par les diététiciens, en accord avec le médecin référent, selon ces résultats réguliers.

b) Méthodes de prélèvements : buvards et microtubes

Les modalités de suivis de taux de leucine sanguins ou plasmatiques peuvent varier selon le centre spécialisé suivant des patients leucinoïse.

- Prélèvement par une infirmière : taux plasmatique sur tube hépariné prélevé dans un laboratoire de ville ou hospitalier, et adressé ensuite au laboratoire de biochimie métabolique.

- Auto prélèvement à domicile, par le patient lui-même ou aider de ses parents. A l'aide d'un autopiqueur, le prélèvement se fait sur le côté de l'extrémité d'un doigt (en évitant le pouce et l'index). Pour les buvards, le sang est ensuite déposé directement sur le papier, en réalisant une ou deux taches d'au moins 0,5 cm de diamètre. Le papier buvard est ensuite mis à sécher à l'air libre, étiqueté au nom du patient, puis envoyé dans une enveloppe standard directement au laboratoire accompagné d'une prescription médicale du dosage. Pour les microtubes, le tube est progressivement rempli goutte à goutte jusqu'à au moins 300 µL, puis étiqueté. Ce tube est ensuite soit déposé directement au laboratoire, soit envoyé à l'aide d'un emballage sécurisé spécifique. En annexe, un exemple de plaquette explicative à destination des patients et des familles, réalisée par un centre de référence de la filière [annexe 9].

4. Adaptations du régime de croisière

a) Modalités d'adaptation

Le régime de croisière doit être adapté à l'âge du patient (texture, apport énergétique, apport en vitamines, minéraux et oligoéléments, mélange d'acides aminés sans ramifiés, apports en protéines naturelles), à son poids, à son appétit (petits ou gros volumes, repas per os et/ou nutrition entérale si besoin), à ses goûts, son activité physique et/ou sportive, son mode de vie (nombre de repas, lieu de prise des repas, activité professionnelle...) et à l'évolution de sa tolérance en leucine.

b) Organisation pratique du régime selon l'âge

Le nourrisson :

Le nourrisson consommera :

- soit des biberons contenant un mélange d'acides aminés sans ramifiés associé à une petite quantité de préparation pour nourrisson : la quantité de leucine ingérée quotidiennement sera ainsi connue,
- soit une alternance de biberons de mélange d'acides aminés sans ramifiés seuls avec l'allaitement maternel : le suivi de ce régime se fera alors uniquement avec l'évolution du poids du nourrisson et de ses taux sanguins sans connaître la quantité réelle de leucine ingérée par l'enfant. Le nombre de repas et les volumes des repas évolueront en fonction des besoins du nourrisson.

Un exemple de régime pour nourrisson est disponible en annexe 5.

La diversification :

Vers 5-6 mois, l'introduction des fruits, des légumes et pomme de terre entraîne une diminution des quantités de préparation pour nourrisson (ou de lait maternel) apportée dans le régime pour ne pas dépasser la tolérance en leucine du patient.

Les parents sont formés à l'utilisation du système de parts de leucine (ou la méthode des poids moyens) : ils pèsent de manière précise légumes, pomme de terre et fruits.

Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés autorisés et les aliments hypoprotidiques.

La texture des repas augmente progressivement : liquide, semi solide (purée ou compote), petits morceaux.

L'enfance

Les parents pèsent les aliments contrôlés et ainsi intègrent visuellement les volumes à donner à leur enfant.

Les protéines apportées sous forme lactée vont disparaître petit à petit et sont remplacées par des protéines végétales. Toutefois, lorsque l'appétit de l'enfant ne lui permet pas de recevoir tous les apports en protéine et leucine prescrits, de petites quantités précises de lait de vache peuvent être données en complément afin d'assurer les apports permis par sa tolérance en leucine.

Les apports de leucine peuvent être progressivement augmentés (en maintenant le taux de leucine inférieur à 300 $\mu\text{mol/L}$ (soit 4 mg/dL) pour rechercher la tolérance maximum en leucine.

Il est important de proposer au fur et à mesure une grande variété d'aliments autorisés afin de ne pas restreindre l'enfant encore plus dans ses choix et de lui proposer ces aliments cuisinés de façon variée. Ceci permettra d'éviter une lassitude du régime (source de déséquilibre du régime et des dosages).

Il est par contre essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Une règle claire et stricte pour l'enfant améliore son acceptation du régime.

Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller à l'apport en leucine mais aussi à l'apport énergétique. La leucine ne sera utilisée par l'organisme que si l'apport énergétique est suffisant. L'équilibre des dosages sanguins de leucine vont dépendre de ces deux paramètres. L'apport énergétique doit donc être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance de l'enfant. Les aliments sans protéines (corps gras, produits sucrés autorisés) et les aliments hypoprotidiques disponibles en pharmacie hospitalière/sites spécialisés doivent être largement utilisés.

Le mélange d'acides aminés sans ramifiés est adapté en fonction des besoins nutritionnels de l'enfant. Plusieurs produits sont en général disponibles pour chaque tranche d'âge [Annexe 3]. Le choix du mélange peut dépendre aussi de l'acceptation du patient et de ses préférences en termes de goût et de praticité du produit.

L'adolescence

Pendant cette période, le régime doit toujours être maintenu.

Le patient peut commencer à se lasser de son alimentation ce qui l'amène parfois à transgresser les interdits alimentaires.

Le rendre autonome et participatif aux différentes tâches, comme lui apprendre à cuisiner très tôt afin de varier au mieux son alimentation, ou bien de gérer ses commandes, est un gage de meilleur suivi du régime à long terme.

Certains adolescents acceptent mal leur différence au niveau de l'alimentation et redoutent le regard des autres : ils peuvent alors en venir à cacher leur régime à leurs proches/camarades, à éviter de manger des aliments « différents » comme les produits hypoprotidiques devant les autres, voire à supprimer certaines prises de mélange d'acides aminés.

Toutes ces attitudes sont à risque de déséquilibrer la maladie et peuvent aller jusqu'à menacer le pronostic vital.

Il est donc primordial d'aider l'adolescent à prendre conscience de ces attitudes à risque.

Certains adolescents, de part ces conduites transgressives, habituent leur organisme à « supporter » en chronique des taux de leucine plus élevés que les objectifs thérapeutiques. Ils en ressentent moins les symptômes neurologiques, et ceci peut retarder la prise en charge d'une décompensation.

L'âge adulte

Le régime ne doit pas se relâcher, même si l'adulte est confronté de plus en plus à des difficultés pour maintenir son régime strict notamment à l'extérieur de son domicile (travail, voyages, restauration...) ainsi que dans l'autonomisation de sa prise en charge.

L'adulte doit être capable d'évaluer visuellement en leucine ce qu'il peut manger en légumes, pomme de terre et fruits sans les peser systématiquement lorsqu'il n'est pas chez lui. Il doit pouvoir avoir avec lui des aliments hypoprotidiques (biscuits salés et/ou sucrés, biscottes, pain, pâtes, ...) ou des produits sucrés autorisés (pâtes de fruits, boissons sucrées, etc.) pour compléter ses apports énergétiques.

La prise du mélange d'acides aminés est toujours indispensable et doit être fractionnée sur la journée

Sa tolérance en leucine n'augmente plus puisque sa croissance est terminée.

L'adulte doit continuer son suivi avec des dosages au moins mensuels de leucine, et des bilans nutritionnels annuels pour dépister des carences.

Les femmes auront un suivi plus régulier dans le cas d'une grossesse envisagée (voir Chapitre 12 : grossesse).

c) Cas particulier, leucinoses intermittentes et intermédiaires.

Les patients ayant une forme intermédiaire ou intermittente, ont une activité enzymatique BCKDH résiduelle permettant une tolérance en leucine plus importante qu'en cas de forme classique. Si, en cas de forme intermédiaire, le régime reste strictement hypoprotidique (utilisation de produits hypoprotidiques et d'un mélange d'acides aminés sans ramifiés), les patients avec une forme intermittente peuvent souvent tolérer en régime de croisière, des apports en protéine suffisant pour ne pas avoir recours à des aliments hypoprotidiques ni à un mélange d'acides aminés sans ramifiés. Ils auront tout de même un régime d'urgence en cas de situation aiguë.

VIII> Prise en charge des décompensations

Personnel impliqué

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre réanimateur
- Pédiatre, médecin traitant, médecin de l'hôpital de proximité
- Biologiste
- Infirmier
- Pharmacien

1. Définition : circonstances de survenue, symptômes, risques

Quatre situations conduisent à une élévation des taux de leucine sanguins et peuvent entraîner une décompensation :

- toute situation de catabolisme protidique (fièvre, jeûne, chirurgie, stress, ...)
- un excès d'apport en leucine (chapardage, erreur diététique, consommation d'aliments interdits, erreur de reconstitution de nutrition entérale ou parentérale, erreur de type de mélange d'acides aminés)
- une insuffisance d'apport énergétique (perte d'appétit par anorexie ou autres pathologies)
- apports insuffisants en mélange d'acides aminés sans ramifiés, et/ou carence en valine, isoleucine.

La consultation médicale et diététique permettra d'identifier le(s) facteur(s) déclenchant(s) de la décompensation.

A noter que, chez la femme, les règles peuvent provoquer une fatigue plus importante ainsi qu'une augmentation des taux de leucine. Chez certaines patientes, un régime d'urgence ou de semi-urgence peut être requis systématiquement au cours des menstruations.

Les signes cliniques de décompensation aiguë sont principalement neurologiques : ataxie, syndrome pyramidal, confusion, troubles de vigilance pouvant aller jusqu'au coma et au décès. Chez certains patients, les manifestations peuvent également être d'ordre psychiatriques (délire, hallucinations visuelles, troubles du comportement). Ces signes cliniques ne sont présents que pour des taux de leucine très élevés, ils témoignent d'une décompensation sévère et ne doivent donc pas être attendus pour traiter en urgence une situation à risque de décompensation.

Le délai d'élévation de la leucine dans le plasma peut permettre une prise en charge nutritionnelle préventive. Cela est obtenu par la mise en route le plus rapidement possible d'un régime d'urgence sans leucine.

2. Prévention des décompensations : vaccins, contre-indications médicamenteuses

Les patients atteints de leucinose doivent recevoir tous les vaccins obligatoires selon les recommandations du calendrier vaccinal, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Les autres vaccins recommandés sont : le vaccin annuel contre la grippe et, chez les nourrissons contre le rotavirus (et discuter le vaccin contre la varicelle).

Les stéroïdes administrés par voie orale ou parentérale ne devraient être utilisés chez les patients atteints de leucinose que lorsque l'indication est formelle, et pour une durée si possible limitée < 3 jours, en raison de leurs effets cataboliques sur le muscle. L'utilisation de stéroïdes inhalés n'est pas contre-indiqué si l'état de santé de l'enfant le justifie.

Le valproate de sodium est à éviter et doit être utilisé qu'avec une grande réserve en raison de son interférence avec le métabolisme intermédiaire, et qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

3. Traitement

a) Principes

Dans les situations à risque de décompensation ou en cas de symptômes de décompensation, il est nécessaire de faire un dosage de leucine en urgence (résultat obtenu dans la journée) et de faire une évaluation clinique. Un arbre décisionnel de conduite à tenir en cas de décompensation d'une leucinose selon le taux de leucine est proposée en annexe [annexe 10].

Dans les cas où l'obtention du taux de leucine n'est pas possible en urgence. Il existe des méthodes pour apprécier la situation de catabolisme en cas de décompensation. Ces méthodes sont bien moins fiables que le taux de leucine, et n'y sont pas forcément corrélés. Elles doivent donc être utilisées en l'absence d'autre solution :

- Le test au DNPH, si disponible, se positive à des taux élevés de leucine (cf. paragraphe 3.c.i)
- L'acétest ou la bandelette urinaire se positive en cas de décompensation

Dans ces situations, sera débuté un régime dit « d'urgence », c'est-à-dire pour situation d'urgence, et contenant des apports hypercaloriques, des acides aminés sans ramifiés et sans protéine naturelles (donc sans leucine) [annexe 11]. Celui-ci peut être réalisé dans un premier temps au domicile pour des taux inférieurs à 700-800 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) et si l'état digestif et clinique le permet, et uniquement lorsque les parents ou le patient présentent une bonne compréhension et observance des consignes médico-diététiques. Dans de rares cas, la nutrition entérale peut être réalisée à domicile dans certaines situations modérées avec des familles formées à cette technique.

En cas de trouble digestif ou de refus alimentaire, le patient devra impérativement être hospitalisé en urgence pour débuter une nutrition entérale et/ou une perfusion glucido-lipidique (sans oublier électrolytes, minéraux et vitamines), selon le protocole d'urgence en sa possession [annexe 12], associé systématiquement au mélange d'acides aminés sans ramifiés par NEDC (ou en IV si mélange disponible) ainsi qu'à des gélules de Valine et d'Isoleucine. Le médecin spécialiste valide pour chaque épisode de décompensation le lieu de traitement, (domicile / hôpital de proximité / service spécialisé / réanimation).

Si le taux est compris entre 400-750 $\mu\text{mol/L}$ (5 et 10 mg/dL) et si l'examen clinique est normal OU en cas de situation à risque de décompensation, avec un taux de Leu < 5 mg/dL (400 $\mu\text{mol/L}$)

- Débuter un régime d'urgence sans leucine
- Maintenir absolument voire augmenter les prises de mélange d'acides aminés sans ramifiés : au moins 2g/kg/j chez les enfants et 1 à 1,5 g/Kg/j chez les adultes.
 - Supplémentation en **VALINE** (gélules 50mg) et **ISOLEUCINE** (gélules 50mg), si disponible :
 - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - Indispensable à partir de 24-48 heures d'évolution.
- Contrôler les taux sanguins 24h à 48h après le début du régime d'urgence, si l'évolution est favorable
- S'il y a une altération de l'état général, refus alimentaire, vomissements, troubles digestifs, cela entraîne obligatoirement une hospitalisation en urgence.

Si le taux est ≥ 10 mg/dL (≥ 750 $\mu\text{mol/L}$) : hospitalisation systématique

- Régime d'urgence en hospitalisation
- Apporter les calories glucido-lipidiques par voie parentérale ou entérale selon sévérité clinique et signes digestifs (vomissements)
- Maintenir absolument voire augmenter les prises de mélange d'acides aminés sans ramifiés, per os en fractionné ou sur sonde naso-gastrique en continu
- Si celui-ci est à nouveau disponible et si la voie entérale est impossible, possibilité d'utiliser un mélange d'acides aminés intra-veineux pour leucinose décompensée (sans acides aminés ramifiés) à la dose de 1,5 à 2g/kg/j.
 - Supplémentation en VALINE (gélules 50mg) et ISOLEUCINE (gélules 50mg), si disponible :
 - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - Indispensable à partir de 24-48 heures d'évolution.

Si le taux est >15 mg/100 mL (>1100 $\mu\text{mol/L}$) : décompensation sévère

- Surveiller cliniquement le patient
- Taux de leucine quotidiens si possible
- Débuter la perfusion d'urgence et/ou nutrition entérale d'urgence comme ci-dessus
- Discuter une épuration extra-rénale (hémodialyse, hémofiltration) en urgence selon : la présence de signes neurologiques, la situation clinique (âge, facteur d'aggravation contrôlé ou non) et cinétique des taux de leucine

Si le taux est > 20 mg/dL (≥ 1500 $\mu\text{mol/L}$) ou signe clinique inquiétant: risque vital

- Surveillance initiale en soins continus ou en réanimation
- Mise en place de toutes les mesures décrites dans les paragraphes précédents le plus rapidement possible (cf ci-dessus)
- Discuter une épuration extra-rénale (hémodialyse, hémofiltration) en urgence selon : la présence de signes neurologiques, la situation clinique (âge, facteur d'aggravation contrôlé ou non) et la cinétique des taux de leucine

b) Régime d'urgence et de semi-urgence par voie orale et entérale

Le régime dit « de semi-urgence » peut être utilisé en prévention d'une décompensation aiguë dans les situations à risque, ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport de leucine. L'apport de leucine est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée. L'apport énergétique est adapté à l'état clinique du patient.

Le régime d'urgence prescrit lors du diagnostic ou en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale de la leucine (et donc des protéines naturelles). La prise de mélange d'acides aminés sans ramifiés doit être poursuivie, voire majorée, et correctement répartie dans la journée. L'apport énergétique habituel doit être majoré selon l'importance du catabolisme. Il doit comporter 50-70 % des calories sous forme de polymère de glucose et 30-50 % sous forme de lipides. Exemples de régime d'urgence selon l'âge dans l'Annexe 11.

L'utilisation du régime d'urgence doit se faire uniquement pour une durée limitée et sous une surveillance des taux de LEU régulière : risque de carence en leucine en cas de régime d'urgence prolongé.

Une supplémentation systématique en valine et en isoleucine sera donnée pendant ce régime d'urgence et adaptée aux dosages afin de favoriser la baisse des taux de leucine.

c) Régime d'urgence intraveineux

Le régime d'urgence peut, pour ce qui concerne les apports caloriques glucido-lipidiques, être administré par voie intraveineuse, parallèlement à l'apport en mélange d'acides aminés sans ramifiés, et à la supplémentation en valine et isoleucine eux-mêmes prescrits per os ou par voie entérale.

Calcul du débit de perfusion d'urgence selon l'âge [Annexe 12] :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans adulte	DEBIT MAX
G10% avec ions	5ml/kg/h (soit 8mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<u>120ml/h</u>
Lipidique 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<u>20ml/h</u>

Le glucosé à 10% doit contenir au moins 4g/L de NaCl afin d'éviter de perfuser un soluté hypotonique pouvant favoriser un œdème cérébral.

En cas de patient impossible à perfuser, et en l'absence de critère de réanimation, ces solutions de perfusion peuvent être apportées par voie entérale sur une sonde naso-gastrique en débit continu.

En parallèle de cette perfusion, si l'état du patient le permet, un régime d'urgence per os peut être maintenu afin de majorer les apports caloriques.

d) Réanimation [Annexe 12]

En cas de signes neurologiques de décompensation (troubles de conscience, coma) et/ou d'un taux sanguin >20 mg/dL (>1500 µmol/L) le patient sera transféré en réanimation pour débiter une épuration extra-rénale en urgence. L'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHF), associée ou non à un dialysat (CVVHDF) est la méthode la plus efficace et la mieux tolérée pour l'épuration, mais d'autres méthodes peuvent être utilisées. Par cette technique, 75% de l'excès de leucine est éliminé en 3 heures. De part des débits plus faibles qu'en hémodialyse discontinue, et des débits d'ultra-filtration plus faible, cette technique permet une meilleure stabilité hémodynamique. Elle est, de ce fait, accessible pour des nouveau-nés de petit poids (3000 grammes environ). Elle nécessite une anticoagulation générale par héparine. Sa prescription n'est pas différente des autres indications thérapeutique (D_{UF} 35ml/kg/h, Fraction de filtration cible selon recommandation constructeur, $D_{dialyse}$ 1000ml/m²/h).

L'hémofiltration dure généralement au moins 24 à 36 heures, avec une surveillance biquotidienne des taux de leucine. L'arrêt de l'hémofiltration peut être envisagé lorsque le taux de leucine a baissé de manière significative (par exemple taux de leucine < 150 – 250

$\mu\text{mol/L}$ soit $< 2-3 \text{ mg/dL}$) et sera décidé conjointement par le médecin réanimateur et le métabolicien en fonction de l'évolution clinique et des difficultés techniques rencontrées. Il existe un risque de rebond à l'arrêt de l'épuration exogène.

Le traitement médical spécialisé doit être poursuivi pendant et au décours de la prise en charge par épuration extra-rénale avec poursuite de l'épuration endogène (nutrition entérale ou perfusion d'urgence). Cette perfusion d'urgence doit être concentrée sur un cathéter central pour limiter le risque d'HTIC.

- Concentrer les apports en utilisant un sérum glucosé à G30% (apports glucidiques selon le tableau du paragraphe précédent) avec NaCl 6 g/L, et autres ions selon les besoins et le bilan + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y pour un apport total de $1.5 \text{ L/m}^2/\text{j}$
- Réaliser des bilans entrée sortie/3h, pour être à l'équilibre et ionogramme 4 h après la mise en place de la perfusion avec un objectif de natrémie normale.

L'équilibre glycémique doit être maintenu, si nécessaire avec une insulinothérapie, afin de limiter le risque de lésions cérébrales surajoutées. Les mesures de traitement d'un œdème cérébral doivent être prises comme à l'habitude indépendamment du traitement métabolique.

4. Réintroduction de la leucine

Lors du traitement d'une décompensation, les taux de leucine seront surveillés quotidiennement. Lorsque le taux de leucine est $< 2-3 \text{ mg/dL}$ ($< 150 \mu\text{mol/L}$), la perfusion ou la nutrition entérale continue peut être arrêtée. On recommande de maintenir un régime d'urgence per os encore 24h avant de réintroduire la leucine en raison du risque de rebond lié à la reprise d'une alimentation fractionnée et donc de périodes de jeûne. Après contrôle du taux de leucine, un régime de semi-urgence peut ensuite être repris (moitié de la tolérance habituelle en leucine). Il faut alors s'assurer que l'apport énergétique effectivement ingéré soit suffisant, sinon maintenir une nutrition entérale nocturne de complément.

Si le taux reste $< 2-3 \text{ mg/dL}$ ($< 150 \mu\text{mol/L}$), après 24h, donner la totalité de la tolérance habituelle en leucine du patient (régime de croisière) et s'assurer de l'appétit du patient avant la sortie et surtout de l'apport calorique.

IX> Alternatives thérapeutiques

1. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique, pratiquée dans le cadre de la leucine depuis 1999 est la seule alternative thérapeutique actuellement existante. Le foie compte pour 9 à 13% de l'activité BCKDH de l'organisme, les reins de même et les muscles de 54 à 66%. L'apport d'activité enzymatique BCKDH, fournie par la transplantation d'un foie sain, chez un patient ayant une leucine classique, est suffisante pour contrôler la maladie et apporter une amélioration significative de la qualité de vie des patients. L'intérêt de la transplantation est ainsi à la fois :

- médical : quasi disparition des décompensations métaboliques, moins de risque de carence alimentaire,

- psychologique : nette diminution du risque vital, qui pèse comme une épée de Damoclès au quotidien, moins de restriction alimentaire, traitement post transplantation moins lourd au quotidien qu'un régime de leucinose,
- et économique : le coût de la transplantation serait, à moyen et long terme, moins important que celui du régime et des hospitalisations pour décompensation.

Ces bénéfices sont toutefois à mettre en balance avec les risques de mortalité et morbidité liés à la lourdeur de la technique chirurgicale de transplantation, et la nécessité ultérieure de suivi médicale et de traitement anti-rejet à vie.

Les premières séries concernaient des patients âgés de 1,7 à 32 ans au moment de la greffe, et montraient une survie proche de 100% (87,5% à 100%) dans les 5 ans post greffe, sans complication périchirurgicale ni immunologique inhabituelle. La greffe permet, non pas une normalisation des taux de leucine mais une stabilisation dans les objectifs thérapeutiques (165 μ M +/-52 soit environ deux fois la normale), ceci pour des apports alimentaires en leucine normaux, près de 10 fois supérieurs à la période pré transplantation.

Cependant, sur le plan cognitif, le QI et les fonctions cognitives et adaptatives restent inchangées en pré et post transplantation, mais le risque de séquelles neurologiques surajoutées liées à de nouvelles décompensations métaboliques graves est quasi supprimé. En effet, la transplantation hépatique permet de quasi prévenir le risque de décompensation métabolique. Quelques rares cas ont été décrit, comme une hyperleucinémie aiguë à 2170 μ mol/L dans un contexte de gastro-entérite aiguë avec déshydratation chez un patient à 4 ans de sa greffe hépatique, épisode réversible sous simple hydratation intraveineuse, sans traitement métabolique spécifique.

Les implications de ces considérations sont :

- la leucinose est une maladie qui peut relever d'une transplantation hépatique à tout âge. Les risques de la procédure et les bénéfices attendus doivent être discutés individuellement pour chaque patient, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire médico-chirurgicale.
- un donneur intrafamilial qui serait hétérozygote pour une mutation sur BCKDH, ne serait a priori pas l'option la plus efficace, puisque l'apport d'enzymes actives par l'organe implanté serait moitié moindre, et donc les bénéfices médicaux post transplantation seraient limités. Les publications rapportant de telles transplantations montraient cependant une amélioration de l'équilibre métabolique permettant un régime normal, et l'absence de décompensation dans les années suivant la transplantation. Un article rapporte un coma avec hyperleucinémie à 5 mois post greffe au cours d'une gastro-entérite avec déshydratation.
- la chirurgie de transplantation est une situation à risque de décompensation métabolique. Elle doit donc se préparer de manière coordonnée entre l'équipe de transplantation et l'équipe métabolique. Au cours de la période d'attente, un équilibre métabolique et un état nutritionnel parfaits doivent être recherchés. Dès l'appel pour greffe, une prise en charge de type « urgence » par voie intraveineuse (cf. chapitre 7) doit être réalisée et se poursuivre au cours des premières heures/jours post chirurgicaux, sous la supervision d'un médecin métabolicien. Un dosage de leucine plasmatique en urgence (résultat le jour même) sera réalisé initialement chaque jour, puis en cas de situation à risque de décompensation, soit lors de toute complication

hépatique liée à la greffe : ischémie hépatique, rejet etc. et de toute infection ou état de déshydratation.

- Le suivi par l'équipe de métabolisme doit se poursuivre sur le long terme après la greffe, du fait du risque faible, mais persistant, de décompensation avec hyperleucinémie.

- Un régime normal ou quasi normal est autorisé, tout en évitant des excès en apports protidiques.

- Arrêt des mélanges d'acides aminés sans ramifiés et des aliments hypoprotidiques. Selon l'appétit et la corpulence du patient, cela peut autoriser des apports en aliments d'origine animale. Des apports en protéine >1,5 g/Kg/j ont ainsi été rapportés dans la littérature.

- Surveillance nutritionnelle, afin d'éviter des carences induites par les habitudes alimentaires précédentes, qui étaient jusque lors compensées par le mélange d'acides d'aminés.

- Surveillance des taux de leucine plasmatique, en particulier lors des épisodes infectieux et/ou catabolisant

- Un régime d'urgence adapté sera mis en œuvre par le patient lors des épisodes infectieux ou catabolisants : régime hypercalorique et végétalien strict (arrêt transitoire des viandes, poissons, œufs et laitages), sans utilisation d'aliments hypoprotidiques ni de mélanges d'acides aminés.

- Les patients leucinose peuvent être donneur d'organe. L'absence d'enzyme BCKDH dans l'organe donné sera largement compensé par l'enzyme présente dans les autres tissus du receveur, de sorte que ce dernier n'est pas à risque de développer une hyperleucinémie.

- Une greffe « domino » est possible : La greffe « domino » consiste pour un 1er patient à recevoir le foie d'un donneur (en état de mort cérébrale le plus souvent ou bien parfois d'un donneur vivant) et de devenir donneur lui-même de son foie natif ou « foie domino » pour un 2ème patient. Ainsi, pour un donneur initial, 2 patients bénéficieront d'une transplantation hépatique, le 1er patient étant à la fois receveur et donneur.

2. Traitements innovants

Les risques liés à la procédure de transplantation hépatique, ainsi que le manque de disponibilité d'organes, ont mené différentes équipes universitaires et des laboratoires pharmaceutiques, à développer des alternatives aux traitements actuels tels que :

- la thérapie génique,
- la thérapie par ARN,
- la transplantation d'hépatocytes,

Le stade de développement de ces médicaments et techniques ainsi que les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer encore leur efficacité, leurs risques, et donc la place qu'elles pourraient prendre dans la prise en charge des patients.

X> Suivi médical

Professionnel impliqué :

La prise en charge thérapeutique implique :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe).
- Pédiatre, médecin traitant
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Généticien
- Neurologue
- Psychiatre
- Radiologue (imagerie cérébrale)
- Gynécologue-obstétricien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique. urgentistes, réanimateurs, médecin coordinateur du SAMU, médecin de médecine physique et réadaptation.
- Diététicien des hôpitaux de proximité
- Infirmier, Psychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, Assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Pharmacien
- Biologiste

1. Objectifs et modalités générales

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de garder un contrôle métabolique optimal, de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant un équilibre nutritionnel, une bonne croissance staturo-pondérale, la meilleure qualité de vie possible et en limitant les complications. Le traitement quotidien est majoritairement diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant). Il s'agit d'un traitement à vie.

L'éducation thérapeutique du patient et des familles, dont la formation à la gestion du quotidien et des situations particulières d'urgence, est au centre de la prise en charge. Cette éducation est continue, et relève de protocoles d'éducation thérapeutique. Elle vise, à tout moment, à assurer la sécurité de l'enfant malade en évitant les décompensations et en répondant rapidement aux situations cataboliques, à risque de déséquilibrer le contrôle métabolique.

La famille apprend à appliquer le régime de croisière au quotidien, à repérer les situations cataboliques nécessitant la mise en place d'un régime d'urgence au domicile, à contacter l'équipe métabolique ou l'hôpital local pour optimiser la conduite à tenir selon l'état de l'enfant. Un certificat d'urgence détaillé est expliqué et donné au patient et à ses parents. Un lien est fait avec la crèche, l'école et le périscolaire pour sensibiliser les personnes en charge de l'enfant à son régime strictement restreint en protéines.

2. Suivi nutritionnel : fréquence et modalités

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance métabolique et nutritionnelle tant clinique que biologique.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de leur âge, de la gravité de la maladie, de leur équilibre métabolique, de la qualité de l'expertise parentale, etc...

Au cours des premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois puis en général au moins tous les semestres y compris à l'âge adulte. Ce rythme est aussi à adapter en fonction de l'observance thérapeutique et des complications et décompensations éventuelles. Un suivi à distance (téléconsultation, téléphone, e-mail) est réalisé, en particulier pour les adaptations diététiques, au rythme des résultats de taux de LEU, et selon les besoins particuliers de toute famille. Des adaptations diététiques imprévisibles peuvent être nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente de l'enfant.

a) Examen clinique

A chaque consultation, l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale, le périmètre crânien, et un examen clinique détaillé avec examen neurologique et évaluation du développement psychomoteur. Une attention particulière est portée aux signes carenciels : états des phanères, des cheveux, de la peau...

b) Évaluation alimentaire et suivi diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement staturo-pondéral adéquat et un équilibre métabolique optimal, mais aussi une vie sociale et scolaire adaptées. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer à long terme le traitement diététique et la prise en charge des éventuelles complications dès leur apparition.

A chaque consultation, les apports alimentaires afin seront évalués de déterminer les objectifs nutritionnels du patient. Les apports devront éviter toute(s) carence(s), éviter un catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

Les consultations diététiques régulières en présentiel ont pour objectif :

- De réadapter régulièrement les apports protidiques et nutritionnels en fonction d'une part, de la tolérance métabolique du patient et d'autre part, des besoins nécessaires à sa croissance et son développement.
- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime :
 - par une évaluation alimentaire précise, à l'aide d'un relevé alimentaire
 - par le suivi des paramètres anthropométriques qui sont primordiaux et permettront d'adapter l'apport énergétique, les VMO

- en repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en parts de leucine, en énergie et de la couverture en VMO
 - en réévaluant la nécessité d'un complément nutritionnel en nutrition entérale sur un temps plus ou moins long selon le cas, avec une éducation continue à la gestion de la nutrition entérale par une infirmière formatrice.
 - en repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, tri sur la texture...
 - en répondant aux demandes concernant le régime (recettes, adaptation de menu, diverses astuces qui facilitent la mise en place du régime...),
 - en aidant à préparer les séjours scolaires et voyages à l'étranger
 - en renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés
 - en mettant à jour les régimes d'urgence et de semi-urgence notamment au niveau énergétique
 - en discutant des derniers épisodes de décompensation gérés à domicile, du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
 - en assurant une formation aux structures d'accueil et/ou scolaire du patient (crèche, école, internat, famille d'accueil etc.)
- De proposer au patient et à sa famille l'entrée dans un programme d'ETP pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement, et favoriser les changements de comportement dans le but d'optimiser l'observance et d'essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

c) Examens complémentaires : biologie, imagerie

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

- Examens sanguins :
 - Hémogramme
 - Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine
 - Albumine, pré-albumine
 - Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines
 - 25 OH vitamine D
 - Vitamine B12 sérique, folates sériques
 - Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine
 - zinc et sélénium sériques, cuivre, manganèse
 - Chromatographie complète des acides aminés plasmatiques
- Examens urinaires :
 - Calcium et créatinine (rapport Calcium/créatinine U)
 - Protéinurie (rapport protéine/créatinine U)
- Examens d'imagerie :
 - Age osseux tous les 2 à 3 ans (ou plus souvent selon contexte)
 - Ostéodensitométrie tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 6 ans.

- IRM cérébrale, avec spectroscopie si disponible : peut être proposée en fonction de la clinique et de l'évolution.

- Examens à l'appréciation du médecin référent, selon orientation clinique :
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
 - Cholestérol, triglycérides
 - Profil des acides gras essentiels
 - Folates intra-érythrocytaires
 - Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique (carence en B12)
 - Carnitine libre et totale
 - bilan hormonal, au besoin
 - échographie hépatique si point d'appel.

3. Évaluations du développement psychomoteur et évaluation neuropsychologique

Une évaluation régulière du développement psychomoteur de l'enfant est essentielle. Si les étapes du développement psychomoteur sont suivies par le pédiatre traitant dans la petite enfance, des consultations auprès d'un psychologue et/ou d'un neuropsychologue permettent de suivre le développement psychologique et cognitif tout au long de l'enfance et de l'adolescence, puis à l'âge adulte.

L'évaluation de l'oralité et des praxies buccales est souvent nécessaire, en cas de signes d'anorexie ou de recours à une nutrition entérale. Une évaluation orthophonique précoce est intéressante.

Les bilans psychométriques permettent de préciser le quotient développemental puis l'efficacité de l'enfant, de dépister les difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Ces bilans utilisent des échelles adaptées à l'âge, allant du Brunet-Lézine dans la petite enfance, aux différentes échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS).

L'évaluation psychologique permet également de faire le lien avec le milieu scolaire et professionnel (adaptations scolaires, orientation professionnelle etc.).

Une évaluation à chaque étape importante du développement et de la scolarité est recommandée : 3-4 ans (entrée en maternelle), 6-7 ans (entrée au cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège), 15-16 ans (entrée au lycée), et adulte.

Un bilan neuropsychologique, quand il est possible (après l'entrée à l'école), permet une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif, basée sur un questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), et des tests de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives, dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient.

En fonction des éléments cliniques, d'éventuelles plaintes familiales et scolaires, l'évaluation cible différents domaines cognitifs à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques (langage, visuo-perception, traitement spatial, motricité fine, mémoire) et en coordination avec les professionnels qui suivent l'enfant en prise en charge régulière (orthophoniste, psychomotricienne, CAMSP, SESSAD, etc.).

4. Soutien psychologique et évaluation psychologique (qualité de vie)

Du fait de la lourdeur du traitement de la maladie chronique, des évaluations régulières de la qualité de vie du patient sont nécessaires. L'accompagnement par une psychologue est le plus souvent souhaitable pour le patient comme pour les aidants.

L'alimentation est un paramètre important de la qualité de vie car les repas sont des temps sociaux.

La prise en compte de la qualité de vie des patients et des familles, et plus particulièrement de ses déterminants, est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique : cela concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale mais aussi l'autonomie du patient.

Certains patients souffrent de troubles comportementaux ou psychiatriques importants, liés à la toxicité neurologique de la maladie, et une prise en charge psychiatrique est alors nécessaire.

5. Prise en charge du handicap

Le coma néonatal, avec l'œdème cérébral, peut avoir entraîné des séquelles neuro-développementales de degrés variables.

La prise en charge du handicap se fait avec un médecin de rééducation fonctionnelle en cas de troubles moteurs, avec raideurs, spasticité, syndrome pyramidal ou extra-pyramidal, impotence fonctionnelle, etc... Une évaluation kinésithérapeutique, orthopédique et ergonomique sera faite si c'est le cas, pour adapter l'appareillage (coque, verticalisateur, siège, matelas de bain, etc.), les attelles, des traitements anti-spastiques ou anti-dystoniques, etc...

Des troubles de l'oralité, une éventuelle atteinte motrice séquellaire de la sphère orale, ou des troubles du comportement alimentaire, peuvent nécessiter le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie.

La prise en charge précoce des troubles de l'oralité par une rééducation orthophonique et psychologique intensive permet de dépister et traiter cette problématique qui touche près d'un tiers des patients suivis pour une leucinoïse.

Le handicap peut être aussi plus subtil, avec des troubles neuro-visuels ou de la motricité fine, nécessitant une prise en charge en ergothérapie (pour adapter le quotidien au domicile et à l'école) et en orthoptie, notamment pour accompagner des acquisitions neurovisuelles (graphisme, lecture, calculs).

Un certificat médical est mis à jour de façon annuelle auprès de la MDPH pour une adaptation de l'appareillage, du domicile, de la scolarité.

6. Complications et prise en charge

a) Neurologique, psychiatrique

Les complications neurologiques de la leucinoïse résultent de :

- séquelles du coma initial avec des lésions neurologiques plus ou moins sévères

- séquelles des décompensations ultérieures, surtout celles compliquées par des troubles de la conscience ou de la vigilance et nécessitant une prise en charge réanimatoire
- troubles du développement cognitif, en rapport avec un équilibre métabolique chroniquement instable et une toxicité chronique de la leucine.

La prise en charge est rééducative, motrice dans les cas les plus sévères avec un polyhandicap, ou langagière/neuro-visuelle et centrée sur les acquis scolaires dans le cas du trouble cognitif ou des apprentissages.

Une épilepsie séquellaire peut compliquer le tableau en cas de lésions constituées, comme dans toute atteinte acquise du système nerveux central. L'épilepsie n'est pas spécifique de la leucinose. Tout épisode paroxystique, ou apparition de symptômes plus frustes tels que des absences ou une régression scolaire, doivent faire réaliser un électroencéphalogramme de sieste.

Une symptomatologie psychiatrique est décrite, chez certains patients, au cours de l'évolution chronique de la maladie. Elle concerne surtout les adolescents et jeunes adultes pour près de 30% à 86% des patients, avec surtout une prédisposition au trouble anxio-dépressif. Les décompensations métaboliques aiguës peuvent aussi se manifester par des épisodes paroxystiques psychiatriques (accès maniaques, dépression, etc.). Détecter ces symptômes et assurer un suivi psychiatrique est essentiel.

b) Croissance

Les patients atteints de leucinose traités par régime hypoprotidique strict peuvent avoir un retentissement sur leur croissance staturale. Une surveillance régulière de la croissance à chaque visite est nécessaire. Les suppléments en acides aminés essentiels et les apports en leucine doivent être adaptés régulièrement afin d'éviter toute carence. Un avis en endocrinologie pédiatrique sera proposée en cas de ralentissement significatif de la croissance.

La surveillance de la croissance pondérale et de l'indice de masse corporelle, visera à anticiper ou corriger les déficits ou les excès de prise de poids.

c) Ostéopénie

Une atteinte osseuse de type ostéoporose est un risque lié au régime hypoprotidique strict. Elle est d'origine multifactorielle, et peut être la conséquence d'un déficit en calcium ou en vitamine D, d'une activité physique insuffisante mais également (voire surtout) liée au type de régime de ces patients. En conséquence, la densitométrie osseuse doit faire partie de la surveillance systématique des patients atteints de leucinose.

Après l'âge de 10 ans, des antécédents de fractures seront systématiquement recherchés pour ne pas passer à côté d'une ostéoporose débutante. Ils seront considérés comme cliniquement significatifs selon le nombre de fractures d'os longs : ≥ 2 avant 10 ans ou ≥ 3 avant 19 ans (Def. ISCD 2013

<https://clicktime.symantec.com/39RYHjUTvafsk5223Zy1oEF6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.iscd.org%2Fofficial-positions%2F2013-iscd-official-positions-pediatric%2F>).

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière (tous les 3 à 5 ans entre 6 et 20 ans) est recommandé. La surveillance sera poursuivie à un rythme qui sera adapté aux résultats antérieurs de chaque patient.

Si une ostéopénie ou une ostéoporose sont mises en évidence, la prise en charge nécessitera d'optimiser les apports de calcium et de vitamine D, et de favoriser l'activité physique. Les traitements spécifiques de l'ostéoporose (par exemple les Biphosphonates) ne seront envisagés que dans des cas très particuliers et après avis auprès d'équipes spécialisées.

d) Carences nutritionnelles

Une restriction excessive en protéines naturelles (erreur de régime, régimes d'urgence itératifs, etc) peut entraîner un mauvais gain de poids, une mauvaise croissance et une mauvaise cicatrisation des plaies, en particulier associées aux faibles taux de leucine et/ou d'isoleucine. Une carence en oligoéléments (en particulier en Zinc) doit également être recherchée et traitée. Chez les nourrissons, l'état de la peau (érythème fessier, desquamations) et des phanères (cheveux et ongles cassants) sont des signes de carences en acides aminés essentiels ou en oligoéléments. Ces complications cutanées sont des complications d'un régime mal équilibré qui disparaissent totalement lorsque les carences d'apport sont prévenues.

7. ETP

Le régime hypoprotidique drastique comme traitement principal de cette maladie transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement. Celui-ci requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts de régime susceptibles d'entraîner un déséquilibre des taux sanguins de leucine, voire un épisode aigu de décompensation. Il constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social du patient et de sa famille.

L'éducation et la formation sont réalisées initialement auprès de l'entourage familial proche, des aidants familiaux, puis du patient lui-même, dès que son âge le permet ; ce sont des éléments indissociables de son parcours de soins, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie.

Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents dans un premier temps, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant, puis très progressivement le patient, par l'acquisition de compétences d'auto-soins (savoir/savoir-faire/faire) et de compétences d'adaptations (savoir-être).

Ce programme associe informations et activités sur les thématiques suivantes :

- les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines, le catabolisme des acides aminés
- les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens de leucine, le

- rôle des mélanges d'acides aminés sans ramifiés et des aliments hypoprotidiques, la gestion des différents régimes, la gestion de la supplémentation en valine et isoleucine
- les principes du traitement d'urgence
 - l'apprentissage des prélèvements sanguins à domicile, en routine (sur papier buvard) et en phase aigüe (prélèvement en urgence sur micro-tube)
 - le repérage et la gestion des situations à risque de décompensation
 - le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile.
 - les complications potentielles de la maladie
 - la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
 - l'insertion scolaire puis professionnelle
 - l'aspect génétique et planification d'une future grossesse
 - la contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints
 - la nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes
 - l'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, Tous à l'école,...).
 - les aspects sociaux et droits des patients et des familles

8. La transition enfant-adulte

La transition d'un jeune patient, du suivi pédiatrique au suivi adulte, devrait commencer vers l'âge de 12 ans pour préparer l'adolescent (et sa famille) en travaillant son autonomie et sa confiance en soi, afin qu'il soit apte à repérer et gérer les situations à risque de décompensation. Il faudra aussi s'assurer de la formation aux situations d'urgence des aidants familiaux (conjoints ...) même si le patient est autonome. Des consultations de transition (consultation conjointe avec pédiatre, médecin adulte, diététicien(ne)s, psychologue...) pourront être planifiées.

Le changement d'équipe vers des spécialistes adultes doit être préparé : maintien d'un suivi médical et diététique spécialisé. Cependant, les équipes adultes spécialisées sont rares, ce qui impose parfois au patient des changements de structure hospitalière (pour le suivi et pour la prise en charge des décompensations) ou alors de poursuivre le suivi dans leur service pédiatrique référent.

Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M.

XI> Prise en charge sociale

1. Aides sociales
 - a) Par la sécurité sociale

Les patients atteints de leucinose bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17ème maladie).

Le protocole de soins pourra être rempli par le spécialiste hospitalier. A partir de 16 ans, ce protocole pourra également être rédigé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS [Annexe 13].

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

b) Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

c) Par la MDPH (maison départementale des personnes handicapées)

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient/parent y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

2. Scolarisation

L'enfant scolarisé peut prendre ses repas à la cantine scolaire mais les contraintes du régime rendent nécessaire la préparation de repas spécifiques par les parents, repas qui sont fournis à l'école sous forme de paniers repas. Ceci est habituellement prévu dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux besoins de l'enfant. Le risque de décompensation aiguë lié à l'alimentation doit être expliqué à l'établissement scolaire, et le protocole d'urgence remis avec le PAI [Annexe 14].

En cas de handicap ou de difficulté scolaire, la scolarisation des enfants atteints de leucine est celle de tout enfant malade et/ou handicapé. Il peut être inscrit dans l'école ou l'établissement du second degré de son quartier, qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

L'enfant atteint de leucine devrait pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances). En pratique, l'accès aux vacances est rendu difficile par la gestion du régime complexe et les risques de décompensation. Les enfants

atteints de leucinose sont le plus souvent dans l'impossibilité de bénéficier de vacances sans l'accompagnement des parents.

3. Vie professionnelle

La majorité des patients atteints de leucinose peuvent travailler en milieu ordinaire. En fonction d'éventuels troubles neurologiques ou psychiatriques, ils pourraient travailler dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

4. Place des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

5. Voyages

Les patients atteints de leucinose peuvent voyager à condition de respecter certaines précautions. La 1^{ère} précaution est de choisir un lieu de vacances disposant d'un accès rapide à des structures permettant de prendre en charge des patients atteints de leucinose. La programmation d'un voyage doit être anticipée, et discutée au préalable en consultation avec le médecin spécialiste qui suit le patient.

En raison de la sévérité possible des décompensations de leucinose, les voyages dans des pays dont les infrastructures hospitalières ne permettent pas leur prise en charge, sont déconseillés.

Une consultation peu de temps avant le départ est souhaitable. Un prélèvement pour leucinémie sera effectué afin d'obtenir le résultat avant le départ. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- Le patient dispose d'un certificat de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe métabolique le prenant habituellement en charge, comportant les régimes de croisière et d'urgence à jour.
- Les parents emporteront tous les produits nécessaires (médicaments, mélange d'acides aminés, gélules de valine et isoleucine, produits glucido-lipidiques et hypoprotidiques, matériel pour la réalisation des buvards et des microtubes).
- La pharmacie / l'AGEPS doit délivrer les médicaments et les produits spéciaux en quantité suffisante pour couvrir la totalité de la durée du séjour avec une marge de sécurité.

- L'ordonnance (médicaments notés en DCI) et un certificat doivent être remis aux parents pour le passage des médicaments/produits spéciaux en douane, et à bord de l'avion (à placer en bagage cabine),
- Les parents disposent des coordonnées du centre hospitalier le plus proche de leur lieu de séjour pour la prise en charge en urgence d'éventuelles décompensations.
- Les aliments locaux dont la teneur en protéines n'est pas connue ne doivent pas être consommés.

Pour les voyages à l'étranger, les mesures sanitaires sont les mêmes que pour celles de personnes non atteintes de leucinose, avec une vigilance particulière sur les risques de gastroentérite (fréquents dans certains pays) pouvant entraîner une décompensation. En termes d'organisation, il est conseillé de répartir les médicaments et produits spéciaux dans deux bagages afin d'anticiper la perte ou le vol.

Pour les séjours supérieurs à 30 jours, le patient doit anticiper de plusieurs semaines son départ en vacances. Pour obtenir la délivrance des médicaments et produits spéciaux relatifs à la durée de son voyage, il doit obtenir l'accord préalable de l'assurance maladie.

Sur le plan administratif, le patient doit se munir de sa carte vitale pour un séjour en France. Lorsque des séjours à l'étranger sont envisagés, la carte européenne d'assurance maladie (CEAM) permet la prise en charge financière des soins si le séjour a lieu dans un état de l'espace économique européen ou en Suisse. Les patients doivent en faire la demande avant le séjour. Si le départ a lieu dans moins de 15 jours, la Caisse d'Assurance Maladie délivre un certificat provisoire de remplacement, valable trois mois. Il atteste des droits à l'assurance maladie et peut être utilisé dans les mêmes conditions que la CEAM.

Si le séjour a lieu hors de l'espace économique européen, les familles doivent conserver les prescriptions, les factures acquittées, les justificatifs de paiement relatifs aux frais médicaux qui ont été réglés dans ce pays. De retour en France, ces documents doivent être adressés à la Caisse d'assurance maladie accompagnés du formulaire S3125 « Soins reçus à l'étranger ». Le médecin conseil de la Caisse décidera du remboursement des soins au vu des justificatifs et du caractère d'urgence.

Une assurance rapatriement peut être conseillée.

XII> Grossesse et leucinose

1. Mère (non leucinose) enceinte d'un fœtus atteint de leucinose
 - a) Conseil génétique et diagnostic prénatal

Un couple ayant un enfant atteint de leucinose se pose légitimement des questions sur leur risque d'avoir d'autres enfants malades. Une consultation génétique doit être proposée à tous les couples ayant eu un enfant atteint de leucinose, qu'un nouveau projet de grossesse soit clairement formulé ou non.

La leucinose est une maladie génétique autosomique récessive. Il pourra être proposé un diagnostic prénatal (DPN) en début de grossesse par une étude génétique, voire un diagnostic pré-implantatoire (DPI) selon la demande de la famille. Connaître le génotype du fœtus aura deux finalités :

- la leucinose, bien que traitable, est une maladie grave pour laquelle un risque vital à chaque décompensation persiste malgré un traitement bien conduit. Les modalités de DPN seront évaluées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) si la question d'une éventuelle interruption de grossesse en cas de fœtus atteint s'est posée lors de l'entretien de génétique avec les parents.
- anticiper la prise en charge à la naissance, que le fœtus soit atteint ou non. Avec un génotype non malade, le nouveau-né ne sera pas médicalisé.

b) Suivi de grossesse (fœtus leucinose ou de statut non défini) et accouchement

Il n'y a pas de manifestation anténatale de la leucinose, le placenta permettant le passage vers la mère de la leucine en excès chez le fœtus, mère dont l'enzyme BCKDH suffira pour éviter toute élévation du taux de leucine plasmatique. La grossesse sera suivie de manière standard, sans précaution particulière en dehors de l'anticipation de la prise en charge du nouveau-né à la naissance.

La nécessité de prise en charge métabolique du nouveau-né impactera l'accouchement sur deux aspects :

- l'accouchement doit avoir lieu idéalement dans l'hôpital du centre spécialisé en métabolisme, ou dans une maternité de proximité, puis un transfert immédiat vers le centre métabolique. Bien que les manifestations cliniques de la leucinose chez le nouveau-né ne surviennent pas avant 3-4 jours de vie, la prise en charge doit débiter dès les premières heures de vie.
- il est conseillé de programmer l'accouchement en début de semaine (lundi ou mardi), en particulier si le génotype du nouveau-né n'est pas connu, pour s'assurer de la disponibilité des équipes métaboliques et biochimiques.

La grossesse sera un temps pour :

- permettre l'organisation et la mise en contact des différents intervenants (médecin métabolicien, diététicienne de métabolisme, pédiatre de maternité, obstétricien et anesthésiste, généticien si non réalisé avant la grossesse) qui interviendront pour le nouveau-né, selon le protocole de prise en charge établi par le pédiatre métabolicien (cf. chapitre 4).
- que les parents rencontrent les différents intervenants afin de recevoir des explications sur chaque étape de la prise en charge autour de l'accouchement et des jours suivants.

2. Grossesse chez une femme leucinose.

a) Conseil génétique

Un couple dont au moins l'un des parents est atteint de leucinose peut se poser légitimement des questions sur leur risque d'avoir un enfant ayant cette même maladie. Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait une leucinose est extrêmement faible. Ce niveau de risque sera discuté lors d'une consultation de génétique, systématiquement proposée avant le projet de grossesse.

Cependant si les deux parents sont atteints de leucinose, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés, et les enfants seront donc obligatoirement atteints de leucinose.

b) Informations générales sur la grossesse chez les femmes atteintes de leucinose

Toute adolescente avec leucinose doit bénéficier d'information et de discussion sur la sexualité, la contraception, la fertilité, la grossesse, et l'hérédité de sa maladie. Il y a encore peu de grossesses rapportées dans la littérature chez des femmes atteintes de leucinose. De l'analyse bibliographique actuelle, ressortent les points suivants :

i/ Sur le plan gynécologique, il n'est pas rapporté de problème de fertilité secondaire à la leucinose ou son traitement.

ii/ Sur le plan obstétrical, la leucinose n'est pas une condition qui a un impact connu sur les comorbidités des grossesses, sur la voie d'accouchement ou leurs complications.

La prise en charge de la patiente par l'équipe de la maternité sera la même que pour une grossesse de la population générale. Une adaptation sera cependant nécessaire : le traitement diététique devra se poursuivre à toutes ces étapes, sous la responsabilité de l'équipe de métabolisme. En cas de mise à jeun, les apports caloriques et les acides aminés sans ramifiés devront être prescrits (cf. chapitre 11.2.4).

iii/ Sur le plan foetal, les données de la littérature sont insuffisantes quant au risque d'embryofoetopathie en cas de décompensation avec hyperleucinémie pendant la grossesse. Il convient donc d'être prudent, et d'accroître la surveillance clinique et biologique au cours de la grossesse, à la fois pour limiter les décompensations métaboliques et éviter les carences nutritionnelles.

iv/ Sur le plan nutritionnel : le fœtus a un besoin d'anabolisme protidique élevé, d'autant plus que la grossesse avance et qu'il grossit ; par ailleurs, l'enzyme BCKDH est ubiquitaire et a toutes les chances d'être normale chez lui. Avec l'avancement de la grossesse, les taux de leucine plasmatique vont progressivement baisser, permettant une augmentation des apports en protéine chez la patiente tout en gardant un équilibre métabolique dans les objectifs.

v/ Sur le plan de la leucinose : la grossesse est une situation à risque de décompensation, en particulier au premier trimestre du fait des nausées et vomissements qui peuvent restreindre les apports caloriques, mais aussi en per et post-partum, puisque l'accouchement et l'involution utérine du post-partum précoce sont responsables d'un catabolisme protidique. Un protocole de prise en charge encadrant l'accouchement sera donc rédigé par le service de métabolisme référent de la patiente, remis et discuté avec l'équipe de la maternité (obstétricien et anesthésiste).

c) Prise en charge diététique avant et pendant la grossesse.

Pré-requis

Tout projet de grossesse, doit être discuté avant le début effectif de celle-ci, afin que le contrôle métabolique soit optimisé avant même la conception. La grossesse ne sera médicalement autorisée que lorsque les taux plasmatiques de leucine seront de manière stable dans les objectifs thérapeutiques, entre 2 et 5 mg/dL (150 - 400 μ mol/L) pendant au moins 4 semaines. Cette surveillance, au moins hebdomadaire, des taux sera poursuivie pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. L'objectif sera d'éviter la survenue de taux élevés pendant la grossesse, mais également d'éviter les taux trop bas : la leucine étant un acide aminé essentiel, sa carence pourrait altérer la croissance foetale. Des bilans biologiques au moins trimestriels permettront de suivre l'état nutritionnel de la patiente.

A côté de cette prise en charge diététique, les échographies anténatales suivront la croissance du fœtus. Leur rythme suivra les recommandations usuelles de surveillance dans la population générale pour une grossesse classique. Néanmoins, cette surveillance échographique sera rapprochée en cas d'élévation des taux de leucine.

Les apports en leucine

Hors grossesse et au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, les apports protidiques conseillés de la population générale sont de 0.83g de protéine/kg/j: chez une patiente leucinoase, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés.

Pour une grossesse dans la population générale, l'EFSA 2017 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéine de + 9 g au 2^{ème} trimestre et de + 28 g au 3^{ème} trimestre.

Pour la leucinoase, l'adaptation des apports protidiques au fil de la grossesse se fera :

- sur le calcul des besoins minimaux pour l'âge de la grossesse,
- sur les taux de leucine plasmatique hebdomadaires,
- sur les résultats de CAA plasmatique (mesure des acides aminés essentiels) compte tenu que l'anabolisme peut être différent chez chacune des patientes.

Ces augmentations d'apports se répartiront entre des apports supplémentaires en protéines naturelles et des apports supplémentaires en mélange d'acides aminés sans leucine.

L'augmentation de la demande en leucine peut dépasser ce qui est réalisable avec les aliments autorisés dans le régime habituel de leucinoase. Afin de ne pas bouleverser le régime et le vécu de ce régime, nous conseillons d'augmenter les apports en leucine/protéine sous une forme symboliquement neutre et facilement quantifiable : poudre de protéine, poudre de lait ou poudre d'œuf.

Dès la fin de la grossesse et de l'allaitement ces compléments seront arrêtés pour revenir instantanément au régime habituel d'avant grossesse.

Les besoins énergétiques

Une insuffisance d'apports énergétiques entraîne un risque de catabolisme et donc d'augmentation des taux de leucine. Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids.

L'enquête diététique pourra veiller à ce que les apports énergétiques quotidiens augmentent dans des proportions semblables à celles préconisées en théorie au cours d'une grossesse classique : + 70 Kcal au 1^{er} trimestre, + 260 Kcal au 2^{ème} trimestre, + 500 Kcal au 3^{ème} trimestre.

Les suppléments et surveillances nutritionnelles

Un apport suffisant en DHA est souhaitable pendant la grossesse (200 mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du DHA voire par supplémentation spécifique.

Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 12 premières semaines de grossesse et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'acides aminés.

Un suivi biologique à visée nutritionnelle devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois. Les dosages recommandés sont (à adapter selon le contexte):

- NFS plaquettes,
- ferritine,
- zinc, sélénium,
- acide folique, vitamine B12,
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques

Carnitine libre et totale
Homocystéine totale plasmatique*
et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique*.
* si risque de carence en vitamine B12

Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

Les nausées et vomissements de début de grossesse

Chez la femme enceinte atteinte de leucinose, la survenue de nausées et de vomissements constitue un risque de décompensation métabolique par carence calorique. Les conseils pouvant être donnés sont :

- fractionnement de l'alimentation
- prise de suppléments caloriques sans protéine
- prise d'anti émétique

Si malgré ces mesures, une décompensation est à craindre, ou s'amorce, du fait d'apports caloriques insuffisants, une hospitalisation sera rapidement envisagée pour observation et discussion d'un recours à une nutrition entérale pour les acides aminés et une perfusion pour les apports énergétiques.

d) Prise en charge métabolique de l'accouchement

L'accouchement et le post partum sont particulièrement à risque de décompensation. C'est pourquoi, idéalement, l'accouchement doit avoir lieu à proximité d'un centre de référence en métabolisme.

Durant toute cette période à risque, des taux de leucine seront réalisés au moins quotidiennement, dès l'arrivée de la patiente. Un certificat avec protocole précis doit avoir été établi avant l'accouchement et transmis à l'équipe d'obstétrique et d'anesthésie (type protocole d'urgence). Selon les cas, un déclenchement de l'accouchement en début de semaine pourra être envisagé.

Proposition de protocole de prise en charge autour de l'accouchement :

A partir de la mise à jeun en vue de l'accouchement, il convient de mettre en place un régime d'urgence.

1. par voie intraveineuse :

- PAS DE PROTEINE NATURELLE, c'est-à-dire arrêt de toute alimentation.
- Perfusion de
 - sérum glucosé à 10% (G10%) avec des électrolytes dont NaCl 5g/L au débit de 100 – 120 mL/h
 - lipides 20% (ex. Smof, Intralipides ou équivalents) à 16 – 20 mL/h.

S'il est impossible de perfuser la patiente, discuter avec l'anesthésiste de passer les éléments de cette perfusion sur une sonde nasogastrique ou de poser une voie centrale.

2. par voie orale / entérale

- Mélange d'acides aminés pour leucinose à poursuivre par voie orale ou entérale (ou par voie intraveineuse lorsque la formulation IV sera commercialisée) à la dose de 1,5 à 2 g d'acides aminés/Kg/j (! non pas 2g/Kg/j de poudre), et réparti en prises toutes les 4 à 6 h. En cas de vomissements ou de signes de gravité : Passer ce mélange en nutrition entérale continue

- Supplémentation en valine et isoleucine (gélules de 50mg per os) : 200mg x 4/j de chaque.

La perfusion est à poursuivre jusque dans le post-partum. Elle ne sera arrêtée que lorsque la patiente aura repris et toléré l'alimentation par voie orale, dont l'apport en leucine sera guidé par les taux plasmatiques, et devrait aboutir en quelques jours à son régime de croisière habituel d'avant grossesse.

e) Prise en charge médicale du nouveau-né

Si les parents ne sont pas apparentés, la probabilité que le bébé à naître ait une leucinose est extrêmement faible. Il pourra être pris en charge par l'équipe de la maternité, comme les autres nouveau-nés, et il sera nourri par un lait adapté à son terme ou par allaitement maternel. Par principe, un taux de leucine plasmatique en urgence sera réalisé à J3 de vie chez le nouveau-né.

Dans les cas où le risque de leucinose chez le nouveau-né serait plus important, les protocoles de prise en charge à la naissance du chapitre 4.4 seront appliqués.

f) Allaitement maternel

La leucinose maternelle n'est pas une contre-indication à l'allaitement. Il n'y a pas de données sur la composition en leucine du lait des femmes leucinose. Cependant, les enfants sains de mère atteinte de leucinose peuvent métaboliser la leucine contenue dans le lait maternel.

Pendant la lactation, dans la population générale, les besoins quotidiens en protéines augmentent de + 19 g de 0 à 6 mois et + 13 g au-delà de 6 mois. L'apport énergétique quotidien doit également être suffisant (+ 500 Kcal en moyenne).

Le post-partum immédiat est cependant une circonstance catabolisante, à risque de décompensation métabolique, non compensée par une lactation encore balbutiante.

Nous conseillons donc dès la reprise alimentaire post accouchement de reprendre les apports en leucine d'avant grossesse. Au cours des semaines suivantes, il s'agira d'adapter les apports alimentaires en leucine et en mélange d'acides aminés, en suivant l'évolution des taux de leucine sanguins hebdomadaires, selon les mêmes modalités que pendant la grossesse. La surveillance biologique nutritionnelle sera poursuivie sur un rythme au minimum trimestriel.

g) Contraception

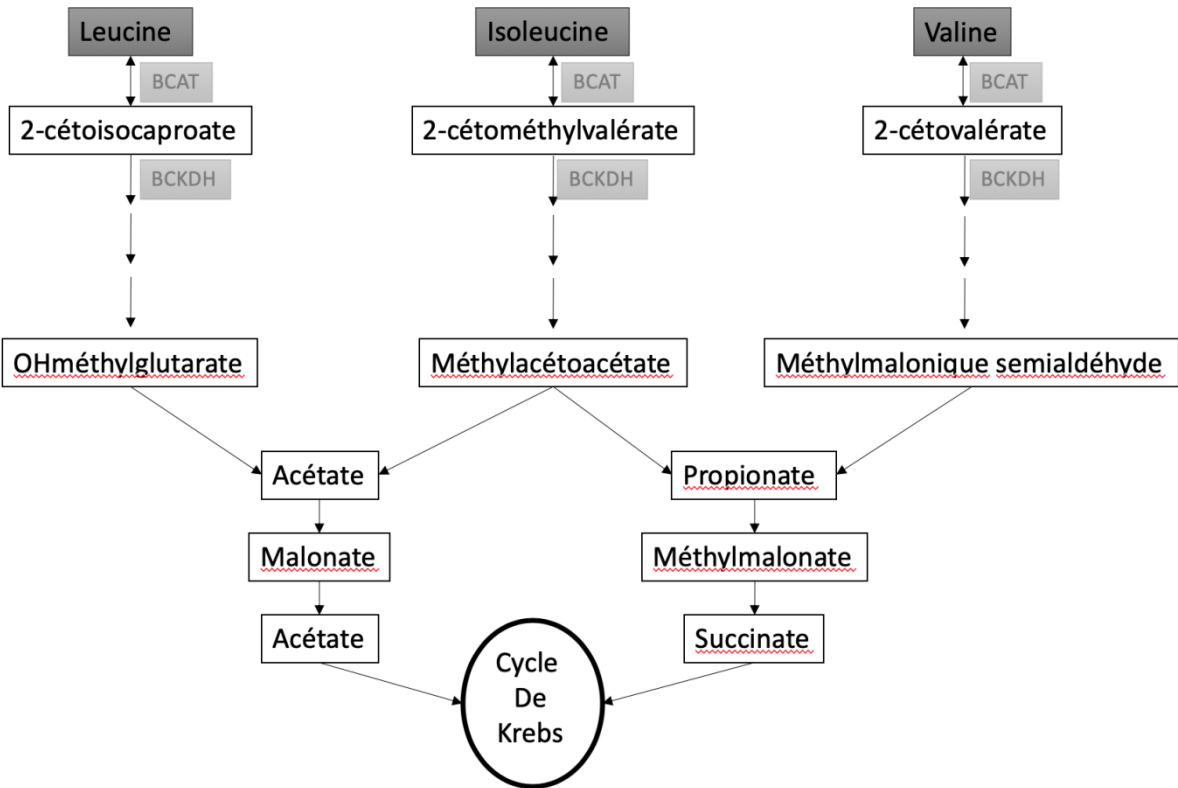
Les questions relatives à la grossesse, à la contraception et à la vie sexuelle doivent être abordées à l'adolescence, en insistant sur les risques spécifiques de la grossesse chez une femme atteinte de leucinose.

Aucune contre-indication (spécifique de la maladie) à l'utilisation de contraceptifs hormonaux chez les patientes atteintes de leucinose n'a été rapportée.

Dans certains cas, des contraceptifs hormonaux peuvent être utilisés pour prévenir l'instabilité métabolique péri-menstruelle. Pour les patientes souffrant d'aménorrhée fonctionnelle, une thérapie de substitution hormonale ou des contraceptifs hormonaux oestroprogestatifs pourraient être discutés.

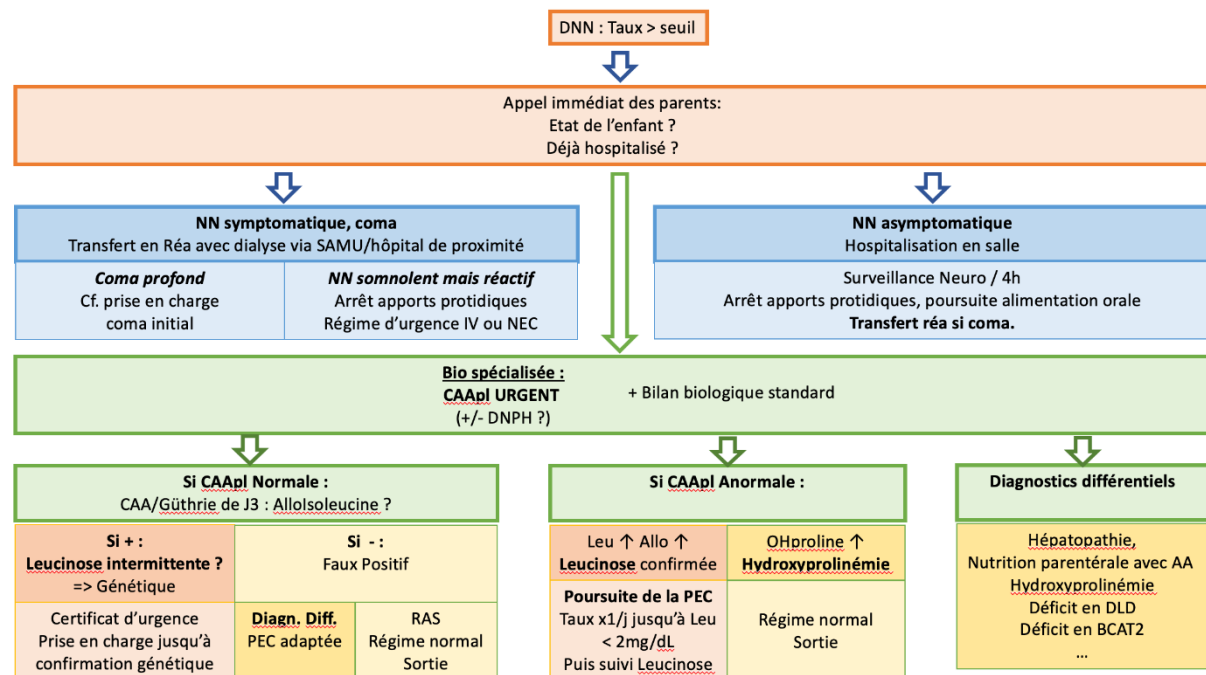
XIII> Annexes

Annexe 1 : Voie métabolique de la dégradation des acides aminés ramifiés



Annexe 2 : Arbre décisionnel clinique du nouveau-né dépisté par CRDN à la naissance

Proposition de Prise en Charge d'un nouveau-né suspect de Leucinose au Dépistage Néonatal



Légende : AA : mélanges d'acides aminés sans ramifiés ; Allo : Alloisoleucinémie ; BCAA : Branched-chain Amino-acids (acides aminés ramifiés) ; CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatique ; DNN : Test de diagnostic néonatal ; G : apports glucidiques ; Ile : L-isoleucine ; L20% : solution intraveineuse de lipides concentrés à 20% ; Leu : leucinémie ; NN : Nouveau-né ; OHProline : hydroxyproline ; PEC : Prise en charge ; RAS : rien à signaler ; RU : régime d'urgence (hypercalorique, sans protéine, supplémenté en acides aminés sans ramifiés ; Val : L-valine.

Annexe 3 : Liste de mélanges d'acides aminés sans ramifiés et composition

Cette liste n'est pas exhaustive et correspond aux produits retenus (au 09 juin 2020) par la Commission d'alimentation de la CNAMTS pour une mise à disposition par l' AGEPS.

Laboratoire Nutricia :

MSUD Anamix Infant (boite de 400g)
(0 à 1 an) 15,5g d'AA / 100g de poudre (13,1g Ep)
457kcal/100g

MSUD Anamix junior neutre (sachet de 36g)
(1 à 10 ans) 33,6g d'AA / 100g de poudre (28g Ep)
375kcal/100g

MSUD Maxamum orange (boite de 500g)
(≥ 8 ans) 47g d'AA / 100g de poudre (39,1g Ep)
297kcal/100g

MSUD Lophlex LQ20 fruits des bois (gourde de 125mL)
(ados, adultes) 19,2 d'AA / 100mL de produit (16g Ep)
96kcal/100mL

MSUD 2 secunda (boite de 500g)
(enfants, ados, adultes) 84g d'AA / 100g de poudre (70g Ep)
296kcal/100g

Laboratoire Vitaflo :

MSUD gel (sachet de 24g)
(≥ 6 mois) 50g d'AA / 100g de poudre (41,6g Ep)
338kcal/100g

MSUD express 15 (sachet de 25g)
(enfants, ados, adultes) 72g d'AA / 100g de poudre (60g Ep)
297kcal/100g

MSUD cooler 15 rouge (gourde de 130mL)
(enfants, ados, adultes) 13,8g d'AA / 100mL de produit (11,5g Ep)
75kcal/100mL

MSUD cooler 15 orange (gourde de 130mL)
(enfants, ados, adultes) 13,8g d'AA / 100mL de produit (11,5g Ep)
75kcal/100mL

Annexe 4 : Exemple de régime d'urgence pour nouveau-né

Exemples pour un nouveau-né de 3kg

- 60 g de Maltodextrine + 20 mL d'huile + 6 mL de NaCl à 5,85% + 6 mL de KCl à 7,46% + 8g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500mL (ce mélange ne couvre pas les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 45 g de PFD1 + 35 g de Maltodextrine + 5 mL d'huile + 8 g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500 mL (ce mélange couvre les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 85 g de Duocal Super Soluble® + 6 mL de NaCl 5,85% + 6 mL de KCl 7,46% + 8g de MSUD 2 secunda® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500ml (ce mélange ne couvre pas les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)
- 25 g de PFD1 + 25 g de Maltodextrine + 45 g de MSUD Anamix Infant® à compléter avec de l'eau pour un volume total de 500 mL (ce mélange couvre les besoins en vitamines et minéraux du nouveau-né)

Annexe 5 : Exemples de régimes de croisière selon l'âge

Apports recommandés en acides aminés ramifiés, protéines, calories et volume hydrique selon l'âge.

Âge	LEU (mg/Kg/j)	ILE (mg/Kg/j)	VAL (mg/Kg/j)	Protéine (g/Kg/j)	Calories (kCal/Kg/j)	Eau (mL/Kg/j)
0-6 mois	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7-12 mois	40-75	30-70	30-80	2,5-3,0	80-135	125-145
1-3 ans	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 ans	35-65	20-30	30-50	1,3-2,0	50-120	90-115
9-13 ans	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14-18 ans	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
19 ans et +	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

Repris de Frazier et al. Mol Genet Metab 2014.

Hors grossesse et allaitement.

Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

Régime de croisière à 350 mg de Leucine, 6 biberons de 90 mL

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix® Infant	50g	0	8	11.5	25	230	4	6.5	205
PFD1®	20g	0	0	6.5	12	105	2.5	3.5	160
Maltodextridine	5g	0	0	0	4.5	20	0	0	0
Magic Mix®	10g	0	0	0	9	40	0.5	0	0
Guigoz Optipro1®	33g	350 (3,2g Protides)	0	9	19	170	3	5	107
Eau mesurée	460mL	0	0	0	0	0	0	0	36
Total	Qsp 540mL	350	8	27	69.5	565	10	15	508

Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

Régime de croisière avec allaitement, à environ 350 mg de Leucine, 3 biberons de 90 mL et 3 tétées au sein

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix® Infant	50g	0	8	11.5	25	230	4	6.5	205
PFD1	20g	0	0	6.5	12	105	2.5	3.5	160
Maltodextridine	10g	0	0	0	10	40	0	0	0
Magic Mix®	5g	0	0	0	4.5	20	0	0	0
Eau mesurée	210 ml	0	0	0	0	0	0	0	16
Total biberons	Qsp 270mL	0	8	18	51.5	395	6.5	10	381
Tétées au sein	Environ 270ml	350 (3,2g Protides)	0	9.5	17.5	165	3.5	4.5	125
Total journalier		350	8	27.5	69	560	10	14.5	506

Les tétées seront proposées en alternance avec les biberons (1 tétée, 1 biberon, 1 tétée, 1 biberon, ...).

La quantité de leucine ingérée réelle ne sera pas connue. Le suivi s'effectuera avec un poids par semaine et 2 dosages sanguins par semaine : si les dosages sont bons et si l'enfant grossit correctement, connaître cette quantité de leucine n'est pas indispensable.

Enfant de 4 ans, poids 16 kg

Régime de croisière par repas :

30 g d'Acides Aminés (25 g d'EP), 400 mg Leucine (7,5 g de protéines naturelles), 1450 Calories, avec le système des poids moyens

Petit déjeuner :

- 1,5 sachets de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 1 tranche de pain de mie hypoprotidique avec beurre et confiture ou miel

Déjeuner :

- 80g de Pomme de terre et 85g de légumes variés avec de l'huile ou du beurre
- 90g de pâtes hypoprotidiques cuites ou de riz hypoprotidique ou de semoule hypoprotidique avec de l'huile ou du beurre
- Assaisonner en fonction du goût de l'enfant : sel, épices, aromates, ...
- 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop
- 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop ou de jus de pomme ou de raisin

Goûter :

- 1 sachet de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 4 biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou une tartine de pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec du sucre ou du sirop d'érable ou des crêpes hypoprotidiques avec du sucre ou du miel ou une portion de gâteau hypoprotidique « maison »

Dîner :

- 60g de Pomme de terre et 85g de légumes variés avec de l'huile ou du beurre
 - 90g de pâtes hypoprotidiques cuites ou de riz hypoprotidique ou de semoule hypoprotidique avec de l'huile ou du beurre
 - Assaisonner en fonction du goût de l'enfant : sel, épices, aromates, ...
 - 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop
 - 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop ou de jus de pomme ou de raisin
- Avec la méthode des poids moyens, il est important de varier les légumes et les fruits proposés à chaque repas et chaque jour

Homme de 23 ans, Poids 80 kg, taille 185 cm

Régime de croisière par repas :

81 g d'Acides Aminés (67g d'EP), 700 mg Leucine =14 parts de leucine (13,5 g de protéines naturelles), 2800 Calories, avec le système de parts

Petit déjeuner :

- 1,5 gourdes de MSUD Cooler®
- 8 biscottes hypoprotidiques avec beurre, confiture ou miel
- 1 brique de 200 mL de substitut de lait hypoprotidique (0,5 part de leucine)
- 1 verre de boisson sucrée

Déjeuner et dîner :

- 5,5 parts de Leucine : légumes crus/cuits et pommes de terre cuites avec huile ou beurre
- 180 g de pâtes hypoprotidiques cuites OU de riz hypoprotidique cuit OU de semoule hypoprotidique cuite avec huile ou beurre
- Sel, épices, aromates, ...
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop OU 1 produit « vegan » au lait de coco (<0.5 g de protéine/pot) (soit 0,5 part de leucine)
- 1 gourde de MSUD Cooler® (130 mL)

Collation :

- Des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou du pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou autres aliments hypoprotidiques en fonction de la praticité du lieu de consommation (domicile, lieu de travail, lieu d'études, ...), gaufre hypoprotidique « maison » ou portion de gâteau hypoprotidique « maison »
- 1 verre de boisson sucrée
- 1 gourde de MSUD Cooler®

Sur cet exemple, 1,5 à 2 parts de leucine (75 à 100 mg Leu) sont apportées par les aliments hypoprotidiques. Il est important de noter que ces quantités de leucine ne sont plus négligeables lorsque la consommation des aliments hypoprotidiques augmente, notamment chez les adolescents et les adultes.

Annexe 6 : Classification des aliments

Classification des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique, de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
ALIMENTS INTERDITS - teneur protidique pour 100 g d'aliments > 3,5g	ALIMENTS CONTROLES ET/OU A CONSOMMATION INDISPENSABLE - teneur protidique pour 100 g d'aliments entre 0,5 à 3,5g - aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS en QUANTITES LIBRES - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0,5 g - contribuent en majorité aux besoins énergétiques	ALIMENTS en QUANTITES LIBRES - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0,5 g - à consommer sans excès - contribuent aux besoins énergétiques
<p>Produits laitiers <i>Lait, fromages, boissons lactées, yaourts, crèmes desserts ou glacées, entremets...</i> <i>Et dérivés : chantilly, crème fraîche...</i></p> <p>Viandes, poissons, œufs Coquillages et crustacés</p> <p>Charcuteries <i>À base de viandes, poissons ou végétales</i></p> <p>Pain, biscottes, pâtisseries, biscuits secs, gâteaux...</p> <p>Céréales (blé, orge, seigle, avoine...) et tous les produits dérivés</p> <p>Pâtes, semoule, riz, farines et farines infantiles</p> <p>Légumes secs</p> <p>Fruits secs & oléagineux</p> <p>Chocolat</p> <p>Confiseries avec protéines : nougat, caramels au lait ou au chocolat, guimauves, bonbons avec gélatine, ...</p> <p>Bouillons concentrés de viande type Viandox®, sauce soja, ...</p> <p>Gélatine</p> <p>Mayonnaise « maison » avec de l'œuf</p>	<p>Légumes <i>Frais, en conserve ou surgelés</i></p> <p>Féculents <i>Pommes de terre</i></p> <p>Fruits frais ou cuits <i>Au sirop, en compote, en petit pot</i></p> <p>Autres <i>Jus de fruits, sauces, ketchup, mayonnaise du commerce</i></p> <p>Lait pour nourrissons, lait maternel, lait de vache uniquement si prescrit</p>	<p>Certaines matières grasses <i>Huiles, beurre, margarine</i></p> <p>Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans gélatine, glaces à l'eau)</p> <p>Sorbet sans gélatine, sans lait...</p> <p>Confiture et gelées sans gélatine, miel...</p> <p>Boissons sucrées <i>Sirops de fruits, sodas, jus de pomme, raisin...</i></p> <p>Certaines farines : Maizena®, tapioca, arrow root</p> <p>Certains féculents : vermicelles de soja, shirataki de konjac</p> <p>Divers <i>Sel, épices, herbes aromatiques, moutarde, vinaigre, cornichons...</i></p> <p><i>Eaux plates ou gazeuses, Café, thé, chicorée</i> <i>Infusions et tisanes</i></p>	<p>Substituts de laitages <i>Crèmes, boissons « lactées »</i></p> <p>Substitut de produits de panification <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i></p> <p>Substituts céréaliers <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i></p> <p>Préparations hypoprotidiques « maison » (avec farine hypoprotidique, substitut d'œuf,...)</p>

Annexe 7 : Apports nutritionnels recommandés pour les protéines

Âge	BNM (g/Kg/j)		RNP (g/Kg/j)	
	Femme	Homme	Femme	Homme
7-11 mois	1,12	1,12	1,31	1,31
12-17 mois	0,95	0,95	1,14	1,14
18-23 mois	0,85	0,85	1,03	1,03
2 ans	0,79	0,79	0,97	0,97
3 ans	0,73	0,73	0,9	0,9
4 ans	0,69	0,69	0,86	0,86
5 ans	0,69	0,69	0,85	0,85
6 ans	0,72	0,72	0,89	0,89
7 ans	0,74	0,74	0,91	0,91
8 ans	0,75	0,75	0,92	0,92
9 ans	0,75	0,75	0,92	0,92
10 ans	0,75	0,75	0,91	0,91
11 ans	0,73	0,75	0,9	0,91
12 ans	0,72	0,74	0,89	0,9
13 ans	0,71	0,73	0,88	0,9
14 ans	0,7	0,72	0,87	0,89
15 ans	0,69	0,72	0,85	0,88
16 ans	0,68	0,71	0,84	0,87
17 ans	0,67	0,7	0,83	0,86
≥ 18 ans	0,66	0,66	0,83	0,83

Grossesse et allaitement, > 18 ans		BNM (g/j)	RNP (g/j)
Femme enceinte	1er trimestre	(+) 0.52	(+) 1
	2ème trimestre	(+) 7.2	(+) 9
	3ème trimestre	(+) 23	(+) 28
Allaitement	0-6 mois post-partum	(+) 15	(+) 19
	>6 mois post-partum	(+) 10	(+) 13

Le BNM (besoin nutrition moyen) est l'apport d'un nutriment qui répond aux besoins quotidiens de la moitié des membres d'une population en bonne santé.

Le RNP (Référence nutritionnelle pour la population) est le niveau d'apport d'un nutriment susceptible de répondre aux besoins quotidiens de presque toutes les personnes d'une population en bonne santé apparente.

Source : EFSA2019 <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=fr>

Annexe 8 : Ordonnance pour DADFMS

Liste non exhaustive de produits hypoprotidiques utilisables dans le régime des patients atteints de leucine, et pris en charge à 100% par la sécurité sociale au titre de l'ALD17 (Liste des produits disponibles à l'AGEPS – ordonnance version février 2020).

NOM ET PRENOM DU PATIENT:	NÉ(E) LE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

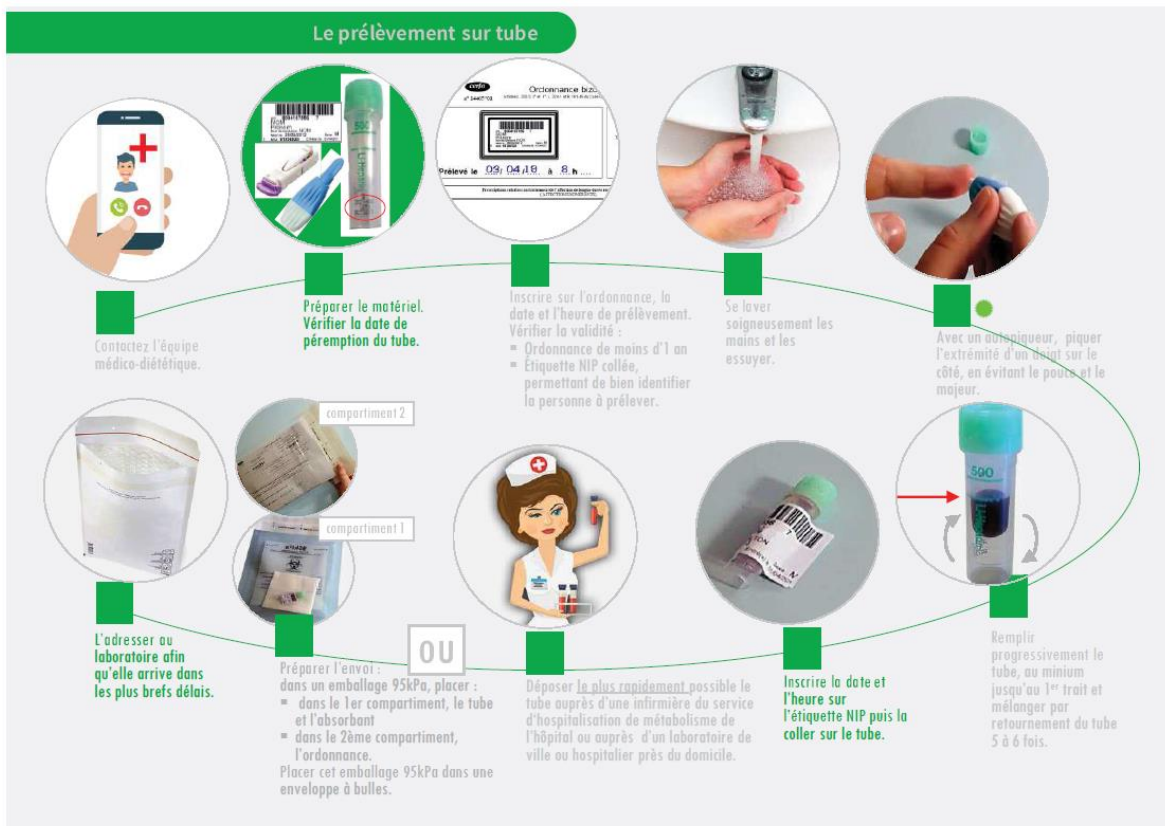
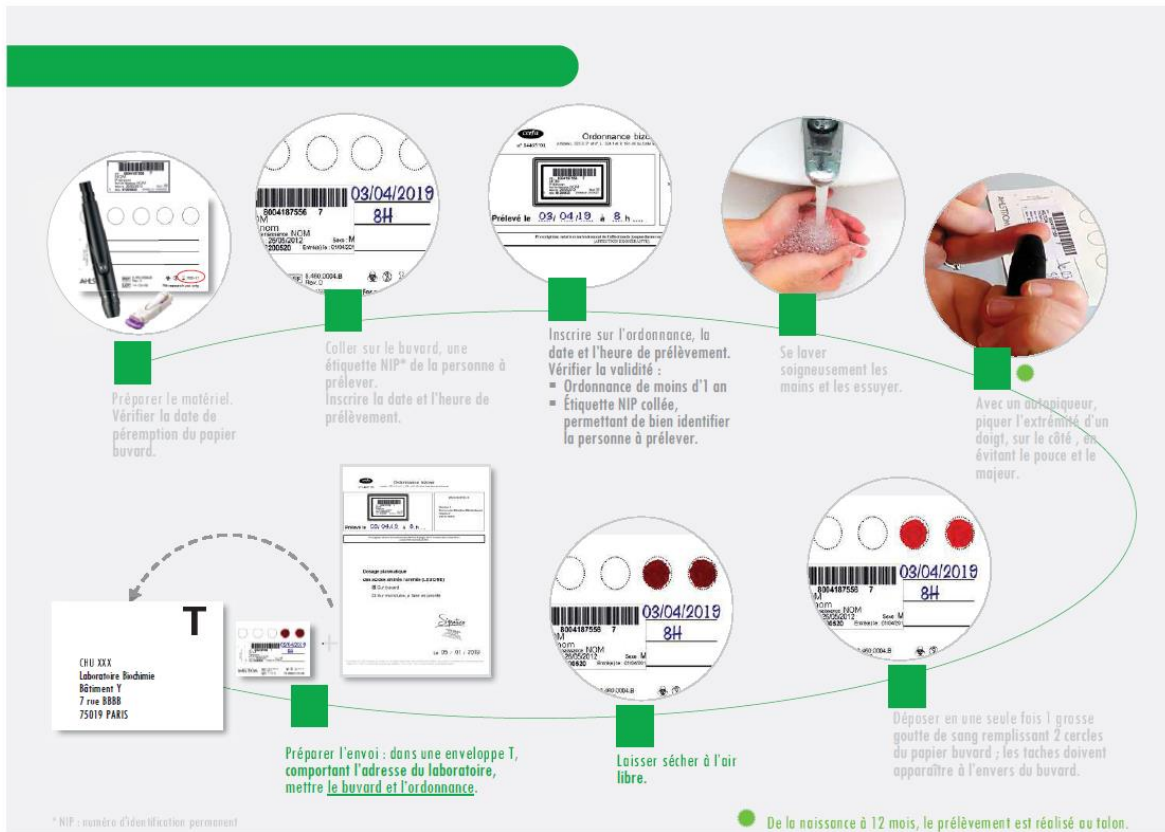
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES							
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités
246158	PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	245945	BISCUITS CAMEL SANAVI LNS 125G		BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290103	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G		BT
290377	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	290105	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
248741	SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN SHS 100G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
249117	COQUILLETTES TARANIS LNS NEW 500G		BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G		BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	290542	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	245999	DALIA Poudre TARANIS LNS 400G		BT
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL 125G	4 X	UN	290394	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G		BT
248599	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : fois

Annexe 9 : Exemple de plaquette d'information pour des auto prélèvements sanguins



Annexe 10 : Proposition d'arbre décisionnel clinique lors des décompensations

	Décompensation	PEC initiale	Adaptation, LEUp	Reprise RC
Présence de signes de gravité	Coma stade ≥ 2	Dialyse en urgence RU IV +/- NEC*	Poursuite RU, modalités selon contexte et évolution.	Selon contexte & évolution : Considérer : - <u>LEUp</u> < 5 mg/dL - Persistance ou non du facteur de décompensation et son intensité. - Persistance ou non de vomissements - Reprise progressive d'apports en leucine (« semi-urgence ») si nécessité d'un RU de plus de 3 jours.
	Tb. Neurologique coma stade 1 Diarrhées, vomissements Infection mal tolérée ...	NEC et/ou IV * selon contexte et tolérance	Discuter dialyse en urgence si : - Aggravation neurologique - Évolution non satisfaisante malgré traitement d'urgence bien conduit - Taux de leucine très élevé à interpréter en fonction de l'âge - Nouveau-né : <u>LEUp</u> > 30 mg/dL - Jeune enfant : <u>LEUp</u> > 25 mg/dL - Ado/Adulte : <u>LEUp</u> > 20 mg/dL	
	Autre contexte de décompensation + Bien tolérée	RU PO * À domicile	< 5 mg/dL	RC ou RU selon contexte
			5-10 mg/dL	RU PO ou NEDC si mange mal
			10-20 mg/dL	RU NEDC et/ou IV
			≥ 20 mg/dL	RU IV +/-NEC

Proposition de prise en charge clinique des décompensations de leucinose. A adapter selon l'âge du patient, le contexte de décompensation, les signes cliniques, le taux de LEUp initiale, l'évolution clinique et biologique, et les possibilités locales de fréquence d'obtention des taux de LEUp.

Toute décompensation de leucinose doit être évaluée cliniquement sur un rythme au moins quotidien par un tiers (soignant, ou personne de confiance si patient à domicile)

Légende :

LEUp : leucine plasmatique ; IV : intraveineux ; NEC : nutrition entérale continue ; RC : régime de croisière ; RU : régime d'urgence ; PO : par voie orale ; IV : voie intraveineuse ; NEC : nutrition entérale continue.

* : Supplémentation systématique en Valine et Isoleucine (à débiter au plus tard à 48h du début du régime d'urgence)

Conversion LEUp mg/dL ⇔ μmol/L

05 mg/dL = 400 μmol/L (résultats arrondis par souci pratique)

10 mg/dL = 750 μmol/L

15 mg/dL = 1100 μmol/L

20 mg/dL = 1500 μmol/L

Annexe 11 : Exemples de régimes d'urgence selon l'âge

Nourrisson d'un mois, poids 3kg700

Régime d'urgence : NEDC 24h / 24h Volume total 540 mL Débit : 22 mL / heure **ou** 6 biberons de 90mL

Aliments	Quantités	Leucine (mg)	Acides Aminés(g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Na+ (mEq)	K+ (mEq)	Ca2+ (mg)
MSUD Anamix Infant	50g	0	8	11.5	25	229	4	6.5	205
PFD1	30g	0	0	9.5	18.5	159	3.5	5	237
Maltodextridine	25g	0	0	0	24	96	0	0	0
Magic Mix	10g	0	0	0	9	37	0.5	0	0
Huile	5mL	0	0	5	0	45	0	0	0
Eau mesurée	455mL	0	0	0	0	0	0	0	36
Total	Qsp 540mL	0	8	26	76.5	566	8	11.5	478

Enfant de 4 ans, poids 16 kg

Régime d'urgence par repas :

30 g d'Acides Aminés (25 g d'EP), 1450 Calories, apport en leucine négligeable

Petit déjeuner :

- 1,5 sachets de MSUD Anamix® junior avec de l'eau et un arôme si besoin
- 1 tranche de pain de mie hypoprotidique avec beurre et confiture ou miel

Déjeuner et dîner :

- 150 g de pâtes hypoprotidiques cuites avec de l'huile ou du beurre
- 1 fruit frais ou une compote ou des fruits au sirop (apport en leucine négligeable)
- 1 verre de boisson aromatisée aux fruits ou d'eau et de sirop

Goûter :

- 1 sachet de MSUD Anamix junior® avec de l'eau et un arôme si besoin
- 4 biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou une tartine de pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec du sucre ou du sirop d'érable ou des crêpes hypoprotidiques avec du sucre ou du miel ou une portion de gâteau hypoprotidique « maison »

Régime d'urgence par NEDC 24h / 24h :

30 g d'Acides Aminés (25 g d'EqProt), 1450 Calories, apport en leucine négligeable

Mélanger :

- 2,5 sachets de MSUD Anamix junior® (90 g)
- 150 g de Maltodextridine®
- 10 g de Magic Mix®
- 130 g de pot de fruits (apport en leucine négligeable)
- 45 mL d'Huile
- 15 mL de Chlorure de Potassium à 10%

- 20 gouttes de Phosphoneuros®
- Eau pour avoir un volume total de 1450mL
- (soit 1085 mL d'eau à mesurer)

Bien homogénéiser ce mélange et le passer par NEDC en 24h / 24h au débit de 60 mL / heure.

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

Adulte de 23 ans, poids 80 Kg Taille 1,85m

Régime d'urgence par repas :

99 g d'Acides Aminés (82 g d'EP), 2900 Calories, très peu de leucine

Petit déjeuner

- 2 gourdes de MSUD Cooler®
- 8 biscottes hypoprotidiques avec beurre, confiture ou miel
- 1 brique de 200 mL de substitut de lait hypoprotidique (0,5 part de leucine)

Déjeuner et dîner :

- 270 g (ou plus) de pâtes hypoprotidiques cuites (ou riz ou semoule hypoprotidique) avec huile ou beurre
- 1 fruit frais OU une compote OU des fruits au sirop OU 1 produit « vegan » au lait de coco (<0.5 g de protéine/pot) (soit 0,5 part de leucine)
- 1 grand verre de boisson aromatisée aux fruits OU d'eau et de sirop OU de soda...
- du pain hypoprotidique ou des biscuits hypoprotidiques peuvent aussi remplacer une partie du plat de féculent hypoprotidique
- 1 gourde de MSUD Cooler®

Collation :

- Des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques ou du pain hypoprotidique avec du beurre et de la confiture ou autre aliments hypoprotidiques en fonction de la praticité du lieu de consommation (domicile, lieu de travail, lieu d'études, ...), gaufre hypoprotidique « maison » ou portion de gâteau hypoprotidique « maison »
- 1 grand verre de boisson aromatisée aux fruits OU d'eau et de sirop OU de soda...
- 1,5 gourdes de MSUD Cooler®

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

Adulte de 23 ans, poids 80 Kg Taille 1,85 m

Régime d'urgence par NEDC 24h / 24h :

99g d'Acides Aminés (82 g d'EP), 2900 Calories, pas de leucine

- 5,5 gourdes de MSUD Cooler® (715 mL)
- 485 g de Duocal® Super soluble
- Eau qsp 2900 mL

Nutrition entérale par sonde nasogastrique à passer au débit de 120 mL/h (24h/24h) ou par bolus (soit fractionné)

Attention, la supplémentation en gélules de valine et d'isoleucine est indispensable dans un régime d'urgence (cf prescription médicale)

LEUCINOSE

EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE :

RISQUE DE COMA

PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Ne pas attendre les signes de décompensation pour débiter la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAApI – tube bouchon vert hépariné, nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma) + bilan selon maladie intercurrente déclenchante. **BU (cétones), ionogramme sanguin.**

2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE AUX URGENCES, sans attendre les résultats du bilan :

- **PAS DE PROTEINES** naturelles
- Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) avec des électrolytes, compléter en NaCl QSP 6g/L.
- Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides, Smof ...)
- Sur une voie périphérique, débits en fonction de l'âge :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	5ml/kg/h (soit 8mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h
Lipidique 20%	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	20ml/h

- **Si patient impossible à perfuser et NE non disponible :** Sonde nasogastrique : mêmes débits de polyionique G10 et de lipides.
- Certains **nourrissons** ont une **nutrition entérale continue** pour **situations d'urgence** qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Elle est **connue des parents qui savent la préparer** (cf. feuille diététique pour débit et composition en glucides, lipides, électrolytes, eau)
- **Mélange d'acides aminés (AA) pour leucinose INDISPENSABLE :**
 - Par voie orale, le mélange pris habituellement par le patient (ex MSUD cooler), en doublant la dose dans la limite de **2 g d'équivalents protéinés/Kg/j** (! non pas 2g/Kg de poudre), réparti en prises toutes les 4 à 6 h. (cf. au verso conseils de préparation*)
 - **Si vomissements, incapacité à le prendre ou signe de gravité :** donner ce mélange d'AA en continu/24h sur SNG à **2 g d'équivalents protéinés/Kg/j**.
- Traitement de l'infection intercurrente éventuelle
- Supplémentation en **VALINE** (gélules 50mg) et **ISOLEUCINE** (gélules 50mg) si disponible :
 - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
 - Indispensable à partir de 24 heures d'évolution.

3. SIGNES DE GRAVITE : = Avis et admission en réanimation

Avis **réanimation** et **métabolicien** pour discuter **hémodilution** continue d'au moins 24h en urgence si :

- Présence d'un **coma**, troubles de la conscience, ataxie ou **aggravation** de l'état clinique.
 - Optimiser la volémie (si besoin expansion au sérum physiologique 20 ml/kg)
 - Envisager la pose d'un KTC pour concentrer les apports (G30%, NaCl 6 g/L, K 2 meq/kg, Ca 0.5 meq/kg) + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de **1.5 L/m²/j** ($Surface\ Corporelle = (4 \times P + 7) / (P + 90)$)
 - Réaliser des bilans entrée sortie/3h, objectif BES à l'équilibre et ionogramme 4 h après la mise en place de la perfusion avec un objectif de natrémie normale.

4. SURVEILLANCE sous traitement :

- Score de Glasgow et recherche de signes de gravité) /4h.
- Dextro / 4h. Si hyperglycémie > 2g/l et glycosurie : discuter mise en place de l'insuline 0,01UI/kg/h à adapter /h.
- CAA plasmatique à prélever x1/j (tube vert hépariné, nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma).
- BU (cétones) +/- Test au DNPH si **disponible** (1ml d'urine + 1ml de DNPH) /miction jusqu'à négativation

***CONSEILS DE PREPARATION DU MELANGE D'ACIDES AMINES POUR LEUCINOSE :**

- Selon le protocole propre au mélange d'acides aminés de chaque patient
- Si protocole non disponible, après lecture de la composition du produit :
 - o Mélange d'AA en poudre pour leucinose (MSUD express®, 2seconda®...) : diluer 10 à 15g d'équivalents protéinés dans 100 mL d'eau minérale (attention ne correspond pas à 10-15g de poudre)
 - o Mélange d'AA liquide (ex. MSUD cooler®) : utiliser tel quel.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La leucinose est liée à un déficit du catabolisme de la leucine contenue dans toutes les protéines naturelles. La leucine en excès provoque une intoxication endogène associant des troubles digestifs et neurologiques pouvant aller jusqu'au coma mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire vital du patient.

Le traitement oral habituel associe :

- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille « Régime de Croisière »
- Un mélange d'acides aminés pour leucinose, **INDISPENSABLE** à la survie du patient. Ne doit jamais être interrompu, même et surtout en situation de décompensation métabolique.
- + /- gélules de valine et d'isoleucine pour certains patients.
- Une surveillance régulière des taux de leucine plasmatique (taux cible entre 1 et 5 mg/dL ou 100 à 400 µmol/L).

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, en cas de chirurgie, excès d'apports protéiques, **soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme.**
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation, car un coma peut apparaître très rapidement.**
- **AGIR VITE** évite l'œdème cérébral et ses séquelles neurologiques.

SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

- Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...)
- Ou digestifs (vomissements, anorexie, nausées ...)
- **Évolution vers un coma +/- convulsions et décès ou séquelles neurologiques graves si le traitement n'est pas mis en route rapidement**

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- Aucune contre-indication médicamenteuse.
 - Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
 - En cas d'hospitalisation (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leur traitement habituel et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
 - Ne pas laisser le patient sans apports glucidiques (perfusion ou NEDC) ni mélange d'acides aminés, même à jeun.
 - Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs
-
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence le lendemain
 - Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours
 - **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
 - Eviter les corticoïdes par voie générale > 3 jours

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

Phrase propre à chaque service spécialisé

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de l'Hôpital **XX**
A COMPLETER PAR CHAQUE SERVICE

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

cerfan°11626*04
PDS-PRE

Protocole de soins

(Articles L. 324-1, L. 160-14-3° et 4° et D. 160-4 du code de la sécurité sociale)

volet médical 1
à conserver par
le service médical**Personne recevant les soins****• Identification de la personne recevant les soins**

Nom et prénom :

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Adresse :

Code postal

Commune :

Numéro d'immatriculation

(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)

Date de naissance de la personne recevant les soins

• Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

Nom et prénom de l'assuré(e) :

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

Numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

Affection(s) de longue durée sur liste à déclaration simplifiée (voir notice)

L'état de santé de mon patient répond aux critères d'admission ou de prolongation.

Le plan de soins respecte les recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé.

Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande

date(s) de début

ALD17 - LEUCINOSE

Date de début = date de naissance

Autre(s) affection(s) de longue durée (voir notice) 1 - Autre(s) ALD sur liste 2 - Affection(s) hors liste ou polyopathie invalidante 3 - ALD non exonérante(s)Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande *(à compléter pour les situations 1, 2 et 3)*

date(s) de début

 4 - Enfant atteint de surdité bilatérale profonde 5 - Diagnostic et traitement de la stérilité 6 - Enfant mineur victime de sévices sexuels**Critères diagnostiques et plan de soins prévu (  compléter pour les situations 1 à 6)**

Leucinose diagnostiquée à XXX âge sur XXXX (coma/dépistage/...)

Mutations dans le gène :

Traitement: DADFMS, vitamines et suppléments nutritionnel.

Suivi spécialisé métabolique médical et diététique

Observations du service médical**Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce**

Nom :

*(raison sociale du cabinet, de l'établissement,
du centre de référence et adresse)*

Prénom :

Identifiant (né RPPS)

N  de la structure (AM, Finess ou Siret)

Protocole établi le _____ Signature :

Cachet du service médical

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du code pénal).

En outre, l'incertitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.

PDS-PRE S 3501d

*Aide au remplissage à joindre obligatoirement au protocole de soin

**Aide au remplissage du protocole de soins
pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17)**

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

Diagnostic

Diagnostic : leucinose

Code CIM10 : E / 710 /

Age au diagnostic : naissance

Principaux points du tableau clinique : coma néonatal

Modalités diagnostiques

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : taux de leucine

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire :

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : XXXX Récessif : **Oui** **Non** Dominant : **Oui** **Non**

Modalités thérapeutiques

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) :
.....

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) :

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Autres traitements : **Oui** **Non**

.....
.....
.....

Autres prises en charge

Kinésithérapie : **Oui** **Non** Orthophonie : **Oui** **Non** Ergothérapie **Oui** **Non**

Prothèse auditive : **Oui** **Non** Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

.....
.....

PAI - PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISE

Enfant :

Leucinose

1/ Maladie chronique pouvant présenter des symptômes aigus potentiellement graves en cas de jeûne prolongé (anorexie, vomissements...), de maladie infectieuse (otite, gastro-entérite...) ou d'écart à son régime très spécialisé. Cette maladie nécessite en effet un régime hypoprotidique très strict, comprenant des aliments diététiques spécifiques.

Il ne s'agit pas d'une allergie, l'enfant peut manger avec ses camarades à la cantine. Les aliments spéciaux de l'enfant ne sont pas toxiques pour les autres élèves.

- **Panier repas** : ne peut et ne doit manger que ce qui est fourni par les parents ou précisément autorisé par eux. A la fin du repas, ne pas jeter les restes du repas : les parents doivent pouvoir calculer les apports en leucine pris sur chaque repas.
- Supplément nutritionnel (mélange d'acides aminés) à prendre sur le temps scolaire :
.....
- Anticiper les repas/gouters collectifs afin que les parents puissent fournir l'équivalent hypoprotidique pour leur enfant afin d'éviter les situations de mise à l'écart.

Symptôme	Conduite à tenir
Vomissements, fièvre	Appeler les parents.
Si somnolence anormale, propos incohérents, coma, tout symptôme neurologique	- Appeler les parents et le numéro d'urgence de notre service de métabolisme. - Appeler le SAMU, en précisant que l'enfant est suivi pour une leucinose dans le centre de référence métabolisme.
Si mange un aliment non autorisé ou écart au régime	Appeler les parents. Eviter les récives

Contenu de la trousse d'urgence :

/

Numéros du service médical référent :

Service de métabolisme de l'hôpital

En cas d'urgence médicale, appeler le :

- numéro de tel 1, sinon le numéro de tel 2

Pour toute question non urgente :

- contacter le secrétariat au numéro de tel 3

Fait à le

Dr

XIV> Appendices

1. Listes des participants rédacteurs et relecteurs

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Dr Marie-Thérèse Abi-Warde, pédiatre métabolicien, Strasbourg.** Centre de Compétences Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU STRASBOURG.
- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Mme Murielle Assoun, diététicienne, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Juliette Bouchereau, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Claire Douillard, endocrinologue métabolicien, Lille.** Service Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme (HURIEZ), Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU LILLE, 59037 LILLE.
- **Mr Laurent François, diététicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Célia Hoebeke, pédiatre métabolicien, Marseille.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU La Timone, AP-HM, 13000 MARSEILLE
- **Mr Wiliam Peret, diététicien, Bordeaux.** Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU BORDEAUX.
- **Dr Arnaud Wiedemann, pédiatre réanimateur, Nancy.** Service de réanimation pédiatrique, CHU NANCY.

Groupe de travail multidisciplinaire de relecture.

- **Pr Jean-François Benoist, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS
- **Mme Aline Dernis, diététicienne, Lille.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU LILLE, 59037 LILLE.
- **Pr François Feillet, pédiatre métabolicien, Nancy.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU NANCY
- **Mr Loïc Lalin,** Association les Feux Follets, Juvisy.
- **Dr Delphine Lamireau, pédiatre métabolicien, Bordeaux.** Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU BORDEAUX
- **Pr Pascale de Lonlay, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS. Coordinatrice de la filière maladies rares G2M.
- **Mme Philippine Marre, Association Les Enfants du Jardin, Champniers.**
- **Dr Nadia Meddour, pharmacien, Nanterre.** AGEPS, APHP, Nanterre.
- **Dr Clément Pontoizeau, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS
- **Dr Stéphane Romano, pédiatrie générale, Boulogne-Billancourt.** Cabinet de pédiatrie, BOULOGNE-BILLANCOURT.
- **Dr Guy Touati, pédiatre métabolicien, Toulouse.** Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Rangueil, TOULOUSE

2. Méthode de travail

Cf. Argumentaire scientifique du PNDS.

3. Listes des centres de références et compétences MHM

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 SACAZE Elise

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 Alice

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

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

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

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

4. Liste des associations de patients

Les Enfants du Jardin

<http://www.lesenfantsdujardin.fr/>

contact@lesenfantsdujardin.fr

Les Feux Follets

<https://phenylcetonurie.org/>

5. Références

Cf. Argumentaire scientifique du PNDS.

XV> Lexique

Équivalence $\mu\text{mol/L}$ et mg/dL (à l'unité près)

Leucine $76 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$

Valine $85 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$

Isoleucine $76 \mu\text{mol/L} = 1\text{mg/dL}$

MALADIE DE FABRY



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : novembre 2021

Généo 
www.centre-geneo.com

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
Liste des abréviations	6
1. Introduction.....	7
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
2.1 Objectifs.....	9
2.2 Méthode	9
3. Bilan initial	10
3.1 Objectifs principaux	10
3.2 Professionnels impliqués	10
3.3 Évaluation initiale.....	10
3.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal	17
4. Prise en charge thérapeutique	19
4.1 Objectifs.....	19
4.2 Professionnels impliqués	19
4.3 Information et éducation thérapeutique du patient	20
4.4 Les associations de patients	21
4.5 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry.....	21
4.6 Traitements non spécifiques	26
5. Suivi.....	309
5.1 Objectifs.....	309
5.2 Professionnels impliqués	309
5.3 Rythme et contenu des consultations / hospitalisations en centre de référence de la maladie de Fabry ou centre expert.....	309
Annexe 1. Groupe des experts du PNDS.....	365
Annexe 2. Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry	387
Annexe 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry.	421
Annexe 4. Programme ETP	432
Annexe 5. Références bibliographiques	443

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée par le Centre de Référence coordonnateur de la maladie de Fabry (www.centre-geneo.com) avec l'aide de cliniciens et biologistes français à partir de la révision du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Maladie de Fabry » disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr.

Définition

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due à des variants **pathogènes** du gène *GLA* responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb₃) et son dérivé déacylé le lyso-Gb₃ (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques.

Suspicion de diagnostic

Un diagnostic précoce peut conduire à l'instauration d'un traitement spécifique (enzymothérapie ou molécule chaperon réservée à certains variants génétiques) à même d'éviter la survenue de complications et de lésions irréversibles. La maladie de Fabry est encore souvent diagnostiquée avec retard puisque l'âge moyen au diagnostic est de 29 ans. Le médecin généraliste peut jouer un rôle déterminant en **évoquant une maladie rare** et en **orientant** les malades vers le centre de référence coordonnateur ou un centre de compétence.

La maladie de Fabry doit être envisagée dès l'enfance, **chez les garçons et les filles**, devant un ou plusieurs des signes cliniques évocateurs suivants :

- douleurs des doigts, des mains, des orteils et/ou des pieds
- syndrome douloureux inexplicé après bilan étiologique complet
- difficultés d'adaptation à l'exposition solaire, la chaleur et l'exercice physique
- angiokératomes (maculopapules kératosiques violacées de topographie variable volontiers situées dans la zone génitale et les muqueuses)
- fatigue inexplicée
- symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, diarrhée...)
- sudation diminuée
- cornée verticillée.

La maladie est susceptible après la 2^e décennie de se compliquer par :

- une altération de la fonction rénale débutant par une albuminurie puis une protéinurie et une insuffisance rénale chronique
- un ou plusieurs AIT ou AVC sans facteur de risque particulier
- une cardiomyopathie, des troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, puis une insuffisance cardiaque à un stade avancé
- une atteinte cochléo-vestibulaire (surdité, vertiges, acouphènes) uni- ou bilatérale
- plus rarement, une atteinte respiratoire à type de syndrome obstructif.

L'interrogatoire oriente aussi vers ce diagnostic de maladie de Fabry s'il existe dans la famille des cas préalablement diagnostiqués ou de façon plus générale des antécédents familiaux de décès chez des personnes âgées de moins de 50 ans, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, des cas d'insuffisance rénale ou de traitements par dialyse ou transplantation rénale.

Les femmes hétérozygotes ont un phénotype clinique plus variable allant de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques à des formes sévères, vraisemblablement fonction de leur profil d'inactivation du chromosome X.

Diagnostic

Ces signes doivent faire évoquer la maladie de Fabry et faire référer en centre de référence ou centre de compétence afin de confirmer ou infirmer le diagnostic par des examens biochimiques (dosage sanguin de l'activité alpha-galactosidase) et génétiques (génotypage *GLA*) réalisés dans des **laboratoires spécialisés**.

Chez les patients de sexe masculin, le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes (ou le papier buvard) et la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *GLA*.

Chez les femmes et les filles, seul le génotypage permet d'affirmer le diagnostic (à travers la détection d'un variant pathogène du gène *GLA*).

Dans tous les cas, il y a lieu de requérir un avis spécialisé en génétique pour l'interprétation de la pathogénicité du variant.

Une enquête familiale devra être réalisée après diagnostic d'un cas index.

Un suivi spécialisé régulier est indispensable pour les hommes, les femmes et les enfants.

Suivis et rôle du médecin traitant

Le médecin traitant ou le pédiatre participent au dépistage de la maladie, au suivi de proximité, et notamment à la surveillance du traitement spécifique, en lien avec l'équipe spécialisée. Il peut orienter la famille vers des thérapeutes de proximité pour la prévention et la prise en charge du risque cardiovasculaire. Il peut également alerter l'équipe de référence en cas d'aggravation des symptômes, de complications ou d'effets indésirables des traitements.

Informations utiles / « contacts utiles »

Centre de Référence de la Maladie de Fabry (Géneo) et l'ensemble des centres de compétence répartis sur le territoire national. Coordination : Professeur Dominique Germain

Service de Génétique Médicale - Hôpital Raymond Poincaré - 92380 Garches

Secrétariat : secretariat.genetique.rpc@aphp.fr

Tél. 01.47.10.44.38 - Fax 01.47.10.44.36 - www.centre-geneo.com

G2M - Filière de santé maladies rares héréditaires du métabolisme - <http://www.filiere-g2m.fr>

Associations de patients : Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF).
www.apmf-fabry.org - Tel. : 06.32.26.25.69

Informations générales – Sources Internet

Orphanet : <http://www.orpha.net>

Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Alliance Maladies Rares : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Eurordis : <https://www.eurordis.org/fr>

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	B natriurétique peptide
CAF	Caisse d'allocations familiales
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECG	Électrocardiogramme
ETP	Education thérapeutique du patient
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire
Gb ₃	Globotriaosylcéramide
<i>GLA</i>	Gène codant l'alpha-galactosidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HVD	Hypertrophie ventriculaire droite
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Lyso-Gb ₃	Globotriaosylsphingosine
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
MF	Maladie de Fabry
PAI	Projet d'accueil individualisé
PUI	Pharmacie à usage interne
PBR	Ponction biopsie rénale
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunions de concertations pluridisciplinaires
SA	Semaine d'aménorrhée
TES	Traitement enzymatique substitutif

1. Introduction

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission liée au chromosome X due à des variants **pathogènes** du gène *GLA* responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A lysosomale (Desnick et al. 2003 ; Germain 2010).

L'alpha-galactosidase A clive le globotriaosylcéramide (Gb₃), son principal substrat. Ce composé peut être déacylé en globotriaosylsphingosine (lyso-Gb₃). Dans la maladie de Fabry le Gb₃ et le lyso-Gb₃ sont accumulés dans pratiquement tous les types cellulaires et les fluides (plasma, urine) de l'organisme (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).

L'incidence de la MF est mal connue. Historiquement estimée entre 1/60 000 et 1/35 000 naissances, les protocoles de dépistages récents intégrant les formes à révélation tardive de l'affection retrouvent des chiffres proches de 1/10 000 (Graganaillo et al. 2021).

La prise en charge de la MF est complexe et nécessite une approche personnalisée pour chaque patient et une évaluation multidisciplinaire. Son expression clinique est variable (Germain 2010, Ortiz et al. 2018, Wanner et al., 2018).

On distingue deux principaux phénotypes :

- La forme classique, maladie systémique avec une atteinte multiviscérale, responsable de manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires dès l'enfance puis de lésions organiques rénales, cardio-vasculaires et neurologiques à l'âge adulte entraînant une diminution de la qualité de vie et une morbi-mortalité élevée (Germain 2010, Arends et al. 2017).
- La forme de révélation plus tardive avec un tableau clinique incomplet (essentiellement cardiaque). Certains patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (y compris avec hypertension artérielle) peuvent ainsi être atteints de maladie de Fabry (von Scheidt 1991, Germain et al. 2018 – Mol Genet Genom Med, Oliveira et al. 2020).

Un diagnostic précoce de la **forme classique** est possible sur des signes évocateurs, observés **dès l'enfance** :

- douleurs récurrentes des mains et/ou des pieds (acroparesthésies) exacerbées par la fièvre ou l'exercice physique
- diminution ou absence de sudation (hypohidrose, anhidrose)
- difficultés d'adaptation à l'exposition solaire, à la chaleur et à l'exercice physique
- angiokératomes (maculo-papules cutanées, kératosiques, rouge-violacées de topographie variable, volontiers situées sur les flancs, les lombes et la zone génitale)
- troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhée, sensation de satiété précoce, ballonnements et nausées pouvant à tort évoquer un syndrome d'irritabilité intestinale
- fatigue et intolérance à l'effort

Ces signes dont beaucoup sont peu spécifiques et avec un examen clinique normal doivent faire **évoquer** la maladie de Fabry (Hopkin et al. 2016, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

A l'âge adulte, le tableau clinique s'enrichit par l'apparition d'une insuffisance rénale chronique pouvant progresser jusqu'au stade terminal, de complications cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, troubles de la conduction, arythmies...) et d'accidents vasculaires cérébraux responsables d'une morbi-mortalité élevée en l'absence de traitement (Waldek et al. 2009).

Bien que l'hérédité soit liée au chromosome X, la plupart des femmes hétérozygotes expriment des signes de la maladie, de façon cependant généralement plus tardive et plus variable que les hommes hémizygotés (Echevarria et al. 2016).

Dans tous les cas, il importe de rechercher une confirmation biologique au laboratoire par les méthodes de référence (Caudron et al. 2015).

Il existe actuellement deux approches thérapeutiques spécifiques de la maladie de Fabry basées pour l'une sur l'enzymothérapie de substitution et pour l'autre sur une molécule chaperon.

Concernant la thérapie enzymatique substitutive, deux médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au 15/11/2021 :

- l'agalsidase alfa à la posologie de 0,2 mg/kg une semaine sur deux (Schiffmann et al. 2001)
- l'agalsidase bêta à la posologie de 1 mg/kg une semaine sur deux (Eng et al. 2001)

Ces deux médicaments s'administrent par voie injectable.

Concernant la molécule chaperon, un seul médicament a l'AMM dans la MF au 15/11/2021 : le migalastat, qui s'administre par voie orale un jour sur deux à la dose de 123 mg de principe actif en dehors des repas. Son utilisation est réservée aux patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus porteurs de variants pathogènes sensibles (« amenable ») du gène *GLA* (Benjamin et al. 2016, Germain et al. 2016, Hughes et al. 2017, Lenders et al. 2018, Germain et al. 2019, Müntze et al. 2019).

Le traitement par enzymothérapie de substitution devrait être débuté avant la survenue d'atteintes irréversibles telles que des accidents vasculaires cérébraux ou les lésions de fibrose cardiaque ou rénale (Weidemann et al. 2009, Germain et al. 2015, Kampmann et al. 2015), d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce de la maladie.

La prévention des facteurs de risque et les traitements symptomatiques et adjuvants propres à chaque organe sont essentiels pour améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients (Germain 2010, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'une personne atteinte de la maladie de Fabry (MF).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel tout médecin ou personnel de santé peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Fabry (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

2.2 Méthode

Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la méthode publiée par la HAS et rédigé par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe de rédaction ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé de façon collégiale par le groupe d'experts multidisciplinaire (groupe de rédaction).

3. Bilan initial

3.1 Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de maladie de Fabry.
- Préciser l'atteinte initiale (organes atteints et degré d'atteinte).
- Informer sur le caractère héréditaire de la maladie.
- Poser les indications thérapeutiques.
- Faire l'enquête familiale.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'une personne ayant une maladie de Fabry est **multidisciplinaire**.

Elle est réalisée par l'équipe pluridisciplinaire d'un centre de référence / compétence de la maladie de Fabry (liste en annexe 3). Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- cardiologue,
- généticien,
- interniste,
- néphrologue,
- pédiatre.

Les autres spécialistes dont l'avis peut être nécessaire en fonction du tableau clinique sont :

- biologiste,
- dermatologue,
- gastro-entérologue,
- neurologue,
- ophtalmologue,
- oto-rhino-laryngologiste,
- pharmacien,
- pneumologue,
- psychiatre,
- radiologue.

Le médecin traitant assure la prise en charge générale du patient, en coordination avec le centre de référence coordonnateur ou un centre de compétence.

3.3 Évaluation initiale

3.3.1 Examen clinique : avis du comité de rédaction du PNDS de la maladie de Fabry

L'anamnèse recherche :

- des antécédents familiaux de MF (établir un arbre généalogique),

- des manifestations douloureuses (acroparesthésies et crises douloureuses paroxystiques des membres ou douleurs abdominales) volontiers déclenchées par la fièvre, l'exercice physique et les variations de température potentiellement accompagnées d'un syndrome inflammatoire biologique
- d'autres signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, ballonnements, nausées, crise pseudo-appendiculaire...)
- une hypohidrose ou anhidrose
- des signes généraux : asthénie, altération de l'état général.

Dans l'enfance, le diagnostic différentiel envisagera une arthrite juvénile, un rhumatisme articulaire aigu, des douleurs de croissance (Germain et al. 2019).

L'examen clinique recherchera une atteinte :

- cardiaque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020, Rubino et al. 2022)
 - palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée, lipothymies, syncopes
 - souffle cardiaque (valvulopathie)
 - signes d'insuffisance cardiaque congestive
- neurologique (Sims et al. 2009, Kolodny et al. 2015)
 - centrale : AVC
 - périphérique : canal carpien
- une présomption d'atteinte rénale (Ortiz et al. 2010, Wanner et al. 2010)
 - la bandelette urinaire
 - la mesure de la tension artérielle
- dermatologique (Germain 2010)
 - angiokératomes (préciser leur nombre et leur localisation)
 - hypohidrose
 - lymphœdème des membres inférieurs
- ophtalmologique (Orssaud et al. 2003)
 - opacités cornéennes (cornée verticillée ou « haze » à l'examen à la lampe à fente)
 - cataracte
 - tortuosités rétiniennes (fond d'œil)
- ORL (Germain et al. 2002)
 - hypoacousie (audiogramme)
 - acouphènes
 - vertiges
- digestive (Ortiz et al. 2018)

- douleurs abdominales
- diarrhée
- nausées
- rhumatologique
 - ostéopénie/ostéoporose
- respiratoire (plus rares) (Magage et al. 2007)
 - dyspnée

Le bilan initial évalue l'impact de la maladie sur la qualité de vie :

- syndrome douloureux
- retentissement psychologique, scolaire ou socioprofessionnel
- impact sur la vie familiale

L'examen clinique initial s'attache à rechercher d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaires surajoutés : HTA, tabagisme, dyslipidémie, diabète, obésité, qu'il importe de corriger.

3.3.2 Confirmation biologique du diagnostic

La confirmation biologique du diagnostic doit être réalisée dans un **laboratoire spécialisé**.

► Chez les hommes et les garçons

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit de l'activité de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes et/ou sur goutte de sang séché (papier buvard) (Reuser et al. 2011, Caudron et al. 2015).

Actuellement, la mesure est réalisée avec un substrat synthétique, la spécificité de la réaction étant assurée par l'addition d'un inhibiteur de l'alpha-galactosidase B : la N-acétyl D-galactosamine. L'activité est non détectable ou très fortement diminuée (< 3 %) dans les formes classiques de la maladie ; une activité résiduelle de 1 à 20 % peut être retrouvée dans les formes à début plus tardif et en particulier dans la forme « cardiaque » monosymptomatique.

L'analyse du gène codant l'alpha-galactosidase A (*GLA*), est indispensable à la confirmation biologique du diagnostic et peut aider à la caractérisation de la forme clinique (classique *versus* à révélation plus tardive), à la réalisation de l'enquête familiale, à la détermination du caractère sensible ou non à la molécule chaperon et à l'interprétation de la pathogénicité ou bénignité des variants (Richards et al. 2015, Gal et al. 2017, Doheny et al. 2018, Germain et al. 2021). Plus de 1000 variants de *GLA* ont été décrits (*Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff*, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

Dans tous les cas la pathogénicité du variant devra être soigneusement interprétée dans un laboratoire de référence ou par le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

En cas de mise en évidence des variants p.Arg118Cys (p.R118C), p.Ala143Thr (p.A143T) et p.Asp313Thr (p.D313Y), le diagnostic de maladie de Fabry n'est pas confirmé, ces variants ayant fait l'objet d'une controverse dans la littérature sont aujourd'hui considérés comme bénins (Froissart et al. 2003, Yasuda et al., Terryn et al. 2013, Ferreira et al. 2015, Lenders 2016, Germain et al. 2019 – Clin Genet, Germain et al. 2021). **Ils ne doivent pas conduire à l'instauration d'un traitement spécifique (enzymothérapie ou molécule chaperon).**

La liste des variants non pathogènes ou de signification indéterminée peut évoluer en fonction de l'avancée des connaissances de la maladie et de la génétique (Richards et al. 2015 ; Doheny et al. 2018 ; Germain et al. 2020). L'identification d'un variant de signification indéterminée (*Variants of Unknown Significance, VUS*) devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

► Chez les femmes, le diagnostic repose sur le séquençage du gène *GLA*.

S'il existe un cas masculin confirmé dans la famille, le diagnostic d'hétérozygotie repose sur la mise en évidence du variant précédemment identifié, dont la pathogénicité devra être soigneusement vérifiée.

Dans le cas où aucun cas familial n'est connu ou étudié, le diagnostic de certitude peut être plus difficile à établir :

- L'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A peut être normale chez une femme hétérozygote du fait d'une inactivation préférentielle du chromosome X muté (Echevarria et al. 2016).
- Un dosage initial du lyso-Gb₃ plasmatique est recommandé pour une meilleure caractérisation de la maladie, une aide à l'interprétation de la pathogénicité du variant et le suivi thérapeutique. Il peut cependant être normal chez certaines femmes hétérozygotes (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).
- L'excrétion du Gb₃ urinaire est généralement modérément augmentée mais peut être normale chez les hétérozygotes. Ce dosage, aujourd'hui moins usité, peut aider au suivi thérapeutique car tendant à se normaliser sous traitement.

Dépistage et enquête familiale

Les enfants appartenant à des familles connues de maladie de Fabry devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage précoce compte tenu de la possibilité de traitement spécifique à partir de 7-8 ans si les familles le demandent (Germain et al. 2019 – Clin Genet).

3.3.3 Annonce du diagnostic

Il s'agit d'une double annonce : celle d'une maladie chronique potentiellement grave et de son origine génétique.

Les circonstances de l'annonce vont avoir une incidence directe sur le processus d'adaptation personnelle et familiale à la maladie à long terme. Il convient donc de prendre le temps de l'annonce et de revoir le patient dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à ses questions. Il semble que dans ces situations d'annonce, seules 10 % des informations données soient retenues. Pour un enfant, il est souhaitable que les deux parents soient présents.

L'explication de l'origine génétique doit être fournie avec tact et prudence. Il faut faire comprendre (en évitant toute notion de culpabilité maternelle) le mode de transmission par les mères lorsqu'elles sont confirmées hétérozygotes avec dans ce cas une probabilité de 50 % pour chacun des enfants (fille ou garçon) d'être atteint. Lorsqu'un homme est atteint, il faut alors souligner le fait que ses fils seront toujours sains et ses filles obligatoirement hétérozygotes (sauf fausse paternité). Il est à noter qu'environ 5 % des personnes atteintes de maladie de Fabry sont porteuses d'un variant *de novo* (Gal et al. 2017).

3.3.4 Examens paracliniques

- **Exploration néphrologique**

- Dosage de la créatinine sérique
- Mesure ou estimation par la formule CKD-EPI chez l'adulte (Levey et al. 2009) et la formule de Schwartz chez l'enfant du débit de filtration glomérulaire (DFG) (Schwartz et al. 2009).
- Mesure du ratio albuminurie / créatininurie et du ratio protéinurie / créatininurie.
- Déficit de concentration de l'urine chez l'enfant (isosthénurie)

En fonction des constatations néphrologiques, peuvent être discutées :

- une ponction - biopsie rénale (PBR) (Whybra et al. 2006, Najafian et al. 2013, Tondel et al 2013)
- une échographie rénale (pour appréciation de la taille des reins et la présence de kystes notamment parapyéliques)

- **Exploration cardiaque**

- ECG de repos (à la recherche de signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, de troubles de la repolarisation, d'un intervalle PR court) (Germain 2010, Namdar 2016)
- Echocardiographie Doppler trans-thoracique (à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, d'une valvulopathie, d'anomalies de cinétique segmentaire du ventricule gauche dans la région postéro-latérale, d'anomalie du *strain* global longitudinal et du *strain* régional)

en particulier dans la région inféro-latérale, d'une hypertrophie de la paroi libre du ventricule droit et d'une dilatation de la racine aortique) (Vijapurapu et al. 2019)

- Holter-ECG de 24 heures ou mieux de 48 heures (à la recherche de troubles du rythme ou de la conduction) (Germain 2010, Hagège et al. 2019)
- Mesure de la troponine ultra-sensible (Sedeylman et al. 2016) et du NT-proBNP ou BNP (Coats et al. 2013)
- IRM cardiaque recommandée chez l'adulte (recherche et caractérisation d'une HVG, d'une HVD, d'un abaissement précoce du temps de relaxation longitudinal du myocarde ou T1 mapping, recherche de zones de fibrose après injection de gadolinium si le DFG le permet (Sado et al. 2013, Weidemann et al. 2013, Krämer et al. 2014).

Peuvent parfois aussi être indiquées au cas par cas :

- Holter-ECG implantable sous cutané et plus rarement exploration électrophysiologique (Weideman et al. 2016, Hagège et al. 2019, Rubino et al. 2022)
- Scintigraphie myocardique d'effort et plus rarement coronarographie pour explorer une atteinte coronarienne (rare) (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020).

- **IRM cardiaque**

L'IRM cardiaque est un examen recommandé chez l'adulte quand une MF est suspectée.

Chez le sujet jeune, la première manifestation habituellement observée est une baisse des valeurs du temps de relaxation T1 myocardique en rapport avec une accumulation lipidique. Le seuil communément admis est de 940 millisecondes à 1,5 Teslas en dehors des facteurs confondants que sont la surcharge ferrique et le cœur d'athlète (Sado et al. 2013).

Plus tard, apparaît une HVG le plus souvent concentrique, parfois asymétrique, pouvant atteindre le ventricule droit.

Au stade évolué, l'HVG peut devenir majeure mais elle est rarement obstructive. Une fibrose interstitielle myocardique apparaît sous la forme d'un rehaussement tardif interstitiel intramural basal latéral (Krämer et al. 2014). Le septum interventriculaire est en général épargné par la fibrose dans la MF. Dans les segments fibrosés, le T1 apparaît faussement normalisé («pseudo normalisation»), le volume extra-cellulaire (déduit des valeurs de T1 du sang et du myocarde avant et après injection et de l'hématocrite) augmente.

Une élévation des valeurs de T2 a été décrite, témoignant d'une inflammation (Augusto et al. 2020).

Le diagnostic de MF peut ainsi être évoqué en IRM chez des patients adressés pour l'exploration d'une HVG dépistée en échocardiographie et/ou par l'ECG.

L'IRM est utile au diagnostic différentiel avec les autres causes d'HVG que sont les maladies augmentant la post-charge (HTA, rétrécissement aortique, coarctation), les amyloses (AL, ATTR), la cardiomyopathie hypertrophique due aux variants des gènes codant les protéines du sarcomère.

L'aorte thoracique est parfois dilatée et l'IRM permet une mesure de référence sans zone aveugle.

Les signes de dysfonction diastolique (dilatation atriale, anomalies du *strain* longitudinal, anomalies du flux trans-mitral) précèdent les signes de dysfonction systolique, la fraction d'éjection ventriculaire gauche étant longtemps préservée.

En cas de douleur thoracique ou de suspicion d'atteinte coronaire, l'IRM de stress sous vasodilatateur est une alternative à la scintigraphie.

Les patients atteints de MF et porteurs de pacemakers ou de défibrillateurs implantables (DAI) peuvent bénéficier de l'IRM dans des conditions de sécurité particulières rappelées dans les recommandations nationales (Dacher et al. 2020). Le port d'un moniteur implantable (Reveal®) ne contre indique pas l'IRM mais doit être indiqué dans la demande. Quand le patient est porteur d'un DAI, la réalisation d'une IRM est possible sous certaines conditions mais l'examen cardiaque est habituellement artéfacté et de ce fait peu interprétable (Dacher et al. 2020).

- **Exploration neurologique**

- Une IRM encéphalique (sans injection de gadolinium) peut être proposée (après information du patient sur l'éventualité d'incidentalomes) à la recherche d'un AVC ischémique asymptomatique (séquelles d'accidents vasculaires ischémiques, anomalies de signal de la substance blanche des régions périventriculaires et des régions cortico-sous-corticales) (Sims et al. 2009, Kolodni et al. 2015, Rost et al. 2016).
- L'IRM cérébrale n'a pas d'indication chez l'enfant hors manifestations neurologiques centrales.
- Questionnaires d'évaluation de la douleur
- Si nécessaire, évaluation neuro-psychologique

- **Exploration ORL**

- Audiogramme (Germain et al. 2002).

- **Exploration ophtalmologique**

- Fond d'œil
- Examen à la lampe à fente

Peut parfois être indiqué :

- Champ visuel (Orssaud et al. 2003)

- **Exploration osseuse**

Chez l'adulte, une ostéodensitométrie peut être proposée à la recherche d'une ostéoporose ou une ostéopénie (Germain 2010)

- **Exploration pulmonaire**

Explorations fonctionnelles respiratoires (à la recherche d'un syndrome obstructif ...) en cas de symptômes (Magage et al. 2007)

ECG	X
Holter-ECG d'au moins 24 heures	X
Échographie cardiaque trans-thoracique	X
IRM cardiaque chez l'adulte et l'adolescent	X
Débit de filtration glomérulaire (estimé ou mesuré)	X
Audiogramme	X
Examen ophtalmologique et fond d'œil	X
IRM cérébrale	X
(Radiographie de thorax face)	(X)
(Échographie rénale)	(X)
(Ponction biopsie rénale, uniquement après avis spécialisé)	(X)
(Ostéodensitométrie)	(X)
(Explorations fonctionnelles respiratoires, plus rarement)	(X)

X examen recommandé ; (X) selon symptômes / à discuter

- **Examens hématologiques et biochimiques**

- Créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale chronique
- Ionogramme sanguin, dosage des protéines totales, à la recherche :
 - d'une hyperkaliémie (insuffisance rénale chronique)
 - d'une anomalie de l'équilibre acido-basique (insuffisance rénale)
- Exploration d'une anomalie lipidique
- Glycémie à jeun
- Bilan phosphocalcique
- Hémogramme, à la recherche d'une anémie
- Troponine, NT-ProBNP ou BNP (en l'absence d'insuffisance rénale modérée à sévère)
- Bilan urinaire (sur échantillon d'urines) : ratio protéinurie/créatininurie, ratio albuminurie/créatininurie

- **Examens biologiques spécifiques**

- Dosage du lyso-Gb₃ plasmatique (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).
- Dosage du Gb₃ urinaire dans certaines indications

3.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique doit être effectué par un médecin généticien ou un conseiller en génétique supervisé par un généticien au cours d'une consultation de génétique clinique.

Il a pour objectifs :

- d'informer les couples à risque :
 - sur l'existence de deux formes phénotypiques de la maladie : la forme classique et la forme de révélation plus tardive
 - de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme hémizygote ou hétérozygote
 - des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission
 - de la possibilité éventuelle d'un diagnostic prénatal
- de réaliser un arbre généalogique (Germain et al. 2021) et d'informer les apparentés sur la maladie de Fabry et sur son mode de transmission lié à l'X, sur l'âge de début et son expressivité clinique variables.

► Diagnostic prénatal

L'indication doit être soigneusement discutée. Lorsque les parents, à l'issue de la consultation de conseil génétique, en font la demande, celle-ci est examinée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal. Le nombre de diagnostics prénatals réalisés a beaucoup diminué depuis la disponibilité de la thérapie enzymatique substitutive et de la molécule chaperon.

Chez les femmes confirmées hétérozygotes, un diagnostic prénatal n'est proposé qu'après diagnostic de sexe fœtal par recherche de *SRY* dans le sang maternel (aux alentours de la 8^{ème} à 10^{ème} semaine d'aménorrhée) et n'est considéré que pour les fœtus masculins, car il est impossible de prédire si les filles développeront ou non une maladie et son degré de sévérité éventuelle.

Si le fœtus est de sexe masculin et l'indication retenue par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), la procédure est la suivante :

- biopsie de villosités chorales à 11/13 semaines d'aménorrhée (SA) (ou plus rarement sur cellules amniotiques obtenues par amniocentèse)
- séquençage du gène *GLA* à la recherche du variant pathogène

Un diagnostic préimplantatoire peut également être considéré avec les mêmes indications que le diagnostic prénatal.

La forme à début plus tardif de la maladie de Fabry (forme « cardiaque ») ne représente pas nécessairement une indication de diagnostic prénatal qui doit faire l'objet d'une RCP CPDPN et Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

Dans les couples où l'homme est hémizygote, le diagnostic prénatal ne sera habituellement pas considéré.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Améliorer, stabiliser ou ralentir l'évolution multi-systémique de la maladie,
- Améliorer la qualité de vie des patients et leur insertion scolaire ou socioprofessionnelle,
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, ses complications et sa prise en charge.

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou un centre de compétence. Le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry évalue de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles.

- Personnel médical
 - Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : cardiologue, généticien, interniste, néphrologue, pédiatre.
 - Il est indispensable de favoriser la coordination avec le médecin traitant par l'envoi régulier de compte-rendus d'hospitalisation et/ou consultation.
 - D'autres spécialistes peuvent être appelés à intervenir en fonction du tableau clinique : biologiste, dermatologue, gastro-entérologue, médecin des centres de la douleur, neurologue, ophtalmologue, oto-rhino-laryngologiste, radiologue, pharmacien.
- Personnel paramédical
 - Infirmier
 - Aide-soignant
 - Psychologue
 - Diététicien
- Travailleurs sociaux
 - Assistante sociale
- Prestataires de santé à domicile

► Importance de la prise en charge paramédicale

Une approche diététique peut être offerte aux patients, notamment lors des symptômes digestifs gênants, aussi bien pour les enfants que pour les adultes. Les complications chroniques d'organe (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque) nécessitent des conseils diététiques spécifiques.

Un soutien psychologique doit pouvoir être offert aux familles, compte tenu de la lourdeur du diagnostic génétique, de l'implication des descendants et des sentiments de culpabilité, angoisse

et tristesse qu'éprouvent souvent les patients à l'égard de leur maladie. Le psychologue peut aider le clinicien lors de l'annonce diagnostique qui peut être particulièrement difficile pour certains patients. Un soutien psychologique peut être aussi nécessaire pour les aidants familiaux, notamment les parents des enfants atteints.

L'assistante sociale peut aider avec les démarches spécifiques pour la prise en charge à 100 %, et un éventuel dossier MDPH.

4.3 Information et éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient doit permettre une bonne compréhension par le patient de la maladie et de ses traitements.

L'information porte sur :

- la maladie de Fabry, ses symptômes, en précisant que toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ou hospitalisation,
- la transmission génétique
- les traitements prescrits, leurs indications et les effets indésirables possibles,
- la planification et l'objectif des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et l'interprétation de leurs résultats,

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants (Cf Annexe 4) :

- les modalités des perfusions d'enzymothérapie à domicile : contact avec le personnel infirmier, matériel de perfusion, nécessité de la présence d'une tierce personne lors des perfusions, conduite à tenir en cas d'effets indésirables, manutention des boîtes de déchets (seringues, aiguilles), dossier de soins du patient tenu à jour par le personnel paramédical
- comment se procurer le médicament dans la pharmacie de l'hôpital la plus proche de son domicile pour les enzymes et en pharmacie de ville pour la molécule chaperon. Informer que le respect de la chaîne du froid (au réfrigérateur entre 2°C et 8°C) pour la conservation des des flacons d'enzymothérapie est impératif.
- comment anticiper de plusieurs semaines ou mois les départs en vacances, les voyages professionnels à l'étranger (stage, études) afin d'organiser le traitement enzymatique substitutif sur place ; comment s'assurer qu'un patient sous molécule chaperon effectuant un long séjour à l'étranger puisse bénéficier de son traitement.
- éducation diététique ou « atelier cooking » pour les symptômes gastro-intestinaux (régime pauvre en graisses, en fibres, fractionnement des repas, etc.) et en cas d'insuffisance rénale (régime limité en protéines, en potassium et en sel).
- sensibilisation aux facteurs de risque cardio-vasculaires (sevrage tabagique, lutte contre la sédentarité...)

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe.

4.4 Les associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les centres de compétence et les sites internet institutionnels.

Les associations de patients viennent en aide, essentiellement en apportant un soutien psychologique auprès des patients. Elles contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

4.5 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry

- Le traitement spécifique repose sur la thérapie enzymatique substitutive (TES) par agalsidase alfa ou agalsidase bêta ou sur une molécule chaperon (migalastat).
- Leur association n'est pas autorisée.
- Leur prescription hospitalière initiale est subordonnée à la validation par le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou un centre de compétences de la maladie de Fabry.

4.5.1 Thérapies enzymatiques substitutives (TES)

Deux médicaments spécifiques sont disponibles : l'agalsidase alfa et l'agalsidase bêta. Ce sont des produits de synthèse obtenus par génie génétique, permettant un traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients avec un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A et variant pathogène de *GLA*).

Au 15/11/2021, deux médicaments orphelins ont l'AMM dans la MF :

- l'agalsidase alpha. Il s'agit de la spécialité REPLAGAL 1 mg/mL (solution à diluer pour perfusion);
- l'agalsidase bêta. Il s'agit de la spécialité FABRAZYME 35 mg (poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Les indications des TES sont :

- L'agalsidase alfa est indiqué chez les enfants âgés de 7 ans et plus, les adolescents et les adultes
- L'agalsidase bêta est indiqué chez les enfants âgés de 8 ans et plus, les adolescents et les adultes

Concernant la posologie et les modalités d'administration :

- l'agalsidase alpha s'administre à la posologie de 0,2 mg/kg une semaine sur deux, en perfusion intraveineuse de 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré. La solution est à diluer dans du chlorure de sodium à 0,9%. La solution est à usage unique. En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments lors de son administration.
- l'agalsidase bêta s'administre à la posologie de 1 mg/kg une semaine sur deux. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables (eau PPI) puis diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h) afin de minimiser l'éventuelle survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions suivantes. Il est recommandé d'administrer la solution diluée avec un filtre en ligne de 0,2 micromètre à faible fixation protéique, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ces deux enzymes en cas d'insuffisance rénale chronique.

Concernant les conditions de conservation :

- avant ouverture et dilution, l'agalsidase doit être conservé au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C.
- après ouverture et dilution, l'agalsidase doit être administré immédiatement. Si elle n'est pas administrée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devront pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

Concernant les conditions de prescription et délivrance, l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta sont soumis à prescription hospitalière ; la première prescription est soumise à validation par un centre de référence ou de compétence. Ils ne peuvent être dispensés au patient qu'en pharmacie d'hôpital (PUI, Pharmacie à usage interne).

Indications :

- Chez l'homme hémizygote atteint de forme classique de maladie de Fabry, l'enzymothérapie de substitution est proposée à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez l'homme hémizygote atteint de la forme à révélation plus tardive, les données sont moins nombreuses dans la littérature et l'instauration d'un traitement spécifique ne sera pas systématique avant l'âge de 35 ans mais devra être discuté en fonction du bilan et faire l'objet d'une RCP. L'indication de l'instauration d'un traitement spécifique devra impérativement être validée par le centre de référence de la maladie de Fabry ou l'un de ses centres de compétence (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

- Chez la femme hétérozygote atteinte de la forme classique, l'enzymothérapie de substitution peut être proposée au cas par cas, selon le contexte clinique et paraclinique, l'avis de la patiente et son profil d'inactivation du chromosome X (Biegstraaten et al. 2015, Echevarria et al. 2016, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez les femmes hétérozygotes atteintes de la forme à révélation plus tardive, l'instauration d'un traitement spécifique ne sera pas systématique avant l'âge de 40 ans mais devra être discutée en fonction du bilan et faire l'objet d'une RCP. L'indication de l'instauration d'un traitement spécifique devra impérativement être validée par le centre de référence ou l'un de ses centres de compétence (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

Dans des situations cliniques qui doivent rester absolument exceptionnelles, une augmentation posologique peut être discutée après RCP avec le Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

► Chez l'enfant

Il est recommandé de considérer la question d'un traitement spécifique chez le garçon porteur d'une forme classique de la maladie de Fabry à partir de l'âge de 7 ou 8 ans (Tondel et al 2013, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

Il est maintenant reconnu que les garçons asymptomatiques présentant une forme classique de la maladie peuvent tirer un bénéfice d'une mise précoce au traitement spécifique à partir de l'âge de 7 à 8 ans, sur les critères suivants : présence d'un variant pathogène du gène *GLA* responsable d'un phénotype classique, histoire familiale de formes sévères chez les garçons, activité de l'alpha-galactosidase A indétectable dans les leucocytes périphériques, lysoGb₃ plasmatique supérieur à 20 nmol/L (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

Les recommandations américaines préconisent, elles, une mise au traitement entre 10 et 13 ans (Hopkin et al, 2016).

Chez la fille mineure asymptomatique hétérozygote pour la maladie de Fabry, il n'y a pas de recommandation spécifique actuellement. On peut cependant préconiser la recherche d'un biais d'inactivation à partir de l'âge de 8 ans et en présence d'un biais défavorable favorisant l'expression de l'allèle *GLA* muté, il convient de considérer la possibilité d'un traitement spécifique préventif (Echevarria et al. 2016). En l'absence de biais d'inactivation, le traitement enzymatique ne sera pas initié mais on appliquera une surveillance clinique tous les 3 à 5 ans.

Chez l'enfant atteint de la forme à révélation plus tardive de la maladie de Fabry (e.g., variant **p.Asn215Ser (p.N215)** (Germain et al. 2018 – Mol Genet Genom Med) ou **p.Phe113Leu (p.F113L)** du gène *GLA* (Oliveira et al. 2019), il n'y a pas d'indication à instaurer un traitement par thérapie enzymatique substitutive ou par molécule chaperon dans l'enfance ni l'adolescence (Ortiz et al. 2018 ; Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019a – Clin Genet).

► Efficacité

Les données de la littérature suggèrent que l'enzymothérapie, en particulier si débutée précocement apporte une stabilisation ou un ralentissement de l'aggravation :

- de la fonction rénale (en cas d'instauration précoce) (Germain et al. 2015, Kampman et al. 2015, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de l'hypertrophie ventriculaire gauche (Germain et al. 2013, Germain et al. 2015, Kampmann et al 2015, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de la symptomatologie digestive (Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de la qualité de vie des patients (Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)

Les essais de comparaison des deux préparations enzymatiques disponibles en Europe (agalsidase alfa et agalsidase bêta) n'ont pas mis en évidence de différences dans la survenue des événements cliniques graves (Lidove et al. 2010, Arends et al. 2018). Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez les patients à un stade avancé (Weidemann et al. 2013)

► Surveillance des traitements

L'instauration du traitement enzymatique doit avoir lieu de façon impérative en milieu hospitalier pour au moins les 8 premières perfusions.

En cas de parfaite stabilité du patient et d'absence de survenue d'effets indésirables associés aux perfusions (aux débits recommandés) un transfert à domicile pourra être envisagé.

La survenue d'accidents allergiques pendant la phase hospitalière initiale contre-indique formellement ce transfert à domicile jusqu'à stabilisation. Ces patients devant bénéficier d'une prise en charge en centre de référence ou de compétence.

Une interruption de la thérapie enzymatique substitutive de plus de trois mois nécessite une reprise du traitement en milieu hospitalier pour au moins deux perfusions.

De la même façon, le remplacement d'une agalsidase par l'autre ou l'initiation ou la reprise d'une enzymothérapie après traitement par molécule chaperon nécessite de réaliser les perfusions en milieu hospitalier pour au moins deux séances.

Lorsque les perfusions sont en routine réalisées au domicile, une perfusion annuelle ou bi-annuelle en centre de référence est recommandée et peut permettre de s'assurer de la bonne réalisation du traitement (Ortiz et al. 2018).

Lorsque leurs perfusions sont en routine réalisées au domicile, les patients poly-pathologiques ou à un stade avancé de leur maladie doivent pouvoir bénéficier de visites plus fréquentes en

centre de référence, centre de compétence ou centre expert afin de corriger des co-morbidités, prévenir des complications et s'assurer de la bonne observance des traitements spécifiques et concomitants.

Lorsque les perfusions sont réalisées à domicile, la présence d'une tierce personne est indispensable.

Les infirmières à domicile doivent être formées aux modalités de perfusions de la TES, au respect de la chaîne du froid et une asepsie rigoureuse. La reconstitution de la préparation ne doit être réalisée qu'une fois le patient présent, apyrétique et perfusé.

En cas de survenue à domicile d'une réaction d'hypersensibilité **légère ou modérée** (sans signes respiratoires ni variation importante des signes vitaux), la vitesse de perfusion doit être **nettement** diminuée pendant au moins 30 à 60 minutes et pourra, **seulement en cas d'évolution favorable avec disparition complète des symptômes**, être progressivement ré-augmentée. Un médecin du centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou d'un centre de compétence devra être notifié afin de décider des modalités de prise en charge ultérieure.

La perfusion suivante devra de préférence être réalisée en milieu hospitalier ou en centre de référence.

En cas de survenue à domicile d'une réaction **sévère ou anaphylactique**, la perfusion doit être immédiatement interrompue, un avis médical immédiatement recherché (appel au SMUR / SAMU/ CRMR) et un transfert à l'hôpital réalisé. La poche de perfusion sera conservée au réfrigérateur en attente d'une analyse bactériologique. Les perfusions suivantes devront **nécessairement** être réalisées en milieu hospitalier. La reprise des perfusions à domicile devra faire l'objet d'une réévaluation du dossier en RCP.

Le dosage des anticorps anti-agalsidase aide à la surveillance du traitement (Wilcox et al. 2012, Lenders et al. 2016).

L'identification de marqueurs biologiques permettant de documenter l'efficacité et les bénéfices cliniques au long cours de la thérapie reste un challenge non résolu à ce jour.

L'importance d'une bonne observance thérapeutique et la nécessité de bilans réguliers en centre de référence ou milieu hospitalier sera régulièrement rappelée au patient par l'équipe soignante.

4.5.2 Molécule chaperon : migalastat

Concernant la molécule chaperon, un seul médicament à l'AMM dans la MF au 21/10/2021 : le migalastat. Il s'agit de la spécialité GALAFOLD 123 mg (gélule).

Le migalastat est un sucre iminé, administrable par voie orale, pouvant améliorer l'adressage au lysosome de formes mal repliées de l'alpha-galactosidase ayant gardé leur activité catalytique. Il est réservé aux patients porteurs d'un variant pathogène sensible (« amenable »- www.galafoldamenabilitytable.com) du gène *GLA*, âgés de plus de 16 ans et avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 mL/min/1,73m² (Germain et al. 2016 ; Hughes et al. 2017 ; Germain et al. 2019).

Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec un traitement enzymatique substitutif. Il est soumis à prescription hospitalière et est disponible en ville (pharmacie d'officine).

Le traitement par la molécule chaperon doit être supervisé par un médecin du centre de référence de la maladie de Fabry, d'un de ses centres de compétence ou d'un médecin hospitalier ayant une expérience prouvée de la prise en charge de la maladie de Fabry.

La posologie du migalastat est de 123 mg de substance active un jour sur 2 (à impérativement respecter) au moins 2 heures en dehors des repas, car l'exposition à ce médicament diminue d'environ 40% en cas de prise avec des aliments.

Une prise omise ne doit pas être rattrapée ; une prise quotidienne est contre-indiquée.

Il est recommandé de vérifier le caractère répondeur du variant pathogène de *GLA* par une surveillance clinique et paraclinique (Lenders et al. 2019).

Le migalastat est contre-indiqué en cas de débit de filtration glomérulaire <30 mL/min/1,73m² ou de dialyse.

4.6 Traitements non spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

- **Acroparesthésies / Dysesthésies**

Elles sont traitées au mieux par des médicaments anticonvulsivants de type carbamazépine, gabapentine, ou prégabaline car les opioïdes ont des résultats souvent décevants (Üçeyler et al. 2014, Politei et al. 2016).

- **Atteintes cardio-vasculaires**

Les recommandations de prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques publiées par la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2014) sont aussi valides pour la maladie de Fabry (Elliott et al. 2014), avec une considération accrue pour l'implantation d'appareillage (pacemaker, défibrillateur cardiaque) dans les situations à risque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020).

De manière générale, les traitements bradycardisants (dont les beta-bloquants) seront utilisés avec prudence (risque d'aggravation d'une bradycardie sinusale et de troubles conductifs) et éventuellement sous couvert de contrôles Holter ECG (Linhart et al. 2020, Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022). En outre, l'utilisation de l'amiodarone au long cours sera envisagée avec prudence du fait des interférences possibles avec le métabolisme lysosomal (Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022).

- Traitement de l'HTA

En cas de protéinurie on privilégiera les bloqueurs du système rénine angiotensine (Warnock et al. 2015).

- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

Ils sont fréquents, augmentent avec l'âge et l'HVG et la prise en charge tardive (Weidemann et al. 2009) et peuvent souvent nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque (Germain 2010, Rubino et al. 2022).

- Troubles du rythme atrial (fibrillation auriculaire, tachysystolie ou flutter atriaux)

Le traitement repose sur les recommandations actuelles de prise en charge des arythmies atriales (Hindricks et al. 2021):

- la prévention des accidents thrombo-emboliques : en première intention par anticoagulants oraux directs (posologie adaptée à la fonction rénale) ou par anti-vitamines K (seuls recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère) ; les scores habituels de risque thrombo-embolique ne devront pas être utilisés dans ce contexte, ce risque étant toujours élevé (Pieroni et al. 2021)
- la prise en charge des troubles du rythme atrial (par contrôle du rythme ou de la fréquence) selon les recommandations de la prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires. Il y a peu de données sur l'efficacité de l'ablation dans ce contexte.

- Troubles du rythme ventriculaire (tachycardies ventriculaires soutenues ou non soutenues, mort subite).

Ils sont fréquents, augmentent avec l'âge, l'HVG et l'étendue de fibrose myocardique en IRM avec gadolinium (notamment au-delà de 15 % de la masse myocardique ventriculaire gauche) (Weidemann et al. 2013, Kramer et al. 2014, Rubino et al. 2022).

Le recours au défibrillateur cardiaque doit faire l'objet d'un avis cardiologique spécialisé. Il devra être implanté selon les recommandations actuelles (Priori et al. 2015). En prévention secondaire de la mort subite ce recours est indiscutable. En prévention primaire il devra être envisagé en cas de risque de mort subite (notamment en cas d'HVG importante, de syncope inexplicée, de fibrose myocardique étendue et de tachycardies ventriculaires non soutenues,

particulièrement si répétitives et/ou rapides au Holter ECG (Pieroni et al. 2021). Le score de risque de mort subite proposé pour la CMH en prévention primaire par la Société Européenne de Cardiologie (HCM-RISK SCD) n'est pas validé dans la maladie de Fabry (Pieroni et al. 2021).

- Anomalie du bilan lipidique

En cas d'hypercholestérolémie persistante malgré un régime approprié, une statine sera envisagée en première intention, selon les recommandations actuelles (Catapano et al. 2016).

- Insuffisance cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (situation la plus fréquente), le traitement est basé sur les diurétiques et il importe particulièrement de contrôler une éventuelle HTA.

En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée (FEVG < 50 %), le traitement suivra les recommandations actuelles de la Société Européenne de cardiologie (McDonagh et al. 2021). Les bêta-bloquants seront utilisés avec prudence. La resynchronisation cardiaque pourra être considérée. En cas d'insuffisance cardiaque avancée, une greffe cardiaque pourra être discutée au cas par cas (Hagège et al. 2019).

- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche

Le traitement des formes obstructives suit les recommandations de prise en charge de la CMH (Elliott et al. 2014). Les traitements bradycardisants seront utilisés avec prudence. Les techniques de réduction septales pourront être proposées en cas de symptômes sévères liés à l'obstacle en dépit d'un traitement médical optimal (Linhart et al. 2020).

- **Atteintes cérébro-vasculaires**

- L'aspirine à dose faible sera utilisée en prévention secondaire (Pieroni et al. 2021).
- Les facteurs de risque cardio-vasculaires seront corrigés.

- **Insuffisance rénale**

Dès l'apparition d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie, l'indication d'un traitement néphroprotecteur par bloqueur du SRA est justifiée afin de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. Il sera cependant souligné que ces médicaments sont tératogènes.

Chez les patients parvenus en insuffisance rénale terminale, la dialyse et la greffe rénale répondent aux indications habituelles (Germain 2010, Ortiz et al. 2010, Wanner et al. 2010).

Lorsqu'une transplantation rénale familiale est envisagée, il est nécessaire d'exclure les donneurs hémizygotés par un test génétique. L'hypothèse d'un don par une hétérozygote sera envisagé au cas par cas et nécessairement discuté en RCP avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

La transplantation rénale pré-emptive sera favorisée lorsqu'envisageable, la greffe ayant des résultats supérieurs à l'hémodialyse.

En cas de greffe rénale, d'éventuelles interactions médicamenteuses entre anti-rejets et médicaments de la douleur seront prises en compte. Le statut de la vaccination COVID-19 devra être vérifié, en soulignant le risque d'absence de réponse immunitaire en lien avec certains médicaments anti-rejets.

En l'absence de recommandations spécifiques à la maladie de Fabry, la prescription d'un régime hypoprotidique, d'érythropoïétine, de calcium, de vitamine D, d'allopurinol est fonction des données cliniques, biologiques et paracliniques inhérentes à l'insuffisance rénale.

Les adaptations posologiques des traitements tiendront compte des recommandations habituelles en cas d'insuffisance rénale.

- **Atteintes ORL**

En cas de surdité brusque, une consultation ORL doit être réalisée en urgence (Germain et al. 2002). Les possibilités thérapeutiques par vasodilatateurs et bolus de corticoïdes pourront être discutées.

En cas de surdité chronique profonde, un appareillage auditif ou des implants cochléaires sont indiqués et devront être pris en charge par l'assurance maladie.

- **Atteintes digestives**

En cas de symptômes gastro-intestinaux, un régime pauvre en graisses et en fibres, fractionné avec plusieurs petits repas dans la journée et des prokinétiques peuvent être proposés (Ortiz et al. 2018).

- **Ostéoporose**

La prise en charge habituelle sera observée ; le statut vitamine D sera vérifié.

5. Suivi

5.1 Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial et/ou au bilan précédent.
- Préciser l'évolution (progression, stabilisation ou ralentissement/amélioration d'une atteinte lésionnelle connue).
- Dépister une nouvelle atteinte lésionnelle.
- Évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement spécifique (thérapie enzymatique ou molécule chaperon).
- Évaluer l'observance des traitements.
- Dépister et traiter une éventuelle comorbidité et considérer la possibilité d'une autre pathologie (indépendante de la maladie de Fabry).
- Évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socio-professionnel de la maladie de Fabry et de son traitement.
- Discuter un éventuel projet parental si contexte approprié.

5.2 Professionnels impliqués

- Le médecin responsable du centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry et/ou d'un centre de compétence de la maladie de Fabry assure le suivi du patient, en lien avec le médecin traitant.
- Les autres spécialistes interviennent à la demande du médecin responsable.
- Les médecins scolaires (projet d'accueil individualisé ou PAI) et médecins du travail participent.
- Tout autre professionnel de santé participant à la prise en charge médico-sociale du patient peut contribuer.

5.3 Rythme et contenu des consultations / hospitalisations en centre de référence de la maladie de Fabry ou centre expert

5.3.1 Examen clinique

Les consultations/hospitalisations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial, de la thérapeutique mise en œuvre et de l'évolution.

Une consultation multidisciplinaire ou de préférence une hospitalisation de jour en centre de référence une fois par an pour les hommes hémizygotés et chaque deux ans pour les femmes hétérozygotés est préconisée pour tous les patients (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019b).

Un rythme annuel d'hospitalisation a également été proposé chez les garçons hémizygotés (Hopkin et al. 2016 / Germain et al. 2019 – Clin Genet)

Une évaluation à l'hôpital des filles hétérozygotés mineures (< 18 ans) pourra être proposée chaque 3 à 5 ans.

En cas de traitement spécifique par enzymothérapie, la fréquence souhaitable d'hospitalisation est :

- chaque 15 jours pendant les 3 à 4 mois premiers mois
- puis annuellement chez les hommes comme chez les femmes hétérozygotés.

En cas de traitement spécifique par molécule chaperon, la fréquence souhaitable de consultation ou d'hospitalisation est :

- chaque 3 à 6 mois pendant la première année
- puis annuellement chez les hommes comme chez les femmes hétérozygotés.

Ces recommandations pourront être renforcées en cas d'atteinte viscérale avancée.

5.3.2 Examens complémentaires

- Suivi biologique

Examen	Bilan initial	Bilan annuel (hommes) ou bisannuel (femmes) au minimum
Créatininémie	X	X
Débit de filtration glomérulaire (estimé ou mesuré)	X	X
Ratios albuminurie/créatininurie et protéinurie / créatininurie	X	X
Ionogramme sanguin	X	X
Glycémie à jeun	X	(X)
Bilan phospho-calcique	X	
NFS	X	
Bilan lipidique	X	(X)
Troponine, NT-ProBNP ou BNP	X	X
Lyso Gb ₃ plasmatique (+/- Gb ₃ urinaire)	X	X

X examen recommandé ; (X) si besoin

La surveillance des fonctions rénale (débit de filtration glomérulaire, ionogramme sanguin, créatinine, ratio protéinurie, /créatininurie) et cardiaque (troponine, NT proBNP) sera plus rapprochée, en cas d'atteinte viscérale avancée.

Chez les malades traités par enzymothérapie substitutive :

- Un dosage annuel des anticorps anti-agalsidase est souhaitable et devra être assuré par les laboratoires industriels commercialisant les enzymes sur prescription des cliniciens. La fréquence de ce dosage pourra être plus élevée en cas de réaction d'hypersensibilité et le type d'anticorps et leur caractère neutralisant ou non alors recherché (Wilcox et al. 2012).
- Les constantes et signes vitaux des patients seront recueillis selon le rythme spécifié

- Évaluation de la douleur et de la qualité de vie (Üçeyler et al. 2014, Politei et al. 2016)
Les échelles de qualité de vie (SF-36) et d'évaluation de la douleur (BPI) peuvent être proposées.

- Surveillance cardiaque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020, Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022)

Les fréquences suivantes sont uniquement indicatives et peuvent varier (en plus ou en moins) en fonction de l'atteinte clinique initiale et de l'évolutivité de la maladie. La surveillance être renforcée dans le cas d'une maladie de Fabry avancée.

En l'absence de signes d'appel, la surveillance cardiaque est débutée à l'adolescence chez les garçons pour lesquels on propose une évaluation cardiaque tous les 2-3 ans (clinique, ECG, échocardiographie).

Chez l'homme adulte : évaluation cardiaque annuelle à partir de l'âge de 20-25 ans pour la forme classique et 30-35 ans pour la forme de révélation plus tardive (clinique, troponine, ECG, échocardiographie, Holter ECG).

Chez la femme adulte : évaluation cardiaque annuelle ou plus volontiers chaque 2 ans chez les femmes à partir de l'âge de 25 ans pour la forme classique et 35-40 ans en cas de variant de révélation tardive (clinique, troponine, ECG, échocardiographie, holter ECG).

- IRM cardiaque tous les 2 à 4 ans en l'absence d'HVG ; IRM cardiaque tous les 1 à 3 ans en cas d'atteinte cardiaque.
- Autres examens en fonction de l'orientation clinique : holter implantable, scintigraphie d'effort, plus rarement coronarographie.

- Surveillance ORL

- Audiogramme en cas de plainte fonctionnelle
- Surveillance neurologique (Kolodni et al. 2015, Rost et al. 2016, Manara et al. 2017)
- Surveillance en fonction de l'évolution et des plaintes fonctionnelles des patients et des signes cliniques
- IRM cérébrale indispensable si des signes neurologiques nouveaux sont apparus ou si le patient rapporte des éléments évoquant la survenue d'un AIT. L'IRM cérébrale pourra aussi être considérée dans les cas où elle contribue à préciser l'extension de la maladie. Elle sera possiblement complétée d'une angio-IRM à la recherche de dolichoectasies artérielles.
- Autres (Germain 2010)
- Une échographie rénale, une consultation ophtalmologique, des explorations fonctionnelles respiratoires et une ostéodensitométrie pourront être réalisées au cours du suivi.

5.3.3 Prise en charge médico-sociale

► Aides sociales

- Par la sécurité sociale

Les patients atteints de la maladie de Fabry bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100 % des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} : maladie métabolique).

Le recours à un prestataire de santé pour la mise en place et l'accompagnement pour le traitement par enzymothérapie à domicile après avis favorable du médecin référent.

Les frais de transports pour se rendre dans le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry (pour les patients qui y ont été diagnostiqués et/ou suivis) ou dans un centre de compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence coordonnateur/de compétence de la maladie de Fabry.

- Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

- Par la MDPH

Pour les adultes, l'atteinte de différents organes peut être telle que le statut de travailleur handicapé peut parfois être nécessaire (RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé). De plus, le patient peut avoir droit à une Allocation Adulte Handicapé (AAH) voire à un macaron pour accéder aux places de parking dédiées.

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation adulte handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

► **Scolarisation**

En pédiatrie, le médecin référent de tout patient scolarisé peut établir un PAI pour l'adaptation des activités sportives qui doit être pris en compte si besoin pour autoriser ou aménager celles-ci, afin que l'élève ne soit pas défavorisé. Le PAI peut permettre à l'élève d'avoir recours à un traitement adapté en cas de douleurs, diarrhée...

► **Place des associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants. Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

► **Voyages**

Les patients atteints de maladie de Fabry peuvent voyager à condition de l'avoir anticipé si le voyage doit durer plus de 30 jours pour les patients sous enzymothérapie. Dans ce cas, la programmation d'un voyage doit être discutée au préalable en consultation avec le médecin spécialiste qui suit le patient. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- le patient dispose d'un certificat de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe médicale le prenant habituellement en charge
- le patient dispose des recommandations nécessaires jugées utiles par le médecin référent.

Le patient doit se munir de sa carte vitale pour un séjour en France. Lorsque des séjours à l'étranger sont envisagés, la carte européenne d'assurance maladie (CEAM) permet la prise en charge financière des soins si le séjour a lieu dans un état de l'espace économique européen ou en Suisse. Les patients doivent en faire la demande avant le séjour. Si le départ a lieu dans moins de 15 jours, la Caisse d'Assurance Maladie délivre un certificat provisoire de remplacement, valable trois mois. Il atteste des droits à l'assurance maladie et peut être utilisé dans les mêmes conditions que la CEAM. Si le séjour a lieu hors de l'espace économique

européen, les familles doivent conserver les prescriptions, les factures acquittées, les justificatifs de paiement relatifs aux frais médicaux qui ont été réglés dans ce pays. De retour en France, ces documents doivent être adressés à la Caisse d'assurance maladie accompagnés du formulaire S3125 « Soins reçus à l'étranger ». Le médecin conseil de la Caisse décidera du remboursement des soins au vu des justificatifs et du caractère d'urgence. Une assurance rapatriement peut être conseillée.

Annexe 1. Groupe des experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Dominique P. Germain, Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry, Service de génétique médicale, CHU Raymond-Poincaré (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) 92380 Garches, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond-Poincaré, APHP
- Dr Oana Ailioaie, néphro-génétique, CHU Raymond-Poincaré, APHP
- Madame Najya Bedreddine, présidente, Association des patients de la maladie de Fabry
- Pr Soumeya Bekri, biochimie, CHU Rouen
- Dr Gérard Besson, neurologie, CHU Grenoble
- Dr Catherine Caillaud, biochimie et génétique moléculaire, CHU Necker
- Pr Jean-Nicolas Dacher, radiologie, CHU Rouen
- Dr Alain Fouilhoux, pédiatrie, CHU Lyon
- Dr Roselyne Garnotel, biochimie, CHU de Reims
- Pr Albert Hagège, cardiologie, HEGP, APHP
- Dr Fabien Labombarda, cardiologie, CHU de Caen
- Pr Didier Lacombe, génétique médicale, CHU Bordeaux
- Dr Vanessa Leguy-Seguin, médecine interne, CHU Dijon
- Dr Hélène Maillard, médecine interne, CHU Lille
- Dr Esther Noël, médecine interne, CHU de Strasbourg
- Dr Régine Perrichot, néphrologie, CH de Vannes
- Dr Jean-Pierre Rabès, biochimie et génétique moléculaire, CHU Ambroise Paré, APHP
- Dr Fernando Vetromille, néphrologie, CHU de Montpellier

Groupe de relecture

- Dr Jean-Meidi Alilli, pharmacien, Filière G2M
- Madame Najya Bedreddine, présidente, Association des patients de la maladie de Fabry
- Dr Lavinia Bernea, néphrologie, Bucarest, Roumanie
- Dr Christine Broissand, pharmacie, CHU Necker, APHP
- Pr Robert Carlier, radiologie, CHU Raymond Poincaré, APHP
- Pr Gabriel Choukroun, néphrologie, CHU Amiens
- Pr François Feillet, pédiatrie, CHU Brabois, Vandœuvre-les-Nancy
- Dr Serge Fitoussi, médecine générale, Lagny sur Marne

- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond Poincaré, Garches
- Dr Thomas Ghafari, néphrologie, Institut Arnaud Tzanck, St Laurent du Var
- Pr Gilbert Habib, cardiologie, APHM
- Dr Olivier Lidove, médecine interne, GH Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris
- Pr Ales Linhart, cardiologie, Université Charles, Prague, République Tchèque
- Dr Hélène Maillard, médecine interne, CHU Lille
- Dr Sabrina Vergnaud, biochimie, CHU Grenoble

Annexe 2. Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry

Messages clés

- La maladie de Fabry est une maladie métabolique héréditaire rare, liée au chromosome X, multi-systémique et sous-diagnostiquée.
- Le diagnostic doit être confirmé par mesure enzymatique de l'alpha-galactosidase A (Caudron et al. 2015 ; Reuser et al. 2012) et le génotypage (Sanger ou NGS) chez les hommes et par le génotypage (Sanger ou NGS) chez les femmes (consentement éclairé écrit pour étude des caractéristiques génétiques nécessaire) (Gal et al. 2017, Friedman et al. 2020).
- Le diagnostic précoce permet un suivi optimal des patients et une prise en charge adaptée avant l'apparition de lésions sévères irréversibles.
- Chez l'homme atteint de la forme classique (absence d'activité enzymatique), il doit être proposé d'instaurer une enzymothérapie de substitution à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez la femme, l'enzymothérapie de substitution est proposée selon les recommandations du PNDS prenant en compte l'âge, le contexte clinique et paraclinique et le profil d'inactivation du chromosome X (Echevarria et al. 2016).
- Le traitement spécifique par enzyme de substitution [Replagal® (agalsidase alfa), Fabrazyme® (agalsidase bêta)] ou molécule chaperon Galafold® (migalastat) doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints par la maladie de Fabry. Son initiation suppose l'avis favorable du Centre de Référence de la maladie de Fabry, d'un de ses centres de compétence ou d'un Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme labellisés.

Il est rappelé que le diagnostic ainsi que la pathogénicité du variant *GLA* doivent être confirmés avant toute initiation d'un traitement spécifique de la maladie de Fabry, qu'il s'agisse de l'enzymothérapie substitutive ou de la molécule chaperon.

Posologies

Il est recommandé d'utiliser les posologies initialement utilisées dans les essais cliniques de phase III et préconisées par l'AMM des deux médicaments, soit :

- pour l'agalsidase alfa (Replagal®) : 0,2 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 40 (à 60) minutes (Schiffmann et al. 2001, Kampmann et al. 2015).
- pour l'agalsidase bêta (Fabrazyme®) : 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 2 à 3 heures (Eng et al. 2001, Germain et al. 2015).

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion.

Une adaptation posologique peut exceptionnellement être discutée au cas par cas en concertation avec le Centre de Référence coordonnateur de la maladie de Fabry (voir Annexe 3).

Concernant la molécule chaperon, la posologie est de 123 mg de principe actif chaque 2 jours, au moins 2 heures en dehors des repas (Germain et al. 2016, Hughes et al. 2017, Germain et al. 2019).

Chez l'insuffisant rénal sévère au stade terminal

► En cas d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale :

- la survie des patients dialysés atteints de maladie de Fabry est moins bonne que celle des autres dialysés, diabétiques exclus, possiblement du fait des complications cardiaques ou cérébro-vasculaires inhérentes à la maladie.
- la mise sous traitement par enzymothérapie substitutive est recommandée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- la molécule chaperon est contre-indiquée.

► En cas de greffe rénale :

- la survie des patients transplantés rénaux est identique dans la maladie de Fabry et dans les autres maladies rénales hors diabète.
- le greffon n'est pas recolonisé par le processus pathologique ; il possède une activité enzymatique normale.
- le greffon ne suffit pas pour substituer l'ensemble de la fonction enzymatique et les morbidités cérébro- et cardio-vasculaires persistent.
- la mise sous traitement enzymatique est justifiée (Germain 2010).
- la molécule est une alternative thérapeutique en cas de variant « amenable » du gène *GLA* (Benjamin et al. 2016).

Le traitement par enzyme de substitution doit être supervisé par un médecin du centre de référence coordonnateur ou d'un centre de compétence ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Fabry.

La posologie de l'agalsidase bêta est de 1 mg/kg de poids corporel, toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse, celle de l'agalsidase alfa est de 0,2 mg/kg de poids corporel.

► Sécurité d'emploi et recommandations sur l'administration de l'enzymothérapie substitutive ou du migalastat

Effets indésirables liés à l'administration de ces médicaments

1. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions aiguës survenant en cours de perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion :
 - La plupart sont d'intensité légère à modérée incluant : fièvre, frissons, céphalées, nausées, bouffées vasomotrices, fatigue, dyspnée, douleurs ;
 - Les réactions plus sévères sont peu fréquentes, pouvant inclure : pyrexie, tachycardie, hypertension, myalgies, urticaire, œdème angioneurotique avec gêne pharyngée ;
 - Les patients sont susceptibles de développer des anticorps IgG (ou très rarement IgE) anti agalsidase ;
 - Les patients possédant des anticorps présentent un risque supérieur de réactions liées à la perfusion et doivent bénéficier d'une surveillance accrue lorsque l'enzyme est administrée ;
 - Les données concernant l'immunosurveillance (fréquence des séroconversions, caractère neutralisant ou non des anticorps) sont actuellement insuffisantes (Wilcox et al. 2012) ;
 - Il existe des anticorps croisés entre l'agalsidase alfa et l'agalsidase bêta.
2. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles :
 - Si des réactions sévères de type allergique ou anaphylactique se produisent, l'interruption immédiate de la perfusion est recommandée et un traitement approprié doit être instauré.

Associations médicamenteuses en théorie déconseillées

En raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l'alpha-galactosidase, l'agalsidase alfa (Replagal®) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme®) et le migalastat (Galafold®) ne doivent pas être associés au long cours sauf absolue nécessité et absence d'alternative thérapeutique :

- à la chloroquine
- à l'amiodarone
- au monobenzone
- à la gentamicine.

Contre-indications

La prescription d'une enzymothérapie substitutive ou du migalastat n'est pas indiquée dans le cas de variants non pathogènes du gène *GLA* : p.A143T, p.R118C, p.D313Y ((Froissart et al.

2003, Yasuda et al. 2003, Niemann et al. 2013, Terry et al. 2013, Ferreira et al. 2015, Lenders 2016, Gal et al. 2017, Germain et al. 2020).

Cette liste n'est pas exhaustive (Germain et al. 2020) et tout variant *GLA* de signification indéterminée devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec le Centre de Référence Coordonnateur de la maladie de Fabry.

Le migalastat est contre-indiqué en cas de variant non « amenable » du gène *GLA*, chez les patients âgés de moins de 16 ans et en cas d'insuffisance rénale chronique avec DFG < 30 mL/min/1.73m².

Annexe 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry.

Centre de Référence Coordonnateur National de la maladie de Fabry
Coordonnateur : Pr Dominique P. Germain
Service de Génétique Médicale
Faculté de Médecine Paris Ile de France Ouest
Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 92380 Garches.

Centre de Compétence de la maladie de Fabry
Coordonnateur : Professeur Didier Lacombe
Service de Génétique Médicale
CHRU de Bordeaux, 33000 Bordeaux

Centre de Compétence de la maladie de Fabry
Professeur Bertrand Dussol
Service de Néphrologie
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, 13000 Marseille

Centre de Compétence de la maladie de Fabry
Coordonnatrice : Docteur Esther Noël
Service de Médecine Interne
CHRU de Strasbourg, 67000 Strasbourg

Centre de Compétence de la maladie de Fabry
Coordonnateur : en cours de désignation
Service de Néphrologie
CHRU de Toulouse, 31000 Toulouse

Centre de Référence des Maladies Lysosomales
Coordonnateur : Dr Olivier Lidove
Service de Médecine Interne
Groupe Hospitalier Diaconesses La Croix Saint Simon, 75012 Paris.

Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr Nathalie Guffon
Service de Pédiatrie
Hôpital Femme Mère Enfant
Hospices civils, 69000 Lyon

Annexe 4. Programme ETP

Tableau des objectifs thérapeutiques du programme d'ETP Filigrane, spécifique à la MF

Thèmes	Objectifs pédagogiques
Je me familiarise avec la Maladie de Fabry (M.F)	<ul style="list-style-type: none"> • Citer les manifestations de la M.F et les relier à leur organe • Se familiariser avec le vocabulaire des symptômes • Expliquer les causes de la maladie, du gène aux symptômes (enzyme, surcharge...) • Identifier les atteintes à surveiller (complications) et énumérer les examens de routine nécessaires au suivi et les signes d'alerte • Présenter sa maladie à un généraliste
Je comprends la transmission génétique	<ul style="list-style-type: none"> • Analyser les modes de transmission génétique • Identifier les personnes à risque et parler de dépistage en famille • Décrire la démarche à suivre et les solutions en cas de projet parental • Donner les définitions du Diagnostic Prénatal (DPN), du Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) et de l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG)
Je gère mes traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître l'intérêt des traitements : faire le lien entre les atteintes de la maladie et les traitements • Prendre conscience de l'importance des mesures hygiéno-diététiques • Prendre part à la décision du traitement enzymatique • Réaliser en confiance ses perfusions à domicile
Je me donne les moyens de gérer mes douleurs	<ul style="list-style-type: none"> • Décrire précisément ses douleurs • Définir les douleurs neuropathiques (acroparesthésies et crises douloureuses) • Identifier les facteurs qui influencent ses douleurs • Élargir son vocabulaire pour différencier douleurs neuropathiques, digestives, articulaires et cardiaques • S'approprier son carnet de suivi
Mon parcours de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Identifier et se repérer dans les rôles des personnes ressources, trouver des solutions aux situations particulières • Exprimer ses émotions en relation avec la maladie, son vécu, ses peurs • Se situer dans le parcours de vie de la maladie

Annexe 5. Références bibliographiques

Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2812-2817.

Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1631-1641.

Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018;55:351-358.

Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171.

Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018; 20: f153-f161.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.

Caudron E, Prognon P, Germain DP. Enzymatic diagnosis of Fabry disease using a fluorometric assay on dried blood spots: An alternative methodology. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 681-684.

Coats CJ, Parisi V, Ramos M, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2013;111:111-117.

Dacher JN, Gandjbakhch E, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, et al. Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Diagnostic Interv Imaging* 2020; 101:507-517.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.

Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic *GLA* mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet* 2018;55:261–268.

Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44–54.

Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35: 2733–2779.

Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.

Ferraz MJ, Marques AR, Appelman MD, Verhoek M, Strijland A, Mirzaian M, et al. Lysosomal glycosphingolipid catabolism by acid ceramidase: formation of glycosphingoid bases during deficiency of glycosidases. *FEBS Lett* 2016;590:716-725.

Friedman JM, Lyons Jones K, Carey JC. Exome sequencing and clinical diagnosis. *JAMA* 2020;324:627-628.

Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003;80:307-314.

Gal A, Beck M, Höppner W, Germain DP. Clinical utility gene card for: Fabry disease - update 2016. *Eur J Hum Genet* 2017;25:e1-e3.

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.

Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002;3:10.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-965.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353-358.

Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-555.

Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2018;126:224-235.

Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6:492-503.

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.

Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;96:107-117.

Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 2019;21:1987-1997.

Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, Yoo HW, Hopkin RJ, Lemay R et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a

consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup. *J Med Genet* 2020; 57: 542-551.

Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases – lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genome Med* 2021;9:e1666.

Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2021 Aug 29:euaab232.

Gragnaniello V, Burlina AP, Polo G, Giuliani A, Salviati L, Duro G, et al. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. *Biomolecules* 2021;11:951.

Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:278-287.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2016;117:104-113.

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.

Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:125.

Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302-313.

Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2104 ; 114 : 895-900.

Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:256-264.

Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, Canaan-Kühl S, Duning T, Stypmann J, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:54.

Lenders M, Stappers F, Niemietz C, Schmitz B, Boutin M, Ballmaier PJ, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet* 2019;56:548-556.

Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:326-337.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.

Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010;12:668-679.

Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-1096.

MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.

Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:790-799.

Manara R, Carlier RY, Righetto S, Citton V, Locatelli G, Colas F, et al. Ermani M, Germain DP, Burlina A. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *Am J Neuroradiol* 2017;38:531-536.

Müntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1224-1233.

Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol* 2013;28:679-687.

Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:7.

Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep* 2013;7:99-102.

Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;123:148-153.

Oliveira JP, Nowak A, Barbey F, Torres M, Nunes JP, Teixeira-E-Costa F, et al. Fabry disease caused by the GLA p.Phe113Leu (p.F113L) variant: Natural history in males. *Eur J Med Genet* 2020;63:103703.

Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003;24:129-139.

Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:769-775.

Ortiz AO, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427.

Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922-936.

Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry Disease: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:568-576.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for

the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015;17:1601-87.

Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders--current status and perspectives. *Mol Genet Metab* 2011;104:144-148.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.

Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzariti DR, Clarke V, et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016;86:1880-1886.

Rubino M, Monda E, Lioncino M, Caiazza M, Palmiero G, Dongiglio F, et al. Diagnosis and Management of cardiovascular involvement in Fabry disease. *Heart Fail Clin* 2022;18:39-49.

Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-398.

Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:843-849.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.

Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002839.

Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009;40:788-794.

Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, Leroy BP, Van Biesen W, De Schoenmakere G, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD Rep* 2013;8:101-108.

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137-148.

Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain* 2014;30:915-920.

van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:70-76.

Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, Liu B, Rosmini S, Augusto J, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. *Heart* 2019;105:470-476.

von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324:395-399.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790-796.

Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-2228.

Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European Expert Consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;124:189-203.

Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015;52:860-866.

Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116.

Weidemann F, Maier SK, Stork S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an implantable loop recorder to detect clinically relevant arrhythmias in patients with advanced Fabry cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:264-274.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524– 529.

Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breuning F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease : evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013 ; 274 :331-341.

Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2012;105:443-449.

Whybra C, Schwarting A, Kriegsmann J, Gal A, Mengel E, Kampmann C, et al. IgA nephropathy in two adolescent sisters heterozygous for Fabry disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1251-1256.

Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112-128.

www.galafoldamenabilitytable.com

Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat* 2003;22:486-492.

MALADIE DE GAUCHER



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

Mise à jour : avril 2022

The logo for ETG (Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher), featuring the letters 'ETG' in a stylized purple font enclosed in a purple oval.

ETG

Comité d'Évaluation du Traitement
de la maladie de Gaucher



Centre de Référence des
Maladies Lysosomales

The logo for Gm (Maladies rares Héritaires du Métabolisme), featuring the letters 'Gm' in a stylized font with a red '2' above the 'm', and a yellow circle below the 'm'.

G²m Maladies rares
Héritaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

The logo for Filières de santé (maladies rares), featuring a stylized DNA double helix in red and blue above the text.

filières de santé
maladies rares

Table des matières

Liste des abréviations	4
Méthodologie	6
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	7
TEXTE DU PNDS DE LA MALADIE DE GAUCHER	11
1 INTRODUCTION	11
1.1 Définition de la maladie de Gaucher	11
1.2 Epidémiologie	11
1.3 Professionnels impliqués	11
2 DESCRIPTION DE LA MALADIE	12
2.1 La MG de type 1	12
2.2 La MG de type 2	13
2.3 La MG de type 3	13
3 COMPLICATIONS	15
4 DIAGNOSTIC	16
5 EVALUATION INITIALE	17
5.1 Examens biologiques	17
5.2 Biomarqueurs	17
5.2.1 La glucosylsphingosine ou LysoGL1	18
5.2.2 La chitotriosidase	18
5.2.3 Le chemokine ligand 18 ou CCL18	18
5.3 Séquençage du gène <i>GBA</i>	18
5.4 Examens d'imagerie	19
5.5 Annonce du diagnostic et information du patient	20
5.6 Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire	20
6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	21
6.1 Critères d'indication du traitement spécifique	21
6.2 Traitements médicamenteux spécifiques	22
6.3 Critères de choix du traitement spécifique	23
6.4 Effets thérapeutiques attendus	23
6.5 Traitements non spécifiques	24
6.5.1 Splénectomie	24
6.5.2 Greffe de moelle osseuse	24
6.5.3 Traitements médicamenteux non spécifiques	25
6.5.4 Autres traitements non spécifiques	26
6.6 Perspectives thérapeutiques	27
7 SITUATIONS PARTICULIERES	27
7.1 Grossesse	27
7.2 Allaitement	28
7.3 Cancers et hémopathies	28
7.4 Syndromes parkinsoniens	29
8 SUIVI DE LA MALADIE DE GAUCHER	29
8.1 Objectifs du suivi	29
8.2 Rythme et contenu du suivi	29

9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
	Annexe 1. Situations devant faire évoquer une MG	39
	Annexe 2. Manifestations cliniques rares de la MG	40
	Annexe 3. Diagnostic biologique de la MG.....	41
	Annexe 4. Examens à réaliser au cours de la MG (diagnostic et suivi).....	42
	Annexe 5. Traitements spécifiques de la MG	46
	Annexe 6. Education thérapeutique, droits, associations de patients	48
	Annexe 7. Le registre français de la MG (RFMG)	49
	Annexe 8. La collection biologique nationale de la MG (ELODIE-MG)	50
	Annexe 9. Carte d'urgence et fiches d'urgence	51
	Annexe 10. Les laboratoires français référents	52
	Annexe 11. Liste des rédacteurs et relecteurs - coordonnées des centres de référence et de compétence	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BAMARA	BAnque nationale de données MALadies RAres
CCL18	Chemokine ligand 18
CETG	Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
CETL	Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CR/CMHM	Centre de Référence/Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRP	C Reactive Protein, protéine C réactive
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
CYP2D6	Cytochrome 2D6
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECG	ElectroCardioGramme
EI	Effet Indésirable
ELODIE-MG	Etude LOngitudinale des Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la MG
EPP	Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ETP	Education Thérapeutique du Patient
Gamma GT	GammaGlutaryl Transférase
GBA	<i>Glucosidase Beta Acid</i> , β -glucosidase acide, glucosylcéramidase, glucocérobrosidase
G2M	Groupement Maladies rares héréditaires du Métabolisme
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBMR	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence
LysoGL1	Lysoglucosylcéramide, lysohexosylcéramide, glucosylsphingosine
MG	Maladie de Gaucher
MG1	Maladie de Gaucher de type 1
MG2	Maladie de Gaucher de type 2
MG3	Maladie de Gaucher de type 3
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MIIs	Métaboliseurs Intermédiaires

MLs	Métaboliseurs Lents
MP	Maladie de Parkinson
MRs	Métaboliseurs Rapides
MURs	Métaboliseurs Ultra Rapides
NFS	Numération Formule Sanguine
PAL	Phosphatases alcalines
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
PSAP	Pro SAPosine
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFMG	Registre Français de la Maladie de Gaucher
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
TCA	Temps de Céphaline Activée
TES	Traitement par Enzymothérapie Substitutive
TRS	Traitement par Réduction de Substrat
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales

METHODOLOGIE

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de maladie de Gaucher (MG), maladie reconnue par l'assurance maladie comme une affection de longue durée (ALD).

Le PNDS n'a pas pour vocation d'être exhaustif concernant certaines spécificités de la MG et ne peut se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis du patient.

L'actualisation du PNDS en 2022 a été réalisée par les membres du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG), à la demande du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML), suivant la procédure de rédaction proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et conformément aux préconisations de la filière de santé maladies rares G2M - Maladies Héritaires du Métabolisme, établies en 2020. Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs (voir annexe 11). Chaque chapitre du PNDS a été réactualisé en deux temps : rédaction par un groupe de travail sous la responsabilité d'un pilote constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation lors de séances plénières. Le texte a ensuite été relu et corrigé par un groupe de relecteurs distincts des rédacteurs. Le texte final et l'argumentaire ont été définitivement approuvés en séance plénière par l'ensemble des pilotes et du coordonnateur le 20 avril 2022.

La plupart des membres du CETG ont, en tant qu'experts de la MG, des relations avec l'industrie pharmaceutique (invitations à des congrès, interventions comme orateurs, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Aucun membre de l'industrie pharmaceutique n'a participé à la rédaction ou à la relecture du PNDS.

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

Ce document de synthèse a été élaboré à partir du PNDS, disponible sur les sites de la [Haute Autorité de Santé \(HAS\)](#) et du [Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales \(CETL\)](#).

1 INTRODUCTION

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase. La prévalence en France, est de l'ordre de 1/130 000 personnes. En 2022, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la Maladie de Gaucher (RFMG) (446 adultes et 75 enfants) parmi lesquels deux tiers sont traités. L'expression clinique est variable et le diagnostic peut être évoqué à tout âge. En France, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au moment du diagnostic est de 22 ans. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (traitement par enzymothérapie substitutive ou par réduction de substrat) n'est pas systématique. L'indication thérapeutique doit être validée de façon pluridisciplinaire par un groupe d'experts à partir de critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Un suivi régulier (clinique, biologique et radiologique) est indispensable.

2 EVALUATION INITIALE

L'évaluation initiale de la MG doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste de la MG conjointement avec le médecin traitant.

Examen clinique

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- **le type 1** (MG1) représente 95% des cas. Son expression clinique est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des formes sévères dès l'enfance. Il peut associer, à des degrés variables, une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie), des cytopénies (thrombopénie, anémie et plus rarement leucopénie), des atteintes osseuses (infarctus, ostéonécroses aseptiques, fractures, diminution de la densité osseuse) à l'origine de douleurs aiguës et/ou chroniques et une asthénie parfois invalidante.
- **le type 2** (MG2) est une forme exceptionnelle (moins de 1% des cas), d'expression

très précoce (avant l'âge de 1 an), et de mauvais pronostic (décès avant l'âge de 3 ans).

- **le type 3 (MG3)** est une forme rare (moins de 5% des cas) associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable (anomalie des saccades oculaires, épilepsie, ataxie) débutant avant l'âge de 20 ans et des manifestations communes au type 1.

Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude de la MG repose sur la mise en évidence, par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR, voir annexe 10 du PNDS), d'une activité déficitaire de la glucocérébrosidase dans le sang du patient. La confirmation du diagnostic sera réalisée par l'analyse du gène *GBA* afin de caractériser le génotype. Il est recommandé de demander aux patients leur consentement pour être inclus dans le RFMG et dans la Collection Biologique Nationale ELODIE-MG (voir annexes 7 et 8 du PNDS).

Examens complémentaires

Le bilan initial d'évaluation (voir annexe 4 du PNDS) comprend des examens biologiques, principalement : un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, la mesure des biomarqueurs de la MG (LysoGL1, chitotriosidase, CCL18) et des examens d'imagerie : radiographie thoracique, IRM ou échographie abdominale, ECG, échocardiographie, radiographies du squelette, IRM du rachis, du bassin, des fémurs et des tibias, ostéodensitométrie.

3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

En tant qu'ALD, toute MG relève de l'exonération du ticket modérateur. Conformément à la loi du 13 août 2004, le protocole de soins est établi par le médecin traitant et transmis au médecin conseil de l'assurance maladie pour accord de prise en charge à 100% des soins en lien avec la maladie. La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de MG est multidisciplinaire : elle est coordonnée par un médecin spécialiste en lien avec le CETG, le CRML ou un centre de référence/compétence des maladies héréditaires du métabolisme (CR/C MHM).

Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

Il existe actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de la MG (voir annexe 5 du PNDS) : le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) et le traitement par réduction de substrat (TRS).

Le traitement spécifique n'est pas systématique, et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts du CETG.

En 2022, deux tiers des patients adultes suivis en France reçoivent un traitement spécifique. L'indication thérapeutique repose sur la présence de critères cliniques, biologiques et d'imagerie (voir chapitre 6 du PNDS). Le traitement spécifique est susceptible de corriger significativement la plupart des manifestations cliniques et biologiques de la maladie en un à cinq ans, et diminue fortement le risque de complications osseuses ou viscérales. L'instauration précoce du traitement est susceptible de prévenir certaines complications tardives rares mais irréversibles de la MG : splénomégalie fibreuse, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire, HTAP, arthrose secondaire à une ostéonécrose, déformations osseuses après tassement vertébral ou fracture. Le TES est préconisé en cas de grossesse afin de prévenir une aggravation de la maladie. En l'absence de critères validés d'arrêt de traitement, une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est poursuivi à vie.

Deux TES ayant pour but de remplacer l'enzyme déficitaire sont actuellement commercialisées en France : l'**imiglucérase** (CEREZYME®) et la **vélaglucérase alpha** (VPRIV®). Le TES est administré par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, soit en hôpital de jour, soit à domicile selon le souhait du patient. Il existe par ailleurs deux médicaments qui exercent une action de réduction de substrat (TRS) en inhibant la glucosylcéramide synthase par des mécanismes différents : l'**éliglustat** (CERDELGA®), analogue de la céramide et le **miglustat** (ZAVESCA®), analogue du D-glucose dont l'inhibition est moins spécifique et moins puissante. Les TRS sont administrés par voie orale. Le TES est un traitement de première intention de la MG1. Seule l'imiglucérase possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MG3. L'éliglustat est une alternative au TES de la MG1 de l'adulte. Le miglustat est un traitement de seconde intention réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat. Il n'existe aucun traitement spécifique de la MG2.

Autres mesures thérapeutiques

- La **splénectomie** expose à des complications, elle n'est plus recommandée (sauf cas particuliers).
- La **greffe de moelle osseuse** peut être discutée exceptionnellement en cas de MG chez l'enfant.
- Toutes les **mesures symptomatiques** (antalgiques...), orthopédiques, de réadaptation et de gestion du handicap nécessaires aux patients doivent être entreprises.
- Des programmes d'**éducation thérapeutique des patients** (ETP) peuvent être proposés.
- Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'**associations de patients** par les centres de référence ou de compétence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

4 SUIVI

Les modalités de suivi (voir annexe 4 du PNDS) associent examen clinique, bilan biologique avec évaluation des biomarqueurs de la maladie une à deux fois par an quand les objectifs sont atteints et des examens d'imagerie (IRM ou échographie abdominale, IRM osseuse, ostéodensitométrie) tous les 2 à 4 ans. Entre les visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le spécialiste de la MG.

5 INFORMATIONS UTILES

- PNDS disponible sur le [site de la HAS](#) et sur le site du [CETG \(CETL\)](#)
- Informations générales : [Orphanet: Maladie de Gaucher](#)
- Association de patients : [Vaincre les Maladies Lysosomales](#)
- Site G2M : [filière G2M](#)

1 INTRODUCTION

1.1 Définition de la maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale de transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou β -glucosidase acide, GBA) ou exceptionnellement en son activateur, la saposine C (1, 2). La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucosylcéramide (ou glucocérébroside), sphingolipide issu de la dégradation des membranes cellulaires, en céramide (ou cérébroside) et glucose. Dans la MG, le glucosylcéramide non dégradé s'accumule principalement dans les lysosomes des macrophages. Ces derniers adoptent alors une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher) (3).

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- La MG de type 1 dont l'expression est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des formes sévères dès l'enfance. Il peut associer à des degrés variables une organomégalie, des cytopénies et des atteintes osseuses.
- La MG de type 2 est une forme exceptionnelle, d'expression très précoce et de mauvais pronostic.
- La MG de type 3 est une forme rare associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable et des manifestations communes au type 1.

1.2 Epidémiologie

L'incidence annuelle moyenne de la MG est de l'ordre de 1/50 000 naissances. Elle est toutefois très variable selon les populations et elle peut atteindre 1/1 000 naissances dans la population juive ashkénaze. La prévalence est estimée à 1/130 000 dans la population française (4). En 2021, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la MG (RFMG) : 446 adultes et 75 enfants.

1.3 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste de la MG ou des maladies héréditaires du métabolisme (MHM).

Les professionnels les plus souvent impliqués sont : médecin traitant, pédiatre, interniste, hématologue, neurologue, hépatologue, rhumatologue, biologiste, généticien, radiologue, pharmacien hospitalier, cardiologue, chirurgien orthopédiste, gynécologue-obstétricien, médecin rééducateur, pneumologue ou tout autre professionnel dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique. L'équipe paramédicale a un rôle essentiel dans la prise en charge.

2 DESCRIPTION DE LA MALADIE

2.1 La MG de type 1

La MG de type 1 (MG1) est la forme la plus fréquente et représente 95% des cas. En France, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au moment du diagnostic est de 22 ans (4). Les éléments qui conduisent le plus fréquemment au diagnostic de la MG1 sont la thrombopénie, la splénomégalie et l'atteinte osseuse à type d'ostéonécrose aseptique ou d'infarctus osseux. Diverses situations sont susceptibles d'évoquer le diagnostic de MG (voir annexe 1).

La MG1 peut se manifester par :

- Une **splénomégalie**, très fréquente (plus de 90% des cas), parfois volumineuse pouvant s'accompagner de douleurs importantes en cas d'infarctus splénique.
- Une **hépatomégalie** (60 à 80% des cas).
- Des **cytopénies** (thrombopénie, anémie, plus rarement leucopénie).
- Des **signes hémorragiques**, le plus souvent modérés : épistaxis parfois depuis l'enfance, gingivorragies, hématomes spontanés, pétéchies ou antécédents d'hémorragies lors de gestes chirurgicaux ou de traumatismes.
- Des **atteintes osseuses** à l'origine de douleurs aiguës sous forme de crises osseuses hyperalgiques prédominant au bassin et aux membres inférieurs, plus rarement aux membres supérieurs et/ou de douleurs chroniques osseuses et articulaires. Ces douleurs peuvent être en rapport avec des infarctus, des ostéonécroses aseptiques, des fractures pathologiques. Elles peuvent s'associer à des signes inflammatoires locaux et systémiques (fièvre, œdème), simulant un tableau clinique d'ostéomyélite. Une ostéopénie ou une ostéoporose peuvent survenir y compris chez des patients jeunes. Les atteintes osseuses peuvent être asymptomatiques, uniquement dépistées par des

examens d'imagerie (5).

- Une **asthénie**, fréquente, susceptible de retentir sur la vie scolaire et socio-professionnelle et d'altérer la qualité de vie (évaluation par échelle de type [EQ5D](#)) (6).
- D'autres **manifestations plus rares** (voir annexe 2).

Spécificités pédiatriques

La présentation clinique de la MG1 chez l'enfant s'apparente à celle de l'adulte. La précocité des symptômes est généralement corrélée avec la sévérité de la maladie. La splénomégalie est présente dans environ 95% des cas. En l'absence de traitement, il s'associe, dans la majorité des cas, un retard de la croissance et/ou pubertaire (7, 8). L'atteinte osseuse est comparable à celle de l'adulte. Les crises osseuses douloureuses sont classiques chez les enfants (30%) (3). L'asthénie, la douleur et la qualité de vie sont évaluées par des échelles adaptées à l'enfant.

2.2 La MG de type 2

La MG de type 2 (MG2) est très rare (moins de 1% des cas). Les patients n'ont en général aucun symptôme à la naissance puis développent pendant la première année de vie une atteinte neurologique progressive et sévère associant une irritabilité, une hypertonie ou une hypotonie, une épilepsie, une paralysie supra nucléaire avec un strabisme évoluant vers une ophtalmoplégie complète. L'hépto-splénomégalie est habituelle. Il peut y avoir une ichtyose dans les formes très précoces. Ces symptômes évoluent en général vers une dysphagie, un stridor, une cachexie puis le décès survient pendant les trois premières années de vie (9, 10). Il n'existe pas de traitement spécifique de la MG2 : la prise en charge est symptomatique et palliative (11-13).

Plus rarement la MG2 débute en anténatal (forme périnatale létale). La mort survient *in utero* ou rapidement après la naissance, souvent après un accouchement prématuré. Il est souvent décrit une anasarque non immune parfois associée à une thrombopénie anténatale, un immobilisme fœtal, une ichtyose, une hépto-splénomégalie et une arthrogyrose (14-16).

2.3 La MG de type 3

La MG de type 3 (MG3) est une forme rare de MG (5% des cas en France) qui regroupe des phénotypes très hétérogènes dont le diagnostic peut n'être fait qu'à l'âge adulte. Aux

atteintes décrites dans la MG1, s'ajoutent des signes neurologiques, parfois discrets, qui apparaissent le plus souvent dans l'enfance :

- Un **trouble du regard** qui peut constituer la seule anomalie de l'examen neurologique. Il est fréquemment, mais inconstamment, associé à un **strabisme convergent**.

Trois tests spécifiques doivent être réalisés pour mettre en évidence un trouble du regard :

- L'examen de la poursuite oculaire : on demande au patient de suivre visuellement une cible qui se déplace.
- La recherche du réflexe oculo-céphalique (le patient doit arriver à fixer un point en face de lui tout en lui bougeant la tête en horizontalité et verticalité).
- L'examen des saccades oculaires (il s'agit d'observer le mouvement des yeux lorsqu'on demande au patient de regarder rapidement à droite, à gauche, en haut, en bas).

Typiquement, dans la MG3, seules les saccades horizontales sont anormales car l'origine est supra-nucléaire. Elles sont lentes voire absentes (paralysie du regard) provoquant un clignement compensatoire des paupières lors de l'examen. L'examen de la poursuite oculaire et le réflexe oculo-céphalique sont normaux. L'examen systématique des saccades oculaires est d'autant plus important que cette anomalie donne rarement lieu à une plainte du patient.

- Des **troubles moteurs** : syndrome cérébelleux, tremblements, myoclonies (pouvant prendre l'allure d'un tremblement irrégulier), dystonie, syndrome parkinsonien, syndrome pyramidal (avec spasticité en cas de sévérité).
- Une **épilepsie** : les types de crises sont variables et peuvent co-exister chez un même patient. Il peut s'agir de crises généralisées tonico-cloniques (avec perte de connaissance) ou généralisées myocloniques (sans perte de connaissance).
- Des **troubles cognitivo-comportementaux** : troubles du développement intellectuel, troubles des apprentissages, troubles du spectre autistique, troubles de l'attention/hyperactivité, déclin cognitif chez l'adulte (dépistage par les tests MMSE et BREF) (17, 18).

La forme la plus sévère de la MG3 est un tableau d'**encéphalopathie chronique** d'aggravation progressive, pouvant évoluer jusqu'à un handicap majeur, associant troubles moteurs (dont myoclonies), cognitifs, et épilepsie sévère pharmaco-résistante (on utilise aussi le terme épilepsie myoclonique progressive).

La MG3 peut également provoquer une **cyphose thoracique** même en absence de tassements vertébraux, des **opacités cornéennes** et des **calcifications valvulaires** en cas de génotype homozygote D409H (c.1342G>C) (19).

3 COMPLICATIONS

L'évolution de la MG peut être émaillée :

- D'un **syndrome hémorragique**, lié à la sévérité de la thrombopénie (60 à 90% des cas) et/ou à une thrombopathie et/ou à des troubles de la coagulation (3).
- D'**atteintes osseuses** qui peuvent survenir à n'importe quel moment du suivi, plus rarement chez les patients traités (4). Les fractures pathologiques et certaines ostéonécroses, en particulier de la tête fémorale et du plateau tibial, peuvent se compliquer d'arthrose et sont sources de douleurs chroniques, impactant le pronostic fonctionnel et justifiant parfois, un remplacement prothétique de l'articulation concernée (3). Plus rarement, peuvent être observées une cyphose thoracique ou une gibbosité en cas de tassements vertébraux. Les complications osseuses peuvent avoir un retentissement significatif, tant sur le plan fonctionnel que sur la qualité de vie des patients (20).
- D'une augmentation du risque de survenue d'**hémopathies** principalement lymphoïdes: gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)/myélomes et lymphomes et de **cancers** notamment de carcinomes hépatocellulaires et rénaux (21-26).
- D'une augmentation du risque de **syndrome parkinsonien** (27, 28).
- D'une augmentation de risque de **neuropathie périphérique** en cas de MG1 (29).

Les patients splénectomisés sont exposés à une aggravation de leur maladie (30) par augmentation du risque de survenue d'événements osseux (31), de fibrose hépatique voire de cirrhose (32, 33) et d'HTAP (34).

4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase*. En cas de déficit, l'analyse moléculaire du gène *GBA* sera réalisée pour confirmer le diagnostic et déterminer le génotype. L'arbre diagnostique biologique figure en annexe 3.

** En cas de suspicion de MG avec activité normale de la glucocérébrosidase et élévation des biomarqueurs plasmatiques, il conviendra d'évoquer un exceptionnel déficit de l'activateur de la glucocérébrosidase (saposine C) (35).*

La mesure de l'activité enzymatique doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR, voir annexe 10). Elle est traditionnellement réalisée dans les leucocytes mais est de plus en plus fréquemment réalisée dans les taches de sang sur papier buvard en multiplex (36). Il est possible de diagnostiquer, entre autres, sur le même échantillon, la maladie de Niemann-Pick A/B (déficit en sphingomyélinase acide) dont la présentation clinique peut être très proche de la MG.

L'expertise biologique est importante pour l'interprétation des résultats, tout particulièrement sur taches de sang, et tout résultat anormal ou douteux doit être confirmé par des analyses complémentaires dans un LBMR avant d'affirmer le diagnostic de MG.

Le myélogramme n'est pas recommandé pour réaliser le diagnostic de la MG. S'il est réalisé (exploration d'une thrombopénie et/ou splénomégalie, pic monoclonal...), il peut montrer des macrophages d'aspect caractéristique (cellules de Gaucher) mais ces cellules sont parfois difficiles à détecter ou identifier.

5 EVALUATION INITIALE

(voir annexe 4 - tableau 1)

L'évaluation initiale repose sur un examen clinique complet (y compris dentaire et ophtalmologique), des examens biologiques et d'imagerie.

Selon la présentation clinique, d'autres investigations doivent être envisagées.

5.1 Examens biologiques

- **Numération Formule Sanguine (NFS)**

Elle évalue la sévérité des cytopénies. En cas de splénectomie, l'hémogramme peut être normal.

- **Ferritine**

Elle est fréquemment augmentée. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est quant à lui normal.

- **Electrophorèse des protéines sériques + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques (37).**

- **Taux de prothrombine (TP, ou temps de Quick, TQ) et temps de céphaline activée (TCA)**

En cas d'anomalie, rechercher un déficit en facteur de coagulation parfois rencontré dans la MG (38, 39).

- **Bilan hépatique** : transaminases, gammaglutamyl transférase (Gamma GT), phosphatases alcalines (PAL) et bilirubine totale

- **Créatinine** et évaluation du **débit de filtration glomérulaire**

- **Ionogramme sanguin, glycémie** et **albuminémie**

- **Calcium, phosphore, 25(OH) vitamine D**

La carence en vitamine D est plus fréquente que dans la population générale (40).

- **Acide folique** et **vitamine B12**

- **Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)**

Une diminution du cholestérol HDL est fréquente (41).

5.2 Biomarqueurs

Le dosage plasmatique de trois biomarqueurs sanguins est recommandé : le LysoGL1 qui reflète l'accumulation du sphingolipide (glucosylcéramide), la chitotriosidase et le CCL18 qui reflètent l'activation macrophagique.

5.2.1 La glucosylsphingosine ou LysoGL1

Ce biomarqueur est toujours élevé chez les patients atteints de MG par déficit enzymatique ou déficit en saposine C (35). Il est plus sensible et plus spécifique que les autres biomarqueurs (42). Même s'il existe une grande variabilité des taux plasmatiques entre les patients au moment du diagnostic (43), son élévation est corrélée à la sévérité hématologique (hépato-splénomégalie, cytopénie) mais pas à l'atteinte osseuse (35, 44, 45). Le LysoGL1 plasmatique peut être dosé en multiplex avec d'autres lysosphingolipides, permettant le diagnostic différentiel des maladies de Niemann-Pick de type A/B et C (46). Le dosage du LysoGL1 sur tache de sang sur papier buvard n'est pas réalisé en France en 2022.

5.2.2 La chitotriosidase

La chitotriosidase est classiquement très augmentée dans la MG et plus modérément dans d'autres pathologies (lysosomales ou non) (47). L'activité est effondrée chez 6% de la population générale du fait de la présence d'un variant sur le gène de la chitotriosidase *CHIT1* (48). Ce variant n'a pas d'impact clinique mais empêche l'utilisation de la chitotriosidase comme biomarqueur chez les patients homozygotes pour ce variant.

5.2.3 Le chemokine ligand 18 ou CCL18

Le CCL18 est augmenté dans la MG. Il a une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la chitotriosidase dont il constitue une alternative en cas de déficit en chitotriosidase (49).

5.3 Séquençage du gène *GBA*

L'analyse du gène *GBA* doit être réalisée chez tous les patients et permet de confirmer le diagnostic biochimique. En cas de suspicion de déficit en saposine C (exceptionnel), un séquençage du gène prosaposine *PSAP* devra être réalisé. Plus de 500 variants (mutations) ont été décrits sur le gène *GBA*. Les principales corrélations génotype/phénotype sont :

- c.1226A>G (ou N370S aujourd'hui renommé p.N409S) : la présence de ce variant à l'état homo ou hétérozygote exclut le risque de MG de type 2 ou 3.
- c.1448T>C (ou L444P aujourd'hui renommé p.L483P) : présent à l'état homozygote, ce variant est généralement associé à une MG de type 2 ou 3.
- c.1342G>C (ou D409H aujourd'hui renommé p.D448H) : présent à l'état homozygote, ce variant est associé aux calcifications valvulaires de la MG3.

Les patients porteurs de deux variants « nuls » générant une absence totale d'activité enzymatique (RecNcil, c.84dup...) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (forme fœtale, MG2). Les variations phénotypiques intra-familiales sont fréquentes et encore mal expliquées (gènes modificateurs).

5.4 Examens d'imagerie

- **IRM ou échographie abdominale**

- **IRM osseuse**

Elle permet de :

- quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher altérant le signal médullaire normal (hyposignal en T1 et T2).
- apprécier l'extension des lésions, leur caractère récent (œdème magnétique d'une ostéonécrose aseptique ou d'un infarctus récent) ou ancien.
- suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie et sous traitement.
- objectiver des lésions d'ostéocondensation ou d'ostéosclérose des os plats (en faveur d'un infarctus osseux antérieur) ou des os longs, un amincissement de la corticale, des lésions lytiques, une déformation fémorale en flacon d'Erlenmeyer.

Plusieurs scores, non réalisés en routine, sont utilisés en recherche clinique dans les centres de référence (50). Disponible dans certains centres, l'**IRM corps entier** permet de réaliser en un seul temps une IRM abdominale et une IRM osseuse. Quelle que soit la méthode utilisée, le radiologue doit pouvoir quantifier le degré d'infiltration osseuse ([Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)). En cas d'indisponibilité ou de contre-indication à la réalisation d'une IRM osseuse, une scintigraphie osseuse au Technétium 99m peut être réalisée.

- **Radiographies du squelette entier**

- **Radiographie thoracique**

- **Ostéodensitométrie** (rachis lombaire et col fémoral)

La diminution de la minéralisation osseuse est définie de la façon suivante :

- ostéopénie : Z-score < -2 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T-score entre -1 et -2,5 après l'âge de 50 ans ou après la ménopause.
- ostéoporose : Z-score ≤ -3 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T-score ≤ -2,5 après l'âge de 50 ans ou après la ménopause.

En cas de MG2 et de MG3, d'autres examens sont à réaliser en fonction de la situation clinique : voir annexe 4 (tableau 4)

- **Examen des mouvements oculaires**, si possible par électro-oculographie, afin de rechercher une anomalie des saccades, non visible par le seul examen clinique.
- **Examen ophtalmologique** (ophtalmoscopie).
- **Potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral**.
- **IRM cérébrale** destinée à mettre en évidence des anomalies des noyaux gris centraux ou de la substance blanche ou une hydrocéphalie.
- **Electroencéphalogramme (EEG)**.
- **Tests neuropsychologiques**.
- **Échographie cardiaque** pour rechercher des calcifications valvulaires, une HTAP ou une cardiomyopathie.
- **Radiographie** ou **scanner thoracique** à la recherche d'un syndrome interstitiel.

5.5 Annonce du diagnostic et information du patient

Au cours de la consultation d'annonce au patient ou à ses représentants, une information sur la MG et son type sera délivrée ainsi que sur son suivi et les différentes possibilités thérapeutiques. On proposera une consultation de génétique et une prise en charge psychologique et sociale. La demande de consentement pour le génotypage aura lieu lors de cette consultation. Le patient ou son représentant sera informé de l'existence d'associations de patients, nationales et internationales, et de la possibilité d'être inclus dans le RFMG, dans la BANque nationale de données MALadies RAres (BAMARA) et dans la Collection biologique ELODIE-MG (consentements et détails en annexe 8). La carte d'urgence élaborée par le ministère de la Santé, sera remise et expliquée au malade et/ou à sa famille (voir annexe 9). Le médecin traitant sera informé du diagnostic : il est un partenaire clé dans la prise en charge du patient.

5.6 Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire

Une fois le diagnostic de MG établi, il est recommandé d'adresser le patient à un généticien qui pourra assurer au mieux le **conseil génétique intra-familial**.

Dans la famille d'un patient atteint de MG, le conseil génétique visera :

- à diagnostiquer une éventuelle MG chez les frères et soeurs du patient afin de leur permettre l'accès aux thérapies actuellement disponibles, le cas échéant.

- à discuter de l'intérêt de rechercher chez un individu majeur un éventuel statut hétérozygote (porteur) pour la maladie chez les ascendants, collatéraux, et descendants du patient. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie pour la maladie chez les conjoints est surtout utile en cas de consanguinité ou si le conjoint est d'origine ashkénaze.

Un **diagnostic prénatal** (ou préimplantatoire) peut être proposé aux couples ayant un risque d'avoir un enfant atteint de forme grave de MG (forme fœtale, type 2 ou type 3).

6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

6.1 Critères d'indication du traitement spécifique

La mise en route d'un traitement spécifique de la MG n'est pas systématique. En 2022, en France, deux tiers des patients suivis reçoivent un traitement spécifique. Idéalement, l'indication thérapeutique est validée par les experts d'un centre de référence labellisé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du CETG. La décision est partagée avec le patient.

Le traitement spécifique de la MG est formellement indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- **Thrombopénie symptomatique et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$**

Les recommandations du CETG sont de traiter une thrombopénie symptomatique ou inférieure à $50 \times 10^9/L$ et de ne pas traiter au-dessus de $100 \times 10^9/L$ en l'absence de signe hémorragique. Entre 50 et $100 \times 10^9/L$, l'indication est définie au cas par cas au cours d'une RCP.

- **Anémie symptomatique et/ou taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL**

- **Splénomégalie volumineuse et/ou douloureuse**

- **Atteinte osseuse passée ou présente**, en rapport avec :

- Crises douloureuses osseuses, ostéonécroses aseptiques, infarctus osseux, fractures pathologiques ou par fragilisation osseuse.
- Lésions lytiques, amincissement de la corticale.

- **Ostéoporose** (T-score $\leq -2,5$ après 50 ans ou Z-score ≤ -3 avant 50 ans).

- **Autre(s) atteinte(s) viscérale(s) liées à la MG** : pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique, atteinte cardiaque...

- **Maladie de Gaucher de type 3**

Il n'existe pas de traitement spécifique de la MG2.

S'il n'y a aucun critère formel, l'indication thérapeutique se discute en RCP, au cas par cas, notamment en cas d'altération de la qualité de vie en rapport avec la MG et chez tout enfant symptomatique.

6.2 Traitements médicamenteux spécifiques

(voir annexe 5)

Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement poursuivi à vie. Une interruption du traitement se traduit en général par une recrudescence des signes cliniques, précédée d'une réascension des biomarqueurs (51). Il existe actuellement deux types de traitements spécifiques de la MG : le traitement par enzymothérapie substitutive et le traitement par réduction de substrat.

Traitement par enzymothérapie substitutive (TES)

La substitution enzymatique vise à compenser la diminution de l'activité de la glucocérébrosidase. Deux TES sont commercialisés en France :

- **Imiglucérase** (CEREZYME[®], AMM en novembre 1997) : [RCP imiglucérase](#)
- **Vélaglucérase alpha** (VPRIV[®], AMM en août 2010) : [RCP vélaglucérase alpha](#)

Traitement par réduction de substrat (TRS)

Le principe du TRS est d'inhiber l'activité de la glucosylcéramide synthase qui permet la synthèse de glucosylcéramide à partir de glucose et de céramide. Deux TRS sont commercialisés en France :

- **Miglustat** (ZAVESCA[®], AMM en novembre 2002, ou génériques) : [RCP miglustat](#)
- **Éliglustat** (CERDELGA[®], AMM en janvier 2015) : [RCP éliglustat](#)

Le miglustat (imino-sucre) agit par analogie de structure avec le glucose.

L'éliglustat est un analogue du céramide qui inhibe de façon plus spécifique et plus puissante la glucosylcéramide synthase. L'éliglustat est métabolisé par le cytochrome CYP2D6. Sa prescription dépend du statut métaboliseur du patient, établi par un test salivaire ou sanguin (voir annexe 5).

6.3 Critères de choix du traitement spécifique

Le TES et l'éliglustat (qui est indiqué uniquement chez les adultes), sont des traitements de première intention (52-60). En cas de manifestations sévères, le CETG recommande de recourir préférentiellement au TES.

Le miglustat est réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat.

Chez des patients adultes MG1 traités et mal contrôlés, ou en cas d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses difficiles à gérer, de comorbidités, ou de souhait du patient, un changement de classe thérapeutique peut être envisagé (61-66).

6.4 Effets thérapeutiques attendus

En cas de MG1 sous TES ou éliglustat, l'amélioration clinique et biologique est rapide la 1^{ère} année, en particulier durant les 6 premiers mois, puis plus progressive les années suivantes. Les objectifs thérapeutiques attendus sont les suivants :

- correction de l'**anémie** habituellement obtenue après 12 à 24 mois de traitement.
- correction de la **thrombopénie** (plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, seuil de risque hémorragique). Certains patients conservent une thrombopénie modérée malgré le traitement (67-73).
- réduction puis stabilisation des **volumes hépatique et splénique** (le retour à un volume normal n'est pas toujours possible).
- diminution des **douleurs osseuses** et prévention des **événements osseux** qu'ils soient cliniques ou radiologiques. L'amélioration de l'infiltration osseuse, objectivée par IRM, est possible, le plus souvent dès les 24 premiers mois de traitement (74).
- stabilisation ou augmentation de la **densité minérale osseuse**. La densité minérale osseuse s'améliore après 24 mois de traitement et peut se normaliser après 8 ans de traitement (68-73).
- prévention ou diminution de l'**atteinte pulmonaire** interstitielle et de l'HTAP bien qu'elles soient en général peu sensibles au traitement spécifique.
- disparition de l'asthénie, normalisation de la vie scolaire et socio-professionnelle. Une amélioration voire une normalisation de la **qualité de vie** est observée le plus souvent.
- prévention et correction du **retard de croissance et/ou pubertaire**.

En cas de MG2, le TES n'est pas efficace (11, 12). Dans cette forme, la prise en charge est symptomatique et palliative (13).

En cas de MG3, l'efficacité du TES sur les cytopénies, les organomégalies et l'atteinte osseuse est comparable à la MG1 (75-77). En revanche, le TES n'a pas d'efficacité concernant l'évolution de la cyphose thoracique, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte neurologique, hormis, au mieux, une stabilisation de l'ophtalmoplégie (75, 78, 79).

Concernant les biomarqueurs, la diminution est importante durant la première année (environ 50%) et se poursuit plus lentement ensuite (35, 80, 81). La diminution semble comparable entre les TES et l'éliglustat (82). L'absence de diminution ou la ré-augmentation de ces paramètres biologiques doivent être considérées comme un signe d'appel d'une possible insuffisance ou d'une baisse d'efficacité du traitement.

6.5 Traitements non spécifiques

6.5.1 Splénectomie

En théorie, il n'y a plus d'indication de la splénectomie dans la MG à l'ère du traitement spécifique sauf en cas de rupture splénique ou de non-réponse au traitement spécifique avec thrombopénie profonde persistante. Il s'agit d'une situation exceptionnelle généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse (83). En cas de décision de splénectomie, les vaccinations recommandées par le haut conseil de la santé publique ([Recommandations HCSP](#)) doivent être réalisées deux semaines au minimum avant le geste chirurgical. Les patients splénectomisés doivent être informés du risque infectieux (bactéries encapsulées). Ils doivent être munis d'une carte de patient splénectomisé.

6.5.2 Grefe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse n'est pas proposée en France dans la MG1 en raison de la supériorité du rapport bénéfice/risque du traitement spécifique. Elle peut être proposée, au cas par cas, au cours de la MG3.

6.5.3 Traitements médicamenteux non spécifiques

- **Antalgiques**

Le traitement des douleurs osseuses chroniques et des crises douloureuses osseuses peut nécessiter des antalgiques de palier III (opioïdes forts).

- **Vitamine D**

L'objectif est de maintenir un taux de calcidiol (ou 25 (OH) D = forme mono-hydroxylée de la vitamine D3) normal (≥ 75 nmol/L ou 30 ng/mL). La substitution vitaminique est réalisée par apport de cholécalférol (vitamine D₃, humaine) ou d'ergocalciférol (vitamine D₂, végétale) (40). Pour les enfants, il convient de suivre les recommandations habituelles de substitution (84).

- **Calcium**

Il faut assurer un apport suffisant entre 1 g et 1,5 g/j.

- **Bisphosphonates per os**

Ces traitements sont uniquement indiqués chez les adultes en cas de tassement vertébral en rapport avec une ostéoporose. Aucune donnée n'est disponible quant à la diminution du risque fracturaire. Ils ne sont pas indiqués chez les femmes en âge de procréer.

- **Anti épileptiques** : en cas d'épilepsie.

- **Vaccinations**

En dehors du cas particulier des patients splénectomisés (voir ci-dessus), il n'y a pas de spécificité concernant les recommandations vaccinales au cours de la MG : se référer au [calendrier vaccinal](#) du ministère des solidarités et de la santé, mis à jour chaque année. Concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2, elle suit les [recommandations du ministère des solidarités et de la santé](#).

- **Antibiothérapie**

- antibioprofylaxie avant l'implantation d'une prothèse articulaire, conformément aux [recommandations de la société française d'anesthésie-réanimation \(SFAR\)](#)
- antibiothérapie préventive en cas de splénectomie (voir ci-dessus).
- antibiothérapie curative en cas d'ostéomyélite (exceptionnel) pouvant survenir notamment après la biopsie d'un infarctus osseux (geste contre-indiqué).
- antibiothérapie curative, ciblant les bactéries encapsulées en cas d'infection intercurrente chez un patient splénectomisé.

6.5.4 Autres traitements non spécifiques

- **Traitement orthopédique**

- mise en décharge avec cannes anglaises en cas d'ostéonécrose aseptique des membres inférieurs.
- corset en cas de tassements vertébraux...
- ostéosynthèses des fractures, prothèses articulaires, arthrodèses sur avis chirurgical orthopédique.

- **Médecine physique et de réadaptation, kinésithérapie**

La prise en charge doit être adaptée aux handicaps fonctionnels persistants après traitement orthopédique.

- **Corrections auditive, oculaire et orthoptique** (rééducation des troubles de l'oculomotricité)

La correction des handicaps sensoriels concerne principalement les MG3.

- **Soins dentaires et stomatologiques**

Il convient d'assurer une hygiène dentaire rigoureuse en raison de la fréquence des caries et de la fragilité dentaire (85). La prise en charge spécialisée est indispensable en cas d'atteinte osseuse mandibulaire.

- **Gestion du polyhandicap**

En cas d'évolution vers un polyhandicap essentiellement dans les formes neurologiques, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule) et de prescrire des dispositifs médicaux : cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarres, lit médicalisé, oxygène à domicile, matériel d'aspiration, trachéotomie, chambre à cathéter implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse

périphérique ou centrale, sonde nasogastrique ou de gastrostomie, en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

- **Education thérapeutique, droits, associations de patients** : voir annexe 6

6.6 Perspectives thérapeutiques

- L'éliglustat est en cours d'évaluation clinique chez l'enfant.
- Le traitement par molécule chaperonne pharmacologique (ambroxol, arimoclomol), dont l'objectif est de restaurer partiellement l'activité enzymatique résiduelle, est en cours d'évaluation clinique (86).
- L'enjeu thérapeutique est d'identifier des traitements spécifiques visant une diffusion tissulaire large, notamment dans des « zones sanctuaires » non atteintes par les thérapeutiques actuelles telles que le système nerveux central pour les MG3. Ainsi, le venglustat, inhibiteur de la glucosylcéramide synthase avec passage de la barrière hémato-encéphalique, est en cours d'évaluation clinique chez des patients MG3 (87, 88).
- La thérapie génique est une stratégie destinée à remplacer le gène déficitaire (transduction) au moyen d'un vecteur (modification génique *in vivo*) ou par la réinjection de cellules souches génétiquement modifiées *ex vivo*. L'évaluation clinique est en cours (89-92).

7 SITUATIONS PARTICULIERES

7.1 Grossesse

La grossesse et l'accouchement justifient une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir le rhumatologue, le pédiatre, l'interniste, l'hématologue, l'obstétricien, l'anesthésiste et le spécialiste de l'hémostase. En effet chez les patientes ayant une maladie sévère ou non traitée, la grossesse peut aggraver les signes de la MG, et la MG peut retentir sur la grossesse et l'accouchement :

- aggravation de la thrombopénie et des troubles de l'hémostase pouvant contre-indiquer l'anesthésie péridurale et provoquer une hémorragie du post-partum. Un contrôle du bilan hématologique et notamment du bilan de coagulation avant l'accouchement est impératif.

- apparition de crises douloureuses osseuses (infarctus osseux, ostéonécrose aseptique), d'ostéopénie, de fracture pathologique.

Le rapport bénéfice/risque du TES au cours de la grossesse est très favorable. La poursuite du TES pendant la grossesse est conseillée et son instauration doit être évoquée chez toute femme enceinte ayant une MG. De plus, le TES limite les risques d'hémorragie du post partum (93).

Les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet délétère direct ou indirect du TES sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (93-96).

Faute de données suffisantes, l'éliglustat et le miglustat sont contre-indiqués au cours de la grossesse (97). Ces deux traitements nécessitent une contraception chez les femmes en âge de procréer. En cas de désir de grossesse, il convient de privilégier un TES plutôt qu'un TRS. Si la patiente est déjà sous TRS, il faut le remplacer par un TES.

La prescription de miglustat chez un homme impose une contraception masculine car cette molécule altère la spermatogénèse. La contraception doit être poursuivie jusqu'à trois mois après l'arrêt du miglustat.

7.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. Toutefois, il est probable que l'enzyme thérapeutique soit détruite par le tractus gastro-intestinal de l'enfant. Le TES peut être poursuivi en cas d'allaitement. L'éliglustat et le miglustat sont contre-indiqués.

7.3 Cancers et hémopathies

La prise en charge d'un cancer ou d'une hémopathie suit les recommandations habituelles. Aucune donnée publiée ne justifie de recommander une modification de traitement. Si le patient n'est pas traité pour sa MG, le TES peut être discuté afin de limiter au maximum l'impact cumulé de la chimiothérapie et celui de la MG sur les cytopénies, l'organomégalie ou l'ostéopénie, mais le délai d'efficacité peut en limiter le bénéfice thérapeutique attendu. La prescription d'éliglustat impose une vigilance compte tenu du risque d'interactions médicamenteuses (21, 98).

7.4 Syndromes parkinsoniens

Il existe un risque plus important de survenue de maladie de Parkinson (MP) chez les patients MG par rapport à la population générale. Certains patients ont été diagnostiqués de leur MG à l'occasion de la prise en charge d'une MP. Le traitement spécifique de la MG n'a pas d'impact sur l'évolution d'une MP installée (99-101).

8 SUIVI DE LA MALADIE DE GAUCHER

(voir annexe 4)

8.1 Objectifs du suivi

Le suivi de la MG est primordial pour :

- évaluer la sévérité de la maladie, détecter d'éventuelles complications et rechercher une comorbidité.
- évaluer la réponse de la maladie aux traitements : réévaluer le traitement en termes de tolérance, d'observance, de posologie et de modalités d'administration (traitement à domicile, séjour à l'étranger, désir de grossesse...).
- réévaluer l'abstention thérapeutique des patients non traités, par exemple en cas de désir de grossesse, d'intervention chirurgicale...
- évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie.

Il comprend un examen clinique, des examens biologiques et des explorations d'imagerie à réaliser régulièrement et systématiquement (68, 102-105).

8.2 Rythme et contenu du suivi

L'examen clinique et les examens biologiques et radiologiques sont détaillés dans les tableaux 2 à 4 de l'annexe 4.

9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18:221-5.
2. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Lugowska A, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538-42.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).
4. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
5. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996-1013.
6. Zion YC, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):53.
7. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(6):389-97.
8. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(2):158-63.
9. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):75-84.
10. Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, Poffenberger CN, Ryan E, Tayebi N, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology.* 2020;95(15):e2119-e30.
11. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):447-58.
12. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA. Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet.* 1997;71(1):16-21.
13. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
14. Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24(4-5):205-22.
15. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A.* 2003;120A(3):338-44.
16. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB, French Type 2 Gaucher Disease Study G. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;28(1):39-48.
17. Steward AM, Wiggs E, Lindstrom T, Ukwuani S, Ryan E, Tayebi N, et al. Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3. *Neurology.* 2019;93(24):e2272-e83.

18. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):49-58.
19. Altunbas G, Ercan S, Inanc IH, Ozer O, Kervancioglu S, Davutoglu V. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(4):446-8.
20. Masi L, Brandi ML. Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):165-9.
21. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013;161(6):832-42.
22. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(1):53-8.
23. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Critical reviews in oncogenesis.* 2013;18(3):235-46.
24. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, Cador B, Bengherbia M, Yousfi K, et al. Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
25. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105(12):4569-72.
26. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84(4):208-14.
27. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1353-7.
28. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2009;361(17):1651-61.
29. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133(10):2909-19.
30. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):319-36.
31. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):52-60.
32. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Qjm.* 2000;93(4):237-44.
33. Regenboog M, van Dussen L, Verheij J, Weinreb NJ, Santosa D, Vom Dahl S, et al. Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):819-27.
34. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002;77(1-2):91-8.

35. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011;118(16):e118-27.
36. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):304-9.
37. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-24.
38. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol*. 1997;96(3):470-6.
39. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol*. 1999;61(2):103-6.
40. Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA. Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):113-20.
41. de Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JE, de Groot E, et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):267-72.
42. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
43. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79732.
44. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1082-9.
45. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
46. Pettazzoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181700.
47. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288-92.
48. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Bliëk J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25680-5.
49. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33-9.
50. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2003;229(2):554-61.

51. Cozma C, Cullufi P, Kramp G, Hovakimyan M, Velmishi V, Gjipopulli A, et al. Treatment Efficiency in Gaucher Patients Can Reliably Be Monitored by Quantification of Lyso-Gb1 Concentrations in Dried Blood Spots. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13).
52. Weinreb NJ, Camelo JS, Jr., Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):100-11.
53. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris Feldman H, Ghosn M, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol.* 2021;96(9):1156-65.
54. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD010324.
55. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(7):695-706.
56. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):253-60.
57. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88(3):166-71.
58. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013;88(3):179-84.
59. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.
60. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007;110(7):2296-301.
61. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A. Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:218-25.
62. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):347-56.
63. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol.* 2015;90(7):584-91.
64. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017;129(17):2375-83.
65. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2355-62.

66. Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51(2):116-24.
67. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology.* 2005;10(2):151-6.
68. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
69. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
70. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet.* 2008;73(5):430-40.
71. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119-26.
72. Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):723-32.
73. Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzchaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(6):597-601.
74. Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D. Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2969-75.
75. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011;33(2):131-9.
76. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):935-42.
77. El-Beshlawy A, Tytki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):47-56.
78. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr.* 2001;138(4):539-47.
79. Aoki M, Takahashi Y, Miwa Y, Iida S, Sukegawa K, Horai T, et al. Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):63-4.
80. Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2018;93(6):E140-E2.
81. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):259-67.
82. Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, Mirzaian M, Wisse P, Overkleeft HS, et al. Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:28.

83. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years. *Br J Haematol.* 2012;158(4):528-38.
84. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012;19(3):316-28.
85. Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, Elstein D. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral Dis.* 2012;18(5):421-9.
86. Ciana G, Dardis A, Pavan E, Da Rioli RM, Biasizzo J, Ferino D, et al. In vitro and in vivo effects of Ambroxol chaperone therapy in two Italian patients affected by neuronopathic Gaucher disease and epilepsy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100678.
87. Peterschmitt MJ, Saiki H, Hatano T, Gasser T, Isaacson SH, Gaemers SJM, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Venglustat in Patients with Parkinson's Disease and a GBA Mutation: Results from Part 1 of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled MOVES-PD Trial. *Journal of Parkinson's disease.* 2021.
88. Marshall J, Sun Y, Bangari DS, Budman E, Park H, Nietupski JB, et al. CNS-accessible Inhibitor of Glucosylceramide Synthase for Substrate Reduction Therapy of Neuronopathic Gaucher Disease. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2016;24(6):1019-29.
89. Sun Y, Liou B, Chu Z, Fannin V, Blackwood R, Peng Y, et al. Systemic enzyme delivery by blood-brain barrier-penetrating SapC-DOPS nanovesicles for treatment of neuronopathic Gaucher disease. *EBioMedicine.* 2020;55:102735.
90. Zheng J, Jeon S, Jiang W, Burbulla LF, Ysselstein D, Oevel K, et al. Conversion of Quinazoline Modulators from Inhibitors to Activators of beta-Glucocerebrosidase. *Journal of medicinal chemistry.* 2019;62(3):1218-30.
91. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolta JA, Esplin JA, et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Human gene therapy.* 1998;9(17):2629-40.
92. Dahl M, Doyle A, Olsson K, Mansson JE, Marques ARA, Mirzaian M, et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2015;23(5):835-44.
93. Cohen Y, Frydman D, Rotem R, Kofman R, Zimran A, Revel-Vilk S, et al. Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(5):1165-73.
94. Komninaka V, Flevari P, Marinakis T, Karkaletsis G, Malakou L, Repa K. Outcomes of pregnancies in patients with Gaucher Disease: The experience of a center of excellence on rare metabolic Disease-Gaucher Disease, in Greece. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:181-7.
95. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):968-75.
96. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3-8.
97. Lukina E, Balwani M, Belmatoug N, Watman N, Hughes D, Gaemers SJM, et al. Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials. *JIMD Rep.* 2021;57(1):76-84.

98. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol.* 2014;165(4):427-40.
99. Elstein D, Alcalay R, Zimran A. The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):249-59.
100. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):752-7.
101. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):167-73.
102. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045-64.
103. Charrow J, Scott CR. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90 Suppl 1:S19-24.
104. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
105. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(1):77-82.
106. Deriaz S, Serratrice C, Lidove O, Noel E, Masseau A, Lorcerie B, et al. [Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists]. *Rev Med Interne.* 2019;40(12):778-84.
107. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697-701.
108. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5.
109. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Goker-Alpan O, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):122-9.
110. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2021;11(1):2594.
111. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 33(3):291-300.
112. Roghi A, Poggiali E, Cassinerio E, Pedrotti P, Giuditta M, Milazzo A, et al. The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: morphological and functional evaluations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(4):244-8.
113. Goldblatt J, Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *The British journal of dermatology.* 1984;111(3):331-4.
114. Kocic M, Djuricic SM, Djordjevic M, Savic D, Kecman B, Sarajlija A. Appendiceal involvement in a patient with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:109-11.
115. Ito J, Saito T, Numakura C, Iwaba A, Sugahara S, Ishii R, et al. A case of adult type 1 Gaucher disease complicated by temporal intestinal hemorrhage. *Case reports in gastroenterology.* 2013;7(2):340-6.

116. Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M. Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgraduate medical journal*. 1991;67(787):479-81.
117. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *The American journal of gastroenterology*. 1991;86(3):346-8.
118. Starosta RT, Vairo FPE, Dornelles AD, Basgalupp SP, Siebert M, Pedroso MLA, et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;22:100564.
119. Kaluzna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchala M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):275.
120. Eghbali A, Hassan S, Seehra G, FitzGibbon E, Sidransky E. Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):23-7.
121. Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, Algur N, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):837-44.
122. Dayan B, Elstein D, Zimran A, Neshet G. Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM*. 2003;96(1):53-6.
123. Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015;90(7):577-83.
124. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(3):543-53.
125. Berger J, Vigan M, Pereira B, Nguyen TT, Froissart R, Belmatoug N, et al. Intra-monocyte Pharmacokinetics of Imiglucerase Supports a Possible Personalized Management of Gaucher Disease Type 1. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(4):469-82.
126. Serratrice C, Swiader L, Serratrice J, Weiller PJ, Verrot D. Initiation treatment with imiglucerase every 3 weeks in type 1 Gaucher disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):e71-2.
127. de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*. 2007;92(2):215-21.
128. Hollak CE, de Fost M, Aerts JM, vom Dahl S. Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood*. 2007;109(1):387; author reply -8.
129. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):164-70.
130. Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantawy AA, Qin Y, et al. Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:37-43.
131. Sellos-Moura M, Barzegar S, Pan L, Shi P, Oommen S, Durant J, et al. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *J Immunol Methods*. 2011;373(1-2):45-53.
132. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(1):90-6.
133. Genevaz D, Arnoux A, Marcel C, Brassier A, Pichard S, Feillet F, et al. Transition from child to adult health care for patients with lysosomal storage diseases in France:

current status and priorities-the TENALYS study, a patient perspective survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):68.

134. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentre F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R156.

135. Stirnemann J, Rose C, Serratrice C, Dalbies F, Lidove O, Masseau A, et al. Impact of imiglucerase supply constraint on the therapeutic management and course of disease in French patients with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:62.

ANNEXE 1. SITUATIONS DEVANT FAIRE EVOQUER UNE MG

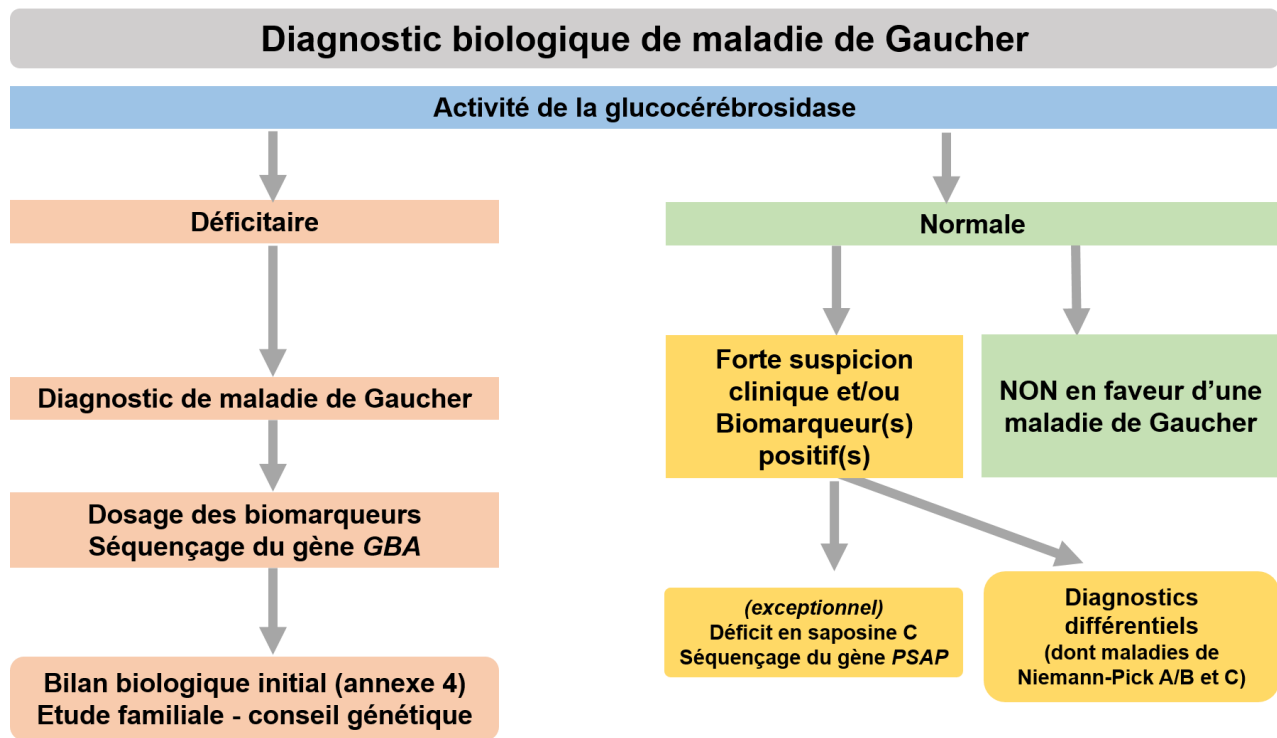
Le retard diagnostique de la MG est fréquent et expose à l'apparition de complications (106-109). En l'absence d'étiologie, après un examen clinique complet, le diagnostic de MG doit être systématiquement évoqué et conduire à réaliser une mesure de l'activité de la glucocérébrosidase dans les situations suivantes :

- Avant toute splénectomie (ou biopsie splénique) diagnostique.
- Splénomégalie inexpliquée. L'association d'une splénomégalie et d'une thrombopénie est un symptôme cardinal mais non spécifique de la MG (110).
- Anémie et thrombopénie inexpliquées, notamment au cours de la grossesse.
- Thrombopénie « immunologique » résistante au traitement ou associée à une splénomégalie.
- Hyperferritinémie associée à une thrombopénie et/ou à une splénomégalie inexpliquée(s).
- Hypergammaglobulinémie associée à une thrombopénie.
- Pic monoclonal associé à une splénomégalie et/ou à une thrombopénie inexpliquées.
- Ostéonécrose aseptique ou infarctus osseux ou crise douloureuse osseuse inexpliqués.
- Paralysie oculo-motrice supra nucléaire.
- Syndrome parkinsonien associé avec une thrombopénie et/ou à une splénomégalie, notamment chez un sujet jeune.

ANNEXE 2. MANIFESTATIONS CLINIQUES RARES DE LA MG

- Biliaires : incidence des lithiases biliaires élevée au cours de la MG (111).
- Cardiaques : souffle cardiaque en lien avec une valvulopathie et beaucoup plus rarement douleurs thoraciques en lien avec une péricardite, parfois hémorragique, voire constrictive (112).
- Cutanées : pigmentation brun-jaune prédominant sur le visage et les tibias (113).
- Dentaires liées à l'infiltration mandibulaire : pseudo-kystes, parodontopathies : ref (85)
- Gastro-intestinales (très rares) : diarrhée et douleurs abdominales devant faire rechercher une entéropathie exsudative, adénopathies mésentériques, hyperplasie lymphoïde iléale, hémorragie digestive, infiltration colique (114-117).
- Hépatiques : cytolyse hépatique, stéatose, cirrhose (118).
- Métaboliques : développement d'une insulino-résistance (119).
- Ophtalmologiques : opacités cornéennes, amincissement de la rétine (120).
- Pulmonaires : toux et dyspnée liées à une pneumopathie interstitielle, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire notamment chez les splénectomisés (34).
- Rénales : insuffisance rénale ou syndrome néphrotique exceptionnellement rapportés, d'imputabilité à la MG incertaine (121).
- Salivaires (très rares) : diminution de sécrétion salivaire (122).

ANNEXE 3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MG



ANNEXE 4. EXAMENS A REALISER AU COURS DE LA MG (DIAGNOSTIC ET SUIVI)

Tableau 1. Diagnostic et bilan initial de la maladie de Gaucher (enfants et adultes)

Examen Clinique
Activité de la glucocérébrosidase : permet d'établir le diagnostic ¹
Génotypage du gene <i>GBA</i>
Génotypage de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (préalable à la prescription d'éliglustat) : inutile chez l'enfant et en cas de MG2 et MG3 (absence d'AMM)
Hémogramme
Bilan d'hémostase ²
Bilan biochimique ³
Electrophorèse des protides + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques ⁴ : non systématique chez l'enfant
Dosage des biomarqueurs ⁵
IRM ⁶ ou échographie abdominale
IRM ⁶ osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)
Radiographies osseuses (squelette entier)
Radiographie thoracique
Ostéodensitométrie
Electrocardiogramme (ECG)
Echographie cardiaque
Scanner thoracique + exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) : systématique chez l'enfant ou en cas de signes cliniques d'appel chez l'adulte
Evaluation neuropsychologique et de la qualité de vie : systématique chez l'enfant

¹Dans de très rares cas, en cas de forte suspicion de MG avec une activité de la glucocérébrosidase normale, rechercher un déficit en saposine C.

²Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).

³Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

⁴Complétés d'un myélogramme en cas de pic monoclonal.

⁵Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.

⁶[Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)

Tableau 2. Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes)

Examens	1 ^{ère} Année			2 ^{ème} Année ⁶	3 ^{ème} Année ⁶	Années suivantes ⁸
	M3 ⁶	M6 ⁶	M12			
Examen clinique	X	X	X	Semestriel	X	X
Hémogramme	X ⁷	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase ¹			X	X	X	X
Bilan biochimique ²	X	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Electrophorèse des protides ³			X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs ⁴	X	X	X	Semestriel	Semestriel	X
IRM ⁵ ou échographie abdominale		X	X	Semestriel	X	Tri annuel
IRM ⁵ osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)			X		X	Tri ou quadri annuel
Ostéodensitométrie				X		Tri ou quadri annuel
Echocardiographie, Scanner thoracique, EFR	en cas de signes cliniques d'appel					
Recherche d'anticorps anti-TES	en cas de réaction allergique, ou de diminution d'efficacité sous TES					

¹Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).

²Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

³Complétée d'une immunofixation, d'un dosage des chaînes légères plasmatiques et d'un myélogramme en cas de pic monoclonal. En cas de MGUS, ces paramètres sont surveillés tous les 2 ans avant 50 ans et tous les ans après 50 ans.

⁴Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.

⁵[Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)

⁶En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M3 est facultatif et le bilan de M6 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme. Dès la 2^{ème} année, le suivi clinique et biologique est annuel hormis l'hémogramme qui doit être surveillé tous les six mois.

⁷A répéter toutes les deux semaines durant le 1^{er} trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.

⁸Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution.

Tableau 3. Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants)

Examens	1 ^{ère} Année		2 ^{ème} Année ⁴	3 ^{ème} Année ⁴	Années suivantes ^{4,7}
	M6 ⁴	M12			
Examen clinique	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Hémogramme	X ⁵	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase ¹	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan biochimique ²		X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs ³	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
IRM (de préférence) ou échographie abdominale	X	X		X	Bi annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)		X		X	Bi annuel
Ostéodensitométrie			X		Bi annuel
Echocardiographie, Scanner thoracique, EFR	en cas de signes cliniques d'appel ⁶				
Evaluation de la qualité de vie	X	X	Semestriel	Semestriel	X
Recherche d'anticorps anti-TES	en cas de réaction allergique, ou de diminution d'efficacité sous TES				

¹Taux de prothrombine et Temps de Céphaline Activée.

²Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

³Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1

⁴En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M6 est facultatif et le bilan de M12 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme avec dosage des biomarqueurs. Dès la 2^{ème} année, le suivi clinique et biologique est annuel.

⁵A répéter tous les mois durant le 1^{er} trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.

⁶En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe clinique d'appel.

⁷Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution.

Tableau 4 : Suivi neurologique spécifique de la MG3

Examens	Bilan initial	1 ^{ère} année				2 ^{ème} année	Années suivantes
		M3	M6	M9	M12		
Consultation neurologique	X	X	X	X	X	Semestriel	Semestriel
Examen des mouvements oculaires	X		X		X	Semestriel	Semestriel
Examen ophtalmologique	X				X	X	X
Evaluation neuropsychologique	X						Evaluation à 3 ans, 6 ans, 12 ans et 18 ans et en cas de signes cliniques d'appel (difficultés scolaires...)

En fonction de l'évolution et de la présentation clinique, d'autres examens doivent être indiqués (voir paragraphe 5.4).

ANNEXE 5. TRAITEMENTS SPECIFIQUES DE LA MG

Molécules, posologies, AMM

Molécule	Posologie usuelle	MG1 (adulte)	MG1 (enfant)	MG2	MG3
Imiglucérase	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	OUI
Vélaglucérase alpha	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	NI
Eliglustat* 1 gélule = 84 mg	ML : 1 gélule x1/jour MI : 1 gélule x2/jour MR : 1 gélule x2/jour MUR ou indéterminé : NI	OUI	NI	NI	NI
Miglustat 1 gélule = 100 mg	1 gélule x3/jour introduction progressive conseillée	OUI	NI	NI	NI

*La posologie d'éliglustat varie en fonction du profil métaboliseur CYP2D6 du patient : ML : métaboliseur lent, MI : métaboliseur intermédiaire, MR, métaboliseur rapide, MUR : métaboliseur ultra-rapide. NI : Non Indiqué.

Ces traitements sont exclusivement prescrits et disponibles à l'hôpital (rétrocession possible)

Traitement par enzymothérapie substitutive (TES)

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP imiglucérase](#) et [RCP vélaglucérase alpha](#)

Remarques

- D'après les données de la littérature, l'efficacité et la tolérance de l'imiglucérase et de la vélaglucérase alpha sont similaires dans la MG1 chez l'adulte et l'enfant (123, 124).
- Seule l'imiglucérase dispose d'une AMM dans la MG3.
- Une chambre à cathéter implantable peut être nécessaire en cas de difficulté d'abord veineux périphérique.
- Une administration à domicile, supervisée par un professionnel de santé, est envisagée chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions à l'hôpital sans effet indésirable. Le respect

de la chaîne du froid pour la conservation des flacons est impératif. La reconstitution et l'administration de l'enzymothérapie imposent une formation préalable, dispensée aux infirmiers libéraux. L'auto-perfusion par le patient lui-même ou par un membre de sa famille est possible après une formation adéquate.

- Il est recommandé d'administrer la solution à travers un filtre en ligne de 0,2 µm.
- La posologie peut être diminuée à 45 U/kg puis à 30 U/kg toutes les 2 semaines lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.
- Il n'a pas été démontré qu'une augmentation de dose au-delà de 60 U/kg toutes les 2 semaines était bénéfique en cas d'aggravation de la maladie ou au cours de la MG3 (13, 76).
- L'intervalle habituel entre deux perfusions est de 2 semaines : il permet de conserver une activité intra cellulaire de l'enzyme thérapeutique détectable (125). Un espacement des perfusions, toutes les 3 semaines est envisageable dans certains cas (126-129).
- Tout changement de dose ou espacement des perfusions est précédé d'une évaluation de la maladie et est suivi d'une surveillance trimestrielle pendant 1 an : examen clinique et marqueurs biologiques, voire imagerie si nécessaire à 6 mois et/ou 1 an. Toute autre modification doit être discutée lors d'une RCP.
- Des anticorps anti-imiglucérase et anti-velaglucérase alpha peuvent apparaître (5-15% des cas) : ils sont exceptionnellement neutralisants (130-132). Leur recherche n'est pas recommandée en routine. Elle peut être réalisée en cas de manifestation(s) d'allure immuno-allergique(s) ou d'inefficacité du traitement.

Traitement par réduction de substrat (TRS)

- **Eliglustat :**

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP eliglustat](#)

Remarques

La consommation de pamplemousse (sous toutes ses formes) expose à un risque de surdosage par inhibition de l'activité du CYP3A4 : elle doit être évitée. La consommation de millepertuis (inducteur de CYP3A4) expose à une baisse d'activité d'eliglustat. De nombreuses interactions médicamenteuses sont à redouter avec des médicaments métabolisés par les mêmes voies enzymatiques ou qui modifient leur activité. Le recours à un pharmacologue ou à un pharmacien est utile en cas de doute sur une interaction.

- **Miglustat**

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP miglustat](#)

ANNEXE 6. EDUCATION THERAPEUTIQUE, DROITS, ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Il est indispensable d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Cette démarche impose de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie (conseil génétique).
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements.
- La reconnaissance des effets indésirables des médicaments.
- L'importance de l'observance.
- La vie au quotidien (projet parental, mise à jour des vaccinations en cas de splénectomie, organisation de la perfusion à domicile : stockage du matériel et de l'enzymothérapie, gestion des déchets). Les déplacements prolongés (vacances, voyages professionnels à l'étranger...) doivent être anticipés plusieurs semaines à l'avance afin d'organiser l'administration du TES sur place (contact de la pharmacie hospitalière, du prestataire de soins...).
- Leurs droits (ALD, portage à domicile de l'enzymothérapie et du matériel de perfusion, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'organisation et l'anticipation des démarches administratives (MPDH, tutelle etc.).
- La préparation de la transition de prise en charge entre la pédiatrie et la médecine adulte.

Il convient d'informer les professionnels de santé et les patients de l'existence de **centres de référence/compétence** en matière de maladies métaboliques, de **sites internet institutionnels** ([HAS](#), [CETL](#)...) et de la plateforme [Orphanet](#) auprès desquels il peuvent trouver des informations utiles à la connaissance de la maladie et à la prise en charge des patients.

L'association de patients **Vaincre les Maladies Lysosomales** ([VML](#)), 2 ter avenue de France, 91300 MASSY (Tel : 01 69 75 40 30), contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Il existe des programmes d'**Education Thérapeutique du Patient** (ETP) auquel peuvent participer les patients ayant une MG (contact : samira.zebiche@aphp.fr).

ANNEXE 7. LE REGISTRE FRANÇAIS DE LA MG (RFMG)

Le **RFMG** a été initié par le CRML en réponse aux exigences du 1^{er} plan national maladies rares (PNMR 2005-2008) visant à centraliser les données sur les maladies rares.

Il a été labellisé par le comité des registres (InVS/Inserm) en 2009. Il est coordonné par le Dr N. Belmatoug. Le directeur scientifique est le Dr J. Stirnemann. Dalil Hamroun (PhD), coordinateur des bases de données, registres et cohortes, est le concepteur et développeur du registre. Le CETG, dont le président est le Dr F. Camou, est un partenaire officiel.

Le registre est soutenu par l'association de patients VML. La collecte des informations est réalisée par les attachées de recherche clinique (ARC) du CRML (Monia Bengherbia et Karima Yousfi). Un rapport annuel est réalisé (Dr J. Stirnemann, Dr N. Belmatoug). Ce registre est un outil majeur de prise en charge de la MG en France.

Proposer au patient de participer à ce registre est une des actions qui participe au plan Maladies Rares et améliore les connaissances sur la MG. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ([Consentements et Note d'information RFGM](#)).

Le RFGM a permis de nombreuses études collaboratives ayant fait l'objet de publications scientifiques et permet de connaître l'épidémiologie précise de cette maladie en France (4, 24, 74, 133-135).

ANNEXE 8. LA COLLECTION BIOLOGIQUE NATIONALE DE LA MG (ELODIE-MG)

Les actions en faveur du développement de la recherche sur les maladies rares ont été soutenues dès le 2^{ème} plan national maladies rares (PNMR 2011-2016). La constitution d'un registre permettant de collecter les données clinico-biologiques et la création d'une collection biologique (suivi longitudinal) sont essentielles. C'est dans ce contexte que le CETG a créé une collection nationale de la MG : Etude LOngitudinale des Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la Maladie de Gaucher (**ELODIE-MG**).

Dans le cadre de ce PNDS, le CETG sensibilise tous les praticiens à l'importance collective de proposer à chaque patient diagnostiqué (ou ses responsables légaux), la participation à cette collection biologique qui ne nécessitera pas de prise de sang supplémentaire. Des échantillons pourront être prélevés au cours de prises de sang programmées dans le cadre de la prise en charge et le volume restant après réalisation des analyses de suivi des patients pourra être conservé pour des activités de recherche au lieu d'être détruits. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ([Consentements et Note d'information ELODIE](#)).

En 2022, quatre laboratoires référents pour cette maladie (Paris, Toulouse, Lyon, Clermont-Ferrand) participent à cette collection coordonnée par le CRB-Auvergne. Le CETG, dont le président est le Dr F. Camou, en constitue le comité scientifique pour l'utilisation des échantillons.

ANNEXE 9. CARTE D'URGENCE ET FICHES D'URGENCE

Les cartes d'urgence sont des cartes personnelles distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins en situation d'urgence. Ces cartes sont la propriété du malade. Elles ont été mises en place dans le cadre du 3^{ème} plan national maladies rares (PNMR 2018-2022) par la DGOS (Direction Général de l'Offre de Soins). Ces cartes sont soumises au secret médical. Elles doivent être remplies avec le médecin en charge du suivi du patient.

Elles comportent les informations suivantes : les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade en situation d'urgence, les actes à éviter ou à privilégier dans ces situations, les coordonnées du médecin et du centre qui suit le patient, ainsi que les numéros des personnes à contacter. Il y figure également des liens d'informations utiles.

Les cartes urgence ont été élaborées sur un modèle commun validé par le ministère de la santé, en collaboration avec les médecins des réseaux labellisés et les associations de patients. La structure est commune à toutes les filières de santé maladies rares, le format type « carte de crédit », permet d'être rangé dans le portefeuille ou le porte-cartes du patient afin d'être facilement consultable lors d'une situation requérant les services des urgences.

Il existe aujourd'hui des cartes urgences pour :

- **Maladies Lysosomales**
- **Maladies Héréditaires du Métabolisme**

Les cartes d'urgence sont mises à la disposition des professionnels de santé et des patients sur le site [G2M](#).

En complément, les médecins urgentistes et les SAMU disposent de **fiches d'urgence** ORPHANET MG1 et MG3, élaborées en collaboration avec le CETG, VML et la société française de médecine d'urgence (SFMU). Elles présentent la MG et ses principales complications susceptibles de nécessiter une prise en charge médicale urgente. Ces fiches sont disponibles sur le site [ORPHANET](#) et sur le site [G2M](#).

ANNEXE 10. LES LABORATOIRES FRANÇAIS REFERENTS

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Pr Soumeya BEKRI Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 E-mail : soumeya.bekri@chr-rouen.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase LysoGL1 Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i> Polymorphisme commun du gène <i>CHIT1</i></p>	<p>catalogue CHU ROUEN</p>
<p>Pr Marc BERGER Service d'Hématologie Biologique Centre de Ressources Biologiques (CRB) Auvergne CHU Estaing 1, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France Tel : 04 73 75 03 68 Fax : 04 73 75 02 15 E-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase (par cytométrie en flux) CCL18 CRB Auvergne : gestion de la collection biologique nationale ELODIE-MG</p>	<p>catalogue CHU CLERMONT-FERRAND</p>
<p>Dr Catherine CAILLAUD, Dr Edouard LE GUILLOU Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker - Enfants Malades, Tour Lavoisier (4^{ème} étage) 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France Tel : 01 44 49 58 58 Fax : 01 44 49 51 30 E-mail : catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i> Polymorphisme commun du gène <i>CHIT1</i></p>	<p>catalogue APHP NECKER</p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Dr Roseline FROISSART, Dr Magali PETTAZZONI Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge Hospices Civils de Lyon Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est 59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 E-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase LysoGL1 Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i></p>	<p>catalogue CHU LYON</p>
<p>Dr Roselyne GARNOTEL Laboratoire de Biologie et Recherche Pédiatrique 45, rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex, France Tel : 03 26 78 79 55 Fax : 03 26 78 84 56 E-mail : rgarnotel@chu-reims.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase</p>	<p>catalogue CHU REIMS</p>
<p>Pr Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Nutrition et Métabolisme CHU de Nancy Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy, France Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 E-mail : rm.rodriquez@chu-nancy.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase</p>	<p>catalogue CHU NANCY</p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Dr Foudil LAMARI Laboratoire de Biochimie métabolique Hôpital Pitié Salpêtrière 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France Tel : 01 42 16 21 90 E-mail : foudil.lamari@aphp.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase LysoGL1</p>	<p>catalogue APHP LA PITIE</p>
<p>Pr Thierry LEVADE Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France Tel : 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61 Fax : 05 67 69 03 77 E-mail : levade.t@chu-toulouse.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase</p>	<p>catalogue CHU TOULOUSE</p>
<p>Pr Marie-Anne LORIOT Laboratoire de Biologie Médicale, Service de Biochimie Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France Tel : 01 56 09 38 82 ou 39 01 Fax : 01 56 33 93</p>	<p>Génotypage du cytochrome <i>CYP2D6</i></p>	<p>Catalogue APHP (prélèvement sanguin)</p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p>Dr Sabrina VERGNAUD Maladies Héritaires Enzymatiques Rares – CGD SB2TE - IBP CHU de Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France Tel : 04 76 76 54 83 ou 59 05 Fax : 04 76 76 56 08 E-mail : svergnaud@chu-grenoble.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase</p>	<p>catalogue CHU GRENOBLE</p>
<p>Pr Céline VERSTUYFT Laboratoire de génétique moléculaire et Pharmacogénétique Hôpital Bicêtre 78, rue du général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France Tel : 01 45 21 35 87 ou 35 88 Fax : 01 45 21 35 91</p>	<p>Génotypage du cytochrome <i>CYP2D6</i></p>	<p>Catalogue APHP (prélèvement salivaire ou sanguin)</p>

ANNEXE 11. LISTE DES REDACTEURS ET RELECTEURS - COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

L'élaboration du PNDS a été coordonnée par le **Dr Fabrice CAMOU**, président du CETG, à la demande du CRML, coordonné par le **Dr Nadia BELMATOUG**.

Pilotes de groupes et rédacteurs du PNDS

- Dr Nadia BELMATOUG, rhumatologue-interniste, coordinatrice du CRML et vice-présidente du CETG, Clichy.
- Pr Marc BERGER, hématologue biologiste, Clermont-Ferrand.
- Dr Bérengère CADOR-ROUSSEAU, interniste, Rennes.
- Dr Catherine CAILLAUD, généticien biologiste, Paris.
- Dr Fabrice CAMOU, interniste-infectiologue et réanimateur, président du CETG, Bordeaux.
- Dr Yann NADJAR, neurologue, Paris.
- Dr Magali PETTAZZONI, biologiste, Lyon.
- Dr Samia PICHARD, pédiatre spécialisée en MHM, vice-présidente du CETG, Paris.
- Dr Christine SERRATRICE, interniste, Genève, Suisse.

Rédacteurs du PNDS

- Pr Soumeya BEKRI, biologiste, Rouen.
- Dr Anaïs BRASSIER, pédiatre spécialisée en MHM, présidente du CETL, Paris.
- Dr Bérengère CADOR, interniste, Rennes.
- Dr Louis DAGNEAUX, orthopédiste, Montpellier.
- Dr Florence DALBIES, hématologue, Brest.
- Dr Roseline FROISSART, biologiste, Lyon.
- Mme Delphine GENEVAZ, responsable scientifique, association VML, Massy.
- Dr Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre spécialisée en MHM, Lille.
- Dr Bénédicte HIVERT, hématologue, Lille.
- Dr Vanessa LEGUY-SEGUIN, interniste, Dijon.
- Dr Catherine MARCEL, rhumatologue, Paris.
- Dr Agathe MASSEAU, interniste, Nantes.
- Dr Martin MICHAUD, interniste, Toulouse.
- Dr Yann NGUYEN, interniste, Clichy.
- Dr Yves-Marie PERS, rhumatologue, Montpellier.
- Dr Jérôme STIRNEMANN, interniste, Genève, Suisse.

- Dr Sabrina VERGNAUD, biologiste, Grenoble.

Relecteurs du PNDS

- Dr Jean-Meidi ALILI, pharmacien hospitalier, Paris.
- Dr Wassim ALLAHAM, radiologue, Clichy.
- Dr Leonardo ASTUDILLO, interniste, Toulouse.
- Dr Christine BROISSAND, pharmacienne hospitalière, Paris.
- Dr Dorothee CAMOU, médecin de PMI, Bordeaux.
- Dr Michaela DAN, pneumologue et patiente experte, Mulhouse.
- Dr Nahéma ISSA, interniste, Bordeaux.
- Dr Rose-Marie JAVIER, rhumatologue, Strasbourg.
- Pr Thierry LEVADE, biologiste, Toulouse.
- Dr Bertrand ROMINGER, médecin généraliste, Saucats.
- Dr Marie SZYMANOWSKI, pédiatre, Clermont-Ferrand.

Composition du CETG :

Président : Dr Fabrice CAMOU

Vice-présidentes : Dr Nadia BELMATOUG (adultes) et Dr Samia PICHARD (enfants)

Membres : Dr Leonardo ASTUDILLO, Pr Soumeya BEKRI, Mme Monia BENGHERBIA (ARC), Pr Marc BERGER, Mme Juliette BERGER, Dr Anaïs BRASSIER, Dr Christine BROISSAND, Dr Catherine CAILLAUD, Dr Bérengère CADOR, Dr Florence DALBIES, Dr Michaela DAN, Dr Roseline FROISSART, Dr Francis GACHES, Mme Delphine GENEVAZ (association VML), Dr Anne-Sophie GUEMANN, Dr Bénédicte HERON, Dr Bénédicte HIVERT, Dr Vanessa LEGUY SEGUIN, Pr Thierry LEVADE, Dr Catherine MARCEL, Dr Agathe MASSEAU, Dr Yann NADJAR, Dr Yann NGUYEN, Dr Yves-Marie PERS, Dr Magali PETTAZZONI, Dr Christine SERRATRICE, Dr Jérôme STIRNEMANN, Dr Marie SZYMANOWSKI, Dr Sabrina VERGNAUD, Mme Karima YOUSFI (ARC).

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

Labellisation 2017

- *Centre Coordonnateur*

Dr Bénédicte HERON

Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR

Hôpital Trousseau

Service de Neuropédiatrie

26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12

- *Centres Constitutifs*

Dr Nadia BELMATOUG

Hôpital Beaujon

Service de médecine interne

100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy

Dr Yann NADJAR

Hôpital Pitié Salpêtrière

Département de Neurologie

UF Neuro-Métabolisme

47-87, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

Dr Olivier LIDOVE

Service de Médecine Interne

Hôpital de la Croix Saint Simon

125, rue d'Avron, 75020 Paris

- *Centres de Compétences*

Pr Marc BERGER

Service d'Hématologie Biologique

CHU Estaing

1, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex

Dr Bérengère CADOR

Service de Médecine Interne

CHU Pontchaillou

2, rue Henri le Guillou, 35033 Rennes Cedex 9

Dr Francis GACHES

Dr Martin MICHAUD

Service de Médecine Interne

Hôpital Joseph Ducuing

15, rue de Varsovie BP 53160, 31027 Toulouse Cedex 3

- *Secrétariat du CRML et du CETG*

Madame Samira ZEBICHE

Tel : +33 (0)1 40 87 52 86 ou +33 (0)6 77 71 41 59

Fax : +33 (0)1 40 87 44 34

E-mail : samira.zebiche@aphp.fr

Site internet : www.cetl.net

MALADIE DE POMPE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : juillet 2016



Filnemus
Filière Neuromusculaire

G²m Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

TABLE DES MATIERES

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	page 08
I. Introduction	page 14
1. Objectifs	page 14
2. Méthode	page 14
3. Liens d'intérêt	page 14
II. La Maladie de Pompe	page 15
1. Diagnostic	page 16
<u>1.1. Professionnels impliqués</u>	page 16
<u>1.2. Tableau clinique</u>	page 16
a. Forme infantile classique	page 16
b. Forme juvénile	page 17
c. Forme adulte	page 17
- Atteinte musculaire	
- Atteinte respiratoire	
- Atteinte cardio-vasculaire	
- Atteinte pharyngée et gastroentérologique	
<u>1.3. Bilan diagnostique et examens paracliniques</u>	page 19
<i>1.3.1. Biologie</i>	page 19
a. Biologie non spécifique	page 19
b. Biologie spécifique	page 19
c. Diagnostic génétique	page 20
d. GLC4 : biomarqueur de la MP	page 20
e. Détermination du statut CRIM	page 20
<i>1.3.2. Electroneuromyographie</i>	page 20
<i>1.3.3. Imagerie musculaire</i>	page 21
<i>1.3.4. Biopsie musculaire</i>	page 21
<u>1.4. Diagnostics différentiels</u>	page 21

2. Evaluation initiale	page 22
<u>2.1. Objectifs</u>	page 22
<u>2.2. Forme infantile classique</u>	page 22
a. Bilan cardiologique	page 22
b. Bilan respiratoire	page 23
c. Bilan neuromusculaire	page 23
d. Croissance et alimentation	page 23
e. Bilan ORL	page 24
<u>2.3. Forme juvénile</u>	page 24
a. Bilan cardiologique	page 24
b. Bilan respiratoire	page 24
c. Bilan neuromusculaire	page 24
d. Croissance et alimentation	page 24
e. Bilan ORL	page 25
<u>2.4. Forme adulte</u>	page 25
a. Evaluation musculaire	page 25
b. Evaluation respiratoire initiale	page 26
c. Autres évaluations	page 27
- Cardiologique	
- Psychologique	
- Anomalies vasculaires	
- ORL	
3. Annonce diagnostique	page 28
4. Prise en charge	page 29
<u>4.1. Objectifs</u>	page 29
<u>4.2. Professionnels impliqués</u>	page 29
<u>4.3. Traitement enzymatique substitutif</u>	page 30
a. Généralités	page 30
b. Indications	page 30
c. Modalités de mise en œuvre	page 31

d. Surveillance	page 32
e. Effets indésirables	page 33
f. Critères et modalités d'arrêt du TES	page 34
<u>4.4. Place de l'immunosuppression</u>	page 35
<u>4.5. Prise en charge symptomatique</u>	page 36
a. Cardiologique	page 36
b. Respiratoire	page 36
c. Kinésithérapie	page 37
d. Os et articulations	page 37
e. ORL	page 37
f. Nutrition et croissance	page 38
g. Ophtalmologie	page 38
<u>4.6. Conseil génétique</u>	page 38
<u>4.7. Education thérapeutique</u>	page 39
<u>4.8. Situations particulières</u>	page 39
a. Grossesse	page 39
- Impact sur l'évolution de la MP	
- Impact de la MP sur la grossesse et parentalité	
- Prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et l'allaitement	
b. Anesthésie	page 41
c. Vaccinations	page 41
d. Pathologies et traitements intercurrents	page 41
5. Evolution et suivi	page 42
<u>5.1. Généralités</u>	page 42
<u>5.2. Objectifs</u>	page 42
a. Pour les patients traités	page 42
b. Pour les patients non traités	page 42

5.3. Modalités de suivi

page 43

a. Forme infantile classique

page 43

- Suivi cardiologique
- Suivi respiratoire
- Suivi neuro-musculaire et cognitif
- Suivi osteo-articulaire
- Suivi ORL
- Suivi nutritionnel et croissance
- Surveillance biologique de l'efficacité du TES
- Suivi ophtalmologique
- Mode de vie

b. Forme juvénile

page 45

- Suivi cardiologique
- Suivi respiratoire
- Suivi neuro-musculaire et cognitif
- Suivi osteo-articulaire
- Suivi ORL
- Suivi nutritionnel et croissance
- Surveillance biologique de l'efficacité du TES
- Suivi ophtalmologique
- Mode de vie

c. Forme adulte

page 47

- Evaluation neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques
- Electroneuromyographie
- Imagerie musculaire quantitative
- Biologie
- Evaluation respiratoire
- Evaluation cardiologique
- Evaluation psychologique
- Evaluation auditive

6. Bibliographie	page 50
<u>6.1. Généralités et diagnostic</u>	page 50
<u>6.2. Evaluation</u>	page 52
<u>6.3. Prise en charge thérapeutique</u>	page 57
<u>6.4. Grossesse et allaitement</u>	page 61
<u>6.5. Modalités de traitement</u>	page 61
<u>6.6. Anticorps et Immunosuppression</u>	page 62
<u>6.7. Guidelines et réunions de consensus</u>	page 63
7. Annexes	page 64
- <i>Annexe 1 : Liste des participants au groupe de travail</i>	page 64
- <i>Annexe 2 : Evaluation initiale et suivi évolutif</i>	page 65
- <i>Annexe 3 : Tests fonctionnels musculaires</i>	page 71
- <i>Annexe 4 : Préparation du myozyme</i>	page 77
- <i>Annexe 5 : Modalités de perfusion du myozyme</i>	page 78
- <i>Annexe 6 : fiche de surveillance proposée pour les perfusions de myozyme</i>	page 80
- <i>Annexe 7 : prise en charge des réactions au myozyme</i>	page 81
- <i>Annexe 8 : indications et modalités de ventilation</i>	page 83
- <i>Annexe 9 : échelles d'évaluation globale</i>	page 85
- <i>Annexe 10 : liste des laboratoires spécialisés référents</i>	page 89
- <i>Annexe 11 : liste des centres de référence et de compétence</i>	page 90
- <i>Annexe 12 : Adresses et sites web utiles</i>	page 93

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
AESH	Accompagnant d'élèves en Situation de Handicap
ALD	Affection Longue Durée
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CETP	Comité d'Evaluation Thérapeutique de la maladie de Pompe
CPK	Créatine Phosphokinase
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRIM	Cross Reactive Immune Material
CV	Capacité Vitale
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENMG	Electroneuromyographie
GAA	Alpha-glucosidase acide
Glc4	Tetraglucose urinaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFM	Mesure de la Fonction Motrice
MP	Maladie de Pompe
PI	Pression inspiratoire
PE	Pression expiratoire
RAP	Réaction Associée à la Perfusion
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodenal
VCN	Vitesse de Conduction Nerveuse
VNI	Ventilation Non Invasive

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

La maladie de Pompe (MP), également appelée glycoséose de type II, est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal. Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaque.

La MP comporte un large spectre clinique allant de la forme pédiatrique débutant dans les premiers mois de la vie (dite infantile) caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère jusqu'à des formes de l'adulte pouvant débuter à tout âge habituellement sans atteinte cardiaque. La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 40000. En France en 2016, moins de 200 patients sont concernés par cette pathologie.

Depuis 2004 il existe un traitement spécifique, un traitement enzymatique substitutif (TES), l'Alglucosidase alfa (Myozyme*).

FORME PEDIATRIQUE

La maladie de Pompe pédiatrique présente deux entités, la forme infantile avec un début très précoce avant l'âge de 6 mois (voire dès la période anténatale) associant une hypotonie majeure, une cardiomyopathie sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et fréquemment une hépatomégalie. L'électrocardiogramme met en évidence classiquement un raccourcissement de l'espace PR et des complexes QRS hypervoltés. En l'absence de traitement le décès est rapide, en général au cours de la première année. L'efficacité du traitement enzymatique semble avant tout liée à la précocité du diagnostic et de sa mise en place. Certains enfants ont ainsi une disparition quasi complète des signes cardiaques et musculaires avec développement psychomoteur normal et acquisition de la marche. Le suivi à plus long terme peut mettre en évidence l'apparition d'une dégradation motrice et respiratoire entraînant un handicap certain. Le décès peut survenir ainsi de façon décalée plus ou moins tôt chez des enfants traités.

D'autres facteurs décrits plus récemment jouent un rôle dans la réponse au traitement, notamment le statut CRIM qui dépend de la présence ou non de l'enzyme native produite.

La forme juvénile débute dans l'enfance ou à l'adolescence, avec retard des acquisitions motrices, atteinte musculaire à prédominance proximale (myopathie des ceintures) et surtout axiale, et atteinte des muscles respiratoires rapidement possible. L'atteinte cardiaque est souvent absente. Dans certains cas une asthénie avec bilan hépatique perturbé et hépatomégalie modérée est le mode d'entrée dans la maladie. Une élévation isolée des CPK peut également révéler la maladie.

FORME ADULTE

1. Présentation clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

Il s'agit d'un tableau de myopathie des ceintures avec une faiblesse proximale prédominant à la ceinture pelvienne, se traduisant initialement par des difficultés à la marche, pour se relever d'un siège ou monter les escaliers, puis par des difficultés à lever les bras, par une faiblesse de la musculature axiale entraînant une hyperlordose, plus rarement par une intolérance à l'effort et/ ou des myalgies.

Une atteinte respiratoire sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive, parfois aiguë, peut révéler la maladie même en l'absence de toute atteinte musculaire cliniquement patente. Une élévation isolée du taux de CPK ou une enquête familiale dans une famille dont un des membres est atteint peuvent également être des circonstances de découverte de la maladie. .

Dans ce dernier cas, certains patients, peuvent rester asymptomatiques durant de nombreuses années.

Du fait de la facilité du dépistage et de l'existence d'un traitement spécifique, la maladie de Pompe doit être évoquée devant tout déficit des ceintures.

1.2. Phase d'état :

Le tableau clinique chez l'adulte associe une myopathie progressive des ceintures pelvienne et scapulaire à une insuffisance respiratoire restrictive. La sévérité des atteintes musculaires et respiratoires n'est pas toujours corrélée. L'évolution est lentement progressive.

2. Diagnostic positif :

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un **déficit en GAA ou maltase acide**. Ce dosage doit être fait dans un laboratoire spécialisé. Ce test est réalisé soit sur taches de sang déposées sur papier buvard, soit sur lymphocytes (ou éventuellement leucocytes) isolés à partir d'un prélèvement sanguin, plus rarement sur fibroblastes cultivés ou biopsie de muscle. **Quel que soit le test initial utilisé il devra être confirmé sur un 2° prélèvement.** Le diagnostic de la maladie de Pompe pourra être confirmé par le séquençage du gène *GAA* codant l'alpha-glucosidase acide, situé sur le chromosome 17 en position q25.2, et comportant 20 exons. Les patients sont porteurs de deux mutations sur le gène *GAA* (maladie récessive autosomique).

Le tétraglucose (Glc4) urinaire est un biomarqueur non spécifique de la maladie de Pompe qui est élevé dans la forme infantile et dans la forme adulte. Un dosage est préconisé au moment du diagnostic.

L'étude anatomopathologique de la biopsie musculaire montre dans environ deux tiers des cas une myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène se traduisant par une forte positivité à la coloration PAS (acide périodique de Schiff). Cependant, **une biopsie normale ne permet pas d'exclure le diagnostic.**

Le taux de CPK est modérément élevé et reste normal dans 20% des cas.

L'électroneuromyographie (ENMG) peut montrer des aspects myogène non spécifiques.

3. Diagnostics différentiels :

La forme tardive de la MP est marquée par une grande hétérogénéité clinique. Le syndrome myogène n'est pas spécifique et peut mimer un grand nombre d'autres maladies neuromusculaires. Il en est de même de l'atteinte respiratoire. **Aussi, le manque de spécificité clinique du tableau de Maladie de Pompe, en particulier à son début, doit conduire à évoquer le diagnostic devant toute atteinte myopathique des ceintures d'évolution plutôt progressive, qu'il y ait ou non une atteinte respiratoire associée.**

4. Prise en charge thérapeutique :

Toute MP invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur. La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Le traitement spécifique de la MP repose sur le TES : alglucosidase alfa (Myozyme®) au long cours. Ce traitement permet de limiter l'accumulation de glycogène lysosomal, et de limiter l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme et la fréquence des effets indésirables sont en cours d'évaluation. Le traitement est indiqué pour tout patient symptomatique et **l'instauration doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé. Pour les patients asymptomatiques**, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire avec les experts du CETP (Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Pompe). Tout patient, traité ou non, doit faire l'objet d'un suivi régulier.

4.1. Traitement par TES :

La posologie de l'α-glucosidase alfa (Myozyme®) est de 20 mg/kg /14 jours, par perfusion intraveineuse périphérique d'au moins deux heures. **Les perfusions sont réalisées en milieu hospitalier.** Le traitement et sa surveillance doivent être réalisés par une équipe paramédicale spécifiquement formée à la préparation et à l'utilisation du produit ainsi qu'aux mesures à prendre en cas d'effet indésirable. En dehors de réactions généralement bénignes (les réactions allergiques graves initiales sont exceptionnelles) liées à la perfusion qui apparaissent principalement durant la première année, le traitement est bien toléré.

4.2. Kinésithérapie :

La kinésithérapie fait partie intégrante du traitement à l'instar de la plupart des myopathies. Elle fait appel à une pratique régulière d'une activité physique douce, une mobilisation active et passive permettant un entretien des amplitudes articulaires, prévention des rétractions, massages à visée antalgique. Les techniques de renforcement musculaire et la stimulation musculaire électrique ne sont pas recommandées, en l'absence de données suffisantes permettant d'attester de leur effet bénéfique.

4.3. Prise en charge respiratoire :

Rigoureuses et régulières, les modalités de la prise en charge respiratoire ne présentent pas de particularité par rapport aux autres maladies neuromusculaires. Elles font appel à la kinésithérapie respiratoire avec éventuelles aides de type « cough assist » ou « Clearway », aux vaccinations spécifiques des maladies respiratoires et/ ou à la ventilation mécanique, invasive ou non.

4.4. Situations particulières :

Les pathologies intercurrentes, quelles qu'elles soient, et la grossesse, peuvent interférer avec la MP et contribuer à l'aggravation des symptômes. Cela est à prendre en compte dans la prise en charge des patients. Il n'est toutefois pas indiqué de modifier la posologie du traitement par enzymothérapie.

Entre les visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le spécialiste ou un médecin du Centre de référence/compétences si besoin.

Il n'a pas été signalé d'interaction ni d'association médicamenteuse déconseillée avec l'enzymothérapie. Comme pour l'ensemble des patients porteurs d'une myopathie et/ou d'une insuffisance respiratoire, l'anesthésie requiert des précautions spécifiques et il est classique de privilégier les anesthésies locales et loco-régionales aux anesthésies générales.

Il n'y a pas de contre-indication à vacciner les patients, il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous cutanée. En cas d'atteinte respiratoire, les vaccinations anti-grippale et antipneumococcique sont recommandées.

5. Suivi

Tous les patients doivent être suivis périodiquement dans un Centre de Référence ou de Compétences afin de garantir la qualité de l'évaluation clinique et du suivi de la tolérance du traitement.

La périodicité du suivi est la suivante : une visite 6 mois et 12 mois après le début du traitement puis une visite annuelle.

Chacune des visites de suivi comporte une évaluation musculaire et respiratoire comprenant un testing musculaire, l'évaluation par une échelle de Brooke et Vignos, un Test de marche de 6 minutes, la mesure du temps de marche pour parcourir 10 mètres, du temps pour se lever d'une chaise, pour se lever du décubitus, pour monter 4 marches, la réalisation d'une échelle de Mesure de la Fonction Motrice (MFM) (par kinésithérapeute spécifiquement formé à cette méthode). Une imagerie musculaire sera réalisée tous les 2 ans. Sur le plan respiratoire des EFR seront systématiquement réalisées. Gazométrie, oxymétrie, polysomnographie seront effectuées selon la symptomatologie respiratoire. Sur le plan biologique, NFS, Urée Créatinine, Iono, ASAT, ALAT et un dosage des Ac anti rhGAA seront également réalisés à chaque visite. Des échelles d'évaluation (échelle de handicap de Rotterdam et R-PAct) seront également remplies par le patient.

6. Arrêt du traitement :

Dans la prise en charge de cette maladie chronique, le plus souvent évolutive, peut se poser la question de l'arrêt du traitement. Cette question peut être le fait :

- Du patient qui souhaite arrêter son traitement,
- Du traitement lui-même du fait de ses effets secondaires,
- Du médecin qui estime que le traitement n'est plus indiqué, voire contre-indiqué.

La décision d'arrêt doit donc être pesée car une interruption du TES pourra s'accompagner d'une dégradation de l'état clinique qui ne sera que partiellement freinée par la reprise ultérieure du traitement, sans retour à l'état précédent.

Dans tous les cas, la discussion de la poursuite ou de l'arrêt du traitement devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences afin de confronter l'ensemble des données techniques mais aussi éthiques nécessaires et soumises au CETP. Il conviendra de recueillir également l'avis du patient. En cas de décision d'arrêt ou de suspension du TES, le patient devra être surveillé de manière régulière afin de réadapter la décision thérapeutique.

7. Informations utiles :

Outre les centres de références ou de compétences pour les maladies Neuromusculaire ou les maladies du métabolisme (Annexe 11), un certain nombre de structures associatives (Annexe 12) peuvent concourir à l'accompagnement du patient : Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), Association Française des Glycogénoses (AFG), Association Française contre les Myopathies.

Enfin plus d'informations sont disponibles sur le site web :

<http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de POMPE

et le PNDS lui-même sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

I. Introduction

1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de la Maladie de Pompe.

Le protocole a pour but de donner les outils permettant :

- D'évoquer et de confirmer le diagnostic de Maladie de Pompe.
- De préciser la sévérité de la maladie.
- De poser les indications thérapeutiques
- De définir les modalités et l'organisation du suivi.

Il s'agit d'un outil pratique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, et tous les protocoles de soins hospitaliers ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon le guide méthodologique établissant la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins (HAS 2012). La bibliographie sera présentée sous forme thématique.

Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 6 conférences téléphoniques et 4 conférences présentiellees.

3. Liens d'intérêt

La plupart des membres ont en tant qu'experts de la MP des relations avec l'industrie pharmaceutique mais aucun d'entre eux n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

II. La Maladie de Pompe

La maladie de Pompe (MP), également appelée glycosidase de type II, est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal. Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaque.

La MP comporte un large spectre clinique allant de la forme pédiatrique débutant dans les premiers mois de la vie (dite infantile) caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère jusqu'à des formes de l'adulte pouvant débuter à tout âge habituellement sans atteinte cardiaque. La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 40000, mais elle varie suivant les populations. Le sex ratio (H/F) est équilibré. La forme de l'adulte débute en général à partir de la troisième décennie.

Une classification a été établie sur la présentation clinique et la sévérité du phénotype. Cette distinction est en réalité assez théorique, et la maladie de Pompe correspond à un continuum de formes plus ou moins sévères.

On distingue :

- **Les formes précoces :**

La forme infantile classique, forme la plus sévère se manifestant dès les premiers mois de vie par une cardiomyopathie hypertrophique, une hypotonie et des troubles respiratoires sévères avec un décès précoce en l'absence de traitement, habituellement avant l'âge de 12 mois.

La forme infantile atypique, débutant dans la première année de vie. L'atteinte cardiaque est souvent plus modérée et l'espérance de vie plus prolongée.

- **Les formes tardives :**

La forme juvénile, avec des symptômes principalement musculaires squelettiques, apparaissant dans les premières années de vie, parfois associés à des troubles respiratoires et de déglutition, et avec une atteinte cardiaque rare (<5% des cas) et modérée.

La forme adulte, surtout marquée par une myopathie et une insuffisance respiratoire progressive. Il n'y a habituellement pas d'atteinte cardiaque. Cette forme débute le plus souvent après l'âge de 20 ans.

Pour toutes ces formes cliniques il existe actuellement un traitement spécifique de la MP, le traitement par enzymothérapie substitutive (TES).

D'autres traitements sont en cours d'évaluation.

1. Diagnostic

1.1. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une MP est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier.

Elle est réalisée par :

- ❖ **Les centres de référence ou de compétences** de maladies neuromusculaires, ou de maladies métaboliques (Annexe 11).

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : les neurologues spécialisés en pathologie neuromusculaire, les pédiatres, les cardiologues, les pneumologues, les internistes, les kinésithérapeutes, les médecins de médecine physique et réadaptation, les généticiens, les biochimistes, les assistantes sociales, les psychologues et les infirmiers.

- ❖ Le médecin traitant.
- ❖ Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ou de la gravité : ORL, rhumatologue, rééducateur, radiologue, gastro-entérologue.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un centre de référence ou de compétence labellisé.

Ce point est fondamental afin de coordonner l'information et la prise en charge, et de satisfaire à l'obligation d'inscrire les patients dans un registre de suivi.

1.2. Tableau clinique

a. Forme infantile classique

Le diagnostic de forme infantile classique est fait entre 0 et 9 mois devant une insuffisance respiratoire, une cardiomégalie (cardiomyopathie hypertrophique, parfois de début anténatal)

ou une hypotonie. L'évaluation initiale peut également retrouver des antécédents d'infections respiratoires à répétition, d'une hypo mobilité et de difficultés alimentaires dès les premières semaines de vie, un retard de croissance, une absence de réflexes ostéotendineux, des signes de surcharge (hépatomégalie, macroglossie).

Dans les formes infantiles atypiques, le diagnostic est plus tardif, l'atteinte cardiaque est plus modérée et l'atteinte musculaire est au premier plan.

b. **Forme juvénile**

Les signes cliniques apparaissent plus tardivement que dans la forme infantile, et l'âge au diagnostic est très variable, au-delà de un an et jusqu'à l'âge adulte.

Le motif de consultation est principalement celui d'une faiblesse musculaire, prédominant sur les ceintures ou la découverte fortuite d'une élévation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase, CPK).

L'examen clinique recherche une fatigabilité ou des myalgies, une faiblesse des ceintures, des réflexes ostéo tendineux diminués ou abolis, un retard des acquisitions motrices sans atteinte cognitive. Des troubles respiratoires (dyspnée, apnées du sommeil, infections récidivantes) et des troubles de la déglutition sont généralement présents. Les signes de surcharge sont plus modérés et moins fréquents que dans la forme infantile. L'atteinte cardiaque est quasi inexistante (< 5 % des patients) et très modérée.

c. **Forme adulte**

Les principaux modes de révélation de la maladie chez l'adulte sont les suivants :

- **une atteinte musculaire**
 - > Faiblesse proximale des ceintures prédominant à la ceinture pelvienne, se traduisant initialement par des difficultés à la marche, pour se relever d'un siège ou monter les escaliers.
 - > Faiblesse de la musculature axiale fréquente et précoce, se manifestant par une hyperlordose.
 - > Plus rarement : intolérance à l'effort et/ ou myalgies.
- **une atteinte respiratoire** sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive parfois aigue en l'absence même de toute atteinte musculaire cliniquement patente.
- **une élévation isolée du taux de CPK**
- **dans le cadre d'une enquête familiale** dans une famille dont un des membres est atteint.

Certains patients, diagnostiqués dans le cadre d'une enquête familiale, peuvent rester asymptomatiques durant de nombreuses années.

- ***L'atteinte musculaire***

Plaintes fonctionnelles fréquentes :

- Difficultés à monter les escaliers, à se relever d'une chaise, problèmes pour courir ou faire du sport.

Atteinte musculaire typique :

- Déficit des ceintures plus marqué au niveau de la ceinture pelvienne que de la ceinture scapulaire
- Démarche dandinante avec hyperlordose.
- Décollement des omoplates parfois asymétrique.
- Amyotrophie et faiblesse précoce de la musculature axiale atteignant les fléchisseurs de nuque, les érecteurs du rachis, les abdominaux.
- Atteinte diaphragmatique et des muscles intercostaux responsables d'une insuffisance respiratoire.

Plus rarement :

- Rétractions musculaires essentiellement au niveau des triceps suraux ou des muscles paravertébraux et cervicaux (syndrome de la colonne raide).
- Ptosis uni ou bilatéral.
- Dysarthrie et/ ou dysphagie en rapport avec une faiblesse de la langue ou une macroglossie.

Bien que la faiblesse musculaire soit au premier plan chez la majeure partie des patients, des douleurs à type de myalgies, crampes, ou lombalgies, ainsi que la fatigue sont des manifestations fréquentes. Chez certains patients, elles peuvent précéder de plusieurs années l'apparition de la faiblesse musculaire.

Du fait de la facilité du dépistage et de l'existence d'un traitement spécifique, la maladie de Pompe doit être évoquée devant tout déficit des ceintures.

- ***L'atteinte respiratoire***

Elle peut être au premier plan ou précéder l'atteinte motrice.

Les signes cliniques sont d'apparition progressive et doivent être recherchés de façon systématique :

- Dyspnée de repos ou d'effort.
- Orthopnée de primo décubitus évocatrice d'une atteinte du diaphragme.
- Signes de fragmentation du sommeil ou d'hypercapnie : sommeil de mauvaise qualité, non réparateur, fatigue diurne, troubles cognitifs, somnolence diurne ou céphalées matinales.

Autres symptômes :

Ils sont souvent non spécifiques et ne conduisent pas isolément au diagnostic.

- **Atteinte cardio-vasculaire**

L'atteinte cardiaque est rare et peu sévère chez l'adulte: cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée, non obstructive), troubles conductifs le plus souvent modérés.

Des cas d'anévrismes du tronc basilaire et d'aspects de dilatation des vaisseaux cérébraux (dolichoectasie) ont été rapportés.

- **Atteinte pharyngée et gastro-enterologique**

Signes oro-pharyngés : dysphagie oro-pharyngée, faiblesse des muscles de la langue.

Signes digestifs : reflux gastro-œsophagien, diarrhée chronique, incontinence fécale, météorisme, constipation.

Leur fréquence est mal estimée mais leur dépistage est important au vu de l'important retentissement fonctionnel sur la vie quotidienne.

1.3. Bilan diagnostique et examens paracliniques

1.3.1. Biologie

a. Biologie non spécifique

Le taux de CPK est dans la majorité des cas inférieur à 5 fois les valeurs normales et peut être normal dans 20 % des cas (données issues du registre Français). Un dosage normal des CPK n'élimine donc pas le diagnostic.

Le bilan hépatique peut révéler une augmentation des transaminases d'origine musculaire (sans autre perturbation du bilan hépatique), proportionnelle au taux de CPK.

b. Biologie spécifique

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un déficit en GAA ou maltase acide. Cette mesure d'activité doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé, engagé dans une démarche de contrôle de qualité (Annexe 10).

Ce test est réalisé soit sur taches de sang déposées sur papier buvard, soit sur lymphocytes (ou éventuellement leucocytes) isolés à partir d'un prélèvement sanguin. La mesure de l'activité maltase acide est réalisée à l'aide d'un substrat synthétique couplé à un composé fluorescent en présence soit d'acarbose (composé capable d'inhiber la maltase glucoamylase qui peut interférer dans la réaction), soit d'anticorps spécifiques anti-maltase (pour la mesure dans les lymphocytes en particulier). Dans les cas difficiles, tels que les sujets hétérozygotes ayant une activité enzymatique basse, d'autres tissus pourront être utilisés : mesure d'activité sur fibroblastes cultivés, ou plus rarement sur biopsie de muscle.

Quel que soit le test initial utilisé (buvard, sang veineux, biopsie musculaire, fibroblastes en culture), il devra être confirmé sur un 2^o prélèvement.

Chez l'enfant le résultat doit être obtenu en quelques jours.

c. Diagnostic génétique

Cette recherche est recommandée chez tous les patients. Le diagnostic de la MP pourra être confirmé par le séquençage du gène GAA codant l'alpha-glucosidase acide, situé sur le chromosome 17 en position q25.2, et comportant 20 exons.

Les patients sont porteurs de deux mutations sur le gène GAA (maladie récessive autosomique). Ces mutations peuvent être identiques ou différentes (hétérozygotie composite le plus souvent). Une corrélation phénotype/génotype est difficile à établir. En France, 85% des patients adultes sont porteurs de la mutation c.-32-13T>G (mutation commune) sur un allèle.

d. GLC4 : biomarqueur de la MP

Le tétraglucose (Glc4) urinaire est un biomarqueur non spécifique de la maladie de Pompe qui est élevé dans la forme infantile et dans la forme adulte. Un dosage est préconisé au moment du diagnostic.

e. Détermination du statut CRIM

La détermination du statut CRIM (Cross Reactive Immune Material) n'est justifiée que pour la forme infantile classique puisqu'il est attendu que toutes les formes tardives de la maladie aient une activité enzymatique résiduelle et donc un statut CRIM+. La détermination du statut CRIM consiste à dépister les formes les plus sévères de la maladie pour lesquelles on ne détecte

aucune protéine enzymatique résiduelle (statut CRIM négatif ou CRIM(-)). Le génotypage permet habituellement de prédire le statut CRIM. Sa détermination en urgence est préconisée avant toute prise en charge, ayant un intérêt pronostique et pouvant conditionner les indications thérapeutiques (traitement immunosuppresseur transitoire, cf infra).

1.3.2. Electroneuromyographie

Les vitesses de conduction nerveuses (VCN) motrices et sensitives sont normales. L'ENMG peut montrer au repos des activités d'insertion à type de décharges répétitives complexes ou de décharges myotoniques, le plus fréquemment dans les muscles paravertébraux. Des potentiels de fibrillations peuvent également être enregistrés. En contraction volontaire, on peut enregistrer des tracés de type myogène dans les muscles proximaux et axiaux. Cet examen est important pour l'exclusion de diagnostics différentiels (en particulier les atteintes neurogènes ou du motoneurone) La mise en évidence d'anomalies en détection peut également aider à guider le siège de la biopsie musculaire chez l'adulte. Concernant l'enfant, à l'EMG de détection, au repos, la présence de potentiels de fasciculations (en plus des activités spontanées de dénervation) associée, à la contraction volontaire, à un tracé neurogène (tracé accéléré fait de potentiels de hauts voltages) met en évidence une atteinte de la corne antérieure associée.

1.3.3. Imagerie musculaire chez l'enfant plus grand et l'adulte

La réalisation d'une imagerie musculaire initiale est recommandée, si possible une IRM, étudiant les ceintures et la musculature axiale en plus des cuisses et des mollets, ou en cas de contre-indication à l'IRM, un scanner avec des coupes au niveau des ceintures de la musculature axiale et des membres. L'IRM musculaire corps entier, maintenant disponible dans les centres spécialisés en imagerie musculaire, peut guider le diagnostic. Les anomalies observées à l'imagerie musculaire peuvent également aider à choisir le site de la biopsie musculaire dans les situations où celle-ci est requise.

1.3.4. Biopsie musculaire

L'étude anatomopathologique de la biopsie musculaire montre dans environ deux tiers des cas une myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène se traduisant par une forte positivité à la coloration PAS (acide périodique de Schiff). Cependant, une biopsie normale (environ 1/3 des patients) ne permet pas d'exclure le diagnostic. La biopsie musculaire n'est donc pas un examen de choix pour porter le diagnostic, mais elle est essentielle pour l'exclusion de diagnostics différentiels. Elle n'est habituellement pas réalisée dans les formes infantiles.

1.4. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de la forme infantile de la MP sont l'amyotrophie spinale infantile de type 1, la glycogénose de type III ou IV, la maladie de Danon, les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, le déficit en carnitine, les déficits de la beta oxydation des acides gras, la cardiomyopathie hypertrophique idiopathique et la myocardite.

Devant l'atteinte musculaire progressive, les principaux diagnostics différentiels sont le syndrome de la colonne vertébrale raide, la dystrophie musculaire de Becker/Duchenne chez le garçon, les dystrophies musculaires des ceintures, l'amyotrophie spinale de type 2, la myasthénie auto-immune, les glycogénoses de type IIIa, IV, V et VIII, les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La forme tardive de la maladie de Pompe est marquée par une grande hétérogénéité clinique.

Le syndrome myogène n'est pas spécifique et peut mimer un grand nombre d'autres maladies neuromusculaires :

- Myopathies acquises, toxiques (statines et autres), endocriniennes (en particulier par dysthyroïdie) et surtout inflammatoires (myosites et myopathies nécrosantes auto-immunes).
- Myopathies génétiques : dystrophies musculaires des ceintures.

Le tableau est très différent des myopathies métaboliques avec intolérance à l'effort au premier plan (par exemple Mc Ardle, déficit en enzyme débranchante), des cytopathies mitochondriales ou des troubles du métabolisme des lipides.

Le syndrome restrictif respiratoire n'est pas non plus spécifique et le diagnostic peut donc être également évoqué devant une atteinte respiratoire restrictive ou une insuffisance diaphragmatique d'étiologie indéterminée.

Aussi, le manque de spécificité clinique du tableau de Maladie de Pompe, en particulier à son début, doit conduire à évoquer le diagnostic devant toute atteinte myopathique des ceintures d'évolution plutôt progressive, qu'il y ait ou non une atteinte respiratoire associée.

2. Evaluation initiale

2.1. Objectifs

- Evaluer le degré d'atteinte et de handicap fonctionnel.
- Disposer d'arguments cliniques et paracliniques pour poser l'indication thérapeutique.
- Disposer d'éléments cliniques et paracliniques de référence pour assurer le suivi.

2.2. Forme infantile classique

a. Bilan cardiologique

- La radiographie thoracique objective une cardiomégalie chez presque tous les patients.
- L'électrocardiogramme (ECG) montre un espace PR court, des complexes QRS hypervoltés, et des anomalies de la repolarisation avec risque d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire.
- Un enregistrement ECG par holter évalue le risque de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite.
- L'échographie cardiaque évalue la cardiomyopathie hypertrophique. La fonction cardiaque est le plus souvent conservée. La défaillance cardiaque est la phase ultime de la maladie, et peut s'accompagner d'une dilatation secondaire du ventricule gauche.
- Le dosage du BNP ou du NT-ProBNP est une aide pour le suivi de l'insuffisance cardiaque.

b. Bilan respiratoire

- La radiographie thoracique de face recherche un trouble de ventilation, en lien avec l'insuffisance respiratoire ou parfois par compression d'une bronche par la cardiomégalie.
- L'évaluation de la fonction respiratoire doit être réalisée par des gaz du sang capillaires, une oxymétrie nocturne et/ou une capnometrie nocturne ou au mieux une polysomnographie pour rechercher une hypoventilation, une hypercapnie, et des apnées obstructives du sommeil.

c. Bilan neuromusculaire

- Le bilan moteur réalisé par un kinésithérapeute entraîné permet de mieux évaluer l'atteinte musculaire et sa répartition, et servira de base pour le suivi ultérieur. L'atteinte musculaire est habituellement généralisée, sévère et symétrique Le test préconisé est la Mesure de la Fonction Motrice (MFM) 20 pour les moins de 6 ans ou MFM-32 pour les plus de 6 ans.
- L'ENMG et la mesure des VCN sont recommandés au diagnostic et dans le suivi, afin de détecter une atteinte de la corne antérieure de la moelle.
- Il n'y a pas d'indication systématique de l'IRM cérébrale ou musculaire, ni de la biopsie musculaire dans la forme infantile de la maladie de Pompe.

d. Croissance et alimentation

Les troubles de déglutition, l'insuffisance respiratoire et cardiaque et les infections à répétition sont fréquemment responsables d'un ralentissement de la croissance staturo-pondérale. Il est

donc important d'évaluer la croissance (poids, taille, indice de masse corporelle) au moment du diagnostic. La dénutrition participe à la sévérité du tableau initial.

e. Bilan ORL

En cas de suspicion de troubles de déglutition, l'évaluation initiale peut être complétée par une étude de la déglutition en radio-cinéma, ou sous endoscopie ORL. Une audiométrie à la recherche d'une surdité de transmission ou rétro cochléaire est également proposée.

2.3. Forme juvénile

a. Bilan cardiologique

Il n'y a habituellement pas d'atteinte cardiaque dans la forme juvénile. La réalisation d'une échographie cardiaque, d'un ECG et d'un holter ECG restent justifiés en raison de rares cas de valvulopathies minimes ou de troubles du rythme (notamment syndrome de Wolf-Parkinson-White).

b. Bilan respiratoire

Les symptômes respiratoires sont souvent présents au moment du diagnostic. L'atteinte diaphragmatique est précoce et le pronostic est fortement lié à l'atteinte respiratoire. Le déclin de la capacité vitale fonctionnelle a été estimé à 5% par an en l'absence de traitement. Le bilan respiratoire est identique à celui de la forme infantile, avec une polysomnographie systématique en raison du risque élevé d'apnées du sommeil et d'hypoventilation.

c. Bilan neuro musculaire

L'évaluation motrice est primordiale dans la forme juvénile. L'utilisation de la MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans est recommandée.

La réalisation d'un EMG (tracé myogène et également neurogène) et d'une biopsie musculaire (myopathie vacuolaire lysosomale avec accumulation de glycogène) se discutent au cas par cas, même si ces examens ne sont pas indispensables au diagnostic.

L'IRM musculaire corps entier initiale permet de juger de l'extension de l'atteinte musculaire et de suivre son évolution mais ne doit pas être systématique dans la forme juvénile, le risque d'une

anesthésie générale devant être pris en compte. Elle peut être proposée chez les patients plus âgés.

d. Croissance et alimentation

Des troubles de déglutition et de la croissance peuvent également être retrouvés dans les formes juvéniles mais leur évaluation ne présente pas de particularité par rapport à la forme infantile.

e. Bilan ORL

Une évaluation de l'audition est recommandée mais la surdité est moins fréquente dans les formes juvéniles.

2.4. Forme adulte

a. Evaluation musculaire

Elle repose avant tout sur l'examen clinique mais peut faire également appel de façon régulière à l'imagerie (Annexe 2).

L'examen clinique recherchera les signes suivants :

- Troubles de la marche caractéristiques d'une atteinte myopathique avec marche dandinante, hyperlordose, bras rejetés en arrière lors de la marche.
- Décollement des omoplates, symétrique ou asymétrique.
- Faiblesse des muscles fixateurs des omoplates.
- Faiblesse des muscles de la ceinture pelvienne (psoas, adducteurs et ischio-jambiers plus que quadriceps).
- Faiblesse axiale : scoliose, faiblesse abdominale avec difficultés pour se relever de la position allongée.
- Ptosis asymétrique (généralement asymptomatique).
- Signes négatifs : absence de fasciculation, d'anomalie des ROT, de rétraction musculaire au premier plan, d'atteinte des muscles oculomoteurs, de trouble sensitif.

Différentes évaluations musculaires et échelles permettant de quantifier le déficit moteur doivent être réalisées (Annexe 3) :

- Test de marche de 6 minutes
- Tests fonctionnels chronométrés :
 - Temps de marche sur 10 mètres
 - Temps pour monter 4 marches

- Temps pour se relever de la position couchée
- Temps pour se lever de la position assise
- Temps de maintien des manœuvres de Barré et Mingazzini
- Echelle de mesure de la fonction motrice (échelle MFM)
- Echelle de Brooke et Vignos
- Evaluation de la force musculaire avec cotation par testing manuel (score MRC).
Les muscles à coter sont au minimum les extenseurs et fléchisseurs de nuque, les abducteurs de l'épaule, les fléchisseurs et extenseurs de coude, de hanche, de genou, et les abducteurs de hanche.
- Des échelles évaluant le degré du handicap : l'échelle R-PAct (Rasch-built Pompe-specific activity scale), l'échelle de Handicap à 9 niveaux de Rotterdam

b. Evaluation respiratoire initiale

Elle est systématique lors du bilan initial.

Recherche de signes fonctionnels respiratoires :

- Dyspnée (effort, parole, repos).
- Orthopnée.
- Signes de fragmentation du sommeil ou d'hypercapnie : nycturie, réveils nocturnes, asthénie matinale, céphalées matinales, somnolence diurne excessive,...

Examen clinique :

- Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires.
- Fréquence respiratoire.
- Respiration abdominale paradoxale en position allongée.
- Une inefficacité clinique de la toux doit systématiquement être recherchée.

Les EFR réalisées en position assise et couchée.

Elles comprennent :

- La Capacité pulmonaire totale (CPT).
- La Capacité vitale (CV) mesurée en position assise et couchée.
- Les P_{lmax}, P_E_{max} et SNIP (Sniff test).
- Le Débit expiratoire de pointe à la toux (DEP toux).

Elles recherchent un syndrome restrictif prédominant sur les volumes mobilisables. Le syndrome restrictif vrai (CPT<80%) est tardif par rapport à l'altération des volumes mobilisables (CV< 80%).

Les arguments en faveur d'une atteinte respiratoire neuromusculaire sont :

- CV<80% en position assise.

- Chute de la CV de plus de 25% en décubitus en faveur d'une dysfonction diaphragmatique.
- P_{lmax} <80 cmH₂O (homme), <60 cm d'H₂O (femme), SNIP<60% des théoriques.
- DEP toux < 240 l/min : nécessité de techniques de toux assistée ; < 180 l/min : nécessité de techniques de toux assistée mécanique.

Les gaz du sang :

Ils sont systématiques lors du premier bilan à la recherche d'une hypercapnie :

Une PaCO₂>45 mmHg signe une hypoventilation alvéolaire diurne, critère d'indication de ventilation.

Les explorations respiratoires nocturnes ne sont pas systématiques si le bilan respiratoire est normal. Elles sont indiquées en cas de signes de dysomnie ou d'anomalies de la fonction respiratoire ou des gaz du sang.

- Oxymétrie nocturne associée si possible à une capnographie transcutanée nocturne.
- Polysomnographie en cas de suspicion d'apnées obstructives du sommeil.

L'imagerie pulmonaire n'a pas d'intérêt en dehors de la recherche de complications pulmonaires ou thoraciques associées.

L'échographie et l'IRM diaphragmatiques sont en cours d'évaluation mais ne sont pas des outils encore utilisés en routine.

c. Autres évaluations

- Cardiologique

Le bilan cardiologique comportera au minimum un ECG et une échocardiographie pour le dépistage d'une cardiomyopathie hypertrophique et de troubles de la conduction. En cas de malaises, de palpitations, de troubles conductifs à l'ECG et/ou d'apnées du sommeil, ce bilan initial devra être complété par un Holter ECG.

- Psychologique

La MP est une maladie chronique et évolutive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et l'espérance de vie du patient. Elle est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale. Le traitement va générer ses propres contraintes (hospitalisations itératives, éventuels effets secondaires). Il

convient donc dès le bilan initial d'apprécier l'état psychologique du patient afin d'adapter au mieux la prise en charge.

- Anomalies vasculaires

La recherche systématique d'anomalies vasculaires n'est pas recommandée actuellement, en l'absence d'une connaissance précise de la fréquence des altérations parenchymateuses et vasculaires intracrâniennes, sauf si le patient venait à présenter des symptômes ou signes évocateurs d'une complication vasculaire cérébrale.

- ORL

Un audiogramme de référence est réalisé en cas de plainte auditive afin de suivre son évolution car il a été décrit des majorations de troubles auditifs sous traitement.

3. Annonce diagnostique

Comme dans l'ensemble des maladies chroniques invalidantes et des pathologies à traitement contraignant, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, pour sa motivation à se soigner et pour l'acceptabilité du traitement.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétences pour les Maladies héréditaires du Métabolisme, ou pour les maladies lysosomales ou les maladies neuromusculaires afin de livrer une information juste, éclairée, sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites. En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps.

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et les objectifs thérapeutiques,
- La planification du suivi et du traitement s'il est indiqué,
- Les possibilités de prise en charge psychologique,
- Les possibilités de prise en charge de conseil génétique,
- Les demandes de consentement pour le génotypage,
- La demande de consentement pour l'inclusion du patient dans le registre national et international de la maladie,
- La demande de consentement pour la participation à la collection biologique nationale,
- L'information de l'existence des associations de patients : l'Association Francophone des Glycogénoses (AFG), Association « Vaincre les Maladies Lysosomales » (VML) et l'

Association Française contre les Myopathies (AFM). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants (Annexe 12).

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

4. Prise en charge

Toute MP invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur

4.1. Objectifs

- Identifier les patients à traiter pour limiter les complications liées à la MP.
- Prendre la décision d'instaurer un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive.
- Envisager des traitements complémentaires non spécifiques (kinésithérapie, ventilation, etc...).
- Prendre en charge les complications.

4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Les spécialistes les plus souvent impliqués : Pédiatre, neurologue.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique :

➤ Personnel médical :

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue
- Chirurgien orthopédiste
- Généticien
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Oto-rhino-laryngologiste
- Pneumologue

- Radiologue
- Personnel paramédical :
 - Diététicienne
 - Kinésithérapeute
 - Ergothérapeute
 - Orthophoniste
 - Orthoprothésiste
 - Psychologue
 - Neuropsychologue
 - Psychomotricien
- Travailleurs sociaux :
 - Assistante sociale

4.3. Traitement enzymatique substitutif

a. Généralités

Le traitement spécifique de la MP repose sur le TES: α -glucosidase alfa (Myozyme®) au long cours. Ce traitement permet de limiter l'accumulation de glycogène lysosomal, et de limiter l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme et la fréquence des effets indésirables restent en cours d'évaluation.

Les objectifs du traitement sont les suivants compte-tenu des connaissances actuelles :

- Améliorer ou stabiliser l'hypertrophie et la fonction cardiaques en cas d'atteinte initiale (formes infantiles).
- Stabiliser ou ralentir la dégradation de la faiblesse musculaire, et éviter ou retarder la perte de la marche.
- Stabiliser ou ralentir la dégradation de la fonction respiratoire, et éviter ou retarder le recours à la ventilation assistée.

b. Indications

Il doit être débuté le plus précocement possible chez tout enfant ayant un diagnostic confirmé de forme infantile de MP. L'indication doit être validée par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de cette pathologie et travaillant dans un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques. Une immunosuppression préventive initiale doit être discutée au cas par cas pour les patients CRIM(-). Une abstention thérapeutique peut être

discutée selon la sévérité clinique au diagnostic, notamment en cas de nécessité d'une ventilation invasive, et aboutir à une prise en charge palliative. Cette décision doit être collégiale, éventuellement aidée par un avis d'un centre de référence ou de compétences ou des membres du CETP, et doit être expliquée à la famille.

Chez l'adulte le TES est indiqué pour tout patient atteint de Maladie de Pompe confirmée ET symptomatique.

La maladie est considérée comme étant symptomatique s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- Faiblesse musculaire axiale et/ou de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne cliniquement détectable
- Insuffisance respiratoire clinique et/ ou altération des EFR (CV assise < 80 %) en rapport avec la maladie.

L'instauration d'un TES doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence/compétences labellisé.

Pour tout patient ne présentant pas les critères ci-dessus, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire. Les cas difficiles peuvent être analysés par les experts du CETP.

Mais même s'il ne reçoit pas de traitement spécifique (par exemple : patient asymptomatique diagnostiqué dans le cadre d'une enquête familiale, élévation isolée du taux de CPK, anomalies musculaires radiologiques sans traduction clinique, etc.) le patient doit bénéficier d'une surveillance régulière, idéalement annuelle.

c. Modalités de mise en œuvre

➤ Posologie et mode d'administration

La posologie est de 20 mg/kg /14 jours, par perfusion intraveineuse d'au moins deux heures. Les premières perfusions d'enzymothérapie sont administrées sous la surveillance d'un médecin et d'une équipe soignante formée spécifiquement à la prise en charge de la maladie et à l'administration du traitement.

Exceptionnellement, dans certains cas de formes infantiles, peut se discuter une augmentation de la posologie sous réserve de l'avis favorable du CETP. Le cas échéant, il convient d'anticiper les absences prolongées du patient (déplacements professionnels ou privés) afin d'organiser au mieux la poursuite du traitement enzymatique substitutif.

➤ Contre-indication

Hypersensibilité au médicament à la substance active ou à l'un des excipients.

➤ Administration

Les perfusions sont réalisées en milieu hospitalier. Le traitement et sa surveillance doivent être réalisés par une équipe paramédicale spécifiquement formée à la préparation et à l'utilisation du produit ainsi qu'aux mesures à prendre en cas d'effet indésirable.

Il convient de vérifier l'absence de pathologie aiguë intercurrente, notamment pathologie infectieuse fébrile, avant de débiter la perfusion en raison de l'augmentation du risque de réaction indésirable dans ces conditions. La voie d'accès peut être une voie veineuse périphérique, cependant en raison de la fréquence des perfusions, l'utilisation d'une voie veineuse centrale est généralement proposée

Le protocole de perfusion est décrit dans la fiche produit éditée par le laboratoire Genzyme. Les modalités particulières de reconstitution et de dilution du produit sont reprises dans l'annexe 4. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction indésirable jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Ce débit pourra être adapté à chaque patient en fonction de la tolérance des perfusions précédentes (cf annexe 5).

Des perfusions pourraient être réalisées à domicile dans certaines conditions, dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (aujourd'hui traitement non rétrocedable):

- Chez des patients volontaires, ayant une bonne compréhension de leur maladie et des modalités de la prise en charge.
- Sur proposition du médecin en charge du patient.
- Après 2 ans de traitement hospitalier sans survenue d'événement indésirable.
- Avec la poursuite d'un suivi hospitalier semestriel.
- En présence d'une tierce personne au domicile pouvant intervenir en cas d'urgence (appel du Centre 15).
- Avec la tenue d'un dossier de soins (date des perfusions, étiquettes de traçabilité, événement intercurrent).
- En cas d'antécédent d'effet indésirable évocateur d'hypersensibilité, un kit d'adrénaline doit être disponible lors des perfusions. Les patients et la tierce personne présente pendant la perfusion doivent être informés qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'hypersensibilité (urticaire, angio-oedème, prurit, rash, gêne respiratoire...), il conviendra d'interrompre leur perfusion et de contacter un médecin.

d. Surveillance

Il convient d'accorder une attention particulière à l'état clinique du patient préalablement à l'administration du produit, ainsi que d'expliquer la procédure au patient et au soignant.

Le patient doit être étroitement surveillé tout au long de la perfusion de Myozyme™.

Les paramètres vitaux (TA, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire et saturation avec oxymètre de pouls) sont enregistrés immédiatement avant la perfusion, à chaque modification du rythme de la perfusion (au minimum toutes les 30 minutes), jusqu'à ce que le rythme maximal soit atteint et jusqu'à 2h après la fin de la perfusion. Un exemple de feuille de surveillance pour l'enfant de chaque perfusion est présenté en annexe 6.

Les patients doivent être surveillés après chaque perfusion afin de détecter l'apparition éventuelle d'effets indésirables. La durée appropriée de surveillance doit être déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique du patient et des perfusions antérieures. Les patients atteints d'une pathologie intercurrente aiguë (fièvre, infection...), semblent présenter un risque plus élevé de RAP (réactions associées à la perfusion).

e. Effets indésirables

Le traitement est généralement bien toléré mais les patients traités par Myozyme™ peuvent développer des RAP, définies comme tout événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion. Certaines peuvent être sévères.

Environ la moitié des patients traités par Myozyme® dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie ont présenté des RAP : accès de tachycardie, bouffées vasomotrices, toux, tachypnée, vomissements, urticaire ou autre éruption cutanée, fièvre et baisse de la saturation en oxygène. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez quelques patients. Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité mineures, modérées ou sévères sont possibles. Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital ont été rapportées.

La conduite à tenir sera donc adaptée en fonction de leur gravité, des mesures médicales d'urgence appropriées doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme™ est administré (cf Annexe 7).

En cas d'effet indésirable, une déclaration doit être faite auprès de la pharmacovigilance et du fabricant de l'enzyme. Afin de préciser le mécanisme de survenue de cet effet indésirable, il est conseillé de réaliser dans l'heure suivant l'effet indésirable un dosage des anticorps sanguins anti-Myozyme avec recherche d'IgE spécifiques. Un dosage d'histamine sanguine (dans les 30 min suivant l'effet indésirable) et de l'activité tryptase sérique et du complément (1 heure après le début de l'effet indésirable, à répéter 2 à 3 jours plus tard) peut être utile.

Lors de la survenue d'un effet indésirable peu sévère, il est proposé de revenir au palier de dose précédente et de maintenir ce palier pendant au moins 30 minutes après la disparition des symptômes avant de reprendre l'augmentation de dose. L'utilisation d'antihistaminiques (par exemple Polaramine® injectable, ½ à 1 ampoule intraveineuse lente) permet souvent de réduire l'intensité et/ou la durée des symptômes. En cas de survenue d'une réaction sévère, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et une prise en charge médicale spécifique doit être débutée. La contre-indication ultérieure du Myozyme® doit être discutée.

Les patients qui ont présenté des RAP et notamment une réaction anaphylactique, doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration de Myozyme®. Une réduction du débit de la perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou un traitement préalable, généralement sous forme d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques oraux et/ou de corticostéroïdes, ont permis de gérer efficacement la plupart de ces réactions.

f. Critères et modalités d'arrêt du TES

Pour la forme adulte, comme chez l'enfant, dans la prise en charge de cette maladie chronique, le plus souvent évolutive, peut se poser la question de l'arrêt du traitement. Cette question peut être le fait :

- Du patient qui souhaite arrêter son traitement,
- Du traitement lui-même du fait de ses effets secondaires,
- Du médecin qui estime que le traitement n'est plus indiqué, voire contre-indiqué.

La décision d'arrêt doit donc être pesée car une interruption du TES pourra s'accompagner d'une dégradation de l'état clinique qui ne sera que partiellement freinée par la reprise ultérieure du traitement, sans retour à l'état précédent.

➤ Arrêt du fait du patient :

Il convient d'analyser avec le patient (et éventuellement son entourage) ses motivations : contraintes liées aux modalités d'administration, sentiment d'inefficacité, mauvaise tolérance, lassitude en rapport avec la maladie, comorbidité... Parallèlement à l'analyse objective des évaluations standardisées, l'aide d'un psychologue est alors souhaitable pour mieux cerner la situation et conseiller au mieux le patient en fonction de la perception objective des bénéfices ou non du traitement. Si le patient maintient sa décision, il convient de lui proposer de poursuivre un suivi clinique régulier rapproché (semestriel) afin d'objectiver au plus tôt la dégradation clinique et rediscuter à ce moment de sa décision.

➤ Arrêt lié à un effet secondaire du traitement :

Il s'agit d'effets secondaires graves et inévitables. Le principal effet secondaire justifiant un arrêt de traitement est l'allergie grave. Néanmoins une réintroduction avec un protocole de désensibilisation peut être envisagée en milieu spécialisé. S'il s'agit de RAP, on peut proposer des mesures préventives afin de limiter ces réactions.

➤ Arrêt du fait d'une aggravation de l'état de santé du patient

• *Apparition d'une comorbidité :*

L'arrêt du traitement ne sera proposé que si la comorbidité affecte à court terme le pronostic vital et que si la poursuite du TES conduit à une altération majeure de la qualité de vie. Cette décision de suspension du traitement devra faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire associant les praticiens ayant à prendre en charge la comorbidité, le médecin traitant, le médecin du Centre de Référence ou de Compétences.

• *Absence d'efficacité :*

L'évaluation d'un manque d'efficacité est difficile car l'histoire naturelle de la maladie n'est pas connue pour un patient donné. L'analyse de la littérature internationale ne permet pas non plus de définir clairement des critères devant conduire à l'arrêt du traitement. En cas de dégradation rapide, une comorbidité devra être recherchée. En l'absence de comorbidité, la discussion de la poursuite ou de l'arrêt du traitement devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences afin de confronter l'ensemble des données techniques mais aussi éthiques nécessaires et soumise au CETP. Il conviendra de recueillir également l'avis du patient. En cas de décision d'arrêt ou de suspension du TES le patient devra être surveillé de manière régulière afin de réadapter la décision thérapeutique.

Pour la forme infantile, malgré le TES, certains patients ont une évolution défavorable (patients non répondeurs), parfois après une phase d'amélioration (patients répondeurs transitoires). Certaines situations doivent conduire l'équipe médicale pédiatrique à s'interroger sur l'arrêt de l'enzymothérapie, en tenant compte de la balance bénéfices/risques et de la qualité de vie du patient. Les situations de mauvais pronostic sont une insuffisance respiratoire sévère, une dépendance continue à une ventilation invasive, un état grabataire en lien avec une dégradation musculaire sévère, des réactions anaphylactiques graves aux perfusions. Cette décision doit être collégiale, appuyée par un centre de compétences ou de référence ou si besoin par le CETP. Elle doit être clairement expliquée à la famille. Des soins palliatifs et un accompagnement de fin de vie doivent impérativement être mis en place dans ce type de situation.

4.4. Place de l'immunosuppression

Ce chapitre ne concerne que la forme infantile précoce puisque ce n'est que dans cette forme que la plupart des patients développe des anticorps contre l'enzyme recombinante. Le suivi régulier de ce taux d'anticorps fait partie de la surveillance systématique (cf. paragraphe correspondant). Plusieurs études ont rapporté un pronostic défavorable avec perte d'efficacité du traitement chez les patients ayant des taux élevés d'anticorps. Dans ce contexte, certaines équipes proposent une immunosuppression soit préventive et transitoire avant introduction de l'enzymothérapie (patients CRIM(-)), soit curative prolongée (patients ayant développé des taux élevés d'anticorps). Cette attitude doit être discutée au cas par cas, éventuellement guidée par un avis éclairé d'un centre de référence ou de compétences ou des membres du CETP.

4.5. Prise en charge symptomatique

a. Cardiologique

Pour la forme infantile classique la prise en charge par un cardiopédiatre ayant l'expérience de la maladie de Pompe est recommandée. L'utilisation des traitements médicamenteux est à adapter individuellement selon l'évolution et le stade de la pathologie. La prévention des situations à risque d'arythmie et de mort subite est indispensable. Chez l'adulte, il n'y a pas de prise en charge spécifique en l'absence de manifestation particulière.

b. Respiratoire

La prise en charge respiratoire doit être rigoureuse et régulière. Ses modalités ne présentent pas de particularité par rapport aux autres maladies neuromusculaires.

La prise en charge symptomatique fait appel à :

- La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique, manuelle ou avec assistance technique doit être réalisée ainsi qu'un travail inspiratoire. L'utilisation de bronchodilatateurs avant la séance de kinésithérapie respiratoire ou l'utilisation d'appareils d'aide à la toux (Cough-Assist® ou clearway) peut permettre une meilleure expectoration.
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont fortement conseillées. La prévention des bronchiolites liées au virus respiratoire syncytial (VRS) par anticorps monoclonaux (Synagis®) est également conseillée dans les deux premières années de vie. Pour les patients les plus fragiles, la mise en collectivité est à éviter durant les périodes épidémiques hivernales. Les infections respiratoires doivent être traitées efficacement et de façon agressive.

- Et/ ou à la ventilation mécanique, invasive ou non.

La décision d'une ventilation assistée (ventilation en pression positive continue, ventilation non invasive, ventilation invasive sur trachéotomie) repose sur un certain nombre de critères définis en annexe 8). A cette étape, une réévaluation du projet de soins au long cours doit être réalisée, la perte d'autonomie ventilatoire n'étant pas réversible.

c. Kinésithérapie

La kinésithérapie fait partie intégrante du traitement de la MP à l'instar de la plupart des myopathies :

➤ **Prise en charge de l'atteinte motrice :**

La pratique régulière d'une activité physique douce, mobilisation active et passive permettant un entretien des amplitudes articulaires, prévention des rétractions, massages à visée antalgique sont recommandés. Les techniques de renforcement musculaires et la stimulation musculaire électrique ne sont pas recommandées, en l'absence de données suffisantes permettant d'attester de leur effet bénéfique.

➤ **Prise en charge de l'atteinte respiratoire :**

Conserver une ampliation pulmonaire et de prévenir les surinfections bronchiques et appliquer les techniques de désencombrement si nécessaire (Annexe 8).

d. Os et articulations

Une prévention de l'ostéopénie par une supplémentation calcique et en vitamine D pour prévenir les carences doit être proposée en cas de diminution de la mobilité. Il n'y a pas de recommandation sur l'utilisation des biphosphonates à ce jour dans la forme infantile de la maladie de Pompe, leur efficacité et leur innocuité étant incertaines. En cas d'atteinte articulaire sévère ou majorant l'impotence fonctionnelle une chirurgie orthopédique peut être nécessaire (scoliose, hanches...).

e. ORL

Surtout chez l'enfant, l'association d'une hypomimie, d'une macroglossie et d'une insuffisance vélaire est responsable de troubles de la déglutition et du langage. Une rééducation par orthophonie doit être proposée, avec un travail sur l'oralité, l'adaptation des textures, et la prévention des fausses routes. Une prise en charge chirurgicale symptomatique doit être réalisée (aérateurs transtympaniques, ablations des végétations) en cas d'encombrement

chronique ORL avec conséquences sur l'audition et/ou la respiration (apnées). En cas de surdité, une prise en charge symptomatique adaptée est à proposer (aérateurs transtympaniques, appareillage auditif).

f. Nutrition et croissance

Le maintien d'un bon état nutritionnel permet d'optimiser la force musculaire et le développement psychomoteur. A l'inverse un surpoids risque d'aggraver le déficit moteur. Il n'y a pas d'indication à un régime spécifique mais des compléments alimentaires oraux et/ou une nutrition entérale doivent être prescrits en cas de prise alimentaire insuffisante. La nutrition entérale se fait généralement sur une sonde nasogastrique. Une gastrostomie peut être proposée, mais le risque anesthésique doit être pris en compte. Une intervention chirurgicale de type Nissen n'est pas systématique en raison des mauvais résultats chez ces patients ayant une forte hypotonie et du risque anesthésique.

g. Ophtalmologie

Le devenir ophtalmologique est peu connu, mais certaines atteintes ont été décrites (ptosis, strabisme, myopie, astigmatisme...). Une prise en charge symptomatique est recommandée.

4.6. Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique

Dans le cas d'un patient adulte, le conseil génétique aura pour objectif :

- D'informer le patient sur le caractère génétique de sa maladie.
- D'organiser l'information de sa fratrie du risque de développer la maladie et de la possibilité de se faire dépister conformément au décret du 20 Juin 2013, l'étude des apparentés pouvant révéler des homozygotes pré-symptomatiques.
- De rechercher un statut de porteur chez le conjoint en cas de projet de procréation (surtout utile en cas de consanguinité (risque d'avoir la même mutation du fait d'ancêtres communs). Cette recherche repose sur la recherche de la/des mutation(s) familiale(s). Le plus souvent le conjoint n'a aucun allèle muté et il n'y a pas de risque dans la descendance. Exceptionnellement, le conjoint est hétérozygote pour une mutation de la MP, et le risque de transmission à la descendance est de à.

Dans le cas d'un patient enfant, le conseil génétique a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse, sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal est réalisé par étude enzymatique ou par

biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées pour cette dernière méthode. Le diagnostic prénatal est réalisé soit précocement par trophocentèse (biopsie de trophoblaste) à partir de 11 semaines d'aménorrhée, soit par amniocentèse (à partir de 15-16 semaines d'aménorrhée). Une interruption médicale de grossesse peut être demandée par la femme enceinte en cas d'atteinte fœtale.

4.7. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un maintien de ses activités quotidiennes.

Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la MP et les connaissances dont le patient dispose.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge.

Au-delà de la prescription médicamenteuse spécifique ou aspécifique, comme dans toute maladie chronique, la maladie de Pompe impose d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Cette démarche nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie et l'importance du conseil génétique.
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements.
- La reconnaissance des effets indésirables des médicaments.
- L'importance de l'observance du traitement et des bilans annuels.
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient.
- Les directives anticipées.
- La vie au quotidien (vie professionnelle, familiale, anticipation des voyages).
- Leurs droits (ALD, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.

4.8. Situations particulières

a. Grossesse

Comme pour toute maladie chronique, les enjeux de la grossesse et de la parentalité doivent être évoqués avant la conception. Chez une insuffisante respiratoire, la grossesse peut conduire

à une décompensation et à des épisodes de désaturation, en particulier au troisième trimestre. Chez une femme atteinte d'une myopathie, la grossesse peut parfois s'accompagner d'une dégradation de la fonction motrice.

La phase pré-conceptionnelle et le suivi de la grossesse doivent être organisés de façon multidisciplinaire associant les spécialistes de la maladie de Pompe (principalement myologue et pneumologue) à ceux de l'équipe de périnatalité (en particulier obstétricien et anesthésiste).

Les enjeux de la grossesse peuvent être schématisés selon trois axes :

➤ Impact sur l'évolution de la MP

A court terme, les modifications anatomiques de la grossesse (prise de poids, augmentation du volume de l'abdomen) peuvent limiter les capacités motrices ou aggraver l'atteinte respiratoire. L'impact de la grossesse à moyen ou à long terme sur le cours évolutif de la maladie est inconnu. Dans les exceptionnelles formes juvéniles, une atteinte myocardique peut être aggravée par les modifications volémiques liées à la grossesse et au post-partum.

➤ Impact de la MP sur la grossesse et parentalité

Le risque de transmission à la descendance et l'éventuel dépistage d'hétérozygotie chez le conjoint nécessite une consultation dédiée de génétique. Le cas échéant, un diagnostic prénatal peut être organisé au premier trimestre de la grossesse.

En dehors du risque génétique, l'impact sur la grossesse et la parentalité est fonction du retentissement fonctionnel de la maladie.

Au plan respiratoire, il est vital de maintenir une oxygénation maternelle satisfaisante, si besoin à l'aide d'une VNI ou d'une ventilation invasive sur trachéotomie. La fréquence de la surveillance respiratoire doit être augmentée pendant la grossesse, et adaptée à l'atteinte respiratoire préexistante. L'éducation thérapeutique pneumologique doit être reprise.

L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale comporte probablement moins de risque, notamment respiratoire, que l'anesthésie générale. En cas d'atteinte des muscles respiratoires, une parfaite coordination est nécessaire entre les équipes pneumologiques et anesthésiques, notamment pour ce qui concerne les paramètres ventilatoires.

➤ Prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et l'allaitement

Il n'y a pas d'argument de toxicité fœtale conduisant à interrompre le TES en cours de grossesse. Le rapport bénéfice/risque étant favorable, les experts recommandent la poursuite du TES pendant la grossesse.

L'allaitement n'est pas déconseillé, mais son interruption est recommandée dans les 24h qui suivent la perfusion.

b. Anesthésie

Comme dans d'autres myopathies, l'anesthésie chez un patient atteint de MP pose deux problèmes principaux : celui de l'emploi de certains curares et celui du risque de décompensation respiratoire.

Le risque de décompensation respiratoire doit être pris en compte avant toute chirurgie et la fonction respiratoire doit toujours être évaluée en pré opératoire.

Il est classique de privilégier les anesthésies locales et loco régionales aux anesthésies générales afin de limiter le risque de complication respiratoire à type de pneumopathie de déglutition, d'atélectasie ou d'infection bronchique et de décompensation respiratoire de la maladie surtout en cas de chirurgie thoracique ou abdominale. En cas de chirurgie abdominale sous anesthésie générale, on associera volontiers une anesthésie péridurale afin de prévenir les douleurs abdominales post opératoires qui pourraient favoriser une décompensation respiratoire en accentuant la parésie diaphragmatique. En cas d'anesthésie générale, on évitera les curares à demi-vie longue tels le pancuronium car ils semblent favoriser la survenue de complications respiratoires par rapport à ceux d'action plus courte (atracurium ou vecuronium). De même le rocuronium semble accroître le risque de décompensation respiratoire post opératoire.

Il n'y a pas de risque d'hyperthermie maligne per anesthésique. Par contre le suxamethonium chloride doit être évité à cause d'un risque potentiel d'hyperkaliémie et de rhabdomyolyse.

c. Vaccinations

Il n'y a pas de contre-indications de vaccin, il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous cutanée. En cas d'atteinte respiratoire, les vaccinations antigrippales et antipneumococcique sont recommandées.

d. Pathologies et traitements intercurrents

Les pathologies intercurrentes, quelles qu'elles soient, peuvent interférer avec la MP et contribuer à l'aggravation des symptômes. Cela est à prendre en compte dans la prise en charge des patients. Il n'est toutefois pas indiqué de modifier la posologie du TES.

Il n'a pas été signalé d'interaction ni d'association médicamenteuse déconseillée avec l'enzymothérapie. Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. L'α-glucosidase étant une

protéine recombinante humaine, elle est peu susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450.

La problématique posée par une pathologie intercurrente est celle de l'indication à poursuivre le TES.

5. Evolution et suivi

5.1. Généralités

Tous les patients bénéficiant d'un traitement doivent être suivis périodiquement dans un Centre de Référence /Compétences afin de garantir la qualité de l'évaluation clinique et du suivi de la tolérance du produit et de la collecte des données

En effet, compte-tenu de l'obligation réglementaire qui est faite au médecin d'évaluer régulièrement le bénéfice escompté du traitement, le renouvellement de la prescription est conditionné par la réalisation périodique du bilan de surveillance, adapté à l'état clinique du patient.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique. Un certain nombre d'examens complémentaires seront réalisés systématiquement.

En ce qui concerne les patients non traités, un suivi annuel dans un centre de référence/compétences est recommandé.

5.2. Objectifs

a. Pour les patients traités

- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte antérieurement connue, dépister une atteinte non encore connue).
- Rechercher l'apparition d'une comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie et du traitement.
- Réévaluer le traitement en termes de tolérance, d'observance, de posologie.
- Informer le patient des protocoles de recherche clinique et thérapeutiques en cours.
- Évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie.
- Répondre aux questions posées par le patient.
- Prendre en compte les projets du patients (voyage, procréation, etc.)

b. Pour les patients non traités

Les modalités de suivi pluridisciplinaire sont les mêmes que celles des patients traités et des patients atteints de maladies neuromusculaires. A chaque visite annuelle, la possibilité de l'instauration du TES sera réévaluée avec le patient lors de chaque visite en fonction de l'évolution des symptômes.

5.3. Modalités de suivi

a. Forme infantile classique

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 1 (Annexe 2).

➤ Suivi cardiologique

L'examen clinique recherche une dyspnée, notamment à la prise alimentaire, et des signes d'insuffisance cardiaque.

L'échographie cardiaque est à réaliser de façon rapprochée au début de la prise en charge : tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois, voir tous les ans après 3 ans ou selon l'évolution. L'aggravation de la fonction cardiaque est habituelle dans les premières semaines suivant le début de l'enzymothérapie, avant de s'améliorer (10-15 semaines).

Le holter ECG de 24h permet d'évaluer le risque de troubles du rythme. Il est à réaliser tous les 3 mois la première année puis tous les 6 à 12 mois.

Le dosage plasmatique du BNP ou de son dérivé (NT-ProBNP) est un marqueur très sensible de l'insuffisance cardiaque et permet de suivre l'évolution de la maladie. Il est habituellement très élevé au moment du diagnostic.

➤ Suivi respiratoire

Une évaluation clinique de la fonction respiratoire doit être réalisée à chaque consultation par la recherche de signes de dyspnée et de signes auscultatoires, l'évaluation de l'efficacité de la toux et du retentissement sur l'activité (fatigue, essoufflement ou difficulté de prise alimentaire chez les nourrissons) et la mesure de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie de pouls.

Une radiographie pulmonaire doit être facilement réalisée en cas de modification de l'état respiratoire.

Des gaz du sang capillaires permettent d'évaluer et de surveiller l'apparition d'une hypercapnie, notamment au réveil, la gazométrie artérielle n'est pas systématique.

Une polysomnographie permet idéalement de dépister les apnées du sommeil et/ou une hypoventilation. Si elle n'est pas réalisable, une oxymétrie nocturne et/ ou une capnographie nocturne peuvent aider au dépistage d'une hypoventilation ou d'une hypoxie.

La réalisation d'EFR permet d'évaluer la fonction respiratoire. Elles ne peuvent être réalisées que chez les enfants en âge de comprendre et sans ventilation invasive, et sont donc rarement possibles dans les formes infantiles.

➤ Suivi neuro-musculaire et cognitif

Une évaluation régulière de la force motrice, des amplitudes articulaires et du développement moteur doit être réalisée (MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans). Une évaluation par un médecin de rééducation fonctionnelle permet de mieux guider la rééducation et d'adapter les aides techniques à mettre en place.

Un EMG doit être proposé afin de diagnostiquer une éventuelle atteinte de la corne antérieure.

La biopsie musculaire, l'IRM cérébrale et l'IRM musculaire ne font pas partie de l'évaluation de routine des patients atteints de maladie de Pompe infantile.

L'évaluation du quotient de développement doit être réalisée à intervalle régulier.

➤ Suivi osteo-articulaire

Le dépistage de déformation orthopédique et d'enraidissement articulaire doit être systématique à chaque examen clinique. La réalisation de radiographies (rachis, hanches...) peut aider au suivi et à la prise de décisions thérapeutiques.

La recherche d'une ostéopénie se fait par la réalisation d'une ostéodensitométrie (réalisation difficile avant 6 ans) ou plus précocement par une étude de l'index cortico-diaphysaire (à partir de 18 mois). Le statut vitaminique en vitamine D ainsi qu'un bilan phosphocalcique sont à réaliser une fois par an.

➤ Suivi ORL

L'examen clinique du nasopharynx et de l'oropharynx recherche une obstruction pouvant entraîner des apnées du sommeil.

Une étude de la déglutition par vidéo déglutition ou un TOGD doit être proposée.

Une évaluation orthophonique des troubles du langage et de la déglutition doit être régulièrement effectuée pour guider la rééducation et juger de l'évolution.

Un contrôle de l'audition doit être réalisé une fois par an à l'aide d'un test adapté à l'âge et aux capacités de l'enfant (oto-émissions acoustiques, audiométrie tonale et vocale,

tympanogramme, potentiels évoqués auditifs...). Un appareillage auditif doit être utilisé en cas de surdité sévère et permanente.

➤ Suivi nutritionnel et croissance

L'évaluation des paramètres de croissance et de l'état nutritionnel doit être réalisée à chaque consultation. Une évaluation des ingestats et des apports calciques peut être réalisée par une diététicienne.

➤ Surveillance biologique efficacité du TES

La surveillance des taux d'anticorps anti-enzyme recombinante est recommandée pour tous les patients atteints de forme infantile tous les 3 mois.

Le dosage des IgE anti rhGAA est proposé en cas de réaction anaphylactique en lien avec le TES.

➤ Suivi ophtalmologique

Un examen ophtalmologique doit être réalisé régulièrement afin de dépister une anomalie de la vision et de proposer la prise en charge adaptée.

➤ Mode de vie

Une évaluation de la qualité de vie, ainsi qu'une réévaluation régulière des aides techniques et financières (ALD, dossier MDPH...) doivent être réalisées.

b. Forme juvénile

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 2 (Annexe 2).

➤ Suivi cardiologique

Le suivi cardiologique (échographie cardiaque, holter ECG) peut être allégé par rapport à la forme infantile mais doit être maintenu car de rares cas d'anomalies cardiaques ou des troubles du rythme ont été décrits chez certains patients.

➤ Suivi respiratoire

Le suivi respiratoire est primordial dans les formes juvéniles car il détermine le pronostic. Les modalités sont semblables à celles de la forme infantile, passant par une évaluation clinique, une mesure de la saturation par oxymétrie de pouls, une mesure des gaz du sang et la réalisation d'une radiographie si besoin. Les EFR sont indispensables, avec calcul de la CV en

position assise et couchée (une diminution de 25% en position couchée traduit une insuffisance diaphragmatique) ainsi que la réalisation d'une polysomnographie au moins de façon annuelle.

➤ Suivi neuromusculaire et cognitif

La forme juvénile se présente comme une myopathie et le suivi neuromusculaire est donc indispensable. Il comprend notamment une évaluation de la force musculaire et du développement psychomoteur par des tests standardisés (MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans), un test de marche de 6 minutes ou de la montée des escaliers quand l'état de l'enfant le permet, une évaluation par un médecin de rééducation fonctionnelle. Une évaluation cognitive doit être réalisée dans la mesure du possible, tous les ans.

Un EMG peut être proposé pour rechercher des signes de dénervation en faveur d'une atteinte de la corne antérieure.

Une IRM musculaire peut être proposée pour suivre la sévérité de l'atteinte musculaire si elle peut être réalisée sans anesthésie générale.

La biopsie musculaire est souvent réalisée dans le bilan initial. Il n'est pas nécessaire de la renouveler de façon systématique, mais elle peut être envisagée, notamment au moment d'une anesthésie.

L'IRM cérébrale n'est pas systématique, mais peut être proposée, notamment en cas de signe clinique évocateur d'une atteinte du système nerveux central.

➤ Suivi ostéo-articulaire

Comme dans les formes infantiles, la réalisation d'une ostéodensitométrie est également conseillée au minimum tous les deux ans. Le statut vitaminique en vitamine D ainsi qu'un bilan phosphocalcique peuvent être réalisés une fois par an.

La surveillance des déformations orthopédiques dépend de la sévérité de l'atteinte musculaire, mais ne doit pas être omise.

➤ Suivi ORL

Sans particularité par rapport aux formes infantiles, avec un dépistage de la surdité tous les 2 ans.

➤ Suivi nutritionnel et croissance

Sans particularité par rapport aux formes infantiles.

➤ Surveillance biologique efficacité du TES

La surveillance des taux d'anticorps est recommandée pour tous les patients atteints de forme juvénile traités au moins tous les 3 mois. Il n'y a pas d'indication à l'immunosuppression dans les formes juvéniles à ce jour. Le dosage des IgE anti rhGAA est à réaliser en cas de réaction anaphylactique.

➤ Suivi ophtalmologique

Un examen ophtalmologique doit être réalisé régulièrement afin de dépister une anomalie de la vision et de proposer la prise en charge adaptée.

➤ Mode de vie

Une évaluation régulière doit également être proposée. La scolarité doit être accompagnée (mise en place d'une AESH si besoin, dossier MDPH)

c. Forme adulte

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 3 (Annexe 2).

Le suivi préconisé est le suivant au sein du centre de référence/compétences :

- Une visite initiale (dans les 30 jours précédant la 1^{ère} perfusion).
- Une visite 6 mois après le début du traitement.
- Une visite 12 mois après le début du traitement.
- Une visite annuelle ensuite.
- Chacune de ces visites comprendra une évaluation musculaire et respiratoire, standardisée et validée.

L'exploration par IRM ne sera à réaliser que tous les 2 ans.

Entre deux évaluations une visite médicale et des explorations complémentaires, en particulier respiratoires pourront également avoir lieu en cas de modification de l'état clinique.

Dans le centre où sont réalisées les perfusions, les visites auront lieu toutes les 2 semaines (à chaque perfusion) et comprendront au minimum les évaluations suivantes : examen clinique et pesée (pour ajuster la posologie du traitement).

➤ Evaluation neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques

Répétés de façon régulière ils permettent de suivre l'évolution clinique de la maladie. Ils constituent les critères d'évaluation retenus dans les études. Ce sont les mêmes tests que ceux décrits lors de

l'évaluation initiale (Annexe 3). Ils doivent s'effectuer dans des conditions de réalisation optimales et au même moment de la journée, de préférence le matin.

- ENMG

Cet examen n'a pas d'intérêt dans le suivi de la Maladie de Pompe.

- Imagerie musculaire quantitative

Elle est utilisée pour évaluer la progression de la maladie et bénéficier d'outils quantitatifs objectifs de mesure de l'efficacité des traitements. Mais la pente évolutive reste difficile à apprécier compte-tenu de la variabilité des sites de dégradation d'un sujet à l'autre, aussi le suivi qualitatif par IRM des dégradations musculaires ne doit pas être plus fréquent que tous les 24 mois pour pouvoir observer une évolution significative.

L'IRM quantitative corps entier semble pouvoir être dans un futur proche un outil intéressant de quantification de l'atteinte musculaire. La séquence DIXON permet une mesure du pourcentage de graisse intramusculaire. Cette séquence n'est pas encore disponible, en routine clinique, pour une étude corps entier. Le développement d'outils de mesure intéressant l'ensemble du système musculaire constitue une solution pour des mesures fiables tenant compte des profils de dégradation individuels.)

Dans ce cadre le DEXA scanner ou absorptiométrie bi-photonique permet une étude rapide du corps entier et d'obtenir instantanément la masse maigre assimilée au tissu musculaire et la masse grasse par sous-régions anatomiques. Comme pour l'évaluation initiale qui servira d'examen de référence, il constitue un outil simple pour le suivi évolutif mais reste pour l'instant d'accès limité à quelques centres.

➤ Biologie

Bilan biologique standard :

- NFS, Ionogramme, créatininémie, CPK, transaminases, Bilirubine
- Recherche d'anticorps anti-RhGAA 6 et 12 mois après le début de l'ES puis une fois par an ou en cas d'effet secondaire indésirable ou de perte d'efficacité du traitement.

➤ Evaluation respiratoire

Les explorations respiratoires suivantes devront être effectuées systématiquement (annexe 2).

- CV en position assise et couchée.
- Pressions inspiratoires et expiratoires (PiMax, PeMax) et SNIP test.

- La gazométrie artérielle : en cas de signe clinique respiratoire ou de fonction respiratoire anormale (CV<80%) ou chez un patient ventilé.
- Explorations du sommeil : à réaliser en cas de signes de dyssomnie et/ou d'altération de la CV.
- Oxymétrie nocturne associée si possible à une capnographie transcutanée nocturne.
- Polysomnographie en cas de suspicion d'apnées obstructives du sommeil.

L'évaluation de la fonction respiratoire sera semestrielle la première année, puis annuelle ensuite, comme pour les autres évaluations. Cependant, en cas d'atteinte respiratoire et en fonction du profil évolutif du patient, cette fréquence pourra être modulée.

➤ Evaluation cardiologique

Au cours du suivi, un ECG devra être effectué lors de chaque visite. Une échographie et un Holter sont recommandés au moins tous les 5 ans. Ils sont indiqués de manière plus rapprochée en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient en tenant compte des observations initiales et de l'apparition éventuelle de symptômes et/ou d'anomalies de l'ECG.

➤ Evaluation psychologique

Le handicap généré par la maladie, les bénéfices apportés par le traitement mais aussi les contraintes qu'il engendre ont un retentissement sur la qualité de vie du patient. Il faut pouvoir, tout au long de l'évolution, à la fois évaluer l'évolution de la qualité de vie du patient et répondre à ses besoins en termes de soutien psychologique. Aussi, comme dans la plupart des maladies chroniques, les patients doivent pouvoir bénéficier d'entretiens psychologiques, voire d'un soutien psychologique non seulement pour évaluer leur état mais également pour les aider à faire face à leur maladie et aux contraintes du traitement. Cela est un apport certain dans la prise en charge, l'observance du traitement et le vécu de la maladie.

➤ Evaluation auditive

Un audiogramme sera proposé en cas de plainte fonctionnelle du patient.

6. Bibliographie

- 6.1. Généralités et diagnostic

-American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009;40:149–160.

-Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve* 1993; 16: 672-6.

-Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompont D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 791-9.

-Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M et al. (2004) Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin. Chim. Acta* 347:97-102.

-Engel AG. (1969) Acid maltase deficiency of adult life. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 94:250-2.

-Engel AG. (1970) Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies. *Brain*; 93: 599-616.

-Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963 Jan;86:11–6.

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. (2001) Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (Acid maltase) deficiency. In : Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th ed. New York: McGraw-Hill:3389-3420.
- Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):307–12.
- Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004 May;144(5 Suppl):S35–43.
- Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671–6.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):1–7.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):59–68.
- Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1122–8.
- Laforêt P, Laloui K, Granger B et al. The French Pompe registry (2013). Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease. *Rev. Neurol*.169 (8-9):595-602.
- Manganelli F, Ruggiero L. Clinical features of Pompe disease. *Acta Myol*. 2013 Oct;32(2):82–4.
- Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B (2007) Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 17(9–10):698–706
- Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70: 617-26.

-Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. J Pediatr. 2000 Aug;137(2):283–5.

-Van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML et al. (2012) Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis Nov 12; 7: 88.

-Van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332–40.

-Van der Ploeg AT, Reuser AJJ (2008) Lysosomal storage disease 2. Pompe's disease. Lancet 372:1342-1353.

-Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342–53.

Winchester B, Bali D, Bodamer OA and al. Pompe disease diagnostic Working group. Method for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. Mol Genet Metab 2008; 93 (3):275-281

-Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875–84.

-Wokke, J.H., et al., Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. Muscle Nerve, 2008. 38(4): p. 1236-45.

-Pompe JC (1932) Over Idiopathische Hypertrofie van het Hart. Ned Tijdschr Geneesk 76:304–311.

- 6.2. Evaluation

➤ **Evaluation musculaire**

-Burrow TA, Bailey LA, Kinnett DG, Hopkin RJ. Acute progression of neuromuscular findings in infantile Pompe disease. Pediatr Neurol. 2010 Jun;42(6):455–8.

-Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA et al. (2006). Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology*. 66(4):581-3.

-Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 64(12):2139-41.

-Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA et al. (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 128:671-677.

-Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A et al. (2008). Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 38(4):1236-45.

-Bianco F, Leone A, Pane M, Vasco G, Colosimo C, Mercuri E. Muscle MRI: out of the tunnel. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jul;21(7):501-2.

-Carlier RY, Laforet P, Wary C et al. (2011) Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul. Disord*. 21(11): 791-9.

-Dlamini N, Jan W, Norwood F, Sheehan J, Spahr R, Al-Sarraj S, et al. Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). *Neuromuscul Disord*. 2008 May; 18(5):408-9.

-Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Eggitto MG, Rossi M, Sandrini G, et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 51-5.

-Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S. Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve* 2009; 40: 122-5.

-Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):50-8.

➤ **Evaluation respiratoire**

-Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vianello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respiratory medicine*. 2013 Aug;107(8):1124-32.

- Boentert M, Karabul N, Wenninger S, Stubbe-Dräger B, Mengel E, Schoser B, Young P. Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):369-76.
- Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA et al. (2006). Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology*. 66(4):581-3.
- Kansagra S, Austin S, DeArme y S, Kishnani PS, Kravitz RM. Polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec;161A(12):3196–200.
- Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respiratory medicine*. 2009 Apr;103(4):477-84.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C et al. (2001) Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 57: 1290-5.
- Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforet P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2011 Jul;21(7):477-82.
- Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *The European respiratory journal*. 2005 Dec; 26(6):1024-31.
- Perez T, Marie E, Lacour A, Maurage CA, Wallaert B. Deficit en maltase acide (glycogenose de type 2) de l'adulte. Une cause d'insuffisance respiratoire à ne pas meconnaitre. *Revue des maladies respiratoires*. 2012 Jan;29(1):74-8.
- Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *The European respiratory journal*. 2012 Jun;39(6):1545-6.
- Rosenow EC, Engel AG. (1978) Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am. J. Med*. 64(3):485-91.

-Van der Beek NA, Capelle CI, van der Velden-van Etten et al. (2011) Rate of progression and predictive factor for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 104:129-136.

➤ **Evaluation Cardiologique**

-Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):297–301.

-Bonnefoy R, Labarthe F, Paoli F, Chantreuil J, Barthez M-A, Froissart R, et al. [Enzyme replacement therapy in a boy with infantile Pompe disease: cardiac follow-up]. *Arch Pediatr*. 2008 Dec;15(12):1760–4

-Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, Kanter RJ, Chen YT, Ansong AK, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):313–7.

-Francesconi M., Auff E. Cardiac arrhythmias and the adult form of type II glycogenosis. *N Engl J Med*, 306 (15) (1982), pp. 937–938 17.

-Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salviati L, Bouhour F, Vial C, Duboc D, Laforêt P, Desnuelle C. Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jul;24(7):648-50.

-Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, ten Cate FJ, van der Ploeg AT, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med*. 2008 Oct;264(4):333-9.

➤ **Evaluation Psychologique**

-Abresch RT, Seyden NK, Wineiger MA: Quality of life. Issues or persons with neuromuscular disease *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 233-48

-Ahlström G, Gunnarsson LG: Disability and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1996; 28: 147-57

-Bonniaud V, Guyott G, Bonniaud P, Perenneau D, Paratte B : Choisir un questionnaire de qualité de vie. *Presse Med* ; 2006 ; 35 :283-6

-Boström K, Ahlström G,: Living with a chronic deteriorating disease: the trajectory with muscular dystrophy over ten years. *Disabil Rehabil* 2004; 26: 1388-98

-Boyer F, Novella JL, Coulon JM, Delmer F, Morrone I, Lemoussu N, Bombart V, Calmus A, Cornu JY, Dulieu V, Etienne JC : Family care giver and hereditary muscular disorders: association between burden, quality of life et mental health *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49:16-22

-Boyer F, Morrone I, Laffont I, Dizien O, Etienne JC, Novella JL: Health related quality of life in people with hereditary neuromuscular diseases : an investigation of test-retest agreement with comparison between two generic questionnaires, the Nottingham health profile and the short form-36 items. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 99-106

-Gargiulo M, Herson A, Michon CC, Hogrel J.Y, Doppler V, Laloui K, Herson S, Payan C, Eymard B, Laforet P: Attitudes and expectations of patients with neuromuscular diseases about their participation in a clinical trial. *Revue Neurologique*. 2013 ; 169 : 670-676.

-Lepège A, Reveillère C, Ecosse E, Caria A, Rivière H: Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQoL-26 in a population of patients with neuromuscular disease. *Encéphale* 2000; 26: 13-22

-Natterlund B, Sjöden PO, Ahlström G: The illness experience of adults persons with muscular dystrophy *Disabil Rehabil* 2001; 23: 788-98.

-Natterlund B, Ahlström G,: Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy *J Rehabil Med* 2001; 33: 206-11.

-Rose MR: Measuring and understanding quality of life in adult muscle disease; 5th international rehabilitation conference in neuromuscular disease, Marseille 2008

-Scheen AJ : L'observance thérapeutique *Rev Med Liège* 1999 ; 54 : 854-8.

➤ **Evaluation de l'atteinte multisystémique de la forme infantile:**

-Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArmev S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol*. 2007 May; 37(5):437-45.

-Chien Y-H, Lee N-C, Peng S-F, Hwu W-L. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated

by enzyme replacement therapy. *Pediatr Res*. 2006 Sep; 60(3):349–52.

-DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH, Mah C, et al. Neural deficits contribute

to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Jun 9; 106(23):9419–24.

-Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012 May 8; 78(19):1512–8.

-Hirschburger M, Hecker A, Padberg W, Neubauer BA, Motz R, Haase C, et al. Treatment of gastroesophageal reflux with nissen fundoplication and gastrostomy tube insertion in infantile Pompe's disease. *Neuropediatrics*. 2009 Feb; 40(1):28–31.

-Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArme S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014 Dec; 51(6):355–62.

-Spiridigliozzi GA, Heller JH, Kishnani PS. Cognitive and adaptive functioning of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: long-term follow-up. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15; 160C(1):22–9.

-Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HLJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT.: Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(5):597–602.

-Van den Berg LEM, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, et al. Low bone mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone*. 2010 Sep;47(3):643–9.

-Van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-van Nugteren I, van den Hout JMP, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):505–11.

- 6.3. Prise en charge thérapeutique

Généralités

- Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP et al. (2001) Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet. Med.* 3:132–138.
- Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Lachmann RH, Logan S. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):945-52.
- Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, Moggio M, Filosto M, Sette E, Crescimanno G, Tonin P, Parini R, Morandi L, Marrosu G, Greco G, Musumeci O, Di Iorio G, Siciliano G, Donati MA, Carubbi F, Ermani M, Mongini T, Toscano A, Italian GSDII Group (2012) Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 259(5):952–958.
- Andreassen CS, Schlütter JM, Vissing J, Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab.* 2014 May;112(1):40-3.
- Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M et al. (2010) Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:727-735.
- Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2015 Apr;25(4):321–32.
- Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Feb 15;160C(1):69–79.
- Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(6):747–50.
- Deroma L, Guerra M, Sechi A, Ciana G, Cislino G, Dardis A, et al. Enzyme replacement therapy in juvenile glycogenosis type II: a longitudinal study. *Eur J Pediatr.* 2014 Jun;173(6):805–13.
- De Vries JM, van der Beek NA, Kroos MA et al. (2010). High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa. *Mol. Genet. Metab.* 101(4): 338-45.

-De Vries JM, Van der Beek NA, Hop WC et al. (2010). Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open label single center study. *Orphanet J rare Dis* Sep 26; 7:73.

-Flanagan JJ, Rossi B, Tang K et al. (2009) The pharmacological chaperone 1-deoxynojirimycin increases the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant forms of acid alpha-glucosidase. *Hum. Mutat.* (12): 1683-92.

-Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T et al. (2012). Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 35(2):301-10.

-Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, et al. (2013) Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* Mar 27; 8 (1): 49

-Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diessel et al, Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep?* 2015;20:65-75

-Hundsberger T, Rösler KM, Findling O. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol.* 2014 Sep;261(9):1684-90.

-Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109

-Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforêt P. Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology.* 2011 Aug 9;77(6):594-5.

-Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):194-5.

-Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, Hershkovitz E, Champion M, Jones SA, Olson R, White A, Wells C, Bali D, Case LE, Young SP, Rosenberg AS, Kishnani PS. Successful immune

tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):135-42.

-Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, Rodolico C, De Filippi P, Danesino C, Toscano A. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol.* 2015 Apr;262(4):968-78.

-Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H et al. (2011) Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular disorder* 2011 (7):477-82.

-Parenti G and Andrai G. (2011). Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 12: 902-915.

-Park JS, Kim HG, Shin JH, Choi YC, Kim DS. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurol Sci.* 2015 ;36(4):599-605.

-Porto C, Cardone M, Fontana F et al. (2009) The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. *Mol. Ther.* (6):964-71.

-Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, Müller-Felber W, Glocker FX, Spranger M, Deschauer M, Mengel E, Schoser B. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):837-45

-Slonim AE, Coleman RA, McElligot MA, Najjar J, Hirschhorn K, Labadie GU, et al. Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high-protein therapy. *Neurology.* 1983 Jan;33(1):34-8.

-Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late onset glycogen storage disease type 2: 12 month results of an observational clinical trial *J Neurol* 2010; 257: 91-7.

-Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013 Apr;260(4):951-9.

-Van Capelle CI, van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, Arts WFM, Hop WCJ, Lee P, et al. Effect of

enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord.* 2010 Dec;20(12):775–82.

-Van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):305–14.

-Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG et al. (2000) Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 356: 397–398.

-Van der Beek, N.A., et al., Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 88.

-Van der Ploeg, A.T., et al., A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*, 2010. 362(15): p. 1396-406.

-Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Winkel LPF, Arts WFM, De Klerk JBC, Loonen MCB, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics.* 2004 May;113(5):e448–457

-Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH et al. (2004) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann. Neurol.* 55:495-502.

- 6.4. Grossesse et allaitement

-De Vries, J.M., et al., First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab*, 2011. 104(4): p. 552-5.

-Karabul, N., et al., Pregnancy and delivery in women with Pompe disease. *Mol Genet Metab*, 2014. 112(2): p. 148-53.

-Norwood, F. and Rudnik-Schoneborn S, 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 2012. 22(2): p. 183-90.

-Ursavas, A. and Karadag M., Sleep breathing disorders in pregnancy. *Tuberk Toraks*, 2009. 57(2): p. 237-43.

-Zagnoli, F., Leblanc A, and Blanchard C, Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord*, 2013. 23(2): p. 180-1

-Zimran, A., et al., The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis*, 2009. 43(3): p. 264-88.

- 6.5. Modalités de traitement

-Bembi B, Cerini E, Danesino C et al. (2008). Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2):S12-36. Review.

-Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. (2012). Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*.45(3): 319-33.

-Echaniz Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort Campana E, Pouget J, Laforet P (2015): Should patients with asymptomatic Pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 51: 884-889.

-Güngör et al(2013) .: Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:49

-Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2279-85.

-Hundsberger, T., Rosler K.M., and Findling O., Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol*, 2014. 261(9): p. 1684-90.

-Kishnani PS, Steiner RD, Bali D et al. (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet. Med*; 8(5): 267-88.

-Klingler W,,Lehmann-Horn F,,Jurkat-Rott K (2005) Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders *Neuromuscular Disorders* 15 : 195–206.

-Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK et al. (2009) Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. J. Pediatr. 155(4Suppl):S47-56. Review.

-Lipinski SE, Lipinski MJ, Burnette A, Platts-Mills TA, Wilson WG: (2009) desensitization of an adult with Pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa. Mol Gen Metab 98:319-321.

-Wraith JE: (2006): Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future J Inherit Metab Dis 29:442–447.

- 6.6. Anticorps et immunosuppression

-Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):40–9.

-Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmey SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. PLoS ONE. 2013;8(6):e67052.

-Lacaná E, Yao LP, Pariser AR, Rosenberg AS. The role of immune tolerance induction in restoration of the efficacy of ERT in Pompe disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):30–9.

-Rohrbach M, Klein A, Köhli-Wiesner A, Veraguth D, Scheer I, Balmer C, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):751–7.

- 6.7 Guidelines et réunions de consensus

-Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. Rev Neurol. 2012 Apr 16;54(8):497–507.

-Cupler, E.J., et al., Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve, 2012. 45(3): p. 319-33.

-Dubrowsky, F., Dentistry as a career. J Am Dent Assoc, 1994. 125(9): p. 1172. Barrot-Cortes E., Barrera-Chacon J.M., Clinical consequences of reduced dosing schedule during treatment of a patient with Pompe's disease, Biol. Ther. 1 (2011).

-Hundsberger, T., et al., Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. J Neurol, 2013. 260(9): p. 2279-85.

-Hundsberger, T., K.M. Rosler, and O. Findling, Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. J Neurol, 2014. 261(9): p. 1684-90.

-Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med. 2010 Jul;12(7):446–63.

-Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006 May;8(5):267–88.

-Van der Beek, N.A., et al., Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 88.

7. Annexes

- **Annexe 1 : Liste des participants au groupe de travail**

Groupe Rédaction « Forme Adultes »	Groupe de relecture	
<i>Dr Catherine Caillaud (Génétique Médicale)</i>	<i>Dr Nadia Belmatoug (Interniste)</i>	<i>Mr Jean-Yves Hogrel (Directeur de recherche)</i>
<i>Dr Roseline Froissart (Biologiste)</i>	<i>Dr Guilhem SOLE (Neurologue)</i>	<i>Dr Armelle MAGOT (neurologue)</i>
<i>Dr Pascal Laforêt (Neurologue)</i>	<i>Dr Françoise Bouhour (Neurologue)</i>	<i>Dr Echaniz-Laguna (neurologue)</i>
<i>Pr David Orlikowski (Réanimateur)</i>	<i>Dr Sylvain Delcus (Médecin Rééducateur)</i>	<i>Mme Anne-Sophie Lapointe (Présidente de l'association VML)</i>
<i>Pr Sabrina Sacconi (Neurologue)</i>	<i>Pr Robert-Yves Carlier (Radiologue)</i>	<i>Dr Karim Wahbi (Cardiologue)</i>
<i>Dr Emmanuelle Salort-Campana</i>	<i>Marcella Gargiulo (Psychologue)</i>	<i>M. Gwenn Ollivier</i>

<i>(Neurologue)</i>		<i>(Kinésithérapeute)</i>
<i>Pr Fabien Zagnoli (Neurologue)</i>	<i>Pr Claude Desnuelle (Neurologue)</i>	<i>Dr Monique Piraud (Biologiste)</i>
<i>Dr Armelle FINET (Pneumologue)</i>	<i>Pr Marc Dommergues (Gynécologue-obstétricien)</i>	<i>Pr Jean Pouget (Neurologue)</i>
<i>Dr Hélène Prigent (Pneumologue)</i>	<i>Dr François Kerjean (Médecin rééducateur)</i>	<i>Dr Jean Pascal Etesse (Médecin Généraliste)</i>
		<i>M. François Renard (Infirmier)</i>
Groupe Rédaction « Forme Enfants »		
<i>Dr Marine Tardieu (Pédiatre)</i>	<i>Dr Jean-Marie Cuisset (Neuropédiatre)</i>	
<i>Pr François Feillet (Pédiatre)</i>	<i>Mme Anne Hugon (Représentante de l'AFG)</i>	
<i>Pr François Labarthe (Pédiatre)</i>	<i>Dr Samia Pichard (Pédiatre)</i>	
<i>Pr Brigitte Chabrol (Neuropédiatre)</i>	<i>Dr Alexa Garros (Neuropédiatre)</i>	
<i>Dr Hélène Ogier de Baulny (Pédiatre)</i>	<i>Dr Constance Beyler (Cardiopédiatre)</i>	

- **Annexe 2 : Evaluation initiale et suivi évolutif**

Tableau 1 : suivi proposé pour la MP infantile

	Examen	Evaluation Initiale	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Autres
Diagnostic/ Evaluation ETS	Examen clinique/ mesurations	X				A chaque perfusion
	Activité enzymatique	X				
	Statut CRIM	X				
	Génotypage	X				
	Glc4 urinaire	X	X			
	IgG anti-rhGAA	X	X			

	IgE anti rhGAA					Si réaction anaphylactique
Evaluation cardiaque	Echocardiographie + ECG	X	X (1 ^{ère} année)	X (2 ^{ème} et 3 ^{ème} années)	X (à partir de 4 ^{ème} année)	
	Holter-ECG 24H	X	X (1 ^{ère} année)		X (à partir de 2 ^{ème} année)	
	BNP	X		X		
Evaluation respiratoire	Radiographie thorax	X			X	
	Gaz du sang	X		X		
	EFR					Annuelles, dès que possible
	Polysomnographie ou oxymétrie+/- capnographie si indisponible	X			X	
Evaluation musculaire et fonctionnelle	CPK, ASAT/ALAT	X		X		
	Testing musculaire	X		X		
	Test de marche 6 min (si réalisable)			X		
	Echelle de fonction motrice (MFM20 ou 32)	X		X		
	Cs Med Rééducation fonctionnelle				X	
	ENMG	X			X	
	Biopsie musculaire					Au cas par cas
	Ostéodensitométrie ou index cortico-diaphysaire					Au cas par cas
Evaluation Neurologique	Test neurocognitif	X			X	
	IRM cérébrale					Au cas par cas

Evaluation ORL	Cs ORL	X			X	
	audiogramme	X			X	
	Etude de la déglutition	X				Au cas par cas
	Evaluation orthophoniste (oralité/langage)	X			X	
	Examen ophtalmologique	X			X	

Tableau 2 : suivi proposé pour la MP juvénile

	Examen	Evaluation Initiale	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Autres
Diagnostic/ Evaluation ETS	Examen clinique/ mensurations	X				A chaque perfusion
	Activité enzymatique	X				
	Génotypage	X				
	Glc4 urinaire	X		X		
	IgG anti-rhGAA	X	X			
	IgE anti rhGAA					Si réaction anaphylactique

Evaluation cardiaque	Echocardiographie + ECG	X		X (si anomalie)	X	
	Holter-ECG 24H	X		X (si anomalie)	X	
	BNP	X			X	
Evaluation respiratoire	Radiographie thorax	X			X	
	Gaz du sang	X			X	
	EFR	X			X	
	Polysomnographie ou oxymétrie +/- capnographie si indisponible	X			X	
Evaluation musculaire et fonctionnelle	CPK, ASAT/ALAT	X		X		
	Testing musculaire	X		X		
	Test de marche 6 min (si réalisable)	X		X		
	Echelle de fonction motrice (MFM 20 ou 32)	X		X	gcf	
	Cs Med Rééducation fonctionnelle	X			X	
	EMG	X			X	
	IRM musculaire					Au cas par cas
	Biopsie musculaire					Au cas par cas
	Ostéodensitométrie					Au cas par cas
Evaluation Neurologique	Test neurocognitif	X			X	
	IRM cérébrale					Au cas par cas
luat ion OR I	Cs ORL	X			X	

	Audiogramme	X			X	
	Etude de la déglutition	X				Au cas par cas
	Evaluation orthophoniste (oralité/langage)	X			X	
	Examen ophtalmologique	X			X	

Tableau 3 : suivi proposé pour la MP Adulte

Bilan	<i>Initial</i>	<i>Au 6ème mois</i>	<i>tous les 12 mois</i>	<i>tous les 2 ans</i>
<i>Testing musculaire MRC</i>	X	X	X	
<i>Brooke et Vignos</i>	X	X	X	
<i>Test de marche de 6 min</i>	X	X	X	
<i>Test de marche sur 10 mètres</i>	X	X	X	
<i>Temps de lever de chaise</i>	X	X	X	
<i>Temps de lever de décubitus</i>	X	X	X	
<i>Montée de 4 marches</i>	X	X	X	

<i>d'escalier</i>				
<i>Echelle MFM</i>	X	X	X	
<i>Imagerie musculaire</i>	X			X
<i>EFR</i>	X	X	X	
<i>Gazométrie</i>	X	<i>Si altération EFR</i>	<i>Si altération EFR</i>	
<i>Oxymétrie nocturne</i>	<i>selon symptômes</i>	<i>selon symptômes</i>	<i>selon symptômes</i>	
<i>Polysomnographie</i>	<i>Selon symptômes</i>	<i>Selon symptômes</i>	<i>Selon symptômes</i>	
<i>ECG</i>	X	X	X	
<i>Echographie cardiaque/Holter</i>	X			Tous les 5 ans
<i>IRM cérébrale</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	
<i>Audiogramme</i>	<i>Si troubles de l'audition</i>			<i>Si troubles de l'audition</i>
<i>NFS, Urée Créatinine, Iono, ASAT, ALAT</i>	X	X	X	
<i>CPK</i>	X			
<i>Mesure activité GAA buvard</i>	X			
<i>Mesure activité GAA leucocytes</i>	X			
<i>Biopsie musculaire</i>	X			
<i>Glc4 urinaire</i>	X			
<i>Génétique moléculaire</i>	X			
<i>Ac anti rhGAA (1)</i>	X	X	X	
<i>Echelles de Rotterdam, R-PAct</i>	X	X	X	

- ***Annexe 3 : Tests fonctionnels musculaires***

1) Testing manuel (échelle MRC) :

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant :

En position assise :

- Abduction de l'épaule
- Flexion du coude
- Flexion du poignet
- Extension du poignet
- Flexion de la hanche
- Extension du genou
- Dorsiflexion de la cheville
- Flexion du tronc

En décubitus ventral :

- Flexion du genou
- Flexion plantaire de la cheville
- Extension de la hanche

En décubitus latéral :

- Adduction de la hanche

En décubitus dorsal :

- Extension du coude
- Flexion du cou

Les patients pourront avoir recours à une assistance respiratoire non invasive pendant la réalisation du MMT.

Test de marche de six minutes (6MWT) :

Le test de marche de six minutes est un test chronométré consistant à déterminer la distance maximale que le patient est capable de parcourir à pied en six minutes. Le recours à appareillage orthopédique tel qu'une canne ou un déambulateur est autorisé. Avant et après ce test sont effectuées les mesures suivantes: rythme cardiaque, pression artérielle, saturation en oxygène (saturomètre posé sur le doigt),

2) Test de marche de 10 mètres

Pour ce test, le patient doit se tenir au début d'un parcours de 10 mètres ménagé dans un couloir. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais est capable de s'en passer pour marcher, il pourra effectuer le test, selon son choix, avec ou sans cette aide. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais ne peut s'en passer pour marcher, le test sera effectué avec cette assistance. L'examineur pourra marcher à côté du patient pour l'assister en cas de besoin. Il devra toutefois s'abstenir de soutenir le patient ou de fournir une quelconque autre assistance manuelle. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient entame le parcours jusqu'à l'accomplissement des 10 mètres requis.

3) Montée de 4 marches d'escalier

L'évaluation porte sur le gravisement de quatre marches d'escalier standard. Pour ce test, le patient doit se tenir au pied de la partie centrale de la première marche, puis gravir les quatre marches sans

se tenir à la rampe ; il doit ensuite s'arrêter et placer ses bras le long du corps. Le patient peut se tenir à la rampe si nécessaire, mais ne doit sauter aucune marche. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient commence l'exercice jusqu'à son arrivée au point final. L'utilisation d'aides de marche n'est pas autorisée pendant le test.

5) Tests fonctionnels :

Temps de Barré et de Mingazzini

Temps pour passer de la position allongée à la position debout (temps de lever de decubitus)

Temps pour passer de la position assise à la position debout (temps de lever de chaise)

Amplitudes d'abduction et d'antéimpulsion des épaules

6) Echelle de Brooke et Vignos :

Test d'évaluation de la fonction des bras (Brooke)

Score 1 :

Ses bras étant initialement placés le long du corps, le patient est capable de les élever en décrivant un cercle complet jusqu'à ce que les dos de ses mains se touchent au-dessus de sa tête.

Score 2 : Le patient est capable d'élever ses bras au-dessus de sa tête uniquement en fléchissant les coudes (c'est-à-dire en raccourcissant le cercle décrit) ou en se servant de muscles accessoires.

Score 3 : Le patient est incapable d'élever ses bras au-dessus de sa tête, mais il est capable de porter à sa bouche une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau (en se servant des deux mains si nécessaire). Lorsqu'il porte la bouteille à sa bouche, le patient est incapable de fléchir sa tête pour atteindre la bouteille.

Score 4 : Le patient peut porter ses mains à sa bouche, mais il est incapable d'y porter une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau.

Score 5 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche, mais peut utiliser ses mains pour tenir un stylo ou saisir des pièces de monnaie sur une table.

Score 6 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche et est dans l'incapacité de se servir utilement de ses mains.

Test d'évaluation de la fonction des jambes (Vignos)

Score 1 : Marche et gravit des marches d'escalier sans assistance.

Score 2 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe.

Score 3 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe et avec lenteur (plus de 12 secondes pour quatre marches standard).

Score 4 : Marche sans aide et peut se lever d'une chaise, mais est incapable de gravir des marches d'escalier.

Score 5 : Marche sans aide, mais ne peut se lever d'une chaise ni gravir des marches d'escalier.

Score 6 : Marche uniquement avec une aide.

Score 7 : Se déplace uniquement en fauteuil roulant.

Score 8 : Est contraint de demeurer alité.

7) Echelle de mesure de la fonction motrice (MFM) :

L'échelle comporte 32 items cotés selon une échelle de Likert en 4 points. Trois dimensions sont explorées :

- 1) la station debout et les transferts,
- 2) la station assise et la motricité proximale des membres,
- 3) la motricité distale.

L'évaluation dure environ une heure par patient

ECHELLE DE MESURE DE LA FONCTION MOTRICE (MFM)

Sous chaque item, indiquer dans les commentaires si refus, douleur, appareillage lors de la passation

. - Items de l'échelle MFM

1. Couché sur le dos : maintient la tête dans l'axe et la tourne complètement d'un côté puis de l'autre. commentaires : 0 1 2 3

3. Couché sur le dos : soulève la tête et la maintient soulevée. commentaires : 0 1 2 3 . Couché sur le dos :

fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en décollant le pied du tapis. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3

Couché sur le dos, jambe soutenue par l'examineur : de la position pied relâché, en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Couché sur le dos : soulève une main du tapis ou de la table d'examen et la porte jusqu'à l'épaule opposée avec contrôle du mouvement. commentaires : côté : droit 1 :0 1 2 3.

côté gauche 2 :0 1 2 3.

Couché sur le dos, membres inférieurs demi fléchis, rotules au zénith et pieds reposant sur le tapis: soulève le bassin, colonne lombaire, bassin et cuisses alignés et pieds rapprochés. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Couché sur le dos :

se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le corps. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Couché sur le dos : sans appui des membres supérieurs s'assied sur le tapis ou la table d'examen.

commentaires : 0 1 2 3 . Assis

sur le tapis : sans appui des membres supérieurs maintient la station assise puis est capable de maintenir un contact entre les deux mains. commentaires :

..... 0 1 2 3 Assis sur le tapis, une

balle de tennis devant lui : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, touche la balle avec ses deux mains et se redresse.

côté : droit 1 :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

Assis sur le tapis : se met debout sans appui des membres supérieurs. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Debout : sans appui

des membres supérieurs, s'assied sur une chaise avec contrôle du mouvement en gardant les pieds rapprochés. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Assis sur une chaise : sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de

la chaise maintient la position assise, tête et tronc dans l'axe. commentaires :

..... 0 1 2 3 Assis sur une chaise

ou dans son fauteuil, tête positionnée en flexion : de la position tête fléchie complètement, relève la tête et la maintient relevée, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Assis sur une chaise

ou dans son fauteuil, les avant-bras reposant sur une table, les coudes en dehors de la table : porte en même temps les deux mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe.

commentaires : 0 1 2 3 Assis

sur une chaise ou dans son fauteuil, l'avant-bras reposant sur une table : atteint un crayon avec une main, coude en extension complète en fin de mouvement. commentaires :

côté : droit 1 : :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

.Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table : prend successivement et stocke 10 pièces de 10 centimes dans une main au bout de 20 secondes.

commentaires :

côté : droit 1 : : 0 1 2 3

côté gauche 2 : 0 1 2 3

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant bras posé sur la table un doigt posé au centre d'un disque fixe : fait le tour complet du disque avec un doigt sans appui de la main. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend un crayon posé à côté de sa main et dessine une série de boucles de 1cm de hauteur dans un cadre de 4 cm de longueur. commentaires :

côté : droit 1 : 0 1 2 3

côté gauche 2 : 0 1 2 3

Essai n° 1 Essai n°2

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, les avant-bras posés sur la table, déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli. commentaires :
..... 0 1 2 3 . Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend la balle et retourne sa main complètement en tenant la balle. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 . Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table ou sur l'accoudoir du fauteuil, un doigt posé au centre d'un carré fixe : soulève le doigt et le pose successivement au centre des huit cases du carré sans toucher le quadrillage. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, membres supérieurs le long du corps : pose en même temps les deux avant-bras et/ou les mains sur la table. commentaires :
..... 0 1 2 3 Assis sur une chaise :

se met debout, sans aide des membres supérieurs, les pieds rapprochés. commentaires :
..... 0 1 2 3 Debout, avec appui

des membres supérieurs sur un matériel : se lâche et maintient la station debout, pieds rapprochés. commentaires : 0 1 2 3

Debout avec appui des membres supérieurs sur un matériel : sans appui des membres supérieurs lève un pied, 10 secondes. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 . Debout : sans appui se baisse ou se penche touche le sol avec une main et se relève. Commentaires :

..... 0 1 2 3 Debout sans appui :
fait 10 pas en avant sur les deux talons. commentaires :
..... 0 1 2 3 . Debout sans appui :
fait 10 pas sur une ligne droite. commentaires :
..... 0 1 2 3 Debout sans appui :
court sur 10 mètres. commentaires :
..... 0 1 2 3 . Debout sur un pied
sans appui : saute sur place 10 fois de suite sur un pied. commentaires :
côté : droit 1 : :0 1 2 3
côté gauche 2 :0 1 2 3
Debout sans appui : sans appui des membres supérieurs atteint la position accroupie et se relève 2
fois de suite. commentaires :
0 1 2 3

- **Annexe 4 : Préparation du myozyme**

Préparation du Myozyme® :

1. Reconstitution du Myozyme® :

- Après validation de la perfusion par le médecin et en présence effective du patient :
- Sortir les flacons (1 flacon = 50 mg de poudre) du réfrigérateur environ au moins 30 minutes avant la préparation (le produit doit être à température ambiante).
- Reconstituer chaque flacon avec 10,3 ml d'eau PPI. ATTENTION : injecter doucement le liquide dans le flacon, goutte à goutte sur la paroi du flacon : risque de formation de mousse et de formation d'agrégats rendant le produit inutilisable.
- Dissoudre la poudre par un mouvement circulaire délicat des mains.
- Le volume obtenu est théoriquement de 10,5 ml soit une concentration de 5 mg/ml d' α -alglucosidase acide.
- Laisser reposer 5 à 10 minutes.
- La solution obtenue doit être transparente à jaune pâle, elle peut contenir des particules sous forme de brins fins ou de filaments translucides. Vérifier l'absence de particules étrangères et/ou coloration anormale : NE PAS UTILISER si anomalie.

2. Dilution du Myozyme® :

Le Myozyme doit être dilué dans du NaCl 0,9% afin d'obtenir une concentration de 0.5 à 4 mg/ml. Le volume de dilution varie en fonction du poids du patient (et donc du nombre de flacons à perfuser), cf. tableau de perfusion de l'annexe 2.

- Prendre une poche de NaCl 0,9% du volume total souhaité.
- Retirer de la poche le volume correspondant au volume de Myozyme® reconstitué à injecter, le volume récupérable dans un flacon est en général inférieur à 10,3ml. Le volume à retirer correspond donc au nombre de flacons x 10 ml.
- Prélever délicatement le Myozyme® reconstitué de tous les flacons dans une unique seringue de volume adapté. Injecter doucement le Myozyme® dans la poche de NaCl 0,9%.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution diluée. Attention, il existe encore un risque de formation de mousse.
- Prévoir un filtre à haute capacité de fixation protéique de 0,2 μ m sur la ligne de perfusion.

- **Annexe 5 : Modalités de perfusion du Myozyme**

Modalités de perfusion du Myozyme® :

- Certains patients doivent recevoir une prémédication, antihistaminiques ou corticoïdes, avant la perfusion, selon prescription médicale.
- Connecter la perfusion (avec filtre 0,2 µm) à la voie d'abord veineuse.
- Faire un bolus de 1 ml (pour purger le prolongateur + le robinet) puis débiter la perfusion au débit prescrit pour le palier 1.
- La vitesse initiale de la perfusion ne doit pas être supérieure à 1 mg/kg/h et peut être augmentée toutes les 30 minutes, en fonction de la tolérance, jusqu'à un maximum de 7 mg/kg/h. Le passage au palier suivant ne pourra être envisagé qu'en l'absence de réaction.
- Les débits proposés sont donc :
 - 1 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 3 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 5 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 7 mg/kg/h pendant 30 minutes
- Le tableau ci-dessous donne le volume de perfusion et les débits de perfusion en fonction du poids du patient, pour une posologie de 20 mg/kg.

Poids du patient (kg)	Volume de perfusion (ml)	Palier 1 1 mg/kg/h (ml/h)	Palier 2 3 mg/kg/h (ml/h)	Palier 3 5 mg/kg/h (ml/h)	Palier 4 7 mg/kg/h (ml/h)
1.25 – 10	50	3	8	13	18
10.1 – 20	100	5	15	25	35
20.1 – 30	150	8	23	38	53
30.1 – 35	200	10	30	50	70
35.1 – 50	250	13	38	63	88
50.1 – 60	300	15	45	75	105
60.1 – 100	500	25	75	125	175
100 - 130	600	30	90	150	210

A la fin de la perfusion, réaliser un rinçage avec une poche de 50 ml NaCl 0,9% en restant au débit de plateau (le volume correspondant à celui de la tubulure + filtre + prolongateurs est égal à 25ml).

Après un an de traitement sans aucun effet indésirable et afin de réduire la durée des perfusions certaines équipes proposent une accélération du débit de perfusion, par exemple de 5ml/h du 3^{ème}

palier, chaque mois jusqu'à un débit maximal de 160ml/h si < 60kg, 175ml/h si < 80kg et 225ml/h si >80 kg sous réserve d'une surveillance adaptée et de l'absence d'effet indésirable.

- **Annexe 6 : fiche de surveillance proposée pour les perfusions de myozyme**

Fiche de surveillance proposée pour les perfusions de Myozyme®

Surveillance de la perfusion :

Mise en place d'un scope cardiotensionnel.

Prise alimentaire autorisée : OUI / NON , préciser à partir de quel palier :

Heure	T°	TA	FC	FR
<i>Avant la perfusion :</i>				
<i>Heure de début de la perfusion :</i>				
<i>Toutes les 10 min après une augmentation de débit, puis toutes les 30 min</i>				
<i>Heure de fin de la perfusion :</i>				
<i>1 à 2 heures après la fin de la perfusion (selon prescription médicale)</i>				

- **Annexe 7 : prise en charge des réactions au myozyme**

Réactions mineures :

Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, une congestion nasale, un larmoiement, une urticaire localisé, des picotements. Il convient alors de :

- Diminuer de 50 % le débit de perfusion.
- Administrer POLARAMINE IVL 5 mg.

Si les signes disparaissent, augmenter progressivement le débit de 50 % pendant 15 à 30 minutes puis retour en débit initial.

Si les symptômes persistent ou augmentent il faut arrêter la perfusion.

Réactions modérées :

- Dyspnée modérée, toux, wheezing.
- Urticaire ou éruption généralisée.
- Nausées, vomissements.
- Frisson, tachycardie, agitation, anxiété, flush, œdème.

Il faut alors :

- Arrêter la perfusion.
- Administrer Dexchlorphéniramine IVL 5 mg + Méthylprédnisolone 2mg/kg /IVL + Ibuprofène 7,5 mg/kg.
- Administrer un anti-pyrétique en cas de réaction fébrile.

S'il existe des signes respiratoires significatifs (bronchospasme, baisse de la SO₂, cyanose, dyspnée) il faut administrer :

- ⇒ O₂ supérieur ou égal 5 l/min + Salbutamol en inhalation + contrôler le volume liquidien par perfusion de soluté IV.

Si les symptômes s'aggravent :

- ⇒ ADRENALINE 1/1000 : 0,01 mg/kg sous cutané maxi 0,3 mg.

Si les signes disparaissent reprendre doucement la perfusion en reprenant à demi-dose pendant 15 à 30 minutes puis retour au débit initial.

Réactions sévères :

- Si des réactions anaphylactiques ou sévères se produisent (détresse respiratoire, arythmie, collapsus) :
- ⇒ Arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme™ et traitement médical adéquat doit être initié.

Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées :

- ⇒ Arrêt immédiat de la perfusion.
- ⇒ ADRENALINE 1/1000 : 0,01 mg /kg sc (max 0,3 mg) + Dexchlorphéniramine IVL 5 mg + Méthylprédnisolone IVL 2 mg/kg + O₂ supérieur ou égal à 5 l + Salbutamol + Macromolécule.
- ⇒ Transfert en réanimation à prévoir.
- ⇒ Dosages d'anticorps anti- α -glucosidase

En cas d'allergie le traitement devra être interrompu, et sa reprise ne pourra être effectuée que dans le cadre d'un protocole de réintroduction validé par le CETP

- **Annexe 8 : Indications et modalités de ventilation**

Le but de la ventilation est de corriger l'hypoventilation alvéolaire et les troubles du sommeil et d'améliorer la symptomatologie respiratoire mais aussi l'état général.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- Un épisode de décompensation respiratoire aiguë peut survenir chez un patient n'ayant bénéficié d'aucune évaluation antérieure de sa fonction respiratoire et peut parfois même révéler une maladie neuromusculaire jusqu'alors inconnue. Cette situation est la plus inconfortable car le recours à la ventilation mécanique invasive s'avère parfois indispensable, soit d'emblée soit après échec des modes non invasifs, avec le risque de difficultés de sevrage pouvant amener le praticien à discuter la trachéotomie.
- Une détresse respiratoire aiguë peut survenir chez un patient déjà suivi et dont la fonction respiratoire est connue ; l'instauration de la ventilation mécanique se déroule habituellement sans difficulté et s'effectue par voie non invasive avec un relais au long cours à domicile. Le cas le plus fréquent est le cas d'une mise en route programmée chez un patient suivi et informé ; la ventilation à domicile est alors débutée par voie non invasive selon les critères suivant :
 - L'existence de signes cliniques (dyspnée, orthopnée, céphalées, asthénie, somnolence diurne, etc.).
 - Associée à au moins un des critères suivant :
 - Une hypercapnie avec une $PCO_2 > 45$ mmHg.
 - Une désaturation nocturne < 88 % de SaO_2 durant plus de 5 minutes consécutives.
 - une $CV < 50$ % de la théorique ou des $Pl_{max} < 60$ cm H₂O.
 - Eventuellement associée à l'existence d'une hypoventilation alvéolaire nocturne.

Il ne semble pas y avoir de différence en terme d'efficacité de la ventilation ni d'augmentation du travail respiratoire entre des modes volumétriques ou barométrique.

Techniques de désencombrement et d'assistance à la toux

Un des problèmes majeurs des patients porteurs d'une maladie neuromusculaire et en particulier des patients atteints de maladie de Pompe est une faiblesse de la toux.

La kinésithérapie respiratoire est indiquée en cas d'encombrement ou de toux inefficace avec des techniques visant à améliorer:

- ⇒ Le drainage périphérique : technique d'expiration active, accélération de flux expiratoire, air stacking.
- ⇒ A vidange trachéale : toux si efficace, toux manuelle assistée, en exsufflation mécanique (cough assist, clearway, ...).

Surveillance de l'efficacité de la ventilation

L'efficacité de la ventilation sera jugée sur l'amélioration de la gazométrie, des anomalies nocturnes et sur la disparition des signes cliniques.

- **Annexe 9 : échelles d'évaluation globale**

Echelle de handicap à 9 niveaux de Rotterdam

Veillez cocher le chiffre correspondant le mieux à votre situation actuelle.

Attention aux questions 1 et 2 : Votre déplacement d'une pièce à l'autre ou à l'extérieur n'implique pas forcément le fait que vous soyez capable de marcher. Il est également possible que vous vous déplaçiez en fauteuil roulant par exemple.

1. Mobilité à l'intérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer d'une pièce à l'autre, en passant par des portes, seuils, tapis et/ou sols lisses ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer d'une pièce à l'autre

2 = généralement, je me déplace d'une pièce à l'autre avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre sans aucune aide

2. Mobilité à l'extérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer à l'extérieur, en passant par des trottoirs et autres inégalités de terrain ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer à l'extérieur

2 = généralement, je me déplace à l'extérieur avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur sans aucune aide

3. Tâches de cuisine

Êtes-vous capable d'effectuer des tâches de cuisine, comme par exemple préparer du thé ou café et le servir ? Pour ce faire, êtes-vous capable de prendre des objets d'un placard/tiroir, réfrigérateur, etc. ? (Il peut également s'agir d'autres tâches de cuisine.)

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable d'effectuer ces tâches

2 = je suis capable d'effectuer une partie de ces tâches, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable d'effectuer la plupart de ces tâches pratiquement sans aide

4 = je suis capable d'effectuer toutes ces tâches sans aucune aide

4. Travaux ménagers (à l'intérieur de la maison)

Êtes-vous capable de faire des travaux ménagers, comme passer l'aspirateur, faire la vaisselle, épousseter, faire la lessive, ...?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

5. Travaux ménagers (à l'extérieur de la maison)

Êtes-vous capable de faire des courses, jardiner, laver les carreaux, laver la voiture, ...?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

6. Loisirs (à l'intérieur de la maison)

Êtes-vous capable, par exemple, de lire un journal ou un livre, de téléphoner, de pratiquer un hobby ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

7. Loisirs (à l'extérieur de la maison)

Êtes-vous capable d'aller à une fête, au théâtre, au cinéma, au concert, au musée ou à une réunion?

Êtes-vous capable de faire du sport ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

Attention à la question 8 : Lorsque vous n'avez pas de permis de conduire par exemple, répondez à la question comme si c'était faisable, sauf s'il est évident que votre maladie vous empêche de conduire.

8. Conduire / prendre le bus ou métro / faire du vélo

Êtes-vous capable de conduire, prendre le bus ou métro et/ou faire du vélo?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je ne suis capable de faire qu'une seule de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)

3 = je suis capable de faire deux de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

9. Travail / études

Êtes-vous capable de reprendre votre travail/vos études (c'est-à-dire celui ou celles que vous faisiez avant votre maladie) ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de reprendre mon travail/mes études

2 = je suis capable de reprendre (partiellement) mon travail/mes études sous une forme adaptée

3 = je suis capable de reprendre partiellement mon travail/mes études
4 = je suis capable de reprendre entièrement mon travail/mes études

Echelle R-PAct

Etes-vous capable de :	NON =0	Avec difficulté=1	Sans Difficulté=2
Vous peigner les cheveux			
Manger (avalier, mâcher)			
Enfiler un pantalon			
Préparer un repas			
Prendre une douche			
Saisir un objet en hauteur			
Enjamber ou négocier un obstacle sur votre chemin			
Vous retourner dans votre lit			
Marcher sur terrain irrégulier			
Vous lever de la position assise			
Marcher plus d'1km			
Monter et descendre un escalier entier			
Vous pencher pour ramasser un objet par terre puis vous relever			
Marcher vite			
Jardiner ou effectuer des tâches dans ou autour de votre jardin			
Pratiquer un sport			
Plier les genoux (s'accroupir) puis se relever			
Courir (pour attraper le bus)			
TOTAL			

- **Annexe 10 : Liste des Laboratoires Spécialisés Référents**

Nom	Analyses
<p>- Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique (Dr Catherine Caillaud) Hôpital Necker-Enfants Malades Tour Lavoisier (4ème étage) 149, rue de Sèvres 75015 PARIS Tél : (33 1) 44 49 58 58 Tél : (33 1) 71 39 69 74 (direct) Fax : (33 1) 44 49 51 30</p>	<p>Alpha-glucosidase acide Génotype</p>
<p>- Laboratoire Maladies Héritaires du Métabolisme (Dr Roseline Froissart) Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex Tel: 04 72 12 96 86, Fax: 04 72 12 97 20 e-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr</p>	<p>Alpha-glucosidase acide sur papier buvard et lymphocytes Génotype Glc4 urinaire Statut CRIM</p>
<p>- Laboratoire de Biochimie Métabolique (Pr Thierry Levade) CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9 (France) Tel. 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61, Fax : 05 67 69 03 77 e-mail : levade.t@chu-toulouse.fr</p>	<p>Alpha-glucosidase acide Génotype</p>

- **Annexe 11 : Liste des Centres de Référence et de Compétence**

CENTRES DE REFERENCE des MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Région	Coordonnateur	Service	Hôpital	Ville
ALSACE	Pr Christine TRANCHANT	Département de Neurologie	Hôpital Civil	STRASBOURG
AQUITAINE	Dr Xavier FERRER	Service de Neurologie	Hôpital du Haut Lévêque	PESSAC
ILE DE FRANCE	Pr Bruno EYMARD	Institut de Myologie	Hôpital Pitié Salpêtrière	PARIS 13
ILE DE FRANCE	Pr Brigitte ESTOURNET	Unité de neuroPédiatrie	Hôpital Raymond Poincaré	GARCHES
LIMOUSIN	Pr Jean Michel VALLAT	Service de neurologie	CHU Dupuytren	LIMOGES
MARTINIQUE	Dr Rémi BELLANCE	Unité de Neuromyologie	CHU Hôpital Quitman	FORT de FRANCE
HAUTS DE FRANCE	Pr André THEVENON	Service de Médecine Physique	CHU Hôpital Salengro	LILLE
PAYS de LOIRE	Pr Yann PEREON	Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques	CHU Hôtel Dieu	NANTES
PACA	Pr Jean POUGET	Service des maladies neuromusculaires et de la SLA	Hôpital de la Timone	MARSEILLE
REUNION	Dr Claude MIGNARD	Service de neurologie	CHR groupe hospitalier Sud	SAINT PIERRE
RHONE-ALPES	Pr Jean Christophe ANTOINE	Service de neurologie	CHU hôpital Bellevue	SAINT ETIENNE

CENTRES DE COMPETENCES des MALADIES NEUROMUSCULAIRES

NORMANDIE	Pr Françoise CHAPON	Service de Médecine Physique et Réadaptation	CHU Hôpital de la Côte de Nacre	CAEN
BRETAGNE	Pr Fabien ZAGNOLI	Service de Neurologie	CHU Hôpital de la cavale Blanche	BREST
BOURGOGNE	Dr Agnès JACQUIN	Centre de Génétique	CHU Hôpital du Bocage	DIJON
CENTRE	Dr Julien PRALINE	Service de Médecine Physique et Réadaptation	CHU Hôpital Trousseau	TOURS

CENTRES DE REFERENCES et de COMPETENCES DES MALADIES METABOLIQUES

Région	Coordonnateur	Service	Hôpital	Ville
ILE DE FRANCE	Dr BELMATOUG Nadia nadia.belmatoug@bjn.fr Tél. : 01 40 87 52 86	CR des Maladies Lysosomales	Hôpital Beaujon	PARIS
ILE DE FRANCE	Dr SCHIFF Manuel manuel.schiff@aphp.fr Tél. : 01 40 03 40 20	CR des Maladies du Métabolisme	Hôpital Robert Debré	PARIS
ILE DE FRANCE	Pr DE LONLAY Pascale pascale.delonlay@nck.aphp.fr Tél. : 01 44 49 48 52	CR des Maladies Métaboliques –	Hôpital Necker	PARIS
PACA	Pr CHABROL Brigitte brigitte.chabrol@ap-hm.fr Tél. : 04 91 38 48 00	CR des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital de La Timone	MARSEILLE

HAUTS DE FRANCE	Dr DOBBELAERE Dries dries.dobbelaere@chru-lille.fr Tél. : 03 20 44 41 49	CR des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital Jeanne de Flandre	LILLE
ALSACE LORRAINE	Pr FEILLET François f.feillet@chu-nancy.fr Tél. : 03 83 15 47 96	CR Multi Sites des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital Brabois Enfants	NANCY - BESANCON - DIJON - REIMS STRASBOURG
RHONE ALPES	Dr GUFFON Nathalie nathalie.guffon-fouilhoux@chu-lyon.fr Tél. : 04 72 12 95 37	Unité des Maladies Métaboliques CERLYMM	Hospices Civils de Lyon	BRON
OCCITANIE	Dr BROUE Pierre broue.p@chu-toulouse.fr Tél. : 05 34 55 85 66	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital des Enfants	TOULOUSE BORDEAUX MONTPELLIER
CENTRE	Pr LABARTHE François labarthe.med@univ-tours.fr Tél. : 02 47 47 38 18	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital de Clocheville	TOURS ANGERS POITIERS
BRETAGNE	Pr DE PARSCAU Loïc loic.deparscau@chu-brest.fr Tél. : 02 98 22 33 81	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital Morvan	BREST NANTES RENNES

- **Annexe 12 : Adresses et sites web utiles**

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

Filière de santé Nationale Maladies Rares

Associations de patients :

- ❖ Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) :
2 ter avenue de France
91300 MASSY
tel : 01 69 75 40 30
site web : <http://www.vml-asso.org/>

- ❖ Association Française des Glycogénoses (AFG):
34 allée du thym
83160 La Valette du Var
Tel : 04 94 08 50 42
site web : <http://www.glycogenoses.org>

- ❖ Association Française contre les Myopathies :
AFM-Téléthon
1 rue de l'Internationale
BP 59
91002 Evry cedex
Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28
site web : <http://www.afm-telethon.f>

Informations générales

site web : <http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de POMPE

MALADIE DE WILSON



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

Mise à jour : juillet 2022

Centre de référence de la maladie de Wilson
et autres maladies rares liées au cuivre



European
Reference
Networks



Sommaire

Liste des abréviations

Mots clés

Synthèse du PNDS Maladie de Wilson

1. Introduction

- 1.1. Objectif du Protocole National de Diagnostic et de Soins
- 1.2. La maladie de Wilson
 - 1.2.1. Définition
 - 1.2.2. Épidémiologie
 - 1.2.3. Physiopathologie
 - 1.2.4. Classification
 - 1.2.5. Mode de présentation
 - 1.2.6. Pronostic
 - 1.2.7. Traitements
- 1.3. Méthode

2. Évaluation initiale

- 2.1. Objectifs principaux
- 2.2. Professionnels impliqués
- 2.3. Confirmation diagnostique
- 2.4. Examen clinique
 - ▶ Formes hépatiques
 - ▶ Formes neurologiques
 - ▶ Autres manifestations
- 2.5. Examens paracliniques
 - 2.5.1. Biologie standard
 - ▶ Exploration des anomalies du bilan hépatique
 - ▶ Hémogramme
 - ▶ Recherche d'une hémolyse
 - ▶ Dosage de la céruloplasmine sérique
 - 2.5.2. Dosages du cuivre
 - ▶ Dosage du cuivre urinaire des 24 heures
 - ▶ Dosage du cuivre sérique total
 - ▶ Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable et calcul du REC
 - ▶ Dosage pondéral du cuivre intrahépatique
 - 2.5.3. Analyse moléculaire
 - 2.5.4. Dépistage familial
- 2.6. Imagerie
 - 2.6.1. Imageries hépatiques
 - ▶ Échographie doppler hépatique
 - ▶ Endoscopie œsophagienne
 - ▶ Nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique
 - 2.6.2. Imagerie cérébrale

3. Prise en charge thérapeutique

- 3.1. Objectifs
- 3.2. Professionnels impliqués
- 3.3. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson
 - 3.3.1. Chélateurs et sels de zinc
 - 3.3.2. Indications thérapeutiques
- 3.4. Régime pauvre en cuivre
- 3.5. Transplantation hépatique
- 3.6. Situations spécifiques
 - 3.6.1. Grossesse, allaitement, contraception
 - 3.6.2. Passage enfant-adulte

- 3.6.3. Cas du diagnostic présymptomatique : quel traitement ?
- 3.7. Traitements symptomatiques non spécifiques
 - 3.7.1. Des problèmes hépatiques
 - ▶ Traitements médicaux
 - ▶ Traitement endoscopique de l'HTP
 - 3.7.2. Des problèmes neurologiques
 - ▶ Traitements médicaux
 - ▶ Prise en charge paramédicale
 - ▶ Prise en charge sociale
 - ▶ Traitements du handicap moteur
- 3.8. Éducation thérapeutique
- 3.9. Registre Français sur la maladie de Wilson

4. Suivi

- 4.1. Objectifs
- 4.2. Professionnels impliqués
- 4.3. Rythme et contenu des consultations
 - 4.3.1. Examen clinique
 - 4.3.2. Examens paracliniques
 - ▶ Biologie
 - ▶ Imagerie

5. Rôle des associations de patients

Annexes

Annexe 1. « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) »

Annexe 2. Aide Liste des participants à la mise à jour du PNDS

Annexe 3. Centres de référence et de compétences de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre

Annexe 4. Laboratoires de référence labellisés dans l'étude de la maladie de Wilson

Annexe 5. Valeurs normales et pathologiques du bilan du cuivre chez l'adulte

Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

Annexe 6. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

Annexe 7. Aliments riches en cuivre

Annexe 8. Traitements symptomatiques des signes neurologiques

Références bibliographiques

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRMRWilson	Centre de référence Maladie Rare « maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre »
CuEXC	Cuivre échangeable
DCI	Dénomination Commune Internationale
HAS	Haute Autorité de Santé (ex ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)
HTP	Hypertension Portale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MW	Maladie de Wilson
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage nouvelle génération
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REC	Relative Exchangeable Copper : Ratio Cuivre échangeable sur cuivre total
TDM	Tomodensitométrie
TETA	Triéthylènetétramine, ou trientine

Mots clés

Maladie génétique métabolique curable
Foie
Cerveau
Surcharge en cuivre
Cuivre échangeable et REC
Cupurie des 24h
ATP7B
Traitement à vie
Chélateurs, zinc
Suivi multidisciplinaire et pluri-professionnel

Synthèse du PNDS Maladie de Wilson

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène *ATP7B* porté par le chromosome 13; ce gène code pour la protéine ATP7B qui assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

La prévalence clinique mondiale de la maladie varie en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. En France, une étude épidémiologique réalisée en 2013 a retrouvé 906 cas de MW, ce qui conduit à une prévalence de 1,5 cas pour 100 000 habitants. La découverte récente de la fréquence élevée du portage hétérozygote sur le territoire (1/31), fait évoquer une variabilité clinique importante, une pénétrance incomplète ou l'existence de gènes modificateurs.

La maladie se révèle chez environ 45% des patients par des symptômes hépatiques, chez 35% des patients par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés. La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 12 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans. Mais des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées. 8% des patients déclarent leur maladie après 40 ans.

Évaluation initiale

Le diagnostic des formes neurologiques de MW est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (diminution de la céruloplasminémie, augmentation de la cuprurie des 24 heures, ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total (REC) >18.5% et cuivre échangeable >2 µmol/l), de la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péri-cornéen) quasi constant dans ces formes et des anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM). Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures et où le cuivre échangeable est volontiers normal. Le REC apporte une aide majeure au diagnostic de même que l'analyse moléculaire du gène *ATP7B*. Le dosage de cuivre intrahépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. En cas de difficulté diagnostique, le diagnostic de MW doit être confirmé en lien avec le centre de référence.

Prise en charge thérapeutique

Toute MW relève de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 17 (maladies métaboliques héréditaires). La prise en charge d'un patient atteint de la MW est multidisciplinaire faisant intervenir des spécialités différentes : neurologues, hépatologues, pédiatres, psychiatres, en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, neuropsychologues, ergothérapeutes et infirmier(e)s).

Éducation thérapeutique

Elle doit veiller à la bonne compréhension de la maladie par le patient ayant une MW et ses proches. L'information doit porter :

- sur la maladie, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, l'importance vitale de leur prise régulière à vie, et leurs effets indésirables possibles ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.

- sur les conseils diététiques (aliments pauvres en cuivre).

Traitements

Le traitement de la MW repose sur l'utilisation soit de chélateurs du cuivre, tels que la D-Pénicillamine ou les sels de trientine (ou Triéthylènetétramine (TETA)), éliminant le cuivre dans les urines, soit du Zinc qui permet une diminution de l'absorption du cuivre. Toute personne nouvellement diagnostiquée doit être traitée, même si elle est asymptomatique. Le traitement doit impérativement être suivi à vie. Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique. Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée au cas par cas en concertation avec les centres de référence de la maladie de Wilson.

Un régime alimentaire pauvre en cuivre est associé au traitement médical, surtout lors de la phase active de chélation.

Associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence de l'association de patients pour la maladie de Wilson par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Suivi

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Il comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes et une partie du bilan qui est spécifique du traitement choisi.

Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Le suivi minimum comprend :

- Une consultation spécialisée en moyenne tous les 6 mois ;
- Un bilan biologique (hépatique, NFS, Plaquettes, TP) et cuprique (cuivre échangeable, cuivre urinaire des 24 heures), rythmé par le suivi clinique en consultation ;
- Une échographie doppler hépatique, dont la fréquence dépend de l'atteinte hépatique initiale (semestrielle si cirrhose, sinon annuelle);

La recherche d'anneau de Kayser-Fleischer et l'IRM cérébrale seront réalisées en fonction de la présence de signes neurologiques.

Le bilan est à réaliser à une fréquence plus élevée en début de traitement ou si l'évolution clinique le nécessite.

Registre national Wilson

Dans le cadre des missions du CRMRWilson, un registre national dédié à la MW a été mis en place depuis 2006. Chaque nouveau patient se voit proposer de participer à ce registre et une lettre d'information lui est remise. Conformément aux recommandations de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes), un consentement éclairé signé doit être obtenu pour chaque patient. L'objectif du registre Français de la maladie de Wilson (Registre Wilson 2.0) est de générer des données sur l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous l'effet des traitements. Ce registre se veut être une source de données pour la recherche scientifique et clinique ainsi qu'une aide à la prise de décisions cliniques, organisationnelles, réglementaires et médico- économiques.

Informations utiles

PNDIS disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)

Centre de référence <https://www.crmrwilson.com/>

Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Wilson)

Association de patients : <https://www.abpmaladiewilson.fr>

1. Introduction

1.1. Objectif du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé. Ce PNDS est limité à la maladie de Wilson (MW).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient. A noter que l'établissement du protocole de soins doit être associé au formulaire « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) ». (Annexe 1)

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de maladie de Wilson.

1.2. La maladie de Wilson

1.2.1. Définition

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène *ATP7B* porté par le chromosome 13; ce gène code pour la protéine ATP7B qui assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de MW peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques standards. Mais, comme pour un nombre croissant de maladies génétiques, il existe un traitement efficace. Toutefois, tout retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles. Or, dans les formes neurologiques, un délai moyen de 2 ans persiste encore actuellement entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie.

1.2.2. Épidémiologie

La prévalence clinique mondiale de la maladie varie en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. En France, d'après une étude épidémiologique réalisée en 2013 par le CRMRWilson, elle est de 1,5 cas pour 100 000 habitants. Historiquement la fréquence du portage hétérozygote était évaluée à 1/90 en tenant compte du nombre de cas observés. Cependant, des données récentes de génétique obtenues grâce au séquençage NGS tendent à démontrer que la prévalence génétique serait plus importante ; ainsi un individu sur 42 aux Royaume-Uni et un individu sur 31 en France, serait porteur d'un variant potentiellement pathogène. Une variabilité clinique importante, une pénétrance incomplète et/ou l'existence de gènes modificateurs sont les hypothèses actuelles pour expliquer la différence observée entre la prévalence génétique et la prévalence clinique.

1.2.3. Physiopathologie

Une alimentation classique apporte environ 3 à 4 mg de cuivre par jour. Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et intestinal (portion proximale). Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A au niveau des cellules intestinales. Il est acheminé vers le foie *via* le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faible poids moléculaire. Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur ATP7B. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment

¹ A titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile. Le déficit fonctionnel en ATP7B caractérise la MW, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à une protéine de stockage appelée métallothionéine, et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine. La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre (non fixé à l'apocéruloplasmine) dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra-hépatiques (Figure 1).

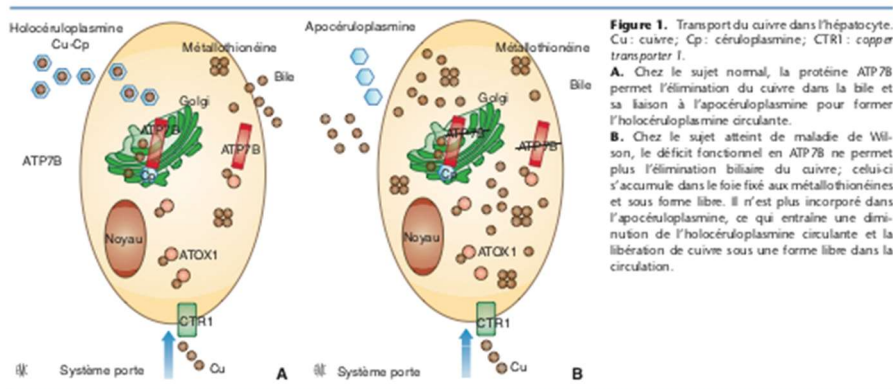


Figure 1. Métabolisme du cuivre : Physiopathologie.

Source : Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chainé P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Elsevier; 2013; 10(2):1–14.

1.2.4. Classification

On distingue 3 formes de la maladie :

- pré-symptomatique, découverte lors d'un examen de routine ou lors d'une enquête familiale;
- hépatique;
- systémique avec atteinte hépatique et extra-hépatique (essentiellement neurologique)

1.2.5. Mode de présentation

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans.

La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 10,5 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans. Mais des formes hépatiques et neurologiques révélées après 40 ans sont rapportées (8% dans le registre national Français). La variabilité phénotypique est importante. Dans une même famille, la maladie est révélée par des symptômes hépatiques pour certains et par des symptômes neuropsychiatriques pour d'autres.

1.2.6. Pronostic

Le pronostic est excellent lorsque le traitement est débuté chez les patients pré-symptomatiques, ou lorsque le diagnostic est posé précocement.

L'évolution spontanée en l'absence de traitement est toujours fatale. Aucun facteur pronostic n'est identifié à l'heure actuelle.

L'évolution sous traitement des formes symptomatiques est favorable dans la majorité des cas mais reste variable d'un individu à un autre, notamment pour les formes neurologiques.

Certaines formes hépatiques ou neurologiques gravissimes peuvent avoir une évolution fatale.

1.2.7. Traitements

Les traitements spécifiques de la MW sont les chélateurs du cuivre et le zinc.

Le traitement doit être débuté le plus précocement possible pour améliorer le pronostic de la maladie.

En cas de forme pré-symptomatique, le traitement repose habituellement sur du zinc.

En cas de forme symptomatique, la D-Pénicillamine est prescrite en première intention. En cas d'intolérance à la D-Pénicillamine, les sels de trientine (TETA 2HCL ou 4HCL) sont prescrits.

Toutefois, cette pratique n'est étayée par aucune étude scientifique probante.

La transplantation hépatique est réservée aux hépatites fulminantes et aux cirrhoses à un stade terminal. Dans les formes neurologiques sévères ou fulminantes qui ne répondent pas au traitement médical, la décision de transplantation hépatique est discutée au cas par cas.

1.3. Méthode

Ce PNDS a été mis à jour à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par l'HAS (octobre 2012).

Le contenu de la mise à jour du PNDS a été rédigé par un groupe de rédacteurs et a été validé par un groupe de relecteurs (Annexe 2).

La liste des actes et prescriptions définie à partir du PNDS a été mise à jour en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100% des soins proposés par les différents organismes d'Assurance maladie.

2. Évaluation initiale

2.1. Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic
- Évaluer l'atteinte hépatique initiale
- Rechercher une atteinte extra-hépatique (en particulier neurologique)
- Guider le choix du traitement médical
- Réaliser un dépistage familial

2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient atteint de la MW est multidisciplinaire et pluri-professionnelle. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier et est réalisée par :

- Le Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (Annexe 3) ;
- Les centres de compétences pour la maladie de Wilson (Annexe 3) ;
- Les centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme ;
- Les spécialistes les plus souvent impliqués : hépatologues, neurologues, pédiatres, internistes, ophtalmologistes, radiologues (imagerie hépatique et/ou cérébrale), psychiatres ;
- Le médecin traitant ;
- Tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- Kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, neuropsychologues, ergothérapeutes, diététiciens, infirmier(e)s, assistantes sociales et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation du patient

2.3. Confirmation diagnostique

Le diagnostic de la MW repose sur un faisceau d'arguments incluant en fonction du contexte clinique :

- Des symptômes et signes cliniques à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique ;
- La présence d'un anneau de Kayser-Fleischer ;
- Des anomalies biologiques du bilan du cuivre : diminution de la céruloplasminémie et de la cuprémie, augmentation du cuivre urinaire sur 24 h, augmentation du REC (ratio cuivre échangeable/cuprémie totale) ;
- Des anomalies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ;
- Des anomalies à la biopsie hépatique avec augmentation du cuivre intrahépatocytaire ;
- La présence de mutation(s) dans le gène *ATP7B* lors de l'analyse moléculaire.

En cas de difficulté, le diagnostic de MW doit être posé en concertation avec le Centre de référence. Des RCP nationales mensuelles (4^{ème} vendredi du mois), réalisées sur un site sécurisé et organisées par le site coordonnateur, facilitent les discussions (dates disponibles sur le site internet du CRMRWilson : <https://www.crmrwilson.com>).

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

2.4. Examen clinique

► Formes hépatiques

L'atteinte hépatique peut prendre toutes les formes, de l'absence de symptômes à une cirrhose, voire à une hépatite fulminante :

- Hépatopathie asymptomatique découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan biologique ou radiologique de routine
- Hépatite aiguë,
- Hépatite chronique, cirrhose compensée ou décompensée
- Hépatite fulminante

► Formes neurologiques

Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent généralement progressivement sur quelques semaines à quelques mois.

Il s'agit d'anomalies de la mimique, de modifications de l'écriture, d'une dysarthrie avec hypersalivation, de troubles de la marche, d'un tremblement, d'une maladresse inhabituelle ou d'une baisse des performances scolaires. Un début brutal, voire pseudo-vasculaire est rare.

Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer isolément ou en association :

- Une dystonie généralisée ou focale (dont fait partie le *facies* sardonique) et des mouvements anormaux de type choréique volontiers distaux ;
- Une ataxie cérébelleuse associée à un tremblement postural et/ou intentionnel (tremblement en battement d'aile) ;
- Un syndrome parkinsonien bilatéral et symétrique avec ralentissement et hypertonie essentiellement axiale, dont l'importance peut engendrer une dépendance pour les actes de la vie quotidienne.

La dysarthrie d'origine parkinsonienne ou dystonique est quasiment constante et les troubles de la déglutition fréquents. Une hypersalivation occasionnant un bavage est très fréquente.

Les modifications du caractère et du comportement sont fréquentes et souvent banalisées à l'adolescence, ce qui retarde le diagnostic : syndrome frontal avec troubles de l'attention dominant la séméiologie, manifestations neuropsychiatriques qui peuvent être le mode d'entrée dans la maladie : syndrome dépressif, conduite addictive, voire psychose avec hallucinations.

Les crises d'épilepsie peuvent exceptionnellement révéler la maladie (5% des patients neurologiques).

► **Autres manifestations**

L'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente. Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques tout âge confondu (mais seulement dans 31% des formes hépatiques de l'enfant). La détection de cet anneau nécessite un ophtalmologiste expérimenté.

Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés.

La maladie peut également comporter des manifestations hématologiques (anémie hémolytique Coombs négatif, thrombopénie isolée), rénales (lithiase, tubulopathie), ostéo-articulaires (douleurs ostéo-musculaires, ostéomalacie, ostéopénie, ostéoporose, arthropathie) et cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme et dysautonomie).

Ces manifestations peuvent être de découverte fortuite et révéler la maladie

2.5. Examens paracliniques

2.5.1. Biologie standard

► **Exploration des anomalies du bilan hépatique**

Il comprend le dosage :

- Des transaminases (ASAT et ALAT) pour mettre en évidence une cytolyse ;
- Des Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase ;
- Du facteur V, de l'INR et du taux de prothrombine (TP) pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire.

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique qui peut alors prendre la forme d'une stéatose ou d'une fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique).

► **Hémogramme**

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : anémie (en particulier hémolytique), leucopénie et thrombopénie (hypersplénisme).

► **Recherche d'une hémolyse**

- Numération des réticulocytes
- Concentration plasmatique d'haptoglobine plasmatique

- LDH
- Bilirubine libre

► **Dosage de la céruloplasmine sérique** (Annexe 5)

La concentration de céruloplasmine sérique est basse chez les nouveau-nés, augmente graduellement avec l'âge et atteint un pic dans le milieu de l'enfance avant de décliner lentement au cours de la puberté. Le dosage de la céruloplasmine devient interprétable à partir d'un an. La céruloplasminémie est diminuée chez 93 % des patients avec un seuil à 0,14 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l. Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic. La céruloplasminémie peut être augmentée en cas d'inflammation ou d'infection mais aussi chez la femme en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, de malabsorption, de malnutrition, d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre, de maladie de Menkes, d'anomalies de la glycosylation et d'acéruloplasminémie.

2.5.2. Dosages du cuivre

Le dosage de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h doit être réalisé dans un laboratoire qualifié. Le dosage du cuivre échangeable qui permet ensuite le calcul du REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre total sérique) et le dosage du cuivre intrahépatique doivent être réalisés dans un laboratoire labellisé (Annexe 4).

► **Dosage du cuivre urinaire des 24 heures** (Annexe 5) :

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. Il est le reflet de l'importance de la surcharge cuprique.

L'augmentation du cuivre urinaire est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,6 µmol ou 100 µg par 24 heures (normale inférieure à 0,6 µmol ou 40 µg par 24 heures).

Dans certaines formes hépatiques ou pré-symptomatiques, la cuprurie peut être normale ; un test de provocation à la D-Pénicillamine est alors nécessaire mais ce test n'est validé que chez l'enfant.

La cuprurie peut être élevée dans d'autres maladies de stockage du cuivre, dans les hépatopathies sévères fulminantes ou cholestatiques et lors d'une protéinurie sévère.

Les conditions de recueil des urines sont importantes à respecter (contenants plastiques ou en verre lavés à l'acide) afin d'éviter la contamination par du cuivre.

► **Dosage du cuivre sérique total** (Annexe 5) :

Le cuivre sérique est fixé à 92% à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible dans les laboratoires de ville. Elle est en général basse (<10 µmol/l ou 635 µg/L pour une normale entre 14 et 21 µmol/l soit 890 – 1335 µg/L), mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction du cuivre plasmatique non liée à céruloplasmine ou cuivre libre. En cas d'hémolyse intravasculaire, la cuprémie totale est volontiers élevée.

La cuprémie libre peut être calculée par la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine (cuprémie libre = Cuivre total - 0,3 (céruloplasmine/100)) mais ce calcul appelé NCC reste approximatif ; il est parfois utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement.

► **Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable et calcul du REC** (Annexe 4 et 5) :

Le cuivre échangeable sérique (CuEXC) qui correspond à la fraction labile de cuivre dans le sérum est, depuis 2011, un nouveau marqueur pour le diagnostic de la MW. Ce dosage du cuivre échangeable se fait actuellement en routine dans les laboratoires de toxicologie de l'Hôpital Lariboisière (Paris) et des Hospices Civils de Lyon. D'autres laboratoires de biologie de CHU sont en train de valider la technique en partenariat avec les laboratoires labellisés du Centre de référence (Toulouse, Rennes, Angers, Grenoble, Limoges, Bordeaux, ...)(Annexe 4).

Le cuivre échangeable a deux intérêts :

- Il permet de calculer le REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total) qui est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% pour le diagnostic de MW lorsque sa valeur est > 18.5%. Ce REC aide à différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (NASH, auto-immune, infectieuse). De plus, le REC est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades lorsqu'il est > 15%.

- Au diagnostic, en absence d'anémie hémolytique, le cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité. Une valeur > 2.08 $\mu\text{mol/L}$ (soit > 132 $\mu\text{g/L}$) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau (Se=86% ; Sp=94%). L'atteinte étant d'autant plus sévère cliniquement et diffuse à l'IRM cérébrale que la valeur est élevée. Une valeur élevée du cuivre échangeable au diagnostic, témoin d'une diffusion extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas risquer d'aggraver les signes neurologiques.

Ainsi, devant une suspicion de MW ou lors du dépistage familial, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h. Des résultats anormaux permettront d'instaurer un traitement chélateur sans délai en attendant la confirmation définitive du diagnostic par l'étude en biologie moléculaire du gène *ATP7B*.

► Dosage pondéral du cuivre intrahépatique

La biopsie hépatique n'est plus systématique et est à envisager au cas par cas. Elle permet alors le dosage pondéral du cuivre intrahépatocytaire qui est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Chez les patients non traités, le seuil de positivité est au-delà de 250 μg par gramme de tissu sec (soit 3,94 μM), mais un taux plus faible voire normal n'exclut pas le diagnostic du fait de la distribution hétérogène des dépôts de cuivre intrahépatocytaires. Les hépatopathies cholestatiques et les cirrhoses peuvent être à l'origine de faux positifs.

L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments diagnostiques en faveur de la maladie et participe à l'évaluation de la fibrose hépatique.

2.5.3. Analyse moléculaire

Cette analyse n'est réalisée que si le patient (ou ses parents si le patient est mineur) a signé un consentement éclairé pour une étude génétique en ayant été informé des limites de ces tests (non identification des deux mutations pathogènes, confirmation des variants de signification incertaine). Par ailleurs, afin d'éviter des erreurs d'interprétation, il est indispensable de transmettre au laboratoire de génétique les renseignements clinico-biologiques, les résultats du bilan cuprique ainsi qu'un arbre généalogique.

La recherche des mutations causales dans le gène *ATP7B* (locus 13q14.3.) est réalisée par un séquençage de type Sanger ou par un séquençage dit de nouvelle génération (NGS, Next Generation Sequencing). Cette dernière technique est plus exhaustive car elle permet de séquencer facilement la totalité des régions codantes, la région promotrice voire les régions non codantes du gène *ATP7B*.

L'analyse du gène *ATP7B* se fait actuellement en routine dans les laboratoires de biologie moléculaire de Paris-Sud (Bicêtre) et des Hospices Civils de Lyon (Annexe 4). Avec la généralisation du NGS, le séquençage du gène *ATP7B* fait partie de très nombreux panels de gènes explorant les troubles hépatiques et/ou neurologiques.

Actuellement, l'identification de mutations permet de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson dans près de 98% des cas. A ce jour, plus de 900 mutations ont été répertoriées dans les bases de données ou dans la littérature et la plupart des individus sont hétérozygotes composites. Une recherche de perte de copies par la technique MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou autre technique équivalente doit être envisagée dans les cas où une seule voire aucune mutation n'a été identifiée. En cas de forte suspicion de MW non confirmée par l'approche génétique classique (2% des cas), un séquençage complet du génome peut être proposée (Plan France génomique) après discussion en RCP nationale.

2.5.4. Dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de MW.

Il est recommandé de se rapprocher du Centre de référence/compétences dans lequel est suivi le cas index afin de faciliter le dépistage familial.

Le dépistage des apparentés inclut un examen clinique, un bilan biologique avec dosage de la céruloplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures, de la cuprémie totale et du cuivre échangeable (pour calcul du REC), des enzymes hépatiques et une recherche en biologie moléculaire des mutations familiales du gène *ATP7B* par un séquençage Sanger des exons concernés.

Les frères et sœurs du cas index doivent être dépistés en premier, le risque d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite) étant de 25%.

Les parents du cas index sont aussi dépistés afin de confirmer que les mutations trouvées sont bien en *trans* et d'éliminer des cas de pseudo-dominance.

Étant donné la prévalence génétique et l'existence d'un traitement efficace, nous recommandons de dépister les oncles, tantes et cousins/cousines du cas index. Ce dépistage large sera plus facilement réalisé par le Centre de référence/compétences où est suivi le cas index.

Pour les enfants du cas index, le dépistage sera réalisé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes pré-symptomatiques.

En l'absence de consanguinité, le dépistage du conjoint du patient n'est pas recommandé car le diagnostic prénatal n'est pas proposé, la MW bénéficiant d'un traitement efficace. Le risque d'avoir la MW pour l'enfant d'une patiente ou d'un patient est faible si le conjoint n'a pas de lien de consanguinité.

2.6. Imagerie

2.6.1. Imageries hépatiques

☐ Échographie doppler hépatique

L'échographie doppler hépatique est effectuée au moment de la prise en charge initiale du patient à la recherche d'une stéatose ou de stigmates de cirrhose si la maladie est plus évoluée (dysmorphie hépatique, hétérogénéité du parenchyme hépatique) et de signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, veine porte dilatée, re-perméabilisation de la veine ombilicale, dérivations porto-systémiques, hyper-artérialisation hépatique, splénomégalie).

L'échographie est l'examen d'imagerie de référence dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

☐ Endoscopie œsogastroduodénale

Devant une suspicion clinique ou biologique de cirrhose et/ou la présence d'une HTP (splénomégalie, thrombopénie, leucopénie, signes échographiques), l'endoscopie œsogastroduodénale est recommandée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, afin de détecter une gastropathie d'hypertension portale et des varices (œsophagienne ou gastrique) et d'apprécier leur sévérité (de grade 1 à 3, présence de signes rouges). Son indication peut être aussi guidée par la réalisation préalable d'un Fibroscan® (cf. paragraphe suivant).

☐ Nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique

Les nouveaux consensus incluent l'utilisation de méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée pour identifier les patients adultes à risque de complications de l'hypertension portale.

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les tests biologiques non invasifs de fibrose (Fibrotest, APRI, FIB-4 etc.) sont utilisés pour évaluer le stade de fibrose hépatique et le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de MW sous traitement. Les mesures d'élasticité du Fibroscan® sont corrélées à la fibrose histologique avec un seuil de 9,9 kPa pour le stade de cirrhose.

De plus, ces méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée permettent d'identifier un groupe de patients asymptomatiques à faible risque d'avoir une HTP cliniquement significative et permettent d'éviter des endoscopies de dépistage.

Les patients adultes avec une mesure de l'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 000 /mm³ ont un très faible risque d'avoir des varices œsophagiennes et/ou gastriques qui requièrent une prophylaxie. Chez ces patients, une surveillance annuelle du taux de plaquettes et la

réalisation d'une mesure de l'élasticité hépatique sont proposées avec un dépistage endoscopique seulement si un de ces seuils est franchi (critères de BAVENO VI).

2.6.2. Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale (séquences T1, T2 et FLAIR) est l'examen cérébral de référence. C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques.

Tous les patients nouvellement diagnostiqués, qu'ils soient enfants, adolescents ou adultes, doivent avoir une consultation neurologique et une IRM cérébrale. Des anomalies IRM peuvent être présentes sans signes neurologiques.

L'atteinte IRM concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, les noyaux dentelés, et la substance noire. Cette atteinte est habituellement bilatérale et symétrique. L'aspect en « face de panda géant » a été décrit pour l'atteinte mésencéphalique. Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal T1 plus ou moins marqué et en hypersignal T2 ou FLAIR généralement franc. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.

Le scanner cérébral n'est pas recommandé et son indication se limite aux contre-indications de l'IRM.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1. Objectifs

- Traiter précocement les patients symptomatiques et présymptomatiques, pour éviter les complications liées à la maladie de Wilson ;
- Choisir le traitement spécifique en fonction des formes cliniques et de sa tolérance ;
- Définir la dose nécessaire et l'adapter ;
- Poser les indications des traitements complémentaires non spécifiques ;
- Éduquer le patient sur la MW et l'importance du traitement.

3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence.

Les professionnels impliqués dans le traitement sont identiques à ceux de l'évaluation initiale.

3.3. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson (Annexe 6)

Toute initiation ou modification de traitement doit être validée par un expert du réseau Wilson

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

3.3.1. Chélateurs du cuivre et sels de zinc

► Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et sels de triéthylènetétramine TETA)

- La D-PENICILLAMINE (Trolovol® 300 mg)

La D-Pénicillamine (Trolovol®) est le traitement de référence. La D-Pénicillamine se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. Elle induit également la synthèse de métallothionéines, protéines fixant le cuivre. Biologiquement, la D-Pénicillamine entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une diminution du cuivre sérique libre.

Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 30 µmol (soit 2000 µg) par 24 heures et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser. La cytolyse doit aussi régresser progressivement en six à douze mois après le début du traitement.

La dose est augmentée progressivement afin de limiter les réactions d'hypersensibilité : sur un mois pour les formes hépatiques et plus lentement pour les formes neurologiques (risque surajouté d'aggravation neurologique initiale). Il doit se prendre 30min à 1h avant les repas ou deux heures après.

Chez l'adulte, la posologie usuelle, basée sur la pratique clinique, varie entre 900 à 1500 mg/j en 2 à 3 prises. Cette posologie évolue en fonction du stade de la maladie ; lors de la phase de chélation active initiale, la posologie varie entre 1200 à 1800 mg par jour. Après stabilisation de la maladie, la posologie est réduite à une dose journalière de 600 mg à 1200 mg.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/j (1800 mg/j au maximum) en 2 à 4 prises. Le Trolovol® est délivré en pharmacie de ville et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les effets indésirables sont :

► À court terme :

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût
- Réactions allergiques : rash cutané et/ou fièvre, qui peuvent dans de rares cas être réversibles sous antihistaminique ou corticothérapie, mais nécessitent le plus souvent d'arrêter le traitement
- Leucopénie, thrombopénie, nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement

► À moyen terme :

- Glomérulopathie extra-membraneuse avec dépôts d'immuns complexes (syndrome néphrotique ou protéinurie isolée) réversible à l'arrêt du traitement

- Affections auto-immunes : lupus induit, et plus rarement dermato-polymyosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren, vascularite
- ▶ À long terme :
 - Lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée, *elastis perforans serpiginosa*, *cutis elastica*, *pseudoxanthoma elasticum*)
 - Lésions muqueuses (aphtose buccale)

Jusqu'à l'âge adulte, il a été proposé d'associer à la D-Pénicillamine de la vitamine B6 (Pyridoxine) (**non remboursée par l'Assurance Maladie dans cette indication**) à la dose quotidienne de 25 à 50 mg, mais son utilité reste incertaine. Depuis 2018, les experts pédiatriques européens ne recommandent plus cet ajout.

• LES SELS DE TRIETHYLENETETRAMINE TETA

La trientine (DCI) ou triéthylènetriamine (TETA) est actuellement commercialisée sous forme de deux sels : le dichlorhydrate de Trientine (TETA2HCL : Cufence® 200 mg) et le tetrachlorhydrate de Trientine (TETA4HCL : Cuprior® 150 mg).

Elle est indiquée en deuxième intention, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine. Dans la pratique clinique, la trientine est également utilisée en cas d'échec au traitement par D-Pénicillamine. Les sels de trientine doivent être prescrits (prescription initiale hospitalière annuelle) par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle.

Les sels de trientine, faiblement absorbés par le tube digestif, chélatent le cuivre dans le foie. Ils sont ensuite excrétés dans l'urine, liés aux métaux qu'ils chélatent : cuivre, zinc et fer.

La dose de Trientine est progressivement augmentée sur un mois pour les formes hépatiques et plus lentement pour les formes neurologiques (risque d'aggravation neurologique initiale).

La trientine doit se prendre au moins une heure avant ou deux heures après les repas, et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments ou du lait.

L'efficacité du traitement par sel de TETA est jugée sur l'élévation de la cuprurie des 24 heures (plus modeste que sous D-Pénicillamine) et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser. La cytolyse doit aussi se normaliser progressivement sous traitement.

Du fait de profils pharmacocinétiques différents entre les deux sels de Trientine, tout changement de sel de trientine pour un autre sel de trientine doit être réalisé par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle. Cette surveillance rapprochée permettant une adaptation précise de la posologie quotidienne.

Le changement de sel de trientine se fait du jour au lendemain.

○ Dichlorhydrate de trientine : Cufence® 200 mg

Le Cufence® 200 mg (a remplacé en 2020 la Trientine® 300 mg qui était en ATU) est délivré en pharmacie de ville. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation, y compris une fois le flacon ouvert (mise à jour du RCP en mai 2021).

Chez l'adulte, la dose recommandée de Cufence® 200 mg varie de 800 à 1600 mg/j (4 à 8 gélules) par jour fractionnée en 2 à 4 prises. En pratique quotidienne, la dose est débutée à 600 mg (3 gélules) par jour et augmentée en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 1600 mg/j.

Chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg/j (max de 1500 mg/j) en 2 à 4 prises.

Cufence® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas, et à intervalle d'au moins 1 heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

○ Tetrachlorhydrate de trientine : Cuprior® 150 mg

Commercialisé depuis Mai 2019, ce nouveau sel de Trientine ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Il est délivré en pharmacie de ville.

Chez l'adulte, la dose proposée est de 450 mg à 1050 mg par jour (3 à 7 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises. En pratique quotidienne, la dose est débutée à 450 mg/j (3 comprimés) et augmentée en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 1050 mg/j.

Chez l'enfant de plus de cinq ans, la dose est généralement de 300 mg à 600 mg par jour (2 à 4 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises.

Les doses initiales proposées sont les doses minimales efficaces et doivent par conséquent être adaptées à la réponse thérapeutique.

Cuprior® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas, et à intervalle d'au moins 1 heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

Pour les patients devant faire un switch du Trolovol® vers le Cuprior®, les experts recommandent l'équivalence suivante : 1 comprimé de Trolovol® 300 mg = 2 comprimés de Cuprior® 150 mg. Ce changement doit être réalisé par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle. La posologie devant être adaptée aux résultats du bilan hépatique, de la cuprurie et du cuivre échangeable.

Les effets indésirables sont plus rares qu'avec la D-Pénicillamine : anémie sidéroblastique réversible en cas de forte dose (liée à la chélation du fer), voire rare lupus induit. Des troubles digestifs (diarrhée/constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent) ont été décrits.

► LE SEL DE ZINC

Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang.

Le sel de zinc utilisé est l'acétate de zinc (Wilzin® 50 ou 25 mg).

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 150 mg/j en 3 prises.

Chez l'enfant : 25 mg x 2/j chez les moins de 6 ans, 25 mg x 3/j entre 6 et 16 ans pour un poids inférieur à 57 kg, et 50 mg x3/j si le poids est supérieur à 57 kg ou après 16 ans.

Wilzin® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas. En cas d'intolérance gastrique, survenant fréquemment lors la prise du matin, cette prise peut être retardée jusqu'au milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin® avec un peu de protéines.

Chez les enfants ne pouvant pas avaler les gélules, celles-ci doivent être ouvertes et leur contenu mis en suspension dans un peu d'eau (qui peut être sucrée ou aromatisée avec un sirop).

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin®, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration de l'agent chélateur et celle de Wilzin® doivent être séparées d'au moins 1 heure.

Le suivi biologique est effectué sur la cuprurie des 24 heures (qui doit être < 1,5 µmol (soit 95,25 µg)), le cuivre échangeable, la zincémie et la zincurie des 24h.

Les effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales). Une augmentation de la cytolyse est aussi rapportée chez certains patients malgré une bonne compliance. Le Wilzin® est délivré en pharmacie hospitalière et doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Wilzin® est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle et doit être instauré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

L'Annexe 6 résume les différents traitements actuels de la MW.

3.3.2. Indications thérapeutiques

Tous les patients doivent avoir un traitement spécifique de la MW qui doit impérativement être **pris à vie**. Le traitement doit être instauré après avis du centre de référence et peut nécessiter d'être changé au cours du suivi.

Le traitement consiste en une phase initiale de chélation active puis en un traitement d'entretien où la chélation doit être plus modérée pour éviter la carence en cuivre.

► Phase initiale de chélation active

Dans les formes symptomatiques et bien qu'il n'y ait aucune étude prospective comparative disponible, les recommandations internationales placent les chélateurs sur un pied d'égalité et recommandent l'un ou l'autre en première intention. En France, les sels de TETA n'ont l'AMM en première intention que s'il y a une intolérance à la D-Pénicillamine. Le zinc n'est pas recommandé en première intention dans les formes symptomatiques, mais peut être utilisé dans les formes présymptomatiques ou asymptomatiques.

Le choix du chélateur est souvent orienté par le profil de tolérance du traitement. L'effet des chélateurs est plus important au niveau hépatique qu'au niveau cérébral. Cette différence de résultat est expliquée pour une part par les aggravations neurologiques paradoxales, parfois irréversibles, à l'initiation du traitement qui sont décrites chez 20% des patients neurologiques.

Cette aggravation neurologique peut en partie être prévenue par une augmentation très progressive des doses de D-Pénicillamine ou de trientine ; il est conseillé de commencer par un ½ comprimé et d'augmenter les doses sur quelques semaines, avec des paliers de 10-15 jours, jusqu'à la dose cible. La surveillance rapprochée de la cuprurie et du cuivre échangeable en plus de l'évaluation clinique permet d'adapter la vitesse d'augmentation de la dose.

L'amélioration clinique est en général lente sur plusieurs mois voire années. Elle est retardée d'au moins 3 à 6 mois après le début du traitement.

► Phase d'entretien

Le traitement d'entretien doit être poursuivi à vie.

Après plusieurs années de traitement chez un patient stabilisé, et du fait de ses effets secondaires au long cours, les experts recommandent que le traitement initial par D-Pénicillamine soit changé par du zinc (Wilzin®) ou par un des sels de trientine (Cuprior® ou Cufence®) qui sont bien mieux tolérés.

Une ré-aggravation clinique et biologique doit toujours faire envisager une mauvaise observance au traitement. L'aggravation observée lors d'une interruption de traitement est parfois irréversible malgré la reprise de celui-ci.

3.4. Régime pauvre en cuivre

Chez les sujets sains, les recommandations d'apport en cuivre sont de 1,3 mg/j pour les femmes et 1,6 mg/j pour les hommes.

Le régime pauvre en cuivre n'empêche pas l'accumulation de cuivre dans la MW, et il n'y a aucune preuve de son utilité une fois que les chélateurs sont initiés. Cependant, les experts internationaux recommandent d'éviter les aliments riches en cuivre (fruits de mer, noix, chocolat, champignons et abats – Annexe 7) pendant la phase de chélation active (premières années de traitement).

3.5. Transplantation hépatique

C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou des cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical. Un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être pris en urgence en cas d'hépatite aiguë sévère ou fulminante, et anticipé en cas de cirrhose décompensée.

La transplantation hépatique peut également être proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux. Cette indication est actuellement à discuter au cas par cas, en étroite collaboration avec les centres de référence devant le peu de cas décrits dans la littérature. La transplantation hépatique améliore significativement ces formes neurologiques graves, mais le taux de survie reste moins élevé que dans les indications hépatiques.

3.6. Situations spécifiques

3.6.1. Grossesse, allaitement, contraception

► Grossesse

Aucun traitement spécifique de la maladie de Wilson n'est contre-indiqué pendant la grossesse. Il est **indispensable de poursuivre le traitement**, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide ou à une réapparition des symptômes. La grossesse doit donc être au mieux anticipée et programmée dans une période de stabilité. Un avis auprès du centre de référence est fortement conseillé.

Afin de prévenir les carences induites chez le fœtus et le nouveau-né, il est recommandé de **réduire les doses habituelles de 25 à 50%** sous contrôle de la cuprurie des 24 heures.

La grossesse en cas de cirrhose devra dans la mesure du possible être programmée avec une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir hépatologue, obstétricien et pédiatre. La grossesse ne

peut être envisagée qu'en cas de cirrhose compensée avec contrôle optimal de l'HTP. La patiente devra être informée des risques de la grossesse pour elle-même (aggravation de la cirrhose avec risque de rupture de VO au 2^{ème} trimestre et au moment de la délivrance) et pour le fœtus (décès in utero, prématurité). L'hémorragie digestive par rupture de VO est en effet la principale cause de mortalité maternelle (20 à 50%).

Un dépistage de varices œsophagiennes avant la grossesse puis au 2^{ème} trimestre de la grossesse est recommandé car la grossesse est une situation à risque théorique de rupture de varices œsophagiennes. Il existe peu de données dans la littérature sur la prise en charge de l'hypertension portale dans la maladie de Wilson, et donc pas d'élément formel pour ne pas appliquer les recommandations de Baveno VI et plus récemment de Baveno VII. Il n'y a pas d'arguments solides pour contre-indiquer les bêtabloquants non cardio-sélectifs dans cette population, ni en cours de grossesse. L'expérience des bêtabloquants en cas de grossesse en cours dans l'hypertension portale non cirrhotique est plutôt rassurante. Il n'y a pas non plus de contre-indication aux ligatures élastiques de varices. En prévention primaire il n'y a pas de données suffisantes pour recommander d'administrer ou de ne pas administrer une bithérapie associant bêtabloquants et ligatures systématique, et idéalement une discussion avec un centre spécialisé peut être recommandée. En cas de rupture de VO pendant la grossesse, la prise en charge est identique à celle réalisée en dehors de la grossesse.

► Allaitement

Une étude japonaise parue en 2021 a montré que les taux de cuivre et de zinc dans le lait maternel de patientes Wilsoniennes traitées étaient normaux, et que le lait ne comportait pas de cuivre lié aux traitements chélateurs du cuivre (D-pénicillamine et sels de trientine). Cette étude suggère que l'allaitement maternel est possible chez ces patientes, toutefois l'absence de données exhaustives ne permet pas d'encourager l'allaitement maternel exclusif actuellement, et un allaitement mixte est préconisé.

Le site coordonnateur de Paris (Hôpital Fondation Rothschild) en lien avec le laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière, propose aux patientes venant d'accoucher, un dosage du cuivre dans le lait maternel afin d'ajuster au cas par cas les recommandations d'allaitement.

► Contraception

C'est l'importance de l'atteinte hépatique qui détermine le type de contraception possible.

La cirrhose décompensée se complique le plus souvent d'une aménorrhée.

En dehors des méthodes de contraception locale, la mise en place d'un dispositif intra-utérin à la progestérone peut être proposée. Ce moyen de contraception est efficace et, contrairement au DIU au cuivre, n'entraîne pas de ménorragies (risque non négligeable chez ces patientes souvent thrombopéniques). Les pilules progestatives (type Cerazette[®] désogestrel) et minidosées ainsi que l'implant progestatif peuvent être utilisées quand il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, après discussion avec le médecin spécialiste.

Contraception – cirrhose : recommandation HAS 2008 :

	COC	Patch EVRA [®]	Anneau NUVARING [®]	Pilules micro-progestatives	Macro-progestatifs	Progestatif injectable DEPOPROVERA [®]	Implant progestatif IMPLANON [®]	DIU au cuivre	DIU au lévonorgestrel MIRENA [®]	Méthodes mécaniques
Cirrhose classe A* : compensée	-	-	-	+	+	+	+	++	+	++
Cirrhose classes B* ou C* : décompensée	--	--	--	--	--	--	--	+ / ++ **	-	++

Référence : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis la Plaine : ANAES; 2004.

3.6.2. Passage enfant-adulte

Comme pour toute maladie chronique diagnostiquée dans l'enfance, le passage de l'adolescence à l'âge adulte est une période charnière qui mérite une prise en charge médicale et paramédicale rapprochée. En effet, le risque majeur est l'arrêt de traitement qui peut conduire en quelques mois ou années à une aggravation parfois irréversible de l'état hépatique ou neurologique du patient.

Une prise de contact par le pédiatre avec l'hépatologue ou le neurologue adulte est préconisée en amont de la fin de prise en charge en pédiatrie. Idéalement, des consultations mixtes pédiatre –

médecin d'adultes sont planifiées et à l'issue de la phase de transition, le transfert se fait lors d'une phase de relative stabilité de la maladie. L'organisation multidisciplinaire (avec pédiatres, hépatologues et neurologues adultes) des centres de référence et de compétences aide à la réussite de la transition et du transfert des responsabilités médicales.

3.6.3. Cas du diagnostic pré-symptomatique : quel traitement ?

Dans les formes présymptomatiques diagnostiqués notamment lors du dépistage familial et qui présentent un bilan cuprique perturbé, il existe un consensus pour traiter les patients par zinc. Il convient de surveiller les enzymes hépatiques car des cas d'échappement thérapeutique avec apparition d'une cytolyse ont été décrits sous zinc. Il faut aussi contrôler tous les six mois le bilan du cuivre (cuprurie des 24h et cuivre échangeable) afin de dépister une mauvaise observance (un tiers des patients) ou une carence en cuivre induite.

Dans les formes présymptomatiques génétiques pures (présence de deux mutations pathogènes sur le gène *ATP7B* et un bilan cuprique normal), aucun consensus n'existe quant à la conduite à tenir. Il est habituellement proposé aux patients à l'issue d'une discussion en RCP, d'une surveillance clinique et biologique semestrielle afin de décider du moment adéquat pour débiter un traitement.

3.7. Traitements symptomatiques non spécifiques

3.7.1. Des problèmes hépatiques

☐ Traitements MEDICAUX

- Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale chez l'adulte : bêtabloquants (propranolol ou nadolol) ; il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation des bêtabloquants en prophylaxie chez l'enfant ;
- Régime hyposodé et diurétiques si œdème ou ascite ;
- Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A (remboursée en cas d'hépatopathie chronique) et l'hépatite B ;
- Mesures préventives contre l'infection par le virus de l'hépatite C.
- Vaccination prophylactique contre la grippe et le pneumocoque en cas de cirrhose ou de handicap neurologique important.
- Prévention de la carence en vitamine D en Automne et Hiver

☐ Traitement ENDOSCOPIQUE de l'hypertension portale

Le traitement endoscopique de l'hypertension portale (ligature ou sclérose de varices œsophagiennes et/ou gastriques) est envisagé en cas de complication hémorragique.

Ce traitement peut être aussi envisagé en prophylaxie associé ou non à la prise de bêtabloquants.

3.7.2. Des problèmes neurologiques

☐ Traitements MEDICAUX (Annexe 8)

Traitement de la dystonie :

- Anticholinergique (trihexyphénidyl), benzodiazépine (clonazepam) : utilisation hors AMM ;
- Injections de toxine botulique. L'injection intramusculaire de toxine botulique permet de diminuer une contraction musculaire inadaptée et parfois douloureuse gênant la posture ou la réalisation d'un mouvement. Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique. Ce traitement doit être associé à une prise en charge par un kinésithérapeute.

Traitement du tremblement : bêtabloquant (propranolol) ; benzodiazépine (clonazepam) ; barbiturique (primidone) : utilisation hors AMM ;

Traitement des mouvements choréiques : neuroleptique atypique (tetrabenazine)

Traitement de la spasticité : baclofène ;

Traitement de l'hypersalivation :

- Anticholinergique (trihexyphénidyl) ;
- Injections de toxine botulique dans les glandes salivaires. Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique. Ce traitement doit être associé à une prise en charge par une orthophoniste.

Traitement d'un syndrome dépressif : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques ;

Traitement de troubles psychotiques : neuroleptique atypique de préférence (risque de majoration des signes parkinsoniens), en particulier la clozapine (utilisation hors AMM) sous surveillance hématologique ou la quetiapine ;

Traitement de l'épilepsie symptomatique : antiépileptiques

☒ **Prise en charge PARAMEDICALE**

S'associent aux traitements médicamenteux, la prise en charge par :

- Le kinésithérapeute pour assurer une rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation des syndromes parkinsoniens, des dystonies, des tremblements et des troubles de la marche ;
- L'orthophoniste, pour rééduquer la dysarthrie et les troubles de la déglutition ;
- La neuropsychologue pour rééduquer les troubles attentionnels et les troubles frontaux cognitifs ou comportementaux ; mise en place de technique de mémorisation, d'organisation, de planification et de gestion de l'impulsivité/irritabilité particulièrement fréquente dans la MW ;
- La psychologue pour aide à la gestion des troubles de l'humeur (dépression, anxiété) et du comportement ; Thérapie cognitivo-comportementale
- L'ergothérapie pour aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule).

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux adaptés (cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé, matériel d'aspiration, sonde nasogastrique ou de gastrostomie en l'absence d'hypertension portale), moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

Des aménagements de la scolarité des patients, grâce à un projet d'accueil individualisé pour un projet personnel de scolarisation avec éventuellement un emploi vie scolaire est parfois nécessaire.

☒ **Prise en charge SOCIALE**

Il est possible de solliciter l'assistant(e) social(e) (à l'hôpital ou en ville) entre autres pour la réalisation des démarches administratives, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation en rapport avec le handicap, les dispositifs d'aides à domicile, les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé.

☒ **Traitements du HANDICAP MOTEUR**

- Traitements orthopédiques : Des interventions orthopédiques peuvent être envisagées en cas de déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques.
- Dispositifs médicaux et éléments de compensation de déficiences : En fonction du degré de handicap.

3.8. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique selon l'OMS (Rapport OMS-Europe publié en 1996). L'objectif de l'éducation thérapeutique est qu'ils aient les capacités à adapter en sécurité leur traitement à leur projet de vie ce qui devrait contribuer à améliorer leur qualité de vie.

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales. Elle passe par la prise en compte de la personne dans la globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie, et ses savoirs.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une MW et de ses proches. Les objectifs du programme d'éducation thérapeutique EDU-WILSON disponible auprès du centre de référence sont :

- la compréhension de la maladie, du suivi biologique et clinique
- la gestion du traitement

- le développement et la diversification des stratégies d'adaptation psycho-sociales à la maladie
- la mise en œuvre d'une hygiène de vie adaptée
- la connaissance et la mise en œuvre de ses droits afin d'améliorer la vie scolaire/professionnelle
- pouvoir envisager une grossesse
- la prévention des facteurs de risque de comorbidité hépatique (alcool, obésité, surinfections par les virus des hépatites)
- la connaissance des risques liés à la prise de certains médicaments hépatotoxiques (paracétamol) ou contre-indiqués en cas de cirrhose (AINS)

L'information doit porter :

- Sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation;
- Sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient;
- Sur l'importance majeure de l'observance et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique;
- Sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats;
- Au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre (Annexe 7). La prise d'alcool est déconseillée en raison de son hépatotoxicité.

3.9. Registre Français sur la maladie de Wilson

Dans le cadre des missions du CRMRWilson, un registre national dédié à la MW a été mis en place depuis 2006. Chaque nouveau patient se voit proposer de participer à ce registre et une lettre d'information lui est remise. Conformément aux recommandations de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes), un consentement éclairé signé doit être obtenu pour chaque patient.

L'objectif du registre Français de la maladie de Wilson (Registre Wilson 2.0) est de générer des données sur l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous l'effet des traitements. Ce registre se veut être une source de données pour la recherche scientifique et clinique ainsi qu'une aide à la prise de décisions cliniques, organisationnelles, réglementaires et médico-économiques.

4. Suivi

4.1. Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial ;
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement ;
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique

4.2. Professionnels impliqués

Les **professionnels impliqués** dans le suivi sont :

- Le médecin du centre de référence et/ou le médecin spécialiste prenant en charge le patient ;
- Les autres spécialités (cf. //2) n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus cités.

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant ;
- Centre de référence et de compétences ;
- Consultations semestrielles systématiques d'hépatologie pour tous les patients ;
- Consultations au minimum semestrielles de neurologie pour les patients ayant des symptômes neurologiques ou psychiatriques ;
- Consultations spécialisées : kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, neuropsychologues, IDE, ergothérapeutes, assistante sociale et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.

4.3. Rythme et contenu des consultations

4.3.1. Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- Tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement ;
- Tous les 3 mois la première année ;
- Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Une consultation aura également lieu à chaque changement de dose ou lors d'une modification clinique ou biologique.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans tant qu'il persiste.

4.3.2. Examens paracliniques

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Ce suivi comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes. Une partie du bilan est spécifique du traitement choisi. Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Les modalités de suivi sont discutées avec le centre de référence.

4.3.2.1. Biologie

Le plus souvent réalisé en même temps que le suivi clinique, le bilan biologique de suivi dépend de la forme clinique et du traitement médical choisi :

► Chélateurs du cuivre

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,

- Protéinurie des 24 heures (patient sous D-Pénicillamine),
- Anticorps antinucléaires
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable

► **Sel de Zinc**

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,
- Lipases si douleurs abdominales
- Bilan lipidique,
- Zincémie,
- Zincurie des 24 heures
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable

4.3.2.2. **Imagerie**

► **Imageries hépatiques**

Échographie doppler hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose ou annuelle en l'absence de cirrhose et en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), afin de détecter précocement une tumeur maligne du foie, telle que le carcinome hépatocellulaire ;

IRM hépatique avec injection de Gadolinium en cas de doute sur un nodule de carcinome hépatocellulaire sur l'écho doppler hépatique.

► **Endoscopie digestive : indiquée si suspicion de cirrhose**

Le risque d'hémorragie digestive par rupture de VO est lié à la taille des VO, à la présence de signes rouges (petits spots vasculaires à la surface des varices) et à la gravité de la cirrhose.

= En l'absence d'antécédent de rupture de varices œsophagiennes (VO) chez les patients avec une MW contrôlée sous traitement et sans comorbidité hépatique, si l'endoscopie ne montre pas de VO ou des VO de petite taille (grade 1), l'examen est à renouveler tous les 2 ans (si VO de grade 1) ou 3 ans (si absence de VO). En revanche, la survenue de signes évocateurs d'un saignement (anémie, microcytose, carence martiale) devra conduire à réitérer l'endoscopie.

Les VO de petite taille (grade 1) avec signes rouges ou survenant chez les patients Pugh C sont à risque hémorragique et nécessitent une prophylaxie primaire de leur rupture par bêtabloquants non cardio-sélectifs sans nécessité d'endoscopie de contrôle.

En présence de varices œsophagiennes moyennes (grade 2) ou grosses (grade 3), la prophylaxie primaire repose sur la prise de bêtabloquants non cardio-sélectifs sans nécessité de contrôle endoscopique ultérieur ou sur des ligatures itératives en cas de contre-indication aux bêtabloquants, intolérance ou souhait du patient. La présence de varices gastriques justifie une prophylaxie primaire de leur rupture par bêtabloquants non cardio-sélectifs.

= En cas d'antécédent de rupture de varices œsophagiennes, la prophylaxie secondaire repose sur l'association de bêtabloquants non cardio-sélectifs et des séances de ligatures de varices jusqu'à éradication.

► **Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique**

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les tests biologiques non invasifs de fibrose (Fibrotest, APRI etc.) sont utilisés pour le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de MW sous traitement. Les mesures d'élasticité du Fibroscan® sont corrélées à la fibrose histologique avec un seuil de 9,9 kPa pour le stade de cirrhose. Un contrôle annuel est préconisé.

► **Imagerie cérébrale**

Dans les formes neurologiques, IRM cérébrale annuelle jusqu'à normalisation ou stabilisation des images (au minimum cinq ans) et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

5. Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

L'association Bernard Pépin pour la prise en charge de la maladie de Wilson est la seule association de patients française engagée dans cette maladie. <https://www.abpmaladiewilson.fr/>

Cette association à but non lucratif, créée en 1989 et régie par la Loi de 1901 sur la liberté d'association et la Loi du 31 juillet 2014 sur l'Économie Sociale et Solidaire, compte aujourd'hui plus de 200 adhérents.

Elle apporte à titre gracieux et solidaire, aide pratique, conseils et réconfort moral aux malades et leurs proches. Les membres du Bureau et du Conseil d'administration sont 100% bénévoles. Elle organise deux réunions permanentes annuelles dont l'Assemblée Générale à Paris et une journée de rencontre patients – soignants à Lyon. Elle propose aussi différents canaux de communication, comme le bulletin annuel Info-Wilson, pour informer sur la maladie en général et sur ses actions en particulier.

L'ABPWilson a créé en 2021 le Prix Michel Haguenau pour la Recherche et l'Innovation. L'objectif de cet appel à projets est de soutenir la recherche liée à la maladie de Wilson dans tous les domaines. Elle fait aussi partie de l'Alliance Maladies Rares en France et des réseaux Eurordis et ERN-Liver au niveau européen.

Le centre de référence de la maladie de Wilson et autres anomalies rares liées au cuivre travaille en étroite collaboration avec cette association.

Annexe 1 « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) ».

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien-fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

Diagnostic

Diagnostic : **maladie de Wilson**

Code CIM10 : **E 830**

Age au diagnostic :

Principaux points du tableau clinique :

Modalités diagnostiques

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : **cuivre**

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire :

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : **ATP7B**

Modalités thérapeutiques

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) :

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) :

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Lequel, lesquels : ...

Autres traitements : **Oui** **Non**

Autres prises en charge

Kinésithérapie : **Oui** **Non**

Orthophonie : **Oui** **Non**

Ergothérapie **Oui** **Non**

Prothèse auditive : **Oui** **Non**

Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

Vu par un Centre de référence ou de compétences depuis les 5 dernières années

Oui **Non**

Lequel :

Joindre les comptes rendus issus des centres référents : l'un où figure l'argumentaire diagnostique et le dernier où est décrite la situation actuelle ou récente. Merci.

Annexe 2. Liste des participants à la mise à jour du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Aurélie Poujois, neurologue, Centre de référence Maladie de Wilson et autres anomalies génétiques rares du cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild (site coordonnateur, Paris) et réalisé avec les participants suivants :

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Corinne Collet, généticienne, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Dominique Debray, hépato-pédiatre, Hôpital Necker, Paris
- Dr Aurélie Poujois, neurologue, hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Dr Claire Vanlemmens, hépatologue adulte, CHU Besançon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jean-Meidi Alili, pharmacien, Filière de santé maladies rares G2M
- Dr Muriel Bost, biologiste généticienne, CBPE, Lyon
- Dr Valérie Canva, hépatologue adulte, Hôpital Huriez, CHR Lille
- Dr Eduardo Couchonnal-Bedoya, hépatologue pédiatre, HFME, Lyon
- Dr Nouzha Djebrani-Oussedik, biologiste, Hôpital Lariboisière, Paris
- Dr Olivier Guillaud, hépatologue adulte, Hôpital Édouard Herriot, Lyon, France
- Pr Alain Lachaux, hépatologue pédiatre, HFME Lyon
- Dr Laurence Lion-François, neurologue pédiatre, HFME Lyon
- Pr François Maillot, interniste, CHRU Tours
- Dr Mickael Alexandre Obadia, neurologue, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Madame Caroline Roatta, Présidente Association de patients Bernard Pépín pour la maladie de Wilson
- Dr Rodolphe Sobesky, hépatologue adulte, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
- Dr France Woimant, neurologue, Paris (ancienne coordinatrice du CRMRWilson et membre du conseil scientifique de l'Association de patients Bernard Pépín pour la maladie de Wilson)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Wilson ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (<https://www.crmrwilson.com/>) et de la filière de Santé maladie rare G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 3. Centres de référence et de compétences de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre

Centre de référence - Site coordonnateur :

Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
Coordinatrice nationale : Dr Aurélia POUJOIS
Service de Neurologie adulte
apoujois@for.paris - Tél. : 01 48 03 66 56

Centre de référence - Site constitutif :

Hospices Civils de Lyon
Responsable Pr Alain LACHAUX
Hépatologie pédiatrique
alain.lachaux@chu-lyon.fr - Tél. : 04 72 11 96 41

Centres de compétences :

Groupe Paris Sud : Hôpital Paul-Brousse – Villejuif / Hôpital Kremlin-Bicêtre
Responsable Dr Rodolphe SOBESKY
Hépatologie adulte/Hépatologie pédiatrique
rodolphe.sobesky@aphp.fr - Tél. : 01 45 59 32 55

Hôpital Necker APHP-Paris
Responsable Pr Dominique DEBRAY
Hépatologie pédiatrique
dominique.debray@aphp.fr - Tél. : 01 44 49 25 88

Hôpital la Timone APHM - Marseille
Responsable Dr Frédérique FLUCHERE
Neurologie adulte
frederique.fluchere@ap-hm.fr - Tél : 04 91 38 43 33

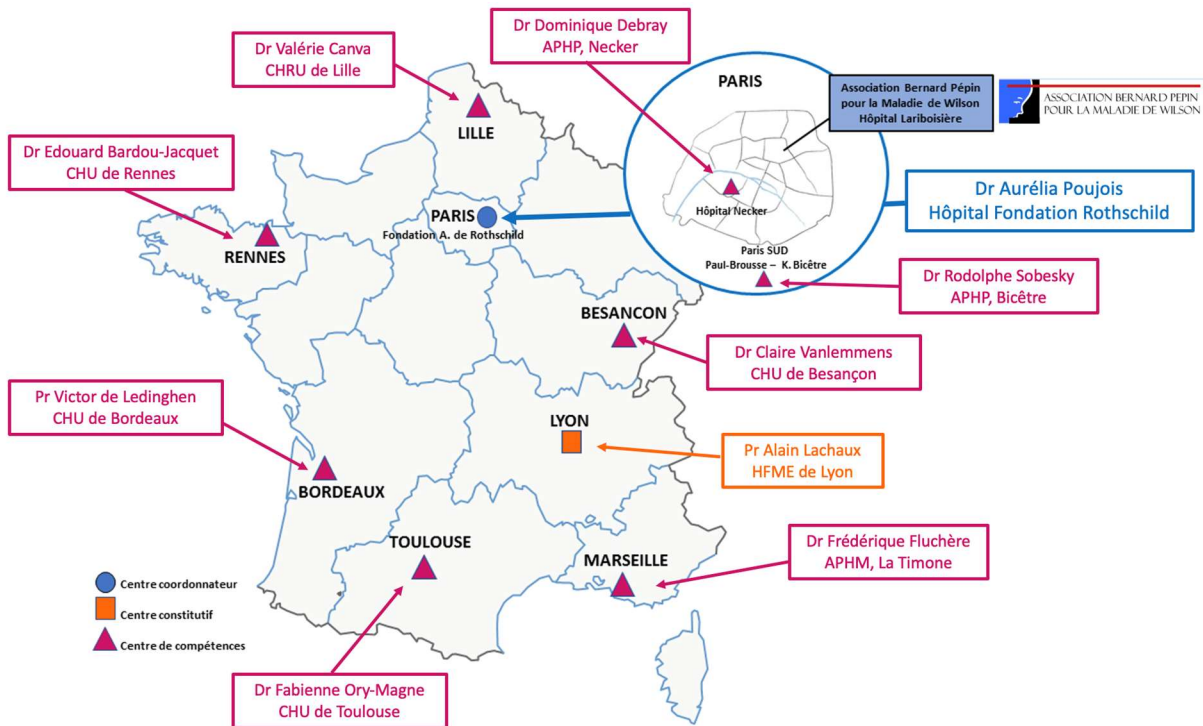
CHRU Lille
Responsable Dr Valérie CANVA
Hépatologie adulte
valerie.canva@chru-lille.fr - Tél : 03 20 44 56 09

CHU Besançon
Responsable Dr Claire VANLEMMENS
Hépatologie adulte
cvanlemmens@chu-besancon.fr - Tél : 03 81 66 80 67

CHU Rennes
Responsable Pr Édouard BARDOU-JACQUET
Hépatologie adulte
edouard.bardou-jacquet@chu-rennes.fr - Tél : 02 99 28 42 97

CHU Toulouse
Dr Fabienne ORY-MAGNE
Neurologie adulte
ory.f@chu-toulouse.fr - Tél : 05 61 77 56 87

CHU Bordeaux
Pr Victor DE LEDINGHEN
Hépatologie adulte
victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr - Tél : 05 57 65 64 39



<https://www.cmrwilson.com>

Annexe 4 Laboratoires de référence labellisés dans l'étude de la maladie de Wilson

Dosage du cuivre échangeable et calcul du REC Dosage du cuivre intrahépatique

Paris – Hôpital Lariboisière

Dr Joël POUPON et Dr Nouzha DJEBRANI-OUSSEDIK
Service de Toxicologie clinique
Hôpital Lariboisière
2 rue Ambroise Paré
75010 Paris
Tel : 01 49 95 66 00
joel.poupon@aphp.fr

Hospices civils de Lyon – Groupe hospitalier Lyon Sud

Dr Muriel BOST et Dr François PARANT
Laboratoire de Pharmaco-toxicologie et Analyse des Traces
Centre de Biologie et Pathologie Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite France
Tél : 04 78 86 38 63
muriel.bost@chu-lyon.fr

La liste des autres CHU dont les laboratoires de biologie mettent en place la technique d'analyse du cuivre échangeable (Toulouse, Limoges, Angers, Bordeaux etc.) est disponible sur le site du CRMRWilson <https://www.crmrwilson.com>

Étude en biologie moléculaire du gène *ATP7B*

Paris – Groupe des Hôpitaux Paris- Sud

Pr. Anne GUIOCHON-MANTEL
Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie
Secteur Paul Broca - Niveau 2
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cx
Tel : 01 45 21 33 29
anne.mantel@aphp.fr

Hospices Civils de Lyon – Groupe Hospitalier Grand Est

Dr Muriel BOST et Dr Cécile PAGAN
Service de Biochimie et Biologie moléculaire
UM des Maladies Héréditaires du Métabolisme.
Centre de Biologie et de Pathologie Est
59 Boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Tél : 04 72 12 95 01
muriel.bost@chu-lyon.fr
cecile.pagan@chu-lyon.fr

Annexe 5 Valeurs normales et pathologiques du bilan du cuivre chez l'adulte

	Normale	Suspicion de MW	MW	Faux négatifs	Faux positifs
Céruleplasmine g/L	0,20 - 0,40	0,14-0,19	< 0,14	Augmentée si : - grossesse - pilule oestro-progestative - inflammation - infections - polyarthrite rhumatoïde - cancer Valeur normale - 50% des MW avec atteinte hépatique très inflammatoire - 15-36% des enfants avec MW Surestimation par les tests immunologiques	Diminuée : - jusqu'à l'âge de 6-10 mois - sujets hétérozygotes sains pour la MW - hépatite virale aigue, iatrogène - maladie de Menkes - carence acquise en cuivre - malabsorption - malnutrition, cachexie - syndrome néphrotique - acéruleplasminémie
Cuivre sérique total					
µmol/L	14 – 21	11-13	< 10	Idem Céruleplasmine	Idem Céruleplasmine
µg/L	890 - 1335	700 - 830	< 635		
Cuprurie des 24h					
µmol/24h	< 0,6	> 0,6*	> 1,6	Normale : - si recueil non correct (incomplet, cantine inadéquate) - chez 16–23% des MW (enfants, asymptomatiques)	Augmentée si : - hépatite auto-immune, - hépatite chronique active - cholestase - insuffisance hépatique aigue de toute origine - sujets hétérozygotes sains pour la MW (taux intermédiaires)
µg/24h	< 40	> 40*	> 100		
Biopsie hépatique					
µmol/g de tissu sec	0,2 to 0,9	0,65-3	> 3,3	Normale ou valeur intermédiaire (car distribution hétérogène du cuivre) chez patients MW avec : - maladie hépatique active - nodules de régénération	Valeur élevée : - syndrome cholestatique
µg/g de tissu sec	13-57	40-190	209		

Cuivre échangeable					
μmol/L	0,62 – 1,15	> 1,53	> 2,08 dans les formes extra-hépatiques		
μg/L	39 – 73	> 97	> 132 dans les formes extra-hépatiques		
REC					
%	3 – 8,1		> 15 si MW asymptomatique > 18,5 si MW symptomatique		

Annexe 6 Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

	Trolovol® 300 mg	Cufence® 200 mg	Cuprior® 150 mg	Wilzin® 50 ou 25 mg
DCI	D-Pénicillamine	Trientine TETA 2HCL	Trientine TETA 4HCL	Acétate de zinc dihydraté
Mode d'action	Chélateur du cuivre	Chélateur du cuivre	Chélateur du cuivre	Diminue l'absorption digestive du cuivre
Indication	Phase de chélation active quelle que soit la forme de la maladie	- Phase de chélation active quelle que soit la forme de la maladie : en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine. - Phase d'entretien		- Phase d'entretien sujets symptomatiques - Toutes les phases pour les sujets présymptomatiques ou asymptomatiques
Mode de dispensation	Officine	Officine	Officine	Pharmacie hospitalière
Mode de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	A conserver à une température ne dépassant pas 25°C
Galénique et dosage	Comprimé pelliculé de 300 mg	Gélule de 200 mg	Comprimé pelliculé sécable de 150 mg	Gélule de 50 mg (orange) et de 25 mg pour forme pédiatrique (bleu)
Posologie usuelle	A adapter au bilan biologique (NFS, plaquettes, TP, bilan hépatique) et cuprique (cuivre échangeable et cupurie des 24h)			A adapter au bilan biologique et cuprique (cuivre échangeable et cupurie des 24h), à la zincémie et à la zincurie des 24h.
Enfant	10 à 20 mg/kg/jour soit 750 mg à 900 mg/jour en 2 prises Maximum 1500 mg/j	20 mg/kg/j soit 600 à 1500 mg/jour en 2 ou 4 prises	300 mg à 600 mg par jour en 2 à 4 prises	<ul style="list-style-type: none"> • < 6 ans : 50 mg/jour en 2 prises • De 6 à 16 ans et/ou poids < 57 kg : 75 mg/jour en 3 prises • > 16 ans et/ou poids > 57 kg : 150 mg/jour en 3 prises
Adulte	De 900 à 1500 mg/j en 3 prises	De 600 à 1600 mg/j en 3 prises	450 mg à 1050 mg par jour en 2 à 4 prises	150 mg/jour en 3 prises Maximum 250 mg/j
Administration	1h avant ou 2 h après le repas	A jeun, au moins 1 h avant ou 2 h après les repas et à intervalle d'au moins 1 h avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait	A jeun, au moins 1 h avant ou 2 h après les repas et à intervalle d'au moins 1 h avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait	1h avant ou 2 h après le repas
Effets indésirables entraînant un changement de traitement	20-30% : Réaction d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, lymphadénopathie), protéinurie, atteinte cutanée du tissu élastique, atteintes auto-immunes...	Très rares : anémie sidéroblastique, gastrite, syndrome lupus-like, rash cutané	Très rares : anémie sidéroblastique, troubles digestifs (diarrhées/constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent)	Fréquent : irritation gastrique, syndrome dyspeptique, douleurs abdominales

Annexe 7 Aliments riches en cuivre

En début de traitement et jusqu'à stabilisation de la maladie, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre :

- Le chocolat noir ;
- Les fruits secs (noix, noisettes, amandes) ;
- Les abats (en particulier le foie) ;
- Les coquillages et crustacés.

Annexe 8 Traitements symptomatiques des signes neurologiques

Symptômes	Classe pharmaceutique/Molécule	Doses	Effets du traitement
Tremblement	Bétabloquant / propranolol	40 à 120 mg/j	Bon à modéré
	Barbituriques / primidone	75 à 750 mg/j	Très bon à modéré
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger
Tremblement dystonique	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j puis adaptation en fonction de la tolérance/effet	Partiel
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger
Dystonie	Toxine botulique	Adaptés aux muscles injectés	Bon à très bon
	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j – dose moyenne 30 mg/j	Partiel à modéré
	Baclofène	60-120 mg/j	Bon à modéré
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger à modéré
	Neuroleptique atypique présynaptique / tétrabénazine	Début à 12,5 mg/j-dose moyenne 50-75 mg/j	Bon à modéré
	Antiépileptique / Gabapentine	900 mg/j	Bon
Syndrome parkinsonien	Levodopa	300 à 900 mg/j	Aucun
	Apomorphine sc	1 à 6 mg/j – dose moyenne 4 mg/j	Aucun
	Amantadine	300 mg/j	Aucun
Chorée	Neuroleptique atypique présynaptique / tétrabénazine	Début à 12,5 mg/j-dose moyenne 50-75 mg/j	Bon
Hypersalivation	Toxine botulique	35U dans chaque parotide	Bon
	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j – dose moyenne 15 mg/j	Bon

Références bibliographiques

- Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):534-542.
- Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005; 41(3): 668-70.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci*. 2015 May;60(5):1433-9.
- American Association for the Study of Liver Diseases, Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37(6):1475-92.
- Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P, *et al*. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998; 51: 863-5.
- Behairy Bel-S, Sira MM, Zalata KR, Salama el-SE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 28;22(16):4238-49.
- Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, *et al*. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005; 210: 60-3.
- Bost M, Houdart S, Oberlib M, Kalonjib E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary Copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016; 35: 107-115
- Bost M, Collet C, Brunet AS, Lachaux A, Morineau G, Piguet-Lacroix G, Trocello JM, Woimant F, Chappuis Ph. Efficiency of molecular analysis of ATP7B gene in diagnosis of Wilson disease. *Ann Biol Clin*, 2013; 71(5): 555-75
- Bost M, Piguet-Lacroix G, Parant F, CMR Wilson. Molecular analysis of Wilson patients: direct sequencing and MLPA analysis in the ATP7B gene and Atox1 and COMMD1 gene analysis. *J Trace Elem Med Biol*, 2012; 26: 97-101
- Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(9):1473-7.
- Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:262-74.
- Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005;63(5):457-66.
- Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, Lachaux A. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation! *Journal of Hepatology*. 2012; 57(6):1394–5.
- Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, *et al*. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018 Jun 15:S0929-693X(18)30115-5
- Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C *et al*. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476-8.
- Collet C, Laplanche JL, Page J, Morel H, Woimant F, Poujois A. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet*. 2018 Aug 10;19(1):143.

Collet C, Woimant F, Laplanche JL, Poujois A. ADN: études génétiques en vue du diagnostic de la maladie de Wilson. EMC Biologie médicale 2019 Jan; 14 (1): 1-6.

Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, Habes D, Debray D, Lamireau T, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Oct 1;73(4):e80-e86.

Couchonnal E, Bouchard S, Sandahl TD, Pagan C, Lion-François L, Guillaud O, et al. Corrigendum to "ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort" [Eur. J. Med. Genet. 64(10) (2021) 104305]. Eur J Med Genet. 2021 Nov;64(11):104341. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104341. Epub 2021 Sep 20. Erratum for: Eur J Med Genet. 2021 Oct;64(10):104305.

Członkowska A, Litwin T, Karliński M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):599-606.

Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21.

Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. Reprod Toxicol. 2016 Oct;65:39-45.

Denoyer Y, Woimant F, Bost M, Edan G, Drapier S. Neurological Wilson's disease lethal for the son, asymptomatic in the father. Movement Disorders. 2013; 28(3):402-3.

Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. Liver Transpl. 2005 Apr;11(4):441-8.

de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology. 2015 ; 63(3):743-52.

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974. Erratum in: J Hepatol. 2022 Apr 14

Deguchi K, Sasaki I, Touge T, Tsukaguchi M, Ikeda K, Shimamura M, et al. Improvement of cardiovascular autonomic dysfunction following anti-copper therapy in Wilson's disease. J Neurol 2005; 252: 495-7.

Deguti MM, Genschel J, Cancado ELR, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. Hum Mutat 2004;23(4):398.

Dufernez F, Lachaux A, Chappuis P, De Lumley L, Bost M, Woimant F, et al. Wilson disease in offspring of affected patients: report of four French families. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37(3):240-5.

El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. Anal Bioanal Chem. 2009; 394(5):1477-84.

El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. Clin Chim Acta 2011; 412: 2254-60.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56:671-685.

- Favrole P, Chabriat H, Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology* 2006; 66: 384-9.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23(3):139-42.
- Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, *et al.* Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007;132(4):1294-8.
- Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessi V, Loi A, *et al.* Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1318-24.
- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125(6):1868-77.
- Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, *et al.* Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(3):579–89
- Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, *et al.* Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018 Feb;38(2):350-357.
- Habès, D. *et al.* Maladie de Wilson : les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2020; 3, 229–235
- Haute Autorité de Santé. Dosage du cuivre urinaire. Service évaluation des actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
- Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*. 2017;10:9–19.
- Heissat S, Harel A, Um K, Brunet A-S, Hervieu V, Guillaud O, *et al.* Evaluation of the accuracy of exchangeable copper and relative exchangeable copper (REC) in a mouse model of Wilson's disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 50:652–7.
- Hou H, Chen D, Liu J, Feng L, Zhang J, Liang X, Xu Y, Li X. Zinc monotherapy for young patients with oligosymptomatic Wilson disease: A single center, retrospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Mar 1;45(6):101623.
- Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 1733-4.
- Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1315:24-9.
- Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, *et al.* Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2004; 43(11):1042-5.
- Jang JY, Lee T, Bang S, Kim YE and Cho EH: Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *Journal of Human Genetics* 2017; 62: 815-818.
- Karlas T, Hempel M, Tröltzsch M, Huster D, Günther P, Tenckhoff H, *et al.* Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Nov;47(11):1353–61.
- Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat* 2007;28:117.

Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, et al. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res*. 2017 Mar;47(4):359–63.

Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2021 Jun 17;5(1):e000948. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000948.

Lachaux, A. et al. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive*. 2021 ; 27, 990–998

Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, Lion-Francois L, Thobois S, Mabrut JY, et al. Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. *Eur Neurol*. 2017; 77(1-2):5-15.

Lutsenko S, Tsivkovskii R, Walker JM. Functional properties of the human copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) and regulation by metallochaperone Atox1. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 204-11.

Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21(12):2192-6.

Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes*. 2013 Oct 18;6:421.

Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, del Gaudio M, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11(9):1056-63.

Medici V, Weiss KH. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:35–41.

Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56:115-20.

Nanji MS, van Nguyen TT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 2007;60(6):1423-9.

Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*. 1986 Nov;27(11):1377–81.

Paternostro R, Pfeiffenberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, Longerich T, Lackner K, Trauner M, Ferlitsch A, Reiberger T, Weiss KH. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver Int*. 2020 Apr;40(4):894-904.

Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, Schulze-Bergkamen H, Litwin T, Reuner U, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int*. 2015; 35(5):1615-22.

Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, et al.. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1261-1269

Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, Harker A, Weiss KH. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;74(6):731-736.

Pendlebury ST, Rothwell PM, Dalton A, Burton EA. Strokelike presentation of Wilson disease with homozygosity for a novel T766R mutation. *Neurology* 2004; 63:1982-3.

Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:77–89.

Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2017; 24(1):154-160.

Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42: 57-63

Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Dec;42(6):512-520

Poujois A, Poupon J, Woimant F. Direct determination of non-ceruloplasmin-bound-copper in plasma. In: Kerkar N and Roberts EA. *Clinical and translational perspectives on Wilson disease*. Elsevier Inc. 2019. 249-255

Poujois A, Woimant F. Biochemical markers. In Weiss KH and Schilsky M. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring*. Elsevier Inc. 2019.

Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2189-e2202.

Poujois, A. et al. Maladie de Wilson: Les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en Neurologie. *Neurologies*. 2020; 23, 159–166.

Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):907-9.

Przybyłkowski A, Szeligowska J, Januszewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Szczepankiewicz B, Nehring P, Górnicka B, Litwin T, Członkowska A. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 1;33(4):535-540.

Reuner U, Dinger J. Pregnancy and Wilson disease: management and outcome of mother and newborns-experiences of a perinatal centre. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S56

Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089-111.

Roberts EA. "Not so rare" Wilson disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Jun;37(3):219-21

Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56.

Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*. 2015 Dec 18;7(29):2859–70.

Rupp C, Stremmel W, Weiss KH. Novel perspectives on Wilson disease treatment. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:225-230.

Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Nov 6;67:658.

Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11):CD012267.

Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):722-732.

Santiago R, Gottrand F, Debray D, Bridoux L, Lachaux A, Morali A, Lapeyre D, Lamireau T. Zinc Therapy for Wilson Disease in Children in French Pediatric Centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Dec;61(6):613-8.

- Schilsky ML. A century for progress in the diagnosis of Wilson disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Oct;28(4):492–4.
- Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmüller T, Bechstein WO, *et al.* Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11(3):217-24.
- Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, *et al.* Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (*ATP7B*): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317-28.
- Schmitt *et al.* Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat. Missirlis F, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82323.
- Schneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, *et al.* Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. 2012. pp. 426–37.
- Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Oct;92(10):1053-1061.
- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis.* 2012 Jun;44(6):487–91.
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, *et al.* Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
- Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 384-6.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline : liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176-194
- Trocello JM, Leyendecker A, Chaîne P, Woimant F. La maladie de Wilson Aspects obstétrico-gynécologiques. *La revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique* 2008; 126: 11-12
- Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* 2013 Dec;169(12):936-43.
- Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, *et al.* Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord.* 2014; 29(4):558-62.
- Valentino PL, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, Vittorio JM, Schilsky ML. Management of Wilson Disease Diagnosed in Infancy: An Appraisal of Available Experience to Generate Discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 May;70(5):547-554.
- Vergniol J, De Lédinghen V. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) : un nouvel outil diagnostique en hépatologie. *Presse Med.* 2009; 38:1516-1525.
- Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Q J Med* 2003; 96:657-62.

- Weiss KH, Stremmel W. Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Dec 27;14:1–7.
- Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(8):1028–35.
- Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, Chiou YJ, Morley T, Jackson B, Amin N, Kamlin COF. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Aug 6.
- Wenisch E, De Tassigny A, Trocetto JM, Beretti J, Girardot-Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: A case series of 31 patients. *Revue Neurologique*. 2013; 169(12):944–9
- Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikol J, Chappuis P. La maladie de Wilson. *Rev Neurol* 2006;162(6-7):773-81.
- Woimant F, Trocetto JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Elsevier B.V; 2013 Apr 1;10(2):1–14.
- Woimant F, Trocetto JM. Disorders of heavy metals. *Handb Clin Neurol*. 2014; 120:851-64.
- Woimant F, Poujois A. Monitoring of medical therapy and Copper endpoints. In Weiss KH and Schilsky M. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring*. Elsevier Inc. 2017.
- Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):589-596.
- Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.

MALADIE DE NIEMANN- PICK DE TYPE C



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : novembre 2021



Centre de Référence des
Maladies Lysosomales

Centres de Référence des Maladies lysosomales
CHU Pitié- Salpêtrière et CHU Armand Trousseau-La Roche
Guyon - Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP

 Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Table des matières

Liste des abréviations	4
INTRODUCTION	6
Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
Méthode	6
Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France	6
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)	8
TEXTE DU PNDS	10
1 Introduction	10
2 Diagnostic et évaluation initiale	10
2.1 Objectifs	10
2.2 Professionnels impliqués	11
2.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	11
2.4 Confirmation du diagnostic	14
2.5 Diagnostic différentiel	15
2.5.1 Diagnostics différentiels de NPC chez l'enfant selon le tableau clinique	15
2.5.2 Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:	16
2.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie	16
2.7 Annonce du diagnostic et information du patient	18
2.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal	19
3 Prise en charge thérapeutique et Suivi	20
3.1 Objectifs	20
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
3.3 Prise en charge thérapeutique	21
3.3.1 Traitement spécifique	21
3.3.2 Thérapeutiques non spécifiques (Annexe 4)	22
3.4 Transition Enfant-Adulte	25
3.5 Etudes et essais cliniques	26
3.6 Rythme des consultations de suivi	26
3.7 Examens complémentaires dans le cadre du suivi	27
3.8 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	27
3.9 Prise en charge sociale du handicap	27
3.10 Recours aux associations de patients	29
Annexe 1. Liste des participants	30
Annexe 2. Figure Présentations cliniques	31
Annexe 3. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients impliqués dans la prise en charge du NPC	32
Annexe 3. Modalités pratiques du diagnostic biologique	37

Annexe 4. Liste des Traitements	39
Annexe 5. Traitement de la douleur	40

LISTE DES ABREVIATIONS

AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BREF	Batterie Rapide d'Efficienc Frontale
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMHM	Centre de Compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETL	Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales
CETNL	Comité d'Evaluation des Traitements des NeuroLipidoses
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRMHM	Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRMRR	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DTR	Déficit de transporteurs en riboflavine
EEG	Electro-Encéphalogramme
EI	Effet indésirable
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENMG	Electro-neuro-myogramme
ERG	Electrorétinogramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETF	Echographie transfontanelle
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIV	Fécondation in vitro
G2M	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HSMG	Hépto-splénomégalie
IMG	Interruption médicale de grossesse
INPDA	International Niemann-Pick Disease Alliance
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MEOPA	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
MHLN	Maladies Héritaires Lysosomales à expression Neurologique
MHM	Maladies Héritaires du Métabolisme
MMS	Mini-Mental state
MPR	Médecin de médecine physique et réadaptation
MRC	Medical research council
MT	Médecin Traitant
NFS	Numération Formule Sanguine

NGS	Séquençage nouvelle génération
NPC	Maladie de Niemann Pick de type C
ORL	Oto-Rhino-laryngologiste
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Soins
PSNV	Paralysie supranucléaire verticale du regard
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARA	Assessment and Rating of Ataxia
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SMG	Splénomégalie
SNG	Sonde Naso-Gastrique
TDM	Tomodensitométrie
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TOGD	Transit œso-gastro-duodéal
VCN	Vitesses de Conduction Nerveuse
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales
VNI	Ventilation Non Invasive
XCT	Xanthomatose cérébrotendineuse

INTRODUCTION

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de la Maladie de Niemann Pick de type C (NPC). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste. Il est utile aussi au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit l'essentiel de la démarche diagnostique et la prise en charge de référence d'un patient atteint de NPC, en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M (Groupement des Maladies Métaboliques) en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETNL. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différentes spécialités (pédiatres, médecins d'adultes, biologistes,

associations de patients...) pouvant être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et constitutifs et les autres CR dédiés aux maladies métaboliques (CRMHM) participent donc au Comité d'Évaluation des Thérapeutiques Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié. Le sous-groupe dédié aux maladies héréditaires lysosomales à expression neurologique (MHLN), incluant le NPC, se nomme CETNL. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une MHLN, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées au NPC exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les centres de références et centres de compétences. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseau ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)

Caractéristiques de la maladie

La maladie de Niemann Pick de type C (NPC) (totalement distincte des types A et B) est une maladie de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, causée par le déficit d'une des deux protéines de transport intracellulaire du cholestérol appelées NPC1 et NPC2, résultant de mutations du gène correspondant (soit *NPC1*, soit *NPC2*).

Le déficit d'une de ces deux protéines (dans environ 95% des cas, il s'agit de NPC1) est associé à une accumulation tissulaire (lysosomale) de cholestérol non estérifié et de divers sphingolipides, les principaux organes cibles étant la rate, le foie, le poumon et le cerveau.

Le NPC est une maladie neuroviscérale, dans laquelle l'atteinte systémique se manifeste par une cholestase néonatale fréquente, le plus souvent transitoire, une hépatosplénomégalie, une splénomégalie, très rarement une infiltration pulmonaire. Cette atteinte peut être absente dans 10-15% des cas, ou présente à minima (hépato ou splénomégalie uniquement échographique). Tous les patients développent à terme une maladie neurologique progressive, à part quelques patients qui décèdent dans la période périnatale ou les premiers mois de vie de défaillance hépatique ou pulmonaire, et quelques exceptionnels adultes avec splénomégalie isolée. L'âge de début de l'atteinte neurologique conditionne le pronostic évolutif de la maladie (plus le début est précoce, plus l'évolution est sévère et rapide), et constitue la base d'une classification en 4 formes neurologiques : infantile précoce, infantile tardive, juvénile et adolescente/adulte. Les symptômes neurologiques principaux chez les patients typiques sont: ataxie, dysarthrie, dysphagie, et démence progressive. Cataplexie, épilepsie et dystonie sont d'autres symptômes fréquents, ainsi que les troubles psychiatriques dans la forme adolescente/adulte. Dans la forme infantile précoce, un retard du développement moteur avec hypotonie constitue généralement le premier signe d'atteinte neurologique. Enfin, un signe caractéristique, présent dans une grande majorité des cas, est l'existence d'une parésie supranucléaire des saccades oculaires verticales.

En pratique, il existe un continuum entre les différentes formes cliniques. En dehors des formes viscérales néonatales fatales, le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent apporter des éléments d'orientation, inconstants et non spécifiques de NPC :

- Bilan biologique : cholestase chez le nouveau-né ou petit nourrisson ; cytolysse hépatique et/ou thrombopénie modérées
- Echographie abdominale : splénomégalie avec ou sans hépatomégalie
- Radiographie ou scanner thoracique : atteinte interstitielle ou alvéolo-interstitielle pulmonaire
- IRM cérébrale : normale, ou montrant une atrophie cérébelleuse, une discrète atteinte de la substance blanche
- Explorations ORL : peuvent révéler une surdité de perception
- L'EEG peut aider dans le diagnostic d'épilepsie
- L'examen du LCR n'est pas informatif

Ces examens permettent d'écartier les diagnostics différentiels, en particulier d'autres maladies qui disposent d'un traitement spécifique.

Le diagnostic biologique spécifique de NPC est basé sur des dosages biochimiques spécialisés (oxystérols et lysosphingolipides plasmatiques) et devra être confirmé par le séquençage des gènes *NPC1* et *NPC2*.

Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie et selon les règles de bonne pratique.

Le traitement symptomatique repose sur la prise en charge globale du patient notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, et du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif de la maladie.

Le suivi des patients atteints de NPC doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire (CMD) associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie. L'intervention d'une équipe de soins palliatifs peut être sollicitée de façon complémentaire.

Il existe actuellement un traitement spécifique, le Miglustat, ayant une AMM depuis 2009 pour les formes neurologiques de NPC : il doit être prescrit avec l'accord d'un médecin d'un centre de Référence Maladies Rares (CRM) ou de Compétence Maladies Rares (CCMR) pour cette maladie. D'autres molécules sont en cours d'essais cliniques qui peuvent être accessibles.

Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une cholestase avec viscéromégalie vers un service de pédiatrie voire un centre pédiatrique spécialisé en hépatologie pédiatrique et/ou dédié aux maladies héréditaires du métabolisme. En cas de trouble neurologique associé à l'atteinte viscérale ou isolé (hypotonie du petit nourrisson, régression psychomotrice ou troubles neurologiques moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels), le nourrisson/enfant sera adressé à un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.
- Adresser tout patient adolescent/adulte ayant un tableau neurologique progressif, un syndrome cérébelleux ou dystonique à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le CRM ou CCMR expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.
- S'assurer du bon déroulement de la transition de la pédiatrie vers la médecine d'adulte.

Informations Utiles

- Site CETL : www.cetl.net
- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net> Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

1 Introduction

La maladie de Niemann-Pick type C (NPC) est une maladie lysosomale neuro-viscérale qui résulte de mutations soit du gène *NPC1* (grande majorité des cas, environ 95%), soit du gène *NPC2*. La transmission est autosomique récessive. L'incidence est estimée à 1/100 000 naissances en France.

La maladie peut débuter à tout âge, du nouveau-né jusqu'à l'âge adulte. Il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative (début insidieux, aggravation progressive) accompagnée de manifestations viscérales débutant avant l'atteinte neurologique (et qui rarement peuvent rester isolées).

Plusieurs formes cliniques sont décrites en fonction de l'âge de début et du type de symptômes :

- Forme viscérale fulminante du nouveau-né / petit nourrisson avec défaillance hépatique ou pulmonaire alvéolo-interstitielle (rare).
- Présentations viscérales, généralement "d'attente" avant le début de la maladie neurologique :
 - ictère cholestatique néonatal prolongé, avec hépatospléno- ou splénomégalie qui va persister.
 - hépatospléno- ou splénomégalie isolée, pouvant apparaître entre la période néonatale et l'adolescence, et rester isolée pendant plusieurs années ou décades
- Formes neurologiques (à terme, >90% des patients) : infantile précoce, juvénile et une forme de l'adolescent/adulte, entre lesquelles il existe en fait un continuum, même si chaque forme est caractérisée par sa présentation clinique particulière. C'est l'âge de début de l'atteinte neurologique qui va conditionner le pronostic évolutif neurologique (plus le début est précoce, plus la maladie neurologique est sévère) et le pronostic vital.

Les protéines NPC1 (localisée dans la membrane lysosomale) et NPC2 (localisée dans la lumière du lysosome) jouent un rôle essentiel dans le transport intra cellulaire du cholestérol d'origine exogène. Elles travaillent de façon coordonnée et séquentielle (NPC2, puis NPC1). Dans le NPC, l'accumulation lipidique intra-lysosomale est complexe, incluant le cholestérol mais aussi d'autres lipides, notamment les gangliosides GM2 et GM3 au sein du système nerveux central. Les altérations neuropathologiques les plus remarquables à noter, outre la surcharge neuronale, sont une disparition neuronale progressive, en particulier dans le cervelet (cellules de Purkinje), des signes de taupathie (écheveaux fibrillaires, hyperphosphorylation de tau), et une dystrophie axonale.

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- établir le diagnostic et évoquer les diagnostics différentiels,
- orienter le patient vers un centre de référence (CRML ou CRMHM) et/ou un médecin spécialisé,
- rechercher les complications,
- réaliser l'étude génétique familiale pour permettre un conseil génétique.

2.2 Professionnels impliqués

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de NPC sont des motifs de consultation chez le pédiatre, le médecin généraliste, plus rarement l'ophtalmologue ou l'ORL. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter le médecin généraliste, le psychiatre ou le neurologue. Ces professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre, un hépatopédiatre, un hématopédiatre, un métabolicien, un neurologue spécialisé (souvent hospitalier), ou un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- Neuropédiatre, hépatopédiatre, hématopédiatre
- Métabolicien
- Neurologue
- Pédopsychiatre et psychiatre
- Généticien
- Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- Ophtalmologue
- ORL
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)
- Biologiste médical
- l'intervention précoce d'une équipe de soins palliatifs peut être pertinente, notamment dans les formes dont l'expression clinique est rapidement sévère – formes périnatales et infantiles précoces.

2.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Présentations cliniques

(Figure annexe 2).

1/ Formes périnatales

En prénatal, une anasarque ou une ascite avec splénomégalie peuvent révéler la maladie de manière exceptionnelle.

La période néonatale est marquée dans 40% des cas par un ictère cholestatique avec hépatosplénomégalie. L'ictère régresse spontanément vers 3-4 mois dans la plupart des cas contrairement à l'hépatosplénomégalie.

Dans la forme néonatale sévère de la maladie (moins de 10% des cas), l'ictère progresse et l'évolution se fait vers une défaillance hépatique fatale. Dans une autre forme viscérale très précoce, certains petits nourrissons développent une atteinte pulmonaire interstitielle dès les premiers mois de vie, et parfois une lipoprotéinose alvéolaire qui progresse vers une insuffisance respiratoire fatale avant l'âge de 3-4 ans.

2/ Forme avec atteinte viscérale isolée chez l'enfant

Chez les nourrissons avec antécédent d'ictère cholestatique néonatal, l'hépatosplénomégalie ou splénomégalie va persister. Chez le petit ou grand enfant, l'apparition d'une splénomégalie peut constituer le signe d'appel de la maladie. La viscéromégalie peut rester isolée pendant une période très

variable (jusqu'à plusieurs décades), mais une évolution vers une des formes neurologiques décrites plus bas surviendra ultérieurement dans la très grande majorité des cas.

Dans ce contexte, un myélogramme peut être demandé dans le cadre du bilan étiologique. La mise en évidence de cellules de surcharge (macrophages spumeux ou histiocytes « bleu de mer ») peut amener à suspecter le diagnostic de NPC. De même, une activité chitotriosidase peut aussi être demandée et être trouvée modérément élevée (mais n'est ni sensible ni spécifique du NPC).

3/ Formes neurologiques chez l'enfant

3a/ Dans la **forme infantile précoce** (environ 20% des cas). L'entourage ou le médecin est alerté entre 6 mois et 18 mois par une hypotonie, un retard ou une stagnation voire une perte des acquisitions motrices, posturo-motrices puis psychomotrices. L'imagerie cérébrale montre des anomalies de la substance blanche évoquant une dysmyélinisation puis une atrophie cortico-sous corticale. Dans ces formes précoces, une hépato-splénomégalie est habituelle, une paralysie supranucléaire verticale du regard (PSNV) rarement signalée mais difficile à diagnostiquer, et l'épilepsie est exceptionnelle.

3b/ Les **formes infantiles tardives** (environ 20% des cas) débutent de manière insidieuse entre 2 et 6 ans par une maladresse motrice et des troubles du langage. Les enfants sont hypotoniques, tombent facilement, ont une lenteur motrice globale, une hypomimie faciale, une motricité bucco-faciale médiocre avec une bouche ouverte, une incontinence salivaire, et parfois une dysphagie et/ou une dysarthrie. Le retard de langage, présent dans le cadre d'un déficit cognitif plus global, peut être aggravé par des troubles de l'audition (otites séreuses ou surdité perceptive). Une épilepsie partielle frontale ou généralisée (crises tonico cloniques fébriles ou non, absences atypiques) apparaît parfois assez précocement. L'EEG peut montrer des anomalies intercritiques généralisées ou à prédominance frontale. Le diagnostic peut errer longtemps si l'interrogatoire et l'examen clinique ne recherchent pas les signes majeurs mais inconstants que sont un antécédent d'ictère (cholestatique) néonatal inexpliqué, la splénomégalie, la cataplexie gélastique (chute brutale du tonus, pouvant aboutir à une chute si l'hypotonie est généralisée, survenant dans un contexte de ressenti d'émotion forte comme un rire), avec ou sans narcolepsie et la PSNV. L'imagerie cérébrale est peu contributive, montrant parfois un corps calleux fin ou une discrète atrophie cortico-sous corticale, sans leucodystrophie.

3c/ **Les formes juvéniles** (environ 25% des cas) débutent entre 6 et 15 ans par une maladresse motrice, une lenteur, des troubles attentionnels et difficultés scolaires liés à une mauvaise coordination motrice, avec une atteinte cérébelleuse et dystonique progressives associée à une régression cognitive. La splénomégalie est présente dans 80% des cas et peut avoir été notée depuis de nombreuses années. La cataplexie est fréquente. L'épilepsie est rarement révélatrice. La PSNV est quasi constante.

4/ Chez l'adolescent et l'adulte (environ 25% des cas), les présentations isolées possibles de NPC sont principalement :

- *Psychiatrique* : il s'agit d'un syndrome psychotique (avec délire, hallucinations) pouvant faire poser un diagnostic de schizophrénie. Cependant il peut exister certains éléments atypiques incitant le psychiatre à demander un avis neurologique : confusion marquée lors de l'épisode délirant, résistance aux traitements neuroleptiques (deux échecs ou plus), atteinte cognitive (frontale+++), plus marquée et surtout rapidement évolutive en quelques mois ou années, mauvaise tolérance aux neuroleptiques avec notamment dysarthrie. Il existe probablement dès ce stade une paralysie du regard vers le bas, qui peut aider à redresser le diagnostic. Cependant cette paralysie donne rarement lieu à une plainte

du patient, et il faut donc examiner spécifiquement les saccades oculaires pour la dépister, ce qui est rarement fait en psychiatrie. Au cours de l'évolution, l'apparition de symptômes moteurs ou de troubles cognitifs sévères peuvent faire reconsidérer le diagnostic de schizophrénie et évoquer une NPC.

- *Neurologique motrice* : symptômes d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive avec trouble moteur généralisé (surtout lié à une ataxie cérébelleuse, mais aussi une dystonie, plus rarement des myoclonies) responsable d'un trouble de la marche, de difficultés d'utilisation des membres supérieurs, d'une dysarthrie et d'une dysphagie (d'apparition souvent plus tardive).

- *Neuro-cognitive et comportementale* : symptômes d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive avec trouble cognitif principalement frontal (trouble de la mémoire, trouble dysexécutif) et troubles du comportement de type frontaux (désinhibition, apathie, stéréotypies).

Beaucoup plus rarement il peut exister initialement :

- Une *plainte oculo-motrice* : une difficulté à regarder vers le bas liée à la PSNV. A l'examen, lorsqu'on demande au patient de regarder vers le bas, la saccade est le plus souvent anormalement lente, parfois absente à un stade plus avancé. (Les patients ayant cette paralysie ont tendance à fermer les yeux lors de la saccade vers le bas, nécessitant parfois que l'examineur maintienne avec ses doigts l'ouverture des paupières pour observer correctement).

- Une *surdité de perception*.

- Une *splénomégalie* (SMG), ou encore plus rarement hépato-splénomégalie (HMSG) : souvent de taille modérée, elle peut exister depuis l'enfance sans que le diagnostic ait été fait (avec souvent une diminution de volume au cours des années), ou être découverte de manière fortuite lors d'un examen clinique fin, ou sur un scanner ou une échographie. A l'âge adulte, l'HMSG n'est pas responsable de complications (notamment n'évolue pas vers la cirrhose).

Tous ces modes d'entrée dans la maladie peuvent survenir isolément, co-exister, ou apparaître de manière séquentielle au cours de l'évolution.

Récurrence dans une fratrie

Lorsque plusieurs sujets sont atteints au sein d'une même fratrie, ils s'inscrivent globalement dans une même forme neurologique. Ceci est particulièrement vrai pour les formes infantiles précoces et infantiles tardives, avec toutefois un degré de variabilité plus important pour les formes juvéniles et adolescentes/adultes. Par contre, l'étude de nombreuses familles multiplex a démontré la coexistence possible de formes viscérales périnatales rapidement fatales (par anasarque, défaillance hépatique ou multiviscérale) et de formes neurologiques dans une même fratrie.

Les examens complémentaires (hors biologie spécifique), peuvent montrer:

- Chez le nouveau-né /petit nourrisson :

Biologie de routine : une cholestase avec cytolyse hépatique, une thrombopénie.

Echographie abdominale : splénomégalie, hépatomégalie sans anomalie des voies biliaires.

Radio ou scanner thoracique : atteinte interstitielle ou alvéolo-interstitielle pulmonaire

L'échographie transfontanellaire (ETF), la tomodensitométrie (TDM) ou l'IRM cérébrale et les études du LCR sont normales.

- Chez l'enfant :

Biologie de routine : élévation modérée des transaminases, thrombopénie modeste.

Echographie abdominale : splénomégalie (avec ou sans hépatomégalie plus modeste).

Imagerie cérébrale (TDM, IRM) : normale, ou discrète atteinte de la substance blanche (hypersignaux T2 postérieurs, corps calleux fin), atrophie cérébelleuse puis sustentoriale.

IRM médullaire : normale.

ENMG : normal, ou montrant une élévation modérée des VCN.

Explorations ORL : surdité de perception mixte (endo-cochléaire et/ou neuropathie auditive).

LCR : normal.

- Chez l'adulte :

Biologie de routine : normale (rarement thrombopénie liée à une splénomégalie modérée).

IRM cerveau : normale, ou atrophie cérébelleuse et/ou discrète leucopathie (hypersignaux T2 de la substance blanche) peu spécifique.

IRM médullaire : normale.

ENMG : normal.

Explorations ORL : surdité de perception mixte (endo-cochléaire et/ou neuropathie auditive).

LCR : normal.

Echographie abdominale : discrète hépatomégalie et/ou splénomégalie (inconstante).

2.4 Confirmation du diagnostic

L'examen de première intention est le dosage de **biomarqueurs plasmatiques** (réalisé dans quelques laboratoires spécialisés en France, voir annexe) : oxystérols et/ou lysosphingolipides, dont l'accumulation est un reflet indirect de la maladie. Le test à la filipine, qui met en évidence une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes, dans les fibroblastes en culture n'est plus réalisé en routine en première intention.

Les oxystérols, le cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol (plus spécifique) et le 7-céto-cholesterol, sont des dérivés oxydés du cholestérol. Ils sont augmentés dans la maladie de NPC mais également dans les déficits en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick A et B), les déficits en lipase acide (maladie de Wolman et surcharge en esters du cholestérol) et la xanthomatose cérébrotendineuse. De rares faux négatifs ont été rapportés dans des formes neurologiques tardives de NPC.

Un composé de masse 509 Da, initialement considéré comme un analogue de la lysosphingomyéline et désigné « lysosphingomyéline 509 », a été récemment identifié comme la N-palmitoyl-O-phosphocholine-sérine (PPCS). C'est un marqueur sensible de la maladie, mais non spécifique (faux positifs notamment en cas de dyslipidémie, élévation dans le NPA/B). La lysosphingomyéline proprement dite est normale ou subnormale dans le NPC alors qu'elle est généralement élevée dans le NPA/B. En cas de doute entre NPC et NPA/B, une mesure de l'activité sphingomyélinase acide permettra de conclure. Des acides biliaires dérivés des oxystérols ont également été décrits comme bons marqueurs de la maladie. Leur dosage n'est actuellement pas proposé en France.

La suspicion biochimique doit dans tous les cas être confirmée par **l'étude des gènes NPC1 et NPC2** chez le patient, complétée par une étude familiale pour vérifier la ségrégation des variants pathogènes identifiés et permettre le conseil génétique.

En cas de difficultés pour établir le diagnostic (variant de signification indéterminée, un seul variant identifié...), le cas peut être discuté dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaires.

Exceptionnellement, le test à la filipine (qui met en évidence une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes) pourra être réalisé dans les fibroblastes en culture.

Chez les hétérozygotes, les biomarqueurs peuvent être modérément élevés dans environ 25% des cas. Le taux de portage de mutations pathogènes hétérozygotes en population générale est estimé à 1/150.

Une étude génétique non ciblée est parfois réalisée en première intention, dans le cadre de panels de gènes par porte d'entrée clinique (ataxie, cholestase etc...) ou d'étude d'exome, pouvant aboutir à un diagnostic de NPC. Dans ce cas, le dosage des biomarqueurs plasmatiques peut être réalisé secondairement pour conforter le diagnostic.

2.5 Diagnostic différentiel

Le tableau clinique neurologique de NPC n'est pas pathognomonique, mais il peut exister des éléments cliniques associés qui sont alors très évocateurs du diagnostic :

- Antécédent de cholestase néonatale.
- Splénomégalie.
- Altération des saccades verticales du regard ou PSNV.
- Cataplexie gélastique chez l'enfant (avec ou sans narcolepsie).

Il existe un certain nombre de diagnostics différentiels, la plupart desquels peuvent être éliminés sur la base de l'examen clinique et de résultats d'examens complémentaires, notamment l'IRM cérébrale et médullaire et l'étude du LCR.

2.5.1 Diagnostics différentiels de NPC chez l'enfant selon le tableau clinique

Devant une cholestase néonatale sévère persistante, outre les causes hépatiques connues, plusieurs maladies métaboliques peuvent être évoquées, notamment :

- d'autres maladies lysosomales : maladie de Niemann-Pick A, maladie de Gaucher, maladie de Wolman.
- des anomalies du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires : déficit de synthèse des acides biliaires primaires, xanthomatose cérébrotendineuse, déficit en mévalonate kinase.
- des aminoacidopathies : argininémie, déficit en citrine
- une maladie peroxysomale, une cytopathie mitochondriale, une glycogénose de type 4, et un CDG syndrome.

Devant une hépatomégalie et/ou splénomégalie isolées, on évoquera :

- Une maladie de Niemann Pick B.
- Une maladie de Gaucher.

Devant une atteinte neurologique avec splénomégalie, on évoquera :

- 2 autres maladies de surcharge lysosomale : la maladie de Gaucher de type 2 (chez le petit nourrisson) ou de type 3, facilement confirmée par la mesure de l'activité de la glucocérébrosidase ; et la maladie de Niemann-Pick A ou AB facilement confirmée par la mesure de l'activité sphingomyélinase acide.
- Certaines maladies systémiques, très rares chez l'enfant peuvent également comporter des signes neurologiques et une splénomégalie (histiocytoses, neurosarcoïdose).

Une PSNV peut être observée dans :

- la maladie de Gaucher de type 3 évoluée (la paralysie supranucléaire y est d'abord horizontale).
- des formes tardives de gangliosidoses à GM2.
- des formes tardives d'hyperglycinémie sans cétose.
- certaines lésions du tronc cérébral.
- la maladie de Whipple.
- la maladie coéliqua.

Une cataplexie gélastique, avec ou sans narcolepsie, est décrite dans :

- la narcolepsie-cataplexie idiopathique.
- les syndromes de Prader-Willi et de Coffin-Lowry.

Devant un tableau neurologique avec antécédents d'ictère néonatal à bilirubine conjuguée, on peut évoquer aussi

- une xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), maladie progressive autosomique récessive responsable d'une accumulation de cholestanol. Il existe aussi une élévation des oxystérols. L'IRM cérébrale peut montrer une atteinte caractéristique des noyaux dentelés.

2.5.2 Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:

Chez l'adulte, la présentation initiale des patients est souvent peu spécifique, sauf la présence à l'examen de la paralysie du regard vers le bas, qui se rencontre dans quelques rares autres maladies (ataxie cérébelleuse d'origine génétique, paralysie supra-nucléaire progressive, ...) et doit faire évoquer le diagnostic de NPC.

Le tableau clinique complet (psychose, trouble moteur généralisé, trouble cognitif, paralysie du regard vers le bas, surdité, hépato-splénomégalie) est très évocateur de NPC et n'a pas de diagnostic différentiel.

NPC fait partie des diagnostics   évoquer comme beaucoup d'autres étiologies plus fréquentes devant :

- une ataxie c rebelleuse généralisée d'évolution chronique sporadique ou récessive
- une dystonie généralisée d'évolution chronique sporadique ou récessive
- un déclin cognitif progressif
- une psychose atypique. (= confusion avec désorientation temporo-spatiale, syndrome frontal comportemental, résistance aux anti-psychotiques, altération cognitive précoce et sévère)

Dans ces contextes, NPC peut être évoquée lorsque

- l'âge de début est plutôt jeune, même s'il existe des formes à début très tardifs.
- aucun diagnostic plus fréquent n'est avéré du fait d'atypies posant explicitement la question du diagnostic différentiel.
- il existe des arguments pour une maladie génétique récessive (consanguinité, autre cas dans la fratrie).

2.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie

1) Les formes viscérales

- Les formes périnatales révélées par une ascite anténatale peuvent évoluer vers une anasarque : les enfants naissent prématurés par césarienne, ont une hépatosplénomégalie, un ictère cholestatique et une insuffisance hépatocellulaire dont ils décèdent en quelques jours ou semaines.
- Lorsque l'ictère cholestatique néonatal prolongé est le premier signe de la maladie, il régresse le plus souvent spontanément ou sous traitement symptomatique en quelques semaines ou quelques mois. Parfois il existe dès la période néonatale une hypotonie et un retard d'éveil précoces. Les autres nourrissons doivent aussi être suivis, car ils vont développer ultérieurement, à un âge variable, une atteinte neurologique (plus fréquemment une forme à début infantile, mais possiblement bien plus tardive). Dans de très rares cas, l'ictère néonatal évolue vers une insuffisance hépatocellulaire létale.
- L'atteinte respiratoire précoce touche surtout les nourrissons atteints de NPC2 : interstitielle puis broncho-alvéolo-interstitielle (lipoprotéinose alvéolaire), elle progresse inéluctablement vers une insuffisance respiratoire fatale avant l'âge de 3-4 ans. En parallèle, se développe une forme neurologique à début infantile précoce.
- Après la période néonatale, certains patients peuvent garder (ou installer à n'importe quel âge), une hépatosplénomégalie ou une splénomégalie isolée, bien tolérée et pouvant rester inexplorée jusqu'à l'apparition des premiers signes neurologiques.
- Très rarement, une maladie de Crohn, décrite dans l'évolution de patients ayant des formes infantiles tardives, juvéniles ou adultes du NPC, peut compliquer l'évolution à partir de la pré-adolescence ou de l'adolescence sans qu'il soit actuellement possible de dire si elle est favorisée ou non par le NPC.

2) Les formes neurologiques pédiatriques

Le pronostic des formes neurologiques de NPC est essentiellement lié à l'âge de début des troubles neurologiques: un âge plus tardif ayant un meilleur pronostic et une espérance de vie plus longue. Le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

- Les formes infantiles précoces

Débutant avant l'âge de 2 ans, elles évoluent vers une régression motrice puis psychique sévère. L'apparition d'une hypertonie spastique des membres évoluant rapidement vers une tétraparésie sévère est particulière à ces formes précoces. Il existe parfois un déficit moteur des membres à prédominance distale avec des « mains tombantes », en rapport avec une neuropathie périphérique myélinique. L'imagerie cérébrale montre une atrophie cortico-sous-corticale progressive. Le décès survient au cours de la première décennie.

- Les formes infantiles tardives

La cataplexie peut s'associer à des épisodes narcoleptiques, avec la progression de la maladie. Certains enfants (30 à 50%) développent une épilepsie sévère pharmaco-résistante : crises motrices cloniques ou tonico-cloniques, souvent frontales, myoclonies, absences atypiques évoluant parfois en état de mal myoclonique. Une dystonie apparaît au cours de l'évolution, d'abord focale d'action au niveau d'un membre, puis généralisée associée à un syndrome cérébelleux franc. L'atteinte neurologique et la dysphagie s'aggravant, l'enfant perd toute autonomie quotidienne et motrice et le recours à une assistance nutritionnelle devient nécessaire. Le décès survient habituellement entre 6 et 15 ans, souvent par pneumopathie d'inhalation.

- Les formes juvéniles

L'épilepsie peut devenir pharmaco-résistante. La cataplexie peut être responsable de chutes traumatiques et s'accompagner d'une narcolepsie. Le syndrome cérébello-dystonique s'aggrave progressivement avec une ataxie, un tremblement, une dysmétrie, une dysarthrie, des troubles de la déglutition, associés à des mouvements anormaux dystoniques ou choréo-dystoniques. Dans les

formes évoluées de la maladie, l'imagerie cérébrale peut montrer une atrophie sus- et sous-tentorielle, prédominante au niveau cérébelleux, à la partie antéro-supérieure du vermis. La maladie neurologique s'aggrave plus lentement que dans les formes infantiles, mais aboutit inexorablement à un état grabataire, avec dysphagie majeure nécessitant une nutrition entérale. L'espérance de vie est diminuée mais l'âge du décès est variable.

3) La forme neurologique adolescente/adulte.

Outre les manifestations potentiellement inaugurales décrites plus haut qui peuvent aussi survenir au cours de l'évolution de la maladie, les patients peuvent également souffrir d'une épilepsie et d'une cataplexie gélastique. Celle-ci est cependant rare dans ces formes tardives

La maladie neurologique s'aggrave généralement lentement, sur plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années, la pente évolutive étant très variable d'un patient à l'autre. L'atteinte cognitive peut atteindre le stade de démence, avec communication très difficile. L'atteinte motrice peut aboutir à la perte de la marche, des capacités d'utilisation des membres supérieurs, et à une dysphagie sévère nécessitant une gastrostomie. Le décès survient le plus souvent dans un contexte de grabatisation, à la suite d'une pneumopathie d'inhalation.

4) Evaluation de la sévérité et recherche des complications au moment du diagnostic

- Examen clinique complet incluant : examen neurologique (dont échelles SARA et MRC si la compliance du patient les permet), évaluation du neurodéveloppement (échelles adaptées à l'âge de l'enfant), bilan neuropsychologique (à minima MMS, BREF chez l'adulte), examen cardio-pulmonaire, viscéral et orthopédique, examen ophtalmologique et auditif, bilan orthophonique
- Examens biologiques adaptés à l'âge et au tableau clinique (NFS plaquettes, biologie hépatique)
- Imagerie abdominale (échographie)
- Imagerie thoracique en pédiatrie
- IRM cérébrale
- Explorations neurophysiologiques : EEG, ENMG chez l'enfant
- Audiométrie et PEA

2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie.

Dans le cas d'une forme pédiatrique, l'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien avec le médecin ayant établi le diagnostic en présence des 2 parents ou responsables légaux dans la mesure du possible.

Seront données toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques. L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/aidants seront informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement curatif, mais un traitement spécifique pouvant ralentir voire stabiliser

l'évolution de la maladie dans les formes les moins sévères. Les objectifs thérapeutiques seront précisés (voir ci-dessous).

Une deuxième consultation sera proposée rapidement pour répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce, éventuellement auprès d'un médecin de CR pour NPC.

Dans les formes cliniques d'évolution péjorative rapide, une consultation conjointe avec une équipe de soins palliatifs peut parfois être envisagée précocement, afin de rassurer sur les possibilités de prise en charge symptomatique et d'optimisation du confort de l'enfant, ce quelle que soit l'évolution clinique, d'accompagner la famille, et de contribuer à l'élaboration d'un projet de vie, quelle qu'en soit la durée, répondant aux priorités familiales – retour à la maison notamment, si besoin avec le concours d'une équipe d'hospitalisation à domicile.

2.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal

La maladie de NPC est transmise selon un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$ à chaque grossesse pour les couples à risque.

Le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée.

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN), voire un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *NPC1* ou *NPC2* aient été au préalable identifiés chez le cas index et que l'étude de la ségrégation ait été réalisée.

Le diagnostic prénatal par étude génétique est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités choriales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

En cas de fœtus atteint, une interruption médicale de grossesse (IMG) pourra être réalisée, si le couple le souhaite en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Un diagnostic préimplantatoire (DPI), réalisé dans un nombre restreint de centres agréés, peut être proposé comme alternative. Cette approche repose sur une fécondation *in vitro* (FIV) et un tri des embryons avant implantation. Le couple devra être informé du fait que cette technique complexe a des délais d'attente longs et que le succès est celui de la FIV (environ 30%).

Le conseil génétique intrafamilial, et éventuellement le dépistage de la fratrie le cas échéant, pourront être réalisés après information de la parentèle soit par les parents du cas index (ou le cas index lui-même s'il s'agit d'un adulte), soit par un généticien lorsque ce rôle lui a été délégué.

Le dépistage des sujets hétérozygotes est particulièrement utile en cas d'union entre apparentés. Il sera réalisé par la recherche ciblée du variant pathogène familial chez les deux membres du couple.

En dehors de ce contexte de consanguinité, le risque de transmission à la descendance pour les apparentés porteurs hétérozygotes d'un variant pathogène (ou pour le patient lui-même dans les formes adultes) est limité au risque que le conjoint soit également porteur hétérozygote d'un variant pathogène, risque estimé à 1/150 dans la population générale. Un éventuel dépistage d'hétérozygotie chez le conjoint pourra être discuté au cas par cas. Le couple doit être informé qu'un séquençage négatif n'élimine pas totalement le risque d'avoir un enfant atteint (risque résiduel lié aux variants de signification inconnue ou aux variants introniques non détectés notamment).

3 Prise en charge thérapeutique et Suivi

3.1 Objectifs

- Traitement spécifique (Miglustat, voire Arimoclomol actuellement disponible en ATU) : stabiliser au mieux, ou ralentir l'évolution de la maladie
- Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises d'épilepsie, les troubles psychiatriques, les douleurs, etc
- Prévenir et éviter les complications liées à la maladie (notamment reflux gastro-oesophagien, constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs)
- Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables
- Anticiper les modalités de prise en charge en cas de décompensation ou de complication intercurrente
- Prévoir si besoin une prise en charge de répit, pour prévenir l'épuisement des proches (hospitalisation ponctuelle en SSR, en établissement médico-social, dans le service de référence, en maison de répit, etc.)
- Accompagner et soutenir le patient et ses proches
- Mettre en place une organisation de soins permettant de soutenir de la façon la plus ajustée possible le projet de vie élaboré par le patient et sa famille : adaptation du mode de vie, de l'environnement, des aides humaines à l'aggravation de la maladie

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le MT, le pédiatre ou neuro-pédiatre, le neurologue, le MPR, le médecin du centre expert (CRMR, CCMR), le médecin du service d'éducation spécialisé et de soins à domicile (SESSAD). Selon les situations pourront intervenir, une CMD dédiée, une équipe d'hospitalisation à domicile (HAD), une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- Médecin généraliste
- Pédiatre,
- Néonatalogiste, Hépatopédiatre, Pneumopédiatre
- Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Médecin de la douleur
- Pneumologue
- ORL
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Chirurgien orthopédiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien

- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychologue
- Assistant social
- Infirmier, aide-soignant
- Orthoprothésiste

3.3 Prise en charge thérapeutique

3.3.1 Traitement spécifique

A ce jour, il existe un seul traitement spécifique approuvé pour les formes neurologiques de NPC : il s'agit du **Miglustat** qui dispose d'une AMM en France depuis 2009, et pour lequel il existe des génériques depuis 2019.

Le Miglustat est une petite molécule (iminosucre) pouvant passer la barrière hémato-encéphalique, qui entre autres inhibe l'enzyme glycosylceramide synthétase, mais qui a dans le NPC un mode d'action plus complexe.

Il doit être prescrit avec l'aval d'un médecin d'un centre de référence ou de compétence spécialiste de NPC.

Il est sans aucun effet sur les atteintes viscérales de la maladie : il n'est pas recommandé d'instituer ce traitement aux patients avec atteinte viscérale isolée mais ceux-ci doivent être bien suivis, car il est important d'instituer le traitement le plus précocement possible dès le début de la maladie neurologique (incluant les troubles oculomoteurs qu'il faut dépister cliniquement régulièrement).

Le Miglustat ne semble pas modifier significativement l'évolution rapidement sévère des nourrissons atteints de forme neurologique infantile précoce : son intérêt sera évalué au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie et des effets indésirables. Chez les patients plus âgés, le Miglustat semble pouvoir stabiliser les symptômes neurologiques de la maladie (surtout chez les adultes) ou ralentir son évolution.

Le Miglustat peut être responsable d'effets indésirables importants, pouvant parfois justifier un arrêt du traitement. Il s'agit principalement de troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids parfois très importante. Ces effets indésirables (EI) peuvent parfois aggraver les symptômes neurologiques chez certains patients sévères.

Pour éviter les EI digestifs plusieurs stratégies peuvent être appliquées, et ce de manière concomitante :

- Introduction du Miglustat à dose progressivement croissante sur 2-3 semaines pour viser une posologie de 600 mg/1,73m², en 3 (ou 2) prises orales par jour, 600 mg chez les adultes (soit 6 gélules).
- Prendre les gélules à distance des repas (au minimum 30 min avant ou après la prise d'aliments).
- Prescription de médicaments anti-diarrhéiques, dont les probiotiques (ultralevure), les ralentisseurs du transit (Imodium).
- Prescription d'un régime pauvre en disaccharides. En effet, les EI digestifs du Miglustat sont liés à son effet inhibiteur sur les enzymes disaccharidases présentes dans la lumière digestive et participant à la digestion des sucres. Le régime est assez contraignant, il n'est donc pas toujours prescrit en première intention mais plus souvent en sus des stratégies précédentes si celles-ci n'ont pas été suffisantes. Pour beaucoup de patients, le régime peut ensuite après quelques mois être progressivement arrêté, sans qu'il y ait de recrudescence des EI digestifs.

Bien qu'encre au stade d'extension d'essai clinique, un autre agent pharmacologique, l'**Arimoclomol**, est disponible en ATU nominative/accès précoce en France depuis février 2021 pour le traitement du NPC. Il s'agit d'une petite molécule (un dérivé de l'hydroxylamine) capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, qui permettrait un renforcement des mécanismes moléculaires de réponse au stress cellulaire, via notamment l'augmentation de l'expression de certaines protéines dont la HSP70. Dans un essai de phase 3 contre placebo en double aveugle, concernant des patients de moins de 18 ans, l'Arimoclomol a permis un ralentissement de l'évolution de la maladie (score clinique) sur une période d'un an; l'effet était plus important chez les patients sous Miglustat, lesquels représentaient la grande majorité des patients inclus.

L'Arimoclomol semble bien toléré, mieux que le Miglustat, sans EI particulier observé pendant l'essai clinique.

3.3.2 Thérapeutiques non spécifiques (Annexe 4)

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentielles.

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non, visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans le NPC, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé, médicaux ou para-médicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM. Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée à NPC.

Démarche palliative

Dans ce contexte caractérisé par l'incertitude et la vulnérabilité, les soins palliatifs peuvent être proposés précocement, de façon intégrée à la mise en œuvre d'un traitement spécifique ou d'un essai thérapeutique.

Ils visent l'amélioration de la qualité de vie du patient et son accompagnement, ainsi que le soutien de ses proches, parents/aidants.

Les soins palliatifs ne se résument pas à la prise en charge de la fin de vie : ils sont centrés sur la mise en œuvre d'un projet de soins, centré sur le patient, respectueux du **projet de vie** défini par lui, lorsque c'est possible, et par sa famille.

Les questions du lieu de vie – retour ou maintien au domicile, ou prise en charge institutionnelle – et du répit sont des enjeux essentiels. De même l'anticipation des modalités de prise en charge des épisodes de décompensation ou de complication intercurrente, parfois sujets d'inquiétude majeure pour les familles, peut-elle être abordée, en fonction de l'état clinique du patient et de la survenue d'un premier épisode d'aggravation, dans le respect de la temporalité des familles. La recherche de la qualité de vie du patient, le respect des principes de bienfaisance et de non-malfaisance, ainsi que le respect de l'autonomie du patient, guideront la réflexion sur le juste niveau de prise en charge, afin d'éviter tant l'obstination déraisonnable que la perte de chance.

A/ Symptômes neurologiques:

-Troubles moteurs

Prise en charge globale du handicap :

Evaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricité, podologue).

Orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé...).

Des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...).

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur:

1/ Spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : Baclofène), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à Baclofène, neurotomie, ...).

2/ Dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti-dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines,...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.

3/ Syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme (rare) : médicaments antiparkinsoniens (Levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.

4/ Tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

5/ Myoclonies : médicaments anti-myocloniques (ex : zonisamide).

-Troubles cognitifs

Rééducation cognitive ciblée (remédiation cognitive : orthophoniste, psychologue)

- Épilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique. Si la crise se prolonge (état de mal), il est conseillé une hospitalisation dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis prendre contact si nécessaire avec le CRMR/CCMR où le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication à l'usage des benzodiazépines d'urgence. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, autre que de tenir compte des recommandations liées au type d'épilepsie (néanmoins la carbamazépine et le vigabatrin ont pu être associés à une aggravation de certaines épilepsies généralisées avec myoclonies chez l'enfant atteint de NPC).

-Troubles du rythme veille/sommeil et cataplexie :

1/ Insomnie : Médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.

2/ Trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, ou une narcolepsie peuvent bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : méthylphénidate, modafinil).

3/ Cataplexie : des antidépresseurs, tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, peuvent être associés en cas de cataplexie.

B/ Troubles digestifs et nutritionnels

-Troubles de la déglutition

Orthophonie (apprentissage de postures de déglutition).

Modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée).

Stase salivaire : médicaments anti-sécrétoires ; injections ciblées de toxine botulique dans les glandes salivaires, (voire exceptionnellement chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires).

Une nutrition entérale peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation correcte, ou est responsable de fausses routes afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie, dont l'utilisation ne contre indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

En phase terminale, un ajustement du volume des apports entéraux peut être nécessaire, lorsqu'ils sont mal tolérés du fait d'une organomégalie majeure ou d'un encombrement respiratoire important.

-Troubles du transit : Mesures diététiques et traitements de la constipation

-Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) : Traitements anti-acides et anti RGO

C/ Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

-Dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti-psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)

-Autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles

-Syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

D/ Symptômes ophtalmologiques

-Trouble visuel : aides techniques adaptées aux personnes malvoyantes,

-Troubles de l'oculomotricité : orthoptie

E/ Douleurs (cf Annexe 5)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a du mal à s'exprimer. Il peut s'agir en particulier de douleurs nociceptives liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales, aux déformations neuro-orthopédiques ou à l'ostéoporose, ou de douleurs neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur des mesures physiques, des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (ex. carbamazépine et dérivés, gabamimétiques (Gabapentine, Prégabaline, etc), antidépresseur tricycliques (amitriptyline, etc.) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

Il n'y a pas de contre-indication aux morphiniques : un travail pédagogique peut s'avérer nécessaire pour apaiser d'éventuelles réticences à leur utilisation, en rapport avec des représentations erronées de leurs indications et de leurs effets.

F/ Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant.

Antibiothérapies, bronchodilatateurs, corticoïdes en administration générale ou par aérosols.

Kinésithérapie respiratoire.

Oxygénothérapie nasale à domicile en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

Recours à une ventilation non invasive (VNI) : pour prévenir les atélectasies, ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

Si besoin, en phase terminale de l'évolution de la maladie, une prise en charge symptomatique de la dyspnée, reposant sur le recours aux opioïdes et aux benzodiazépines, peut être mise en œuvre afin de restaurer le confort respiratoire du patient.

G/ Traitements préventifs

Vaccinations : il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle

Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques

Prévention de l'ostéoporose et ostéopénie : mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire

Soins dentaires : suivi annuel recommandé

H/ Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation liée au diagnostic de NPC : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évaluées et adaptées à chaque situation et à chaque patient.

3.4 Transition Enfant-Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants malades atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant la transition de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de NPC doit être anticipée, organisée, et il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes est essentielle.

Les modalités de cette transition pourraient comporter une 1ère consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle serait transmis un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

Les équipes de soins palliatifs adultes pourront être sollicitées en relais des équipes de soins palliatifs pédiatriques.

C'est aussi l'apport des filières de santé pour les maladies rares d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

3.5 Etudes et essais cliniques

La greffe de moelle osseuse a été proposée chez de rares patients atteints de NPC liées au gène *NPC2* (qui code pour une protéine soluble) : la gravité de l'état clinique au moment de la greffe mettant en jeu le pronostic vital, ou le faible bénéfice sur l'évolution neurologique ne permettent pas d'en faire une thérapie recommandée. Quelques patients avec mutations *NPC1* ont reçu une greffe hépatique précoce, sans résultat probant sur l'évolution neurologique ultérieure.

Des études précliniques récentes de thérapie génique sur des modèles souris ont soulevé un espoir meilleur qu'attendu compte-tenu de la nature transmembranaire de la protéine NPC1, mais aucun essai thérapeutique n'est prévu pour le proche futur.

Pour l'instant, tous les essais thérapeutiques en cours concernent des agents pharmacologiques :

- L'Arimoclomol (voie orale) agirait contre le stress cellulaire. Cette molécule, encore en évaluation à long terme, est disponible en ATU/accès précoce depuis février 2021.
- La N-Acétyl-L-Leucine (voie orale) agirait sur les cellules de Purkinje du cervelet.
- L'Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine administrée en perfusion intraveineuse prolongée diminuerait la surcharge lipidique des neurones.
- La phase d'extension de l'essai concernant l'Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine administrée en intrathécal est arrêtée, du fait d'une balance bénéfice/risque défavorable, dans l'attente de données à plus long terme pour un essai complémentaire aux USA.
- Des inhibiteurs de substrat, susceptibles d'avoir moins d'effets secondaires que le Miglustat, sont à l'étude

3.6 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients.

Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et son stade d'évolution.

Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRMR, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou HAD.

(je proposerais bien d'ajouter un paragraphe sur la question du suivi de deuil dans ce PNDS. Il me semble que, dans la mesure où le pronostic vital est engagé par la maladie, que la survenue prématurée du décès est nommée tout du long du document, et que l'on sait combien ces situations cumulent les facteurs de risque de deuil compliqué – du fait du caractère génétique de la maladie, de sa récurrence dans la famille, de la possible intrication

avec la question de l'interruption de grossesse... - , il pourrait être pertinent d'alerter sur la nécessité d'un suivi de deuil particulièrement vigilant, en mobilisant les différentes ressources, professionnelles, institutionnelles, libérales, associatives, etc.

3.7 Examens complémentaires dans le cadre du suivi

Le suivi est essentiellement clinique et fonctionnel.

Certains examens seront répétés dans le cadre de la surveillance sous traitement spécifique pour cumuler les données évolutives à long terme : bilan neuropsychologique, examen quantitatif des mouvements oculaires, imagerie abdominale, imagerie cérébrale, ENMG, EEG.

Un EEG doit être réalisé en cas de suspicion de crise épileptique ou dans le cadre du suivi de l'épilepsie.

Des examens biologiques peuvent compléter l'évaluation clinique nutritionnelle (NFS, créatine, albuminémie, bilan phosphocalcique, ferritinémie), en cas de dysphagie notamment, d'EI digestifs sous Miglustat, en cas de suspicion d'infection notamment pulmonaire ou urinaire.

D'autres examens peuvent être nécessaires lorsqu'une nutrition entérale par gastrostomie est envisagée (pH-métrie, TOGD, fibroscopie oeso-gastrique) afin de préciser l'indication.

D'autres examens dont radiologiques seront envisagés si nécessaire pour la surveillance orthopédique et osseuse (radio de bassin, radio de squelette, ostéodensitométrie, ..), ou en cas de détresse respiratoire (radio de thorax), ou en cas de suspicion de maladie de Crohn très rarement associée.

3.8 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Il n'existe pas de restriction de principe regardant le mode de vie des patients avec NPC.

Tout au long de la prise en charge, il faut veiller à assurer un bon état de confort et prendre les mesures adaptées pour maintenir des capacités relationnelles et sociales optimales.

Il convient de respecter des règles d'hygiène de vie et les recommandations en cas d'épilepsie (stress, manque de sommeil, sport, permis de conduire etc.).

Des conseils seront donnés aux patients ou aux parents/aidants pour la gestion de la nutrition en cas de dysphagie, afin de préserver un bon état nutritionnel et d'éviter le plus possible les fausses routes et les pneumopathies d'inhalation.

La vaccination contre la grippe est fortement conseillée.

3.9 Prise en charge sociale du handicap

a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de NPC (formes infantiles tardives et juvéniles) est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les

parents, un enseignant référent de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH). En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec des adaptations. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. En complément, le patient peut bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD. Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH. Les délais d'attente dans le traitement des demandes déposées à la MDPH sont généralement longs (de plusieurs mois à 1 an). Il est donc très important d'arriver à anticiper les évolutions et adaptations qui pourraient être nécessaires lors de la constitution du dossier et des demandes de renouvellement.

b. Vie professionnelle

Les patients atteints de NPC avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

c. Aides financières et sociales

-Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de NPC bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile peuvent être pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

-Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP).

Le congé de proche aidant permet aux salariés de bénéficier sous certaines conditions d'une indemnisation en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient NPC (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Sa durée maximale est de 3 mois, fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

-Par la MDPH :

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de ces maladies rares.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance télévisuelle, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

3.10 Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'association de patients (information disponible notamment via la filière de soin G2M ou Orphanet). Les associations ayant des certifications peuvent rassurer sur la transparence et les bonnes pratiques de leur gouvernance. Elles viennent en soutien aux malades et à leur famille et participent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants. Certaines s'impliquent également dans la recherche. L'association Vaincre les Maladies lysosomales (VML), Reconnue d'Utilité Publique, accueille toutes personnes concernées par une maladie de surcharge lysosomale. Il y existe un groupe spécifique dédié aux patients atteints de NPC et à leur famille. VML est impliqué à l'international en tant que membre de l'International Niemann-Pick Disease Alliance (INPDA).

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Dr **Yann Nadjar**, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP et par le Dr **Bénédicte Heron**, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Pr Brigitte Chabrol**, Centre de Référence Coordonnateur Maladies Héritaires du Métabolisme, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU La Timone, 13385 Marseille Cedex 5
- **Delphine Genevaz**, Responsable Scientifique Association VML, 2 ter avenue de France, 91300 MASSY
- **Dr Cécile Pagan**, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- **Dr Magali Pettazoni**, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- **Dr Marie T Vanier**, médecin biologiste, Directeur de Recherche honoraire à l'INSERM, ancien Praticien Attaché aux Hospices Civils de Lyon

Relecteurs

- **Dr Marie Thérèse Abi-Warde**, neuropédiatre, Service de Neurologie Pédiatrique, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, 67200
- **Dr Gérard Besson**, neurologue, Service de Neurologie, CHU de Grenoble, Bd de La Chantourne, 38700 La Tronche
- **Mme Sandrine Carabeux**, pilote Equipe Relais Handicaps Rares, Ile De France
- **Dr Martine Gabolde**, pédiatre coordonnateur de l'Equipe Ressource en Soins Palliatifs Pédiatriques d'Ile de France (PALIPED)
- **Dr Foudil Lamari**
- **Marie-Paule Lecoq**, assistante de service social, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière
- **Dr Cyril Mignot**, pédiatre, Service de Génétique, Hôpital Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris.
- **Dr Caroline Sevin**
- **Médecin généraliste**, Grenoble

Liens d'intérêt

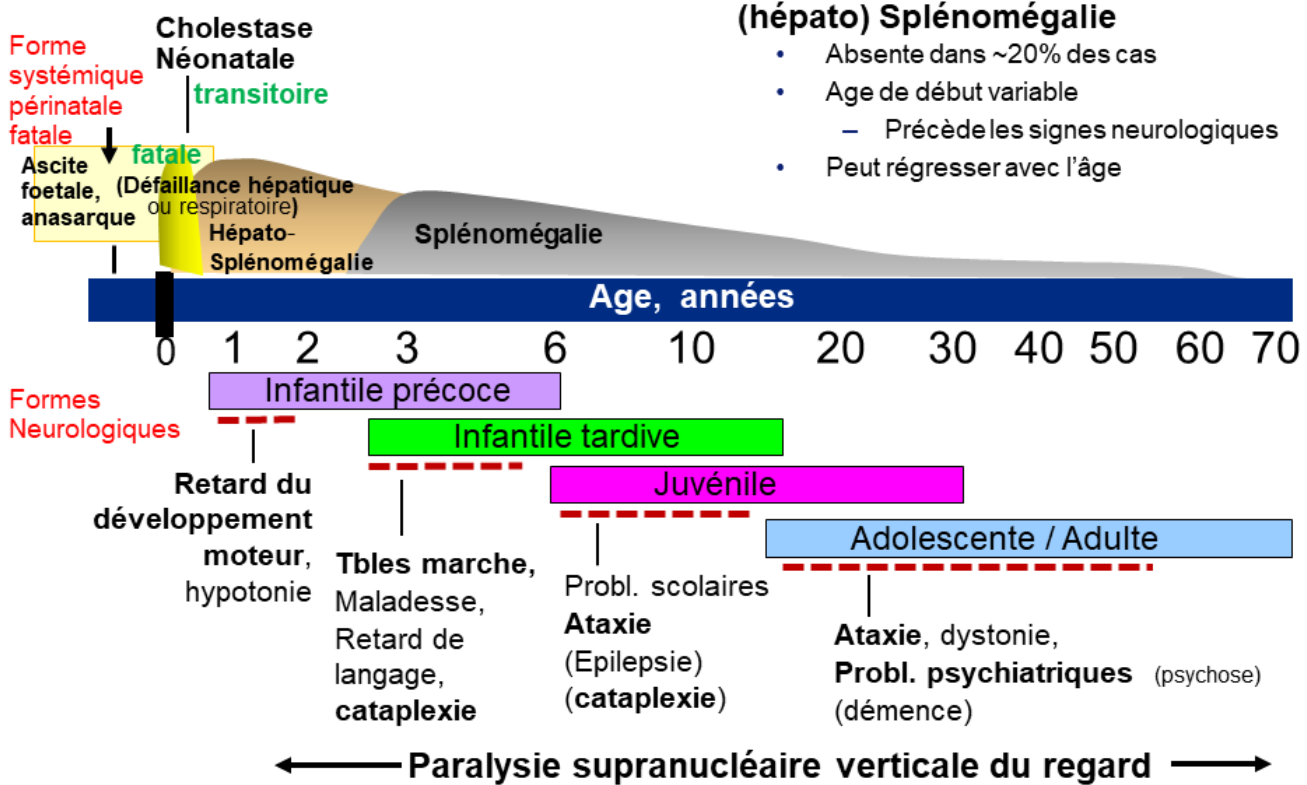
La plupart des membres du CETNL ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts ». Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

ANNEXE 2. FIGURE PRESENTATIONS CLINIQUES

Atteinte Systémique



Représentation schématisée des aspects cliniques de la maladie de Niemann-Pick type C, mettant en exergue pour les différentes formes la période de début et le type des premières manifestations neurologiques/neuropsychiatriques. Adapté de Orphanet J Rare Dis (2010) 5:16.

ANNEXE 3. COORDONNEES DU (DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS IMPLIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU NPC

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris – APHP, Hôpital Trousseau : Dr HERON Bénédicte

Centre de Référence des Maladies Lysosomales

- Hôpital Armand Trousseau- La Roche Guyon, APHP, Paris (maladies lysosomales pédiatriques)

Bénédicte Heron – benedicte.heron@aphp.fr

Tél Secrétariat : 01 44 73 66 93

- Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris (maladies lysosomales adultes à expression neurologique)

Yann Nadjar - yann.nadjar@aphp.fr

Tél Secrétariat : 01 42 16 17 52

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

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

Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme

- Hôpital des Enfants, Toulouse

Pierre Broue – broue.p@chu-toulouse.fr

Tél Secrétariat : 05 34 55 85 66

- Hôpital La Timone, APHM, Marseille

Brigitte Chabrol – brigitte.chabrol@aphm.fr

- Hôpital Necker- Enfants Malades, APHP, Paris

Pascale de Lonlay – pascale.delonlay@aphp.fr

Tél : 01 44 49 48 52

- Hôpital J. de Flandres, Lille

Dries Dobbelaere – Dries.DOBBELAERE@CHRU-LILLE.FR

Tél Secrétariat : 03 20 44 41 49

- Hôpital Brabois, Nancy

François Feillet - f.feillet@chru-nancy.fr

Tél Secrétariat : 03 83 15 47 96

- Hospices Civils de Lyon, Bron

Nathalie Guffon - nathalie.guffon-fouilhoux@chu-lyon.fr

Tel Secrétariat : 04 72 12 95 37

- Hôpital Clocheville, Tours

François Labarthe – labarthe.med@univ-tours.fr

Tél Secrétariat : 02 47 47 38 18

Centres de Compétence Maladies Rares

Liste complète sur le site de la filière G2M : <http://www.filiere-g2m.fr/filiere>

Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL)

Coordonnateurs : Dr Anaïs Brassier, Pr Soumeya Bekri, Dr Yann Nadjar

Site : www.cetl.net

Secrétariat : Samira Zebiche - samira.zebiche@aphp.fr

Tel : 01 40 87 52 86

Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL)

- Coordonnateurs

Dr Bénédicte Héron, Dr Yann Nadjar

Site : www.cetl.net

Secrétariat : Samira Zebiche- samira.zebiche@aphp.fr

Tel : 01 40 87 52 86

- Membres

Dr Marie-Thérèse Abi Warde

Neuropédiatrie - Maladies héréditaires du Métabolisme

CHU Strasbourg

1 Av Molière

67200 Strasbourg

Mail : Marie-Therese.ABIWARDE@chru-strasbourg.fr

Dr Brassier

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MaMEA)

Hôpital Necker-Enfants Malades et IHU Institut Imagine

149 rue de Sèvres

75743 Paris Cedex 15

Mail : anais.brassier@aphp.fr

Dr Gérard Besson

Service de Neurologie générale

Hôpital de Grenoble

BP 217 – 38043 Grenoble

Mail : gerard.besson@univ-grenoble-alpes.fr

Dr Sébastien Cabasson

Service de Pédiatrie

Centre hospitalier de Pau

boulevard hauterive

64046 Pau cedex

Mail : sebastien.cabasson@ch-pau.fr

Pr Brigitte Chabrol

Service de Neurologie Pédiatrique

Hôpital d'enfants CHU Timone

264 Rue Saint-Pierre

13385 Marseille cedex 5

Mail : bchabrol@ap-hm.fr

Dr Catherine Caillaud

Laboratoire de Biochimie Métabolique et Protéomique

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 Paris Cedex 15

Mail : catherine.caillaud@inserm.fr

Dr Douillard

Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'adulte et de l'enfant
Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
Mail : Claire.DOUILLARD@CHRU-LILLE.FR

Dr Didier Eyer

Service de Génétique
CHRU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre
1 avenue Molière
67098 Strasbourg Cedex
Mail : didier.eyer@chru-strasbourg.fr

Pr François Feillet

Service de Médecine Infantile 1
CHU Brabois
rue du Morvan
54500 Vandoeuvre
Mail : f.feillet@chu-nancy.fr

Pr Goizet

Centre de Référence Maladies Rares « Neurogénétique »,
Service de Génétique Médicale
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex
Mail : cyril.goizet@chu-bordeaux.fr

Dr Magali Gorce

Gastroentérologie, Hépatologie, Nutrition & Maladies Héréditaires du Métabolisme Pédiatriques
Hôpital des enfants-CHU Toulouse
Mail : gorce.m@chu-toulouse.fr

Dr Marine Guichard

Service "Neuropédiatrie et Handicaps" et Consultation Neuromusculaire Enfants
Hôpital d'enfants Gatien de Clocheville / CHRU de Tours
49, boulevard Béranger
37044 Tours Cedex 9
Mail : guichard@univ-tours.fr

Dr Elsa Kaphan

Service de Neurologie
Hôpital de la Timone
264 Rue Saint-Pierre
13385 Marseille
Mail : elsa.kaphan@mail.ap-hm.fr

Dr Foudil Lamari

Service de Biochimie Métabolique
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Mail : foudil.lamari@aphp.fr

Dr Philippe Latour

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel

69500 Bron Cedex
Mail : philippe.latour@chu-lyon.fr

Dr Christian Lavigne

Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires - Centre de compétences Maladies rares CHU
4 rue Larrey
49000 Angers
Mail : ChLavigne@chu-angers.fr

Pr Thierry Levade

Laboratoire de Biochimie "Maladies Métaboliques"
CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhes
31059 Toulouse cedex 9
Mail : thierry.levade@toulouse.inserm.fr

Dr Caroline Moreau

Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'adulte et de l'enfant
Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
Mail : Caroline.MOREAU@CHRU-LILLE.FR

Dr Fabienne Ory-Magne

Service de Neurologie B8,
Hôpital Pierre Paul Riquet
CHU Purpan, Place du Docteur Baylac, TSA 40031
31059 Toulouse Cedex 9
Mail : ory.f@chu-toulouse.fr

Dr Cécile Pagan

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel
69500 Bron Cedex
Mail : cecile.pagan@chu-lyon.fr

Dr Magali Pettazzoni

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel
69677 Bron Cedex
Mail : magali.pettazzoni@chu-lyon.fr

Dr Samia Pichard

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme (MaMEA)
Hôpital Necker-Enfants Malades et IHU Institut Imagine
149 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
Mail : samia.pichard@aphp.fr

Dr Roubertie

CC Maladies Héritaires du Métabolisme
INSERM U 1051
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
80 Avenue Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
Mail : a-roubertie@chu-montpellier.fr

Dr Sacaze

Service de pédiatrie
Centre de Compétence Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Référence Déficience Intellectuelle
CHU MORVAN
2 Avenue FOCH
29609 BREST CEDEX
Mail : elise.sacaze@chu-brest.fr

Dr Catherine Sarret

Neurologie pédiatrique
Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT FERRAND CEDEX 1
Mail : csarret@chu-clermontferrand.fr

Dr Caroline Sevin

Service de Neurologie
Mail : caroline.sevin@aphp.fr

Dr Christine Tranchant

Service de Neurologie
Hôpital de Hautepierre
1 Avenue Molière
67098 Strasbourg Cedex
Mail : christine.tranchant@chru-strasbourg.fr

Dr Marie T. Vanier

UM Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Biologie Est
59 boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Mail : marie-t.vanier@inserm.fr

Equipes ressources en soins palliatifs pédiatriques
Annuaire sur site de la 2SPP www.2spp.fr

Association de patient**Delphine Genevaz**

Association Vaincre les Maladies Lysosomales
2 ter avenue de France
91300 MASSY
Mail : scientifique@vml-asso.org

ANNEXE 3. MODALITES PRATIQUES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

	Etape	Modalités
1	Dosage des biomarqueurs plasmatiques : oxystérols et lysosphingolipides	Prélever 1 ou 2 tubes EDTA (ou micro-tubes pour les jeunes enfants) Centrifuger, décanter, envoyer le plasma congelé
2	Etude des gènes <i>NPC1</i> et <i>NPC2</i>	Prélever 1 tube EDTA Envoyer à température ambiante avec une prescription signée et un consentement pour étude génétique
3	Test à la filipine sur fibroblastes cultivés	Uniquement pour les cas d'interprétation difficile : indication à discuter au cas par cas avec le laboratoire

Coordonnées des laboratoires

Les examens proposés au sein du Réseau des Laboratoires Français impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Maladies Héréditaires du métabolisme sont détaillés sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-laboratoires/>)

Dosage des biomarqueurs plasmatiques :

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
UF Maladies Héréditaires du Métabolisme
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bd Pinel
69500 BRON
Tel 04 72 12 96 32
Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain

Service Biochimie Métabolique
UF Biochimie des Maladies Neurométaboliques
Bâtiment de la Pharmacie 1^{er} Etage
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Secrétariat : 01 42 16 20 31
Responsable du laboratoire : Pr D. Bonnefont-Rousselot

Etude des ciblé des gènes *NPC1* et *NPC2* et/ou panel de gènes impliqués dans les maladies lysosomales :

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
UF Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX
Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain

Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique
Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
Responsable du laboratoire : Dr C. Caillaud

Laboratoire de Biochimie Métabolique
CHU de Rouen
1 Rue de Germont
76000 Rouen
Responsable du laboratoire : Pr S. Bekri

Biochimie-Biologie Moléculaire-Nutrition
Métabolisme et Centre de référence des maladies rares du métabolisme
CHU Nancy
Responsable du laboratoire : Dr JL Guéant

L'étude des gènes *NPC1* et *NPC2* est également proposée par d'autres centres dans le cadre de panels, la liste évolue rapidement et est disponible sur le site Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search.php?lng=FR).

Test à la filipine :

Centre de Biotechnologie Cellulaire
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59, Bd Pinel
69500 BRON
Secrétariat : 04 72 12 96 99
Responsable : Dr Isabelle Rouvet

ANNEXE 4. LISTE DES TRAITEMENTS

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitement des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements de la cataplexie
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippe
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

ORL

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Tympanoplastie

Ophtalmologique

Odontologique

- Soins dentaires

Neurochirurgie

Orthopédique

- Arthrodèse
- Chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou fracture déplacée

Viscéral

- Gastrostomie
- Cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
 - Kinésithérapie motrice et respiratoire
 - Suivi psychologique
 - Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
 - Psychomotricité
 - Ergothérapie
 - Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
 - Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets etc.
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap
- Correction auditive: appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale, produits de régime sans disaccharides ou cétogène

ANNEXE 5. TRAITEMENT DE LA DOULEUR

4.1 Introduction

4.1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur :

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...), cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).
2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuropathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).
3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.
4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

4.1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

1. La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.
2. Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.
3. Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.
4. Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles ou souffrant de contractions spastiques ou dystoniques ou de douleurs neuropathiques : douleurs à l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'antalgiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...)

4.1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, reflux gastro-oesophagien...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter et la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

4.1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : **la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.**

4.2 Thérapies Médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent polymédicamentées.

4.2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdaléctomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

4.2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

-les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

-les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

4.2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine (Catapressan)...

4.2.4 Une thérapie spécifique utilisée pour une maladie lysosomale donnée peut avoir dès les premières semaines de traitement un bon effet sur les douleurs liées à la maladie de surcharge. Mais cette thérapie n'est pas disponible pour les GM2G.

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire. Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation) Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...	Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) : - Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire - Benzodiazépines - Dopamine et agonistes - Anticholinergiques : trihexyphénidyle - Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine) - Vigabatrin - Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)	Certains médicaments ont une action mixte : -Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines -Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin -Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)
Traitements potentiellement aggravants	Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++ -Benzodiazépines -Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)	Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par : -Les neuroleptiques -Le valproate de sodium (même sans surdosage) -Une intoxication au dihydant.	Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée : -Amitriptyline -Baclofène
Indications particulières	Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métagénomique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A): -carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, -prégabaline (AMM adulte), -benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse) -amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : - dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin - tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : épilepsie et douleurs neuropathiques : - carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte) - benzodiazépines (tous types d'épilepsie)

4.3 Thérapies Chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

4.3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

4.3.2 Traitements neuro-chirurgicaux :

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4.4 Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants, etc) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.4.1 L'installation :

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoins de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements etc).

4.4.2 Méthodes de distraction :

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang, mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans.

La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.

MALADIES MITOCHONDRIALES APPARENTÉES AU MELAS



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : septembre 2021



CALISSON



CARAMMEL

Centres de Référence pour les maladies mitochondriales de
l'enfant et de l'adulte - CALISSON et CARAMMEL



Filnemus
Filière Neuromusculaire

Gm² Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	8
1 INTRODUCTION	10
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	11
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE DU PATIENT SYMPTOMATIQUE	11
3.1 OBJECTIFS.....	11
3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	11
3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	12
3.3.1 <i>Circonstances cliniques amenant à suspecter le diagnostic</i>	12
3.3.1.1 <i>MELAS</i>	12
3.3.1.2 <i>MIDD</i>	12
3.3.1.3 <i>Forme intermédiaire oligosymptomatique</i>	12
3.3.2 <i>Anomalies paracliniques pouvant révéler ou conforter la suspicion diagnostique</i>	13
3.3.2.1 <i>Imagerie cérébrale</i>	13
3.3.2.2 <i>Electroneuromyogramme</i>	14
3.3.2.3 <i>Biologie et bilan métabolique</i>	14
3.3.3 <i>Biopsie musculaire</i>	14
3.4 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	14
3.4.1 <i>Confirmation du diagnostic par l'analyse génétique</i>	14
3.4.2 <i>Place de la biopsie musculaire</i>	14
3.4.3 <i>Diagnostic différentiel</i>	15
3.5 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	15
3.6 EVALUATION CLINIQUE DU MIDD/MELAS ET BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE	16
3.6.1 <i>Manifestations Neurologiques</i>	16
3.6.1.1 <i>Episodes de "stroke-like"</i>	16
3.6.1.2 <i>Autres atteintes du système nerveux central</i>	16
3.6.2 <i>Manifestations Neuromusculaires</i>	17
3.6.3 <i>Atteinte auditive</i>	19
3.6.4 <i>Atteintes ophtalmologiques</i>	19
3.6.5 <i>Atteintes cardiaques</i>	20
3.6.6 <i>Diabète et autres atteintes endocriniennes</i>	21
3.6.6.1 <i>Diabète</i>	21
3.6.6.2 <i>Autres atteintes endocriniennes</i>	22
3.6.7 <i>Atteintes gastro-intestinales</i>	23
3.6.8 <i>Atteinte rénale</i>	23
3.7 FACTEURS DE SEVERITE ET EVALUATION DU PRONOSTIC.....	24
3.7.1 <i>Histoire naturelle et espérance de vie</i>	24
3.7.2 <i>Causes de la variabilité phénotypique</i>	24
3.7.3 <i>Facteurs de sévérité / pronostic</i>	24
3.8 CONSEIL GENETIQUE	25
4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	26
4.1 OBJECTIFS.....	26
4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	26
4.3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ET DISPOSITIFS MEDICAUX PAR ATTEINTE	26
4.3.1 <i>Manifestations Neurologiques</i>	27
4.3.2 <i>Manifestations Neuromusculaires</i>	29
4.3.3 <i>Atteinte auditive : Réhabilitation auditive</i>	30
4.3.3.1 <i>Appareillage auditif conventionnel</i>	30
4.3.3.2 <i>Implantation cochléaire</i>	31
4.3.4 <i>Atteinte ophtalmologique</i>	31

4.3.5	<i>Diabète et atteinte endocrinienne</i>	32
4.3.6	<i>Atteinte cardiaque</i>	32
4.3.7	<i>Atteinte digestive</i>	33
4.3.8	<i>Atteinte rénale</i>	33
4.4	REEDUCATION FONCTIONNELLE ET PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE	34
4.4.1	<i>Kinésithérapie</i>	34
4.4.2	<i>Ergothérapie</i>	35
4.4.3	<i>Orthophonie et rééducation cognitive</i>	35
4.4.4	<i>Prise en charge « basse vision »</i>	36
4.4.5	<i>Diététique et nutrition</i>	36
4.4.6	<i>Psychothérapie</i>	36
4.4.7	<i>Prise en charge médico-sociale</i>	37
4.4.8	<i>Accompagnement et handicap</i>	39
4.6	PRECAUTIONS D'ANESTHESIE ET MEDICAMENTS A EVITER	39
4.6.7	<i>Médicaments et circonstances à éviter</i>	39
4.6.8	<i>Précautions d'anesthésie</i>	40
4.6.9	<i>Vaccins</i>	40
4.7	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE.....	41
4.8	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	41
5	SUIVI DES PATIENTS SYMPTOMATIQUES	42
5.1	OBJECTIFS.....	42
5.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	42
5.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	42
5.4	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	44
6	PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES APPARENTES ASYMPTOMATIQUES	45
6.1	OBJECTIFS.....	45
6.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	46
6.3	CONSEIL GENETIQUE DES APPARENTES ET DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE	46
6.4	BILAN INITIAL DU PATIENT ASYMPTOMATIQUE.....	46
6.5	SUIVI DU PATIENT ASYMPTOMATIQUE.....	47
7	DIAGNOSTIC PRENATAL ET PREIMPLANTATOIRE	48
7.1	DIAGNOSTIC PRENATAL	48
7.2	DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE	49
7.3	DON DE CYTOPLASME OU REMPLACEMENT MITOCHONDRIAL.....	49
8	SITUATIONS PARTICULIERES	49
8.1	GROSSESSE	49
8.1.1	<i>Risque de développer ou exacerber les atteintes systémiques de la maladie</i>	49
8.1.2	<i>Risque de complications obstétricales augmenté</i>	51
8.2	IMPLANTS COCHLEAIRES ET IRM	51
8.3	TRANSITION ENFANT – ADULTE	51
8.4	LES VOYAGES.....	51
8.5	LE DON D'ORGANE	52
ANNEXE 1.	LISTE DES PARTICIPANTS	53
ANNEXE 2.	COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.	55
ANNEXE 3.	ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE	58
ANNEXE 4.	LISTE DES VARIANTS PATHOGENES DE L'ADN MITOCHONDRIAL ASSOCIES AU MELAS	59
ANNEXE 5.	LISTE DES PROFESSIONNELS IMPLIQUES	60
ANNEXE 6.	STROKE-LIKE : CRITERES DIAGNOSTIQUES, EVALUATION ET PRISE EN CHARGE PROPOSES PAR NG ET AL, 2019	61

ANNEXE 7. "STROKE-LIKE" : ILLUSTRATIONS A L'IRM CEREBRALE	64
ANNEXE 8. SYNTHÈSE DU BILAN D'EXTENSION INITIAL A REALISER SUITE AU DIAGNOSTIC MIDD/MELAS	65
ANNEXE 8 BIS. DETAIL DU BILAN D'EXTENSION INITIAL A REALISER	66
ANNEXE 9. PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE.....	68
ANNEXE 10A. MOLECULES THERAPEUTIQUES PROPOSEES EN PRATIQUE CLINIQUE	70
ANNEXE 10B. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LES EPISODES DE « STROKE-LIKE »	73
ANNEXE 10C. REVUE RECENTE DES ESSAIS CLINIQUES THERAPEUTIQUES DANS LES MALADIES MITOCHONDRIALES.....	74
ANNEXE 11. PRISE EN CHARGE DE LA DYSTONIE ET DE LA SPASTICITE	76
ANNEXE 12. PRISE EN CHARGE DE LA DYSAUTONOMIE	77
ANNEXE 13. FOCUS SUR L'INTERET DES PROGRAMMES SPECIFIQUES DE RENFORCEMENT MUSCULAIRE ET/OU DE SOLLICITATION DES CAPACITES CARDIO-RESPIRATOIRES	78
ANNEXE 14. LES BASES DU REGIME CETOGENE	80
ANNEXE 15. SPECIFICITES DES PRESENTATIONS PEDIATRIQUES	81
ANNEXE 16. ANESTHESIE ET MALADIES MITOCHONDRIALES	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADNmt	ADN mitochondrial
ADO	AntiDiabétiques Oraux
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMMi	Association contre les Maladies Mitochondriales
Anti-GAD	Anti-Acide Glutamique Décarboxylase
Anti-IA2	Anti-Islet Antigen 2, apparenté à une tyrosine phosphatase
Anti-ZnT8	Anti-Transporteurs du Zinc 8
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASL	Arterial Spin Labelling
ASSR	Auditory Steady-State Response
ATP	Adénosine TriPhosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AV	Acuité Visuelle
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDK	Bilan Diagnostic Kinésithérapique
BHM	Barrière Hémato-Méningée
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohydrate-Deficient Glycoprotein
CMPH	Cardiomyopathie Hypertrophique
COX	Cytochrome c Oxydase
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK (ou CK)	Créatine PhosphoKinase
CPP	Congé de Présence Parentale
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
CROS	Controlateral Routing Of Signal
CSP	Code de Santé Publique
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
CV	Champ Visuel
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DAT-Scan	Scintigraphie cérébrale à l'ioflupane
dB	Décibels
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire

PNDS – Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

DPC	Diagnostic PréConceptionnel
DPI	Diagnostic Pré-implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPP4	Dipeptidyl Peptidase-4
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
ECG	Electrogardiogramme
ECV	ExtraCellular Volume
EEAP	Etablissement et service pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EME	Etat de Mal Epileptique
ENMG	Electroneuromyogramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
FO	Fond d'œil
FSH	Follicle Stimulating Hormone
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
GACVS	Comité Consultatif Mondial de la Sécurité Vaccinale
GH	Growth Hormone
GI	Gastro-Intestinales
GLP1	Glucagon-Like-Peptide-1
GP1	Premier Globule Polaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale
HLH	Hémianopsie Latérale Homonyme
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IGF1	Insulin-like Growth Factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAF	Lampe À Fente
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LH	Luteinizing Hormone
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MELA	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes
MERRF	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
MIDD	Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NARP	Neuropathie Ataxie Rétinite Pigmentaire

NGC	Noyaux Gris Centraux
NGS	Next Generation Sequencing
NMDAS	Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale
NT-proBNP	fragment N-Terminal du proBNP
NTIC	Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PaCO ₂	Pression artérielle de dioxyde de carbone
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEO	Progressive External Ophthalmoplegia
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POIC	Pseudo-Occlusion Intestinale Chronique
ppm	Partie Par Million
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSA	Prostate-Specific Antigen
PTH	Parathormone
PUMA	Protection Universelle Maladie
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RNP	Référence Nutritionnelle pour la Population
RQTH	Reconnaissance de Qualité Travailleur Handicapé
RRF	Ragged red Fibers
SDH	Succinat DésHydrogénase
SESSAD	Service D'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SGLT2	Sodium/GLucose coTransporteur 2
SIADH	Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNG	Sonde nasogastrique
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
T3(l)	Tri-iodothyronine (libre)
T4(l)	Tyroxine Totale (libre)
TA	Tension Artérielle
TBZ	Tétrabénazine
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'Echo
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VO ₂ (max)	Volume (maximum) d'Oxygène
ZnT8	Zinc Transporter 8

Synthèse à destination du médecin traitant

Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques rares caractérisées par un défaut de la chaîne respiratoire. Ces pathologies sont très hétérogènes sur le plan clinique pouvant affecter tous les organes. L'une d'entre-elles, le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes), est caractérisée par la survenue d'épisodes neurologiques déficitaires mimant un AVC pouvant être associés à d'autres atteintes: épilepsie, déclin cognitif, intolérance à l'effort, migraines, vomissements récurrents, surdité, neuropathie périphérique et petite taille. Le développement psychomoteur précoce est en général normal. Dans 80% des cas, ce syndrome est dû à la mutation m.3243A>G dans le gène *MT-TL1* de l'ADN mitochondrial (ADNmt). La prévalence de cette mutation varie de 0,95 à 236/100 000.

Le spectre clinique lié à la mutation 3243 est très large. Le MELAS correspond à la forme la plus sévère et affecte environ 15% des patients symptomatiques, avec un âge de début généralement entre 2 et 40 ans. Le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness), la forme la plus modérée, associe un diabète sucré et/ou une surdité de transmission maternelle et représente 30% des cas. Les formes intermédiaires correspondent à des maladies multisystémiques combinant différentes atteintes : neurologique, musculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale... De nombreux porteurs de la mutation 3243 sont cliniquement asymptomatiques.

Les mutations de l'ADNmt se transmettent selon un mode maternel mais peuvent survenir *de novo*. Un homme porteur d'une mutation 3243 n'a pas de risque de transmettre la maladie à sa descendance. Pour une femme, le risque de transmission est élevé mais impossible à quantifier précisément.

1. Prise en charge diagnostique :

➤ **Quand suspecter un MELAS ou une maladie apparentée :**

- ✓ Un **MELAS** devant la survenue d'un « stroke-like », trouble neurologique aigu mimant un AVC, caractérisé par la survenue d'une encéphalopathie (trouble de la conscience et de la vigilance) et/ou de crises d'épilepsie focale, avec ou sans déficits neurologiques focaux (hémianopsie latérale homonyme, hémiparésie), dans un contexte de céphalées, nausées et vomissements, et associé à des anomalies de signal cortical et sous-cortical non confinées aux territoires vasculaires à l'IRM cérébrale.
- ✓ Un **MIDD** devant la présence d'un diabète chez un jeune adulte, mince et présentant une surdité neurosensorielle,
- ✓ Une **forme intermédiaire** devant l'association d'au moins 3 atteintes associées sans autre cause retrouvée, parmi : surdité, diabète, petite taille, migraine, rétinopathie, cardiomyopathie hypertrophique, épilepsie, déclin cognitif, troubles gastro-intestinaux (gastroparésie, constipation, syndrome du côlon irritable), ptosis et ophtalmoplégie.

➤ **Devant toute suspicion, Il est important:-**

- **De rechercher des arguments venant étayer l'hypothèse diagnostique :**
 - Antécédents de diabète et surdité chez des apparentés maternels
 - Signes évoquant un contexte mitochondrial : migraine, vomissements cycliques, petite taille, intolérance à l'effort, ...
 - Hyperlactatémie et plus rarement hyperCPKémie
 - Signes spécifiques à l'IRM cérébrale (séquelles corticales de « stroke-like », anomalie de signal des noyaux gris centraux, pic de lactates à la spectro IRM)
- **D'adresser le patient à un spécialiste de l'organe atteint (neurologue, endocrinologue) ou au généticien**, de préférence d'un centre de référence maladies rares (CRM) expert dans les maladies mitochondriales.

➤ **Comment le spécialiste ou le généticien doit confirmer le diagnostic :**

- Par un test génétique de préférence à partir d'ADN extrait des urines, plus informatif qu'à partir de sang ou de frottis buccal :
 - Une recherche ciblée de la mutation 3243 peut être réalisée en première intention, lorsque la présentation clinique est caractéristique ;
 - Sinon, un séquençage haut débit de tout l'ADNmt sera réalisé pour rechercher un variant pathogène plus rare, connu pour être responsable de MIDD/MELAS.
 - La biopsie musculaire n'est, en général, pas nécessaire pour établir le diagnostic. Elle est parfois réalisée lorsque le bilan génétique est négatif, que l'état du patient est précaire ou que la présentation n'est pas caractéristique.
 - L'absence de mutation 3243 (ou d'un autre variant) dans le sang n'écarte pas le diagnostic.
- **L'évaluation initiale de la maladie nécessite une prise en charge multidisciplinaire avec la réalisation d'un bilan d'extension complet** permettant de dépister les autres atteintes systémiques: neurologique, neuromusculaire, ORL, ophtalmologique, cardiaque, endocrinienne, digestive ou rénale.

2. Prise en charge thérapeutique et suivi :

La prise en charge doit se faire en collaboration avec un centre de référence (CRMR) ou un centre de compétence (CCMR) expert dans les maladies mitochondriales. Elle est pluridisciplinaire impliquant systématiquement des généticiens, neurologues, cardiologues, ORL et ophtalmologues, et si besoin d'autres spécialistes tels que gastroentérologues, néphrologues ou médecins rééducateurs. Ils vont proposer :

- Un traitement essentiellement symptomatique lorsqu'il est disponible pour l'atteinte concernée, car il n'y a pas de traitement curatif.
- Une rééducation par kinésithérapie, ergothérapie et/ou orthophonie lorsque cela est indiqué.
- Un conseil génétique pour le patient et ses apparentés maternels.

Le suivi des patients porteurs d'une mutation MELAS, y compris des individus asymptomatiques, vise à dépister la survenue de complications curables. Les épisodes de « stroke-like », pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital du patient, nécessitent une prise en charge adaptée en urgence.

Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient :

- Vérifier ou réaliser les démarches administratives nécessaires (exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à la pathologie au titre de l'ALD 30, certificat MDPH),
- Détecter les événements pouvant survenir au cours de la maladie (ex : épisodes de « stroke-like », décompensation d'un diabète, rhabdomyolyse),
- Encourager l'observance au suivi multi-disciplinaire,
- Participer à la mise en place et coordonner le soin à domicile (rééducation et préservation de l'autonomie, renutrition, soins infirmiers),
- Participer à la prise en charge psychologique,
- Prévenir et accompagner les situations de handicap,
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient,
- Contacter le CRMR en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge,
- Informer les apparentés maternels (intérêt du suivi présymptomatique),
- Veiller aux précautions médicamenteuses (par exemple, éviter : Valproate de Sodium, Metformine, Aminosités, Linézolide, Statines).

3. Les "contacts utiles" :

- Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>) ;
- Centre de référence pour les maladies mitochondriales : CALISSON / CARAMMEL ;
- Association de patients atteints de maladie mitochondriale : AMMi (<http://www.association-ammi.org>).

Texte du PNDS

1 Introduction

► Définition des maladies mitochondriales associées au MELAS :

Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques rares caractérisées par un défaut de la chaîne respiratoire et de l'ATP synthase qui produisent 90% de l'énergie indispensable aux cellules. Ces pathologies sont très hétérogènes sur le plan clinique. Les mitochondries sont présentes dans tous les types cellulaires, hormis les érythrocytes, et ces maladies touchent tous les organes. Le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) correspond à une forme clinique clairement individualisée de maladie mitochondriale (1). Dans 80% des cas, ce syndrome est dû à la mutation m.3243A>G dans le gène *MT-TL1* de l'ADN mitochondrial (ADNmt) (2). D'autres mutations de l'ADNmt, comme m.3271T>C (*MT-TL1*) (3) ou m.13513G>A (*MT-ND5*) (4), ont également été rapportées (Annexe 4 Liste de variants pathogènes).

► Prévalence des maladies mitochondriales associées au MELAS :

La prévalence des maladies mitochondriales est de 1/5000, celle du MELAS de l'ordre de 0,2/100 000 dans la population japonaise (5). En fonction des populations étudiées, la prévalence de la mutation 3243 varie de 0,95/100 000 en Angleterre (6), 18/100 000 en Finlande (7), jusqu'à 236/100 000 en Australie (8).

► Formes cliniques du spectre phénotypique MIDD/MELAS :

Le spectre clinique lié à la mutation 3243 est très large. Le syndrome MELAS représente la forme la plus sévère de la maladie avec un début des signes généralement entre 2 et 40 ans, et correspond à environ 15% des patients symptomatiques (9). Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les épisodes déficitaires mimant un AVC (appelés « stroke-like »), une encéphalopathie avec épilepsie (épilepsie partielle continue, épilepsie myoclonique) et/ou démence, une faiblesse musculaire et une intolérance à l'effort, des migraines, des vomissements récurrents, une déficience auditive, une neuropathie périphérique et une petite taille. Le développement psychomoteur précoce est normal, mais il peut y avoir des troubles des apprentissages.

Les formes intermédiaires « oligosymptomatiques » correspondent à des maladies multisystémiques combinant plusieurs atteintes : neuromusculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale... (10). Le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) est la forme la moins sévère, associant un diabète sucré et/ou une surdité de perception (11), et représente 30% des phénotypes liés à la mutation m.3243A>G (12). De plus, de nombreux porteurs de la mutation 3243 sont cliniquement asymptomatiques.

► Traitements

Le traitement est symptomatique. La surveillance des patients porteurs d'une mutation 3243, y compris des individus asymptomatiques, vise à dépister la survenue de complications curables, en particulier diabète, cardiopathie et plus rarement néphropathie. La survenue d'épisodes de « stroke-like », pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital du patient, nécessite une prise en charge adaptée en urgence. Le recours à un CRMR est fondamental pour aider le médecin traitant à optimiser le suivi du malade.

► Particularités liées à l'ADN mitochondrial: l'hétéroplasmie et l'hérédité maternelle:

L'hétéroplasmie est la co-existence de copies d'ADNmt muté et normal au sein des cellules dans diverses proportions qui peuvent évoluer lors de la division cellulaire en raison de la ségrégation aléatoire de l'ADNmt mutant ou normal. Dans chaque tissu ou organe, le taux d'hétéroplasmie va être différent et peut ainsi expliquer une partie de la variabilité des phénotypes associés à la mutation (13). Etant donné le rôle essentiel des mitochondries dans la génération d'énergie

cellulaire (ATP), ce sont souvent les organes dont les besoins énergétiques sont les plus importants qui sont le plus symptomatiques (rétine, rein, cœur, cerveau...).

Les mutations de l'ADNmt se transmettent selon un mode maternel (car les mitochondries sont transmises par l'ovocyte) mais peuvent aussi survenir *de novo*. Un homme porteur d'une mutation 3243 n'a pas de risque de la transmettre à sa descendance. Pour une femme, le risque de transmission est élevé mais impossible à quantifier précisément. Actuellement, seul le don d'ovocyte permet d'empêcher de façon certaine la transmission maternelle d'une maladie mitochondriale. Un diagnostic prénatal (DPN) et un diagnostic pré-implantatoire (DPI) peuvent être proposés mais avec des conditions de fiabilité non optimales.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie mitochondriale apparentée au syndrome MELAS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces patients sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une maladie mitochondriale apparentée au syndrome MELAS.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique

* Les particularités de la prise en charge pédiatrique sont précisées dans l'annexe 15.

3.1 Objectifs

- Evoquer une maladie mitochondriale apparentée au MELAS
- Confirmer le diagnostic de maladie mitochondriale apparentée au MELAS
- Evaluer la sévérité et identifier les différentes atteintes systémiques présentes
- Délivrer une information clinique et génétique au patient et à sa famille
- Préciser la prise en charge spécifique des différentes atteintes possibles pour permettre d'adapter le suivi thérapeutique et la prévention des complications

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En fonction de la chronologie de détection des manifestations cliniques et en fonction de l'âge du patient, les professionnels de santé qui pourront évoquer le diagnostic sont principalement : le pédiatre, le neuropédiatre, le neurologue, le généticien clinicien, le généticien biologiste, l'endocrinologue, l'ORL, le cardiologue, l'ophtalmologue ou le néphrologue (Annexe 5 Liste des professionnels impliqués).

La coopération pluridisciplinaire qui suivra pour la confirmation diagnostique, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient durant toute sa vie fait intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : généticien clinicien et biologiste, médecin généraliste, pédiatre généraliste ou spécialisé, neurologue, endocrinologue, ORL, ophtalmologue, cardiologue, néphrologue, urologue, gynécologue, orthopédiste, psychiatre, hépato-gastro-entérologue, anesthésiste, radiologue, biologiste médical, médecin de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR).

- d'autres professionnels et paramédicaux : infirmier(ère), psychologue, psychomotricien(ne), orthophoniste, diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, podologue, ergothérapeute, orthoptiste, assistant(e) social(e).

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient et idéalement dans le cadre d'une organisation structurée pluridisciplinaire pilotée par un CRM en accord avec les Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) concernées.

3.3 Circonstances de découverte :

3.3.1 Circonstances cliniques amenant à suspecter le diagnostic

3.3.1.1 MELAS

► Un **épisode de « stroke-like »** peut être la manifestation initiale de la maladie. Ce trouble neurologique sévère et aigu est caractérisé par la survenue :

- d'un tableau d'encéphalopathie (trouble de la conscience et de la vigilance),
- et/ou de crises d'épilepsie focale avec ou sans déficits neurologiques focaux (hémianopsie latérale homonyme (HLH), cécité corticale, hémiparésie, aphasie),
- dans un contexte de céphalées, nausées et vomissements

Ces signes sont associés à l'imagerie cérébrale à des anomalies de signal cortical et sous-cortical, non confinées aux territoires vasculaires (voir "Imagerie cérébrale").

Un contexte mitochondrial évocateur est souvent retrouvé : petite taille et/ou surdité. Des vomissements récurrents, migraine, faiblesse musculaire ou intolérance à l'effort sont parfois présents et plus rarement un diabète. Le développement psychomoteur précoce est habituellement normal.

► Plus rarement, le MELAS débute par **une épilepsie, des troubles cognitifs évolutifs (démence), des troubles psychiatriques ou des troubles des apprentissages.**

3.3.1.2 MIDD

► Un **diabète** du sujet jeune (habituellement entre 20 et 40 ans), mince (IMC normal ou bas), sans auto-anticorps. Le diabète est en général rapidement insulino-requérant, mais peut parfois l'être d'emblée avec une décompensation acido-cétosique inaugurale.

Et/ou

► Une **surdité** neurosensorielle bilatérale du jeune adulte (en moyenne entre 20 et 40 ans). Des **antécédents maternels de diabète ou de surdité** sont souvent présents. La présence d'une petite taille et/ou de migraines est évocatrice.

3.3.1.3 Forme intermédiaire oligosymptomatique

Les autres atteintes systémiques surviennent habituellement au cours de l'évolution du MIDD. Plus rarement, certaines de ces atteintes apparaissent comme la manifestation initiale de la maladie ou le signe d'appel qui va amener à envisager ce diagnostic :

- **Intolérance à l'effort, myopathie, ptosis**, neuropathie sensitive axonale
- Ataxie cérébelleuse
- **Cardiomyopathie hypertrophique** ou manifestations rythmiques
- **Dystrophie rétinienne**, type dystrophie maculaire réticulée

- ▶ **Pseudo-obstruction intestinale idiopathique chronique**, vomissements cycliques
- ▶ **Une néphropathie prépondérante ou la présence d'une neuropathie optique** doit faire évoquer une mutation moins commune (par exemple : m.13513G>A).

3.3.2 Anomalies paracliniques pouvant révéler ou conforter la suspicion diagnostique

3.3.2.1 Imagerie cérébrale

- ▶ **Devant une symptomatologie neurologique aiguë** (Illustration en annexe 7)

L'atteinte très évocatrice de MELAS est le « **stroke-like** ». Il est diagnostiqué par l'IRM cérébrale, et est défini par la présence d'une lésion corticale dont la distribution topographique ne respecte pas un territoire artériel systématisé. Il est le plus fréquemment pariéto occipital, puis temporal. Il se manifeste par une image corticale, focale, d'étendue variable, dont les caractéristiques de signal sont les suivantes :

- Hypersignal diffusion avec coefficient ADC variable
- Hypersignal T2 et FLAIR
- Hyposignal T1
- Absence de microsaignement en T2* ou en SWI (susceptibilité magnétique)
- Hyperdébit ASL focal
- Rehaussement gyral possible après injection.

Le cortex cérébral prend un aspect oedémateux en phase aiguë. Il peut s'associer à une atteinte de la substance blanche adjacente, sous corticale, présentant les mêmes caractéristiques de signal. L'effet de masse est absent ou très modéré.

La séquence ASL (Arterial Spin Labelling), séquence de perfusion sans injection, est particulièrement importante pour approcher le diagnostic de « stroke-like », en particulier chez l'enfant. Cette séquence reflète le couplage neurovasculaire cérébral, et devant la défaillance neurométabolique, une hyperperfusion majeure compensatrice va se mettre en place, se traduisant en ASL par une hyperperfusion focale au niveau du « stroke like ».

Une atteinte multifocale est possible.

- ▶ **Devant l'identification d'un « stroke-like » en IRM, ou dans un contexte d'exploration à distance d'un épisode aigu à la recherche d'arguments diagnostiques de MELAS**

Il faut s'attacher à rechercher des éléments évocateurs d'une atteinte chronique, renforçant la suspicion diagnostique de MELAS (Fig 2 de l'annexe 7) :

- Séquelles de « stroke-like », visibles sous forme de zones d'atrophie corticale focale avec nécrose laminaire corticale en hypersignal T1 spontané.
- Lésions calcifiées des noyaux gris centraux. Cette atteinte est classiquement symétrique. Les calcifications peuvent être visibles sous forme d'images en asignal sur les séquences de susceptibilité magnétique, mais le scanner reste plus sensible que l'IRM pour la détection de calcifications.
- La spectroscopie en IRM : la présence d'un doublet négatif de lactates à 1,3ppm en spectroscopie à TE long (144MS – 288MS) est fortement évocatrice d'une atteinte mitochondriale, et donc d'un MELAS. Toutefois, le pic de lactates n'est pas toujours présent.
- A l'inverse, le pic de lactates peut être parfois la première anomalie décelable en IRM avant les changements structurels sus-cités.
- Atrophie corticale, supra-tentorielle et infra-tentorielle, en particulier atrophie cérébelleuse (aspécifique).
- Une leuco-encéphalopathie dans les zones jonctionnelles peut exister dans de très rares cas (14)

- ▶ **Une IRM normale n'exclut pas le diagnostic.**

3.3.2.2 Electroneuromyogramme

L'association de tracés myogènes et d'une neuropathie axonale à prédominance sensitive à l'ENMG peut conforter l'hypothèse d'une maladie mitochondriale.

3.3.2.3 Biologie et bilan métabolique

► Taux d'acide lactique (prélèvement veineux sans garrot): fréquemment élevé dans le sang et le LCR, mais également retrouvé dans d'autres maladies métaboliques ou événements neurologiques aigus (crise d'épilepsie ou AVC). L'acidose lactique est associée à des rapports augmentés lactate/pyruvate (>20) et 3-hydroxybutyrate/acétoacétate (>3), une excrétion urinaire des dérivés du cycle de Krebs sur la chromatographie des acides organiques et une élévation de l'alanine et de la proline sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques. Une diminution des taux de citrulline et d'arginine a aussi été rapportée lors des épisodes de stroke-like (15).

► Taux de créatine kinase (CPK) : élévation légère à modérée chez un tiers des patients

► Une élévation de la glycémie à jeun (et/ou de l'hémoglobine glycosylée), en l'absence de diabète connu, peut orienter vers le spectre MIDD/MELAS.

3.3.3 Biopsie musculaire

► **L'examen anatomopathologique** retrouve fréquemment des anomalies mitochondriales :

- Les fibres rouges déchiquetées (RRF) au trichrome de Gomori correspondent à une prolifération mitochondriale sous la membrane plasmique des fibres musculaires. Elles sont absentes dans 34% des cas (16).
- La coloration combinée COX-SDH (cytochrome c oxydase-succinate déshydrogénase) peut retrouver une mosaïque de fibres COX-négatives et COX-positives traduisant le phénomène d'hétéroplasmie.
- Une surcharge en lipides est parfois retrouvée.
- La biopsie est normale chez 28% des patients symptomatiques (16).

► **L'étude de l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire** peut retrouver des déficits multiples (typiquement le complexe I et/ou le complexe IV) ou être normale.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic par l'analyse génétique

Devant un tableau clinique évocateur de MELAS ou de MIDD, on réalise une recherche ciblée de la mutation 3243 (Annexe 3 Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique). En cas de résultat négatif, un séquençage exhaustif de l'ADNmt est réalisé à la recherche d'autres mutations (Annexe 4 Liste de variants pathogènes). Le diagnostic est confirmé par l'identification d'une mutation 3243 ou d'un autre variant pathogène à l'état hétéroplasmique (coexistence dans un même tissu d'ADNmt normal et muté). Néanmoins, un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic en fonction du type cellulaire analysé, car de nombreux variants pathogènes ne sont présents que dans le tissu qui exprime le déficit, principalement le muscle. En l'absence de biopsie tissulaire, l'étude génétique doit être réalisée à partir de cellules épithéliales urinaires car le taux d'hétéroplasmie des variants pathogènes de l'ADNmt serait proche de celui retrouvé dans le muscle (17). Une étude à partir des leucocytes, d'un frottis buccal ou de follicules pileux est généralement moins informative.

3.4.2 Place de la biopsie musculaire

Depuis l'arrivée du séquençage haut débit (NGS pour Next Generation Sequencing) dans la démarche diagnostique des maladies mitochondriales, les biopsies musculaires sont réalisées moins fréquemment. Il est licite de réserver les biopsies tissulaires de première intention aux patients hospitalisés en réanimation ou susceptibles d'une aggravation rapide ne permettant pas

d'attendre le résultat de l'analyse génétique. Il est prudent de réaliser la biopsie sans administrer de propofol au patient. Si une étude fonctionnelle de la chaîne respiratoire est prévue, le prélèvement doit être conservé dans des conditions précises (carboglace) lors de son transport rapide vers le laboratoire.

3.4.3 Diagnostic différentiel

► Episodes de « stroke-like » :

- Certaines maladies mitochondriales dues à des mutations de gènes nucléaires, tels que *MRM2*, *FASTKD2* et *POLG* ou à d'autres variants pathogènes de l'ADNmt responsables, par exemple, de syndrome NARP ou MERRF.
- Certaines maladies métaboliques : un trouble du métabolisme du cycle de l'urée (présence d'une hyperammoniémie évocatrice), un trouble de la glycosylation des protéines (CDG syndrome) pour les formes pédiatriques, maladie de Fabry et homocystinurie (déficit en cystathionine bêta-synthase).
- Causes d'AVC du sujet jeune : maladie cardiaque, maladies carotidiennes ou vertébrales, drépanocytose, vasculopathies, dyslipidémie, thrombose veineuse, maladie de Moyamoya.
- Migraine hémiplégique familiale ou hémiplégie alternante.

► MIDD et forme oligosymptomatique :

- Syndrome de Wolfram : le diabète est souvent de début infantile et associé à une atrophie optique, puis apparaissent surdité, diabète insipide et troubles neurologiques.
- Diabète syndromique lié au gène *DNAJC3* associant diabète, surdité, petite taille, neuropathie et ataxie.
- Ataxie de Friedreich : le diabète peut parfois précéder la neuropathie et l'ataxie.
- Autres variants pathogènes de l'ADNmt responsables de diabètes mitochondriaux sans MELAS associé.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne, comme défini dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique). Elle doit être faite par un médecin expérimenté et suivre les recommandations de bonne pratique existantes (18). Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment un psychologue, l'assistante sociale et des spécialistes en fonction des manifestations cliniques.

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie grave et chronique et celle de l'origine génétique. Le temps dédié doit permettre :

- D'expliquer la maladie, son histoire naturelle et son pronostic ;
- D'expliquer la prise en charge médicale et le suivi ultérieur ;
- D'évoquer la prise en charge sociale et médico-sociale et de présenter à cette occasion l'association de patients ;
- D'envisager un conseil génétique pour le patient et pour les apparentés maternels à risque.

Il peut être proposé au patient d'être accompagné d'un proche lors de l'annonce.

Il est souhaitable de revoir le patient ou ses parents, quand il s'agit d'un enfant, dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à leurs interrogations.

Ce temps constitue une rupture temporelle dans l'existence du patient, pouvant entraîner des retombées récurrentes et impacter les sphères familiales, affectives, sociales et professionnelles. Une écoute active de l'équipe médicale et un accompagnement par un psychologue peuvent aider la personne touchée et sa famille à se mobiliser en développant des stratégies adaptatives.

3.6 Evaluation clinique du MIDD/MELAS et bilan d’extension de la maladie

Le patient doit bénéficier d’une évaluation clinique systématique des différentes atteintes connues du spectre MIDD/MELAS, complétée par certaines explorations paracliniques selon les signes cliniques retrouvés. L’objectif est d’estimer l’étendue et la sévérité de la maladie. Le bilan d’extension initial à réaliser suite au diagnostic est résumé dans l’annexe 8.

3.6.1 Manifestations Neurologiques

3.6.1.1 Episodes de “stroke-like”

Ces épisodes peuvent survenir à n’importe quel âge : typiquement avant 15 ans et habituellement avant 40 ans (19), mais leur apparition tardive est de plus en plus reconnue (20,21). L’apparition d’un déficit systématisé peut mimer un AVC. Il survient chez des patients soit asymptomatiques, soit sévèrement atteints. A long terme, ces épisodes récurrents entraînent un déclin cognitif lié à une neurodégénérescence.

Les caractéristiques cliniques observées lors de ces épisodes sont :

- Début aigu ou subaigu des troubles neurologiques
- Troubles de la conscience, confusion, encéphalopathie
- Céphalée
- Nausée et vomissement
- HLH ou cécité corticale
- Hallucination visuelle élémentaire (phosphène, flash lumineux coloré) ou complexe
- Crise d’épilepsie focale motrice, dont les épilepsies partielles continues
- Etat de mal non-convulsif, dont les crises occipitales
- Déficit moteur focal
- Troubles neuropsychiatriques (troubles du comportement)
- Symptôme sensitif systématisé
- Aphasie

En phase aiguë, l’interrogatoire porte sur le mode d’installation et les symptômes afin de rechercher des éléments évocateurs (symptômes visuels complexes ou troubles auditifs persistants précédant l’épisode), sans signe suggérant un vrai AVC (déficit brutal neurologique focal, surtout si moteur pur), et des déclencheurs potentiels (infection, dysmotilité intestinale, déshydratation, jeûne prolongé ou non-observance du traitement antiépileptique). L’examen neurologique complet doit comporter une attention particulière sur l’évaluation du niveau de conscience, du champ visuel (CV), des troubles du langage et des signes d’apraxie.

En dehors de la phase aiguë, l’examen clinique peut retrouver des atteintes neurologiques séquellaires : encéphalopathie, hémiparésie, HLH ou cécité corticale, hémidystonie, aphasie et spasticité. Il convient de réaliser, de façon systématique, une IRM cérébrale afin de rechercher les signes chroniques évoqués dans « imagerie cérébrale » et un scanner cérébral plus performant pour la détection des calcifications intracérébrales au sein des noyaux gris centraux.

3.6.1.2 Autres atteintes du système nerveux central

➤ Troubles cognitifs

Ils sont très fréquents dans le MELAS avec une évolution plus péjorative dans les formes multisystémiques et une sévérité corrélée au taux de lactates dans le LCR (22,23). Dès le début de la maladie, certains déficits cognitifs spécifiques peuvent s’observer dans le fonctionnement visuo-spatial, l’attention, l’abstraction ou la flexibilité (24). Des troubles des apprentissages peuvent être retrouvés chez les enfants (50%) et plus rarement un retard psychomoteur (<10%) ou une diminution des performances scolaires. Le dysfonctionnement cognitif sous-jacent, l’accumulation de lésions corticales secondaires aux épisodes de « stroke-like » et un processus neurodégénératif diffus contribuent au déclin cognitif et à l’installation d’une démence.

Dans le MIDD, un léger dysfonctionnement exécutif et un trouble de la mémoire visuelle peuvent également être retrouvés (25).

Selon les régions anatomiques cérébrales concernées, le bilan neuropsychologique peut retrouver différents types de troubles : du langage, des fonctions visuo-perceptives, de la discrimination de la tonalité et du rythme, des fonctions arithmétiques et visuo-constructives.

➤ **Epilepsie**

Des crises d'épilepsie sont rapportées chez 25% des patients porteurs de la mutation 3243 (9). Le diagnostic d'épilepsie nécessite une évaluation par un neurologue ou un neuropédiatre et la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG). L'identification du type de crise va guider le choix du traitement antiépileptique.

Les crises sont plus souvent focales que généralisées. Elles peuvent provoquer ou être la manifestation d'un « stroke-like ». Il existe un risque d'évolution vers un état de mal épileptique (EME) convulsif ou non convulsif, incluant parfois des symptômes psychiatriques (épisode psychotique, trouble du comportement, confusion). L'épilepsie peut devenir pharmacorésistante lors des épisodes de « stroke-like » ou lorsqu'il y a une encéphalopathie.

➤ **Ataxie cérébelleuse**

Elle est plus fréquente dans les formes multisystémiques (66%) que dans le MELAS (25%) (9). Elle apparaît tardivement au cours de la maladie. L'évaluation clinique peut retrouver un syndrome cérébelleux statique et cinétique, une dysarthrie, une dysphagie et un nystagmus. L'IRM cérébrale montre souvent une atrophie cérébelleuse avec une atrophie cortico-sous-corticale et parfois une atteinte de la substance blanche. Une évaluation de la déglutition doit être réalisée en cas de trouble suspecté (bilan orthophonique, examen ORL, rarement nasofibroskopie ou vidéoradioscopie de déglutition).

➤ **Troubles psychiatriques**

Ils sont fréquents (69 % des cas MIDD/MELAS) (9) et débutent généralement entre 20 et 40 ans. Il s'agit surtout de dépressions, dont la moitié sont légères et réactionnelles à la maladie et au handicap. Des troubles modérés ou sévères représentent 19% des cas, incluant des épisodes dépressifs majeurs (15% d'idéations suicidaires), des troubles anxieux, des troubles bipolaires, des troubles psychotiques (délire de persécution et comportement agressif) et des troubles de la personnalité avec présence d'hallucinations auditives et visuelles (26–28). Les symptômes psychiatriques peuvent survenir à n'importe quel moment de la maladie et leur évolution peut être atypique.

➤ **Céphalées et Migraines**

Fréquemment rencontrées chez les patients MELAS (29) et MIDD, elles se manifestent typiquement par des crises récurrentes de céphalées pulsatiles sévères, accompagnées de vomissements et sont majorées pendant les épisodes de « stroke-like ».

➤ **Mouvements anormaux et atteinte extrapyramidale**

Les myoclonies sont parfois observées dans le MELAS (10 à 30%) (30). Les autres mouvements anormaux sont très rares. Un syndrome extrapyramidal est présent dans 5% des cas, lié à l'atteinte des NGC par des lésions de « stroke-like » ou des calcifications. Dans ce cas, une dénervation dopaminergique peut être recherchée au Dat-scan.

3.6.2 Manifestations Neuromusculaires

➤ **L'atteinte musculaire**

Elle est présente chez environ 50% des patients avec une incidence plus élevée dans la 5^{ème} décennie (16). L'évaluation est principalement clinique. Elle retrouve souvent un déficit proximal, léger à modéré, avec amyotrophie et parfois un ptosis et une ophtalmoplégie progressive externe. Les myalgies et l'intolérance à l'effort sont fréquents. Survenant lors d'un effort de faible

intensité, cette fatigue musculaire avec tachycardie et dyspnée disproportionnées témoigne de la diminution des capacités aérobie (VO₂max faibles mesurées au test d'effort). Elle est très invalidante pour le patient et est souvent majorée par le déconditionnement musculaire et cardiovasculaire résultant de cette atteinte.

L'épreuve d'effort (bicyclette ergométrique ou exercices de contraction de l'avant-bras) permet souvent de retrouver une élévation significative des lactates et du rapport lactate/pyruvate (2/3 des patients). L'hyperCPKémie (171-650 UI/L) n'est pas toujours liée à la présence d'une myopathie clinique, mais plutôt à celle de l'acidose lactique, du diabète ou d'une atteinte du SNC. Les épisodes de rhabdomyolyse sont rares et restent modérés, pouvant survenir après un exercice intense, un épisode fébrile ou une chute. L'EMG peut révéler des tracés myogènes dans les muscles proximaux. L'imagerie musculaire (scanner ou IRM) peut être utile en cas de symptômes sans signes objectifs à l'examen ou à l'EMG, mais elle est très souvent normale au début de l'évolution.

➤ Neuropathie périphérique

Elle est fréquente (75% des cas), apparaît avec l'âge et évolue lentement (31). L'atteinte est légère à modérée, affectant plutôt les membres inférieurs. La neuropathie est même infraclinique dans la moitié des cas. Il existe un risque accru de syndrome du canal carpien et de douleurs neuropathiques intenses.

L'examen clinique permet de dépister l'atteinte et d'en évaluer la sévérité et le retentissement. Il doit être recherché : des troubles sensitifs en distalité (paresthésie, douleurs, hypoesthésie épicrotique et proprioceptive, ataxie sensitive), une aréflexie achilléenne ou diffuse, un déficit moteur distal symétrique (steppage), une amyotrophie distale et des déformations squelettiques (pieds creux, orteils en griffes, scoliose).

L'ENMG montre une neuropathie sensitivomotrice généralement avec une nette prédominance axonale et sensitive. Un diabète mal équilibré peut majorer l'atteinte démyélinisante. L'atteinte des petites fibres est rare, mais probablement sous-estimée car non visible sur l'EMG. Elle est responsable de douleurs et peut être dépistée par la réalisation d'un sudoscan.

Il est recommandé d'exclure la prise de médicaments connus pour provoquer des neuropathies ou une toxicité mitochondriale et d'écartier une autre cause réversible ou traitable (notamment carencielle).

➤ Dysautonomie

Les symptômes d'atteinte du système nerveux autonome (SNA) sont fréquents chez les patients porteurs de la mutation 3243 (60%) (32). Elle peut parfois débiter dès l'enfance. Elle se manifeste principalement par une dysmotilité gastrointestinale (iléus, diarrhée, gastroparésie plus rare) (32,33) ou une vessie neurogène (34) mais peut également concerner le système cardio-vasculaire (arythmie cardiaque et hypotension orthostatique) (35–39) Ces symptômes affectent la qualité de vie et peuvent être accessibles à un traitement.

Des signes fonctionnels évocateurs sont à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique: hypotension orthostatique ou étourdissements à la station debout, phénomène de Raynaud, intolérance au chaud ou froid, trouble de la sudation, symptômes post-prandiaux, douleur abdominale inexpliquée, diarrhée, constipation sévère, incontinence urinaire ou fécale, hypersalivation, dysfonction pupillaire.

➤ Dysfonctionnement neurologique des voies urinaires inférieures

Les troubles, de type vessie hyperactive, impériosité urinaire et faible débit urinaire, sont fréquents (34). Il peut aussi exister un dysfonctionnement sexuel. Les fonctions sensitives et motrices du stockage et de la miction peuvent être affectées, avec notamment une hyperactivité du détrusor pouvant être d'origine centrale, dysautonomique ou myopathique.

Compte tenu de leur impact sur la qualité de vie, le dépistage et le traitement de ces troubles est recommandé. L'interrogatoire doit rechercher des signes fonctionnels et être complété si besoin par un journal des mictions et l'utilisation de questionnaires adaptés. Les études urodynamiques

permettent de confirmer le diagnostic avec la mise en évidence d'un résidu post-mictionnel et d'un faible débit urinaire.

➤ **Atteinte Respiratoire**

L'insuffisance respiratoire restrictive est rare, survenant à un stade avancé de la maladie (40). Les épisodes soudains d'insuffisance respiratoire, survenant de façon isolée et à un stade précoce, sont exceptionnels (40). L'hypoventilation peut être d'origine centrale (dysfonction du tronc cérébral) ou myopathique (faiblesse des muscles respiratoires).

La prise de médicaments sédatifs peut aggraver la réponse réduite à l'hypoxémie et à l'hypercapnie et il faut donc être prudent lors de leur prescription.

Une capacité vitale forcée diminuée et des épisodes d'apnée ou hypopnée durant le sommeil peuvent être objectivés par les EFR, l'oxymétrie nocturne et/ou la polysomnographie.

3.6.3 Atteinte auditive

La surdité des MIDD est une atteinte neurosensorielle bilatérale et progressive d'origine endocochléaire. La perte d'audition se développe généralement au début de l'âge adulte (en moyenne entre 20 et 40 ans) et précède généralement le diagnostic de diabète. Les troubles de l'audition s'aggravent avec l'âge, l'évolution semblant plus rapide chez les hommes. La moitié des sujets atteints souffrent d'une perte d'audition à progression rapide par « palier » alors que l'autre moitié présenterait une évolution plus progressive au cours des années. On observe dans un premier temps une perte auditive affectant surtout les hautes fréquences pour aboutir à une perte sévère pour toutes les fréquences. A 40 ans, entre 84 et 95% des patients ont une surdité bilatérale (41,42). Pour 11% d'entre eux, l'évolution vers un déficit auditif profond nécessite la pose d'un implant cochléaire (43). Les cas de vertiges ou déficit vestibulaire restent rares (44). La sévérité de la surdité n'est pas corrélée au taux d'hétéroplasmie sanguin (41).

Le retentissement auditif de ce syndrome peut entraîner en fonction de l'âge des difficultés scolaires, des troubles des relations sociales et professionnelles (isolement, dépression ...) et des troubles cognitifs sur le long terme (mémoire, attention, concentration). Une surdité sévère ou profonde bilatérale avec un bénéfice insuffisant de l'appareillage auditif conventionnel doit faire discuter la chirurgie de l'implant cochléaire et un suivi multidisciplinaire sur le long terme.

Tous les patients nécessitent un bilan auditif adapté à leur âge comprenant :

- Une audiométrie tonale (aérienne et osseuse avec masquage contralatéral en cas de surdité asymétrique)
- Une audiométrie vocale au casque avec masquage en cas de surdité asymétrique, éventuellement complétée d'une audiométrie vocale dans le bruit
- Une audiométrie vocale en champs libre en cas d'appareillage auditif conventionnel ou implanté afin d'en évaluer le bénéfice
- Une impédancemétrie avec mesure des réflexes stapédiens
- Des PEA ou ASSR pour confirmer le diagnostic et/ou une aggravation dans un second temps le cas échéant.

Pour évaluer le retentissement de ces surdités évolutives, il peut être utile de réaliser un bilan orthophonique.

3.6.4 Atteintes ophtalmologiques

Evocatrice d'une mutation 3243, la dystrophie maculaire réticulée (ou *pattern macular dystrophy*) est une dystrophie rétinienne bilatérale acquise et évolutive dont la fréquence est rapportée jusqu'à 85% des cas de MIDD (45). Les anomalies observées sont initialement des dépôts pigmentés ou blanc-jaunes sous rétiniens, une hyperpigmentation linéaire maculaire et péripapillaire et une évolution possible vers une atrophie chorio-rétinienne géographique. A leur apparition, ces anomalies pigmentaires restent discrètes au fond d'œil et sont mieux visualisées sur des clichés en autofluorescence. L'épargne fovéolaire initiale permet une relative

conservation de la fonction visuelle ; selon l'évolution clinique, une baisse visuelle associée à une photophobie voire à une héméralopie peuvent affecter le patient (46–48).

Par ailleurs, en cas de diabète, une rétinopathie diabétique et/ou un œdème maculaire peuvent survenir mais leur fréquence semble moins élevée dans cette population (47).

Des manifestations palpébrales (ptosis) et oculomotrices (ophtalmoplégie externe progressive) sont à rechercher, tout comme une cataracte précoce volontiers sous-capsulaire postérieure (49). Des patchs atrophiques du stroma irien sont aussi décrits (50).

Une atrophie optique est possible lors de mutations moins communes situées sur des gènes codant pour une sous-unité du complexe I, donnant ainsi un phénotype de chevauchement entre la neuropathie optique héréditaire de Leber et le MELAS (51). La fonction visuelle est dans ce cas altérée rapidement, profondément et de façon souvent séquentielle. Le champ visuel montre un déficit central et on peut observer au fond d'œil un pseudo-œdème papillaire à la phase aiguë, puis une pâleur papillaire.

Les autres atteintes neuro-ophtalmologiques regroupent les HLH évaluables sur un champ visuel, la cécité corticale en cas d'atteinte bi-occipitale et le nystagmus (52).

Par conséquent, le bilan ophtalmologique comportera :

- Acuité visuelle, examen en lampe à fente (LAF) et fond d'œil (FO)
- Motilité oculaire
- Champ visuel (CV)
- Tomographie à cohérence optique (OCT) maculaire et papillaire
- Clichés en autofluorescence
- Electrophysiologie visuelle si besoin (électrorétinogramme global et multifocal)

3.6.5 Atteintes cardiaques

Le symptôme le plus fréquent est la dyspnée d'effort, s'inscrivant dans le cadre d'une insuffisance cardiaque diastolique ou systolique associée à une cardiomyopathie hypertrophique (53). Parfois, cette insuffisance cardiaque peut être suffisamment sévère pour occasionner une dyspnée de repos voire un œdème pulmonaire ou un choc cardiogénique, rarement un tableau d'insuffisance cardiaque globale (39,53). Certains patients peuvent présenter des palpitations en rapport avec des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, le plus souvent des extrasystolies, plus rarement des fibrillations atriales ou des tachycardies par réentrée sur une voie accessoire atrio-ventriculaire (syndrome de Wolff-Parkinson-White) (54). Enfin, des lipothymies ou des syncopes peuvent exceptionnellement survenir, habituellement en présence d'une cardiomyopathie d'emblée à un stade très avancé.

Le bilan cardiaque initial doit comprendre au moins un ECG et une échographie cardiaque transthoracique. **L'ECG** permet de rechercher : 1) des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, notamment quand ils sont permanents comme certaines fibrillations atriales, 2) des troubles conductifs auriculo-ventriculaires à type de blocs de branche ou des hémiblocs, 3) un syndrome de pré-excitation ventriculaire (PR court isolé ou syndrome de Wolff-Parkinson-White).

L'échographie cardiaque est l'examen le plus important car elle permet de rechercher des anomalies pronostiques comme 1) une hypertrophie ventriculaire gauche (augmentation de l'épaisseur pariétale et/ou de la masse), symétrique, de type concentrique pouvant dépasser 25 mm d'épaisseur pariétale avec parfois un aspect granité du myocarde pouvant faire suspecter à tort une amylose cardiaque (36,39,55), 2) une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection inférieure à 50%) pouvant être sévère et avec des fluctuations parfois importantes (dégradation ou amélioration possibles en quelques jours) survenant presque exclusivement chez des patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche préexistante (36,39,55). Elle permet également la recherche de 3) des anomalies de la fonction diastolique ventriculaire gauche, 4) des anomalies hémodynamiques (pressions de remplissage ou pulmonaires élevées, débit cardiaque diminué), 5) des anomalies ventriculaires droites beaucoup plus rares (hypertrophie, dysfonction systolique).

En présence d'anomalies ECG ou échographiques, même minimes, ce bilan peut être complété par des explorations permettant de caractériser de manière plus fine les anomalies cardiaques myocardiques et électriques qui serviront de référence pour le suivi ultérieur. Un **Holter ECG** des 24 heures permettra de rechercher ou de quantifier des troubles du rythme ou de la conduction paroxystique : extrasystoles ou salves soutenues ou non-soutenues au niveau atrial ou ventriculaire. Une **IRM cardiaque** permettra 1) une évaluation anatomique précise pour le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire gauche ou parfois également droite, 2) une caractérisation tissulaire myocardique ventriculaire à la recherche de fibrose sous la forme de rehaussement tardif ou d'anomalies du signal en T1/ECV, 3) une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche précise (56). Un dosage de **biomarqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque** comme le BNP ou le NT-proBNP, pouvant être élevés y compris en présence d'une évaluation hémodynamique en échographie jugée normale, est utile pour le suivi longitudinal des patients.

Les autres explorations cardiovasculaires rejoignent les indications en population générale pour : le dépistage d'une maladie coronaire, l'exploration électrophysiologique cardiaque ou les Holvers implantables en présence de syncopes ou lipothymies sévères ou chez les patients avec un syndrome de pré-excitation ventriculaire symptomatique (54). Les patients présentant un syndrome MIDD, diabétiques et donc à haut risque cardio-vasculaire, les recommandations d'évaluation du risque cardio-vasculaires de dépistage de l'IMS de la SFD (société francophone de diabétologie) peuvent être utilisées (57). Cette évaluation du risque cardio-vasculaire permet de décider l'introduction d'un antiagrégant plaquettaire en l'absence de contre-indication, et d'une statine à faible dose sous stricte surveillance clinico-biologique (myalgies, CPK) (58). Les statines peuvent aggraver la myopathie sous-jacente ou être responsable de rhabdomyolyse. Le rapport bénéfice-risque doit donc être évalué lors d'une concertation multidisciplinaire : cardiologue-diabétologue-neurologue.

Des valeurs de pression artérielle jugées à la limite de la normale en consultation doivent inciter à effectuer des automesures tensionnelles à domicile ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle car les patients porteurs de maladies mitochondriales et plus spécifiquement de la mutation 3243 sont à haut risque de développer une HTA, notamment dans une forme précoce ou résistante (59).

3.6.6 Diabète et autres atteintes endocriniennes

3.6.6.1 Diabète

Le diabète fait partie du tableau clinique dans au moins un quart des cas de MELAS (10). Il apparaît habituellement au cours de la troisième ou quatrième décennie (60). Un début juvénile est rare et n'a été observé qu'à partir de 10 ans (61,62). Le phénotype MIDD (pour *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) (63) représente environ 30% des phénotypes liés à la mutation 3243. Habituellement la surdité précède le diabète (64,65). Le MIDD se caractérise par un âge moyen de 37 ans à la découverte du diabète, avec un IMC normal ou bas (20 kg/m² en moyenne), un antécédent de diabète maternel dans 80% des cas et une pénétrance du diabète élevée dans la famille (estimée à 85%) (64).

Le diabète emprunte dans 80% des cas le phénotype d'un diabète de type 2, le plus souvent de découverte fortuite. En comparaison au diabète de type 2, les patients ont un IMC plus bas et l'insulinorequérance est plus rapide. Dans 20% des cas, le MIDD mime un diabète de type 1, insulinodépendant d'emblée, avec une décompensation acido-cétosique inaugurale dans environ un tiers des cas (66).

Les mécanismes physiopathologiques du diabète dans le MIDD incluent un déclin plus ou moins rapide de l'insulinosécrétion dû à un défaut fonctionnel des cellules bêta pancréatiques, une perte de la masse cellulaire bêta pancréatique, une production hépatique de glucose accrue, l'absence d'auto-immunité et habituellement peu d'insulinorésistance (67–69).

Pour le diagnostic, les critères diagnostiques habituels du diabète sont utilisés avec le dosage de la glycémie veineuse : soit à jeun $\geq 1,26$ g/l reconstruite deux fois, soit ≥ 2 g/l en présence de symptômes du diabète, ou sur une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). En cas d'HbA1c pathologique, il est indiqué de faire une HGPO pour poser le diagnostic si les glycémies à jeun ne suffisent pas.

L'évaluation de la sévérité du diabète comprend le dosage de l'HbA1c pour évaluer l'importance de l'hyperglycémie et la mesure de la cétonémie ou de la cétonurie qui est un signe de gravité. En cas de présence de cétone, une gazométrie artérielle permet de rechercher une acidose métabolique. Au diagnostic, le dosage du peptide C en regard d'un dosage de glycémie veineuse permet d'évaluer la capacité endogène de sécrétion d'insuline et peut orienter la prise en charge thérapeutique.

En cas de doute diagnostique devant un tableau clinique évocateur de diabète de type 1, le dosage des auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8 permet d'écartier un diagnostic différentiel en vérifiant leur négativité.

Le bilan d'extension de l'atteinte diabétique comprend :

- Le dépistage des complications du diabète : néphropathie, rétinopathie (moins fréquente que dans les diabètes non génétiques), macrovasculaire, neuropathie et grade podologique.
- Le bilan des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, HTA, tabagisme).

3.6.6.2 Autres atteintes endocriniennes

L'**hypoparathyroïdie** est rare et de physiopathologie mal connue (ne semble pas de nature auto-immune, plutôt liée à une atrophie des glandes parathyroïdiennes). Elle affecte principalement les patients avec un tableau clinique précoce et sévère avec atteinte multisystémique. Elle se manifeste par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une PTH inadaptée (normale ou basse). (70–72).

L'**hypothyroïdie** périphérique toucherait 10% des patients porteurs de MELAS. Sa prévalence augmente avec l'âge et dans la population féminine. Le lien de causalité n'est pas clairement déterminé, mais sa prévalence dans la population pédiatrique atteinte de MELAS est plus élevée que dans la population générale pédiatrique (2,6% versus 0,1 à 1,6% respectivement). Biologiquement, la TSH est élevée et les hormones périphériques T4I et/ou T3I sont basses.

Le **retard statural** concerne environ la moitié des patients atteints de MELAS (15,73). Il est d'autant plus fréquent que le MELAS se manifeste dans l'enfance. Le diagnostic se fait sur la surveillance clinique et l'établissement régulier des courbes de croissance. La physiopathologie est mal connue et multifactorielle. Dans de rares cas, un déficit en hormone de croissance a été authentifié. Même s'il est rare, il doit être recherché par un test de stimulation de l'hormone de croissance car il ouvre la possibilité d'un traitement par hormone de croissance. Cependant, l'efficacité est variable et compte tenu des risques d'effets indésirables dans cette pathologie, il est recommandé de l'utiliser avec prudence et une surveillance étroite (71). Certaines équipes ne recommandent pas le traitement par hormone de croissance du fait du risque potentiel d'aggravation de la maladie (74).

L'**hypogonadisme hypogonadotrope** peut se manifester par un retard pubertaire, un développement incomplet des caractères sexuels secondaires, des signes de carence hormonale. Les deux sexes sont indifféremment concernés. La prévalence est estimée autour de 2% dans les maladies mitochondriales. Le diagnostic biologique repose sur des taux bas de gonadotrophines en regard de taux insuffisants d'hormones périphériques (testostérone chez l'homme, estradiol chez la femme).

3.6.7 Atteintes gastro-intestinales

Les manifestations digestives incluent comme pour toutes les maladies mitochondriales, les atteintes gastro-intestinales (GI) et hépatiques. Les manifestations hépatiques sont possibles en théorie, mais non documentées à ce jour dans la littérature. Il s'agit essentiellement d'hépatites (élévation des transaminases) et/ou de dysfonctions hépatocellulaires aiguës ou chroniques comme observées dans les autres maladies mitochondriales (75).

Du point de vue physiopathologique, les manifestations digestives du MELAS sont dues aux mêmes mécanismes que celles des autres maladies mitochondriales : déficit énergétique du muscle lisse et/ou atteinte du système nerveux autonome (également secondaire au déficit énergétique) et/ou atteinte neurologique et notamment du tronc cérébral en cas de vomissements récurrents (75).

Concernant les atteintes GI du MELAS (76), on distingue les manifestations mineures, de type vomissements occasionnels et/ou constipation, et les manifestations majeures. Les manifestations majeures sont les vomissements récurrents, la gastroparésie et le syndrome de pseudo-occlusion intestinale chronique (POIC) (77,78). Les vomissements récurrents peuvent survenir en crises notamment lors des épisodes de « stroke-like ». La gastroparésie s'exprime par un inconfort digestif avec vomissements possibles et ralentissement de la vidange gastrique. Le POIC se manifeste par une obstruction intestinale : arrêt du transit, distension et ballonnement abdominaux sans cause mécanique retrouvée.

3.6.8 Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente chez les patients adultes présentant une forme oligosymptomatique ou un MIDD. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte glomérulaire. Elle apparaît à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, et est suspectée devant une protéinurie glomérulaire isolée de l'ordre de 1 à 1,5 g/g, pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique dans un tiers des cas (79). Quand elle est réalisée, la biopsie rénale montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale sans spécificité (79–83). Des atteintes tubulaires, le plus souvent des tubulopathies proximales pouvant réaliser un tableau complet de Fanconi (84), ont également été rapportées, ainsi que des atteintes tubulaires distales. Des cas de néphrite interstitielle chronique et de maladie kystique rénale ont été décrits (79,85).

Lorsqu'elle est présente, la maladie rénale chronique progresse le plus souvent vers la maladie rénale stade 5 (83). Les patients atteignent le stade 5 de la maladie rénale chronique à un âge médian de 33 ans (de 15 à 51 ans suivant les études) (79–82). Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte rénale et le taux d'hétéroplasmie de la mutation dans les leucocytes ou dans les cellules urothéliales du sédiment urinaire (79–82).

L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer les lésions tubulaires est celle de troubles de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries des cellules épithéliales rénales (86). Les mécanismes responsables des lésions de hyalinose segmentaire et focale et par suite de l'atteinte glomérulaire ne sont pas encore clairement élucidés, des mitochondries anormales n'étant retrouvées que de façon inconstante dans les cellules glomérulaires (87) L'hypothèse de mécanismes ischémiques en rapport avec une nécrose des myocytes des artérioles rénales a été évoquée (81). De façon intéressante, il n'a jamais mis en évidence d'atteinte histologique liée au diabète sur les biopsies rénales rapportées dans la littérature.

3.7 Facteurs de sévérité et évaluation du pronostic

3.7.1 Histoire naturelle et espérance de vie

L'histoire naturelle est variable d'un individu à l'autre et sera principalement déterminée par le phénotype clinique présenté par le patient porteur de la mutation 3243 et l'âge de début de la maladie (22,88). Parmi les nombreux porteurs asymptomatiques, certains ne développeront jamais la maladie. L'évolution sera lentement évolutive pour les MIDD et les formes oligosymptomatiques et sera classiquement marquée par des détériorations épisodiques liées aux épisodes de « stroke-like » pour les formes MELAS.

De Laat et al (88) a montré une progression moyenne annuelle d'environ 0,5 point du score NMDAS (Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale) au cours du suivi sur 6 ans d'une cohorte de 151 porteurs de la mutation 3243 dont 82% symptomatiques avec seulement 5% de MELAS. Le déclin touchait en particulier la perte d'audition, les troubles du langage, l'intolérance à l'effort, les troubles de l'équilibre, les troubles psychiatriques et l'atteinte gastro-intestinale. Une autre étude décrit une aggravation globale en 3 à 5 ans, en particulier de l'atteinte neurosensorielle, de l'épilepsie et de l'hypertrophie cardiaque ventriculaire gauche (36).

Sur 55 patients présentant une forme MELAS, Kaufmann et al (22) rapporte une durée médiane de survie de 16,9 ans, à compter du début des troubles neurologiques focaux (crise d'épilepsie ou « stroke-like »). Le taux de mortalité était 17 fois plus élevé que chez les 54 apparentés porteurs asymptomatiques. L'âge moyen au décès était de $34,5 \pm 19$ ans (intervalle de 10,2 à 81,8 ans) et 22% des décès étaient survenus chez les moins de 18 ans.

Dans une cohorte japonaise de 96 patients MELAS suivie sur 5 ans, 60% avaient une forme juvénile (âge de début avant 18 ans) pour laquelle une petite taille était significativement plus fréquemment retrouvée, alors que la prévalence d'une surdité, d'un diabète et d'une hémiplégie était significativement plus élevée dans les formes adultes. Au cours de l'étude, 17 patients sur les 20 décédés avaient une forme juvénile (5).

3.7.2 Causes de la variabilité phénotypique

Chez un même malade, le pourcentage d'ADNmt muté (taux d'hétéroplasmie) varie d'un type cellulaire à l'autre ; un pourcentage d'ADNmt muté élevé étant généralement retrouvé dans le tissu qui exprime le déficit. Dans les cellules, la sévérité du phénotype dépend de la proportion de molécules d'ADNmt mutées et de la manière dont les mitochondries normales sont capables de compenser le déficit engendré par la mutation (effet seuil). D'une manière générale, le phénotype observé est dépendant du niveau d'hétéroplasmie, de la distribution tissulaire de l'ADNmt muté et de l'effet seuil. Pour la mutation 3243, il existerait une corrélation significative entre la fréquence des signes cliniques les plus courants (« stroke-like », démence, épilepsie) et le taux d'ADNmt dans le muscle, mais pas dans les leucocytes (89,90). Dans une même famille, la variabilité phénotypique peut s'expliquer notamment par le taux d'hétéroplasmie et la distribution tissulaire de la mutation responsable.

3.7.3 Facteurs de sévérité / pronostic

Le risque de séquelle neurologique d'un « stroke-like » est notamment conditionné par la durée et le caractère réfractaire d'un état de mal épileptique. En IRM, on pourra anticiper une éventuelle mauvaise évolution probablement devant un « stroke-like » avec un coefficient de diffusion effondré en particulier de la substance blanche à proximité de l'atteinte corticale témoignant d'un œdème cytotoxique avec souffrance neuronale. Un âge de début avant 18 ans pour un MELAS est un facteur de mauvais pronostic (5,22).

La mutation 3243 est associée à différentes manifestations cliniques (diabète, cardiomyopathie, surdité, ophtalmoplégie externe...) qui constituent un large spectre clinique allant du MELAS,

pour la forme la plus sévère, au statut de porteur asymptomatique. Les atteintes les plus sévères seraient le résultat d'une charge mutationnelle plus élevée dans les organes affectés (15). D'autres facteurs génétiques non encore définis (polymorphismes de l'ADNmt et/ou gènes nucléaires modificateurs) pourraient également jouer un rôle dans la sévérité de la maladie (91,92).

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique de préférence au sein d'un CRMR ou d'un CCMR des maladies mitochondriales. La consultation de conseil génétique doit être dissociée de l'annonce du diagnostic. Les informations délivrées concernent le mode de transmission, la variabilité d'expression de la maladie, la nécessité d'un suivi pour les atteintes pouvant bénéficier d'un traitement, les risques d'avoir un enfant atteint et la possibilité dans ce cas d'avoir recours au don d'ovocyte, au diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

Le conseil génétique doit également informer le patient ou les parents d'un patient mineur, sur leur obligation d'informer les apparentés susceptibles d'être concernés par le risque de transmission d'une mutation pouvant être responsable d'un syndrome MIDD/MELAS et de la possibilité de préciser ce risque grâce à un test génétique (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ».

Le syndrome MIDD/MELAS est dû à un variant pathogène de l'ADNmt. Seules les femmes peuvent transmettre un variant de l'ADNmt et donc seuls les apparentés maternels sont à risque d'avoir hérité du variant. Un homme n'a pas de risque de le transmettre à sa descendance. Le risque d'avoir un enfant atteint pour une femme porteuse de la mutation 3243 (asymptomatique ou non) est difficile à évaluer en raison de la grande variabilité du taux d'hétéroplasmie dans les ovocytes. La variabilité de l'expression clinique, pouvant aller d'une forme asymptomatique à un MELAS, complique également le conseil génétique.

Dans un premier temps, la recherche du variant de l'ADNmt chez la mère du cas index détermine le statut *de novo* ou hérité du variant et permet ainsi d'évaluer le risque de récurrence pour un autre enfant et le risque pour les apparentés maternels de la mère. Même si la mère du patient est asymptomatique, elle peut être porteuse à un faible taux d'hétéroplasmie et le variant peut être indétectable dans les leucocytes. En effet, les taux sanguins de 3243 diminuent au fur et à mesure de la vie (93). Le variant devra donc être recherché sur différents prélèvements de la mère : sanguin, urinaire et frottis buccal. Le muscle est plus informatif mais trop invasif chez une personne asymptomatique.

Le fait de ne pas retrouver le variant sur plusieurs tissus maternels sera en faveur d'un variant *de novo*. Le risque de transmission à la descendance apparaît alors très faible. Néanmoins, ce résultat ne permet pas d'exclure que la mère soit porteuse du variant à un taux faible non détectable par la technique utilisée, notamment dans les ovocytes, et un DPN sera proposé. Un conseil génétique plutôt rassurant pourra être apporté à la fratrie de la mère et à sa branche familiale maternelle.

Lorsqu'une femme est porteuse d'un variant pathogène à l'état hétéroplasmique, le risque de transmettre ce variant est élevé et difficile à quantifier précisément. Pour les femmes présentant de faibles taux d'hétéroplasmie, un DPN ou un DPI peut être proposé selon les modalités décrites ci-après (chapitre Diagnostic prénatal et préimplantatoire). Lorsque le taux d'hétéroplasmie est très élevé ou que la patiente ne souhaite pas réaliser une démarche de DPN/DPI, elle peut être orientée vers un don d'ovocyte. Le don de cytoplasme (ou remplacement mitochondrial) n'est pas autorisé en France à ce jour.

4 Prise en charge thérapeutique

* Les particularités de la prise en charge pédiatrique sont précisées dans l'annexe 15.

4.1 Objectifs

- Traiter les symptômes existants.
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne.
- Instaurer une rééducation pour maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité.
- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge les symptômes moteurs et non moteurs.
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications et sur la prise en charge.
- Organiser la transition Enfant-Adulte
- Evaluer le retentissement psychologique et les conséquences socio-professionnelles de la maladie

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, impliquant les mêmes professionnels que ceux impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (annexe 5). Un médecin hospitalier d'un CRM ou d'un CCMR dédiés aux maladies mitochondriales (ou aux maladies héréditaires du métabolisme) coordonne cette prise en charge entre les différents intervenants en lien avec des structures spécialisées et le médecin traitant.

En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi du patient à son domicile ou au lieu de vie, veille à l'application des recommandations émises lors des évaluations, au dépistage et au traitement des affections intercurrentes.

Les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, audioprothésiste...) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins et assurent les soins et actions relevant de leurs compétences. Les infirmiers interviennent pour la réalisation des soins selon la prescription médicale ainsi que dans la relation d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soins. La prise en charge par les psychologues cliniciens est proposée dès le début du parcours et tout au long du cheminement.

4.3 Traitements pharmacologiques et dispositifs médicaux par atteinte

En l'absence de traitement curatif ou spécifique des maladies mitochondriales apparentées au syndrome MELAS, la prise en charge multidisciplinaire de cette maladie chronique, évolutive et invalidante, repose essentiellement sur le dépistage précoce des complications de la maladie, les médications à visée préventive et symptomatique, le conseil génétique, la rééducation-réadaptation du handicap et les aides médico-sociales et psychologiques (94,95). Elle doit également assurer la transition du secteur pédiatrique vers celui de prise en charge des adultes. À ce jour, aucun traitement n'a fait preuve d'une efficacité sur la réduction du handicap. La synthèse de la prise en charge se trouve dans le tableau correspondant mis en annexe 9.

Un certain nombre de traitements sont utilisés en pratique clinique sur des arguments physiopathologiques ou sur la base d'étude de cas et d'essais en ouvert à petite échelle (synthèse en annexe 10a et liste des essais clinique en annexe 10c). Aucun n'a toutefois démontré son efficacité dans des essais cliniques randomisés en double aveugle, en particulier chez des patients avec mutation 3243 (96), et leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien :

- Le **CoEnzyme Q10** et l'**Idébénone** (quinone synthétique plus soluble) sont des transporteurs d'électrons lipophiles, qui permettraient d'améliorer le flux d'électrons et la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Une amélioration significative sur la fatigabilité, la force motrice et la qualité de vie a notamment été rapportée lors d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 24 patients ayant une maladie mitochondriale (96) (Kerr et al, 2017 : NCT00432744). Ce traitement n'a pas l'AMM et est en ATU.
- La **L- carnitine** est un transporteur des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie ; où ceux-ci vont être pris en charge par la bêta oxydation des acides gras pour produire de l'énergie. Il existe parfois une carence en carnitine chez certains patients atteints de maladie mitochondriale, pouvant justifier l'indication d'une supplémentation (97).
- La **Riboflavine ou vitamine B2**, est un cofacteur facilitant le transfert d'électrons le long de la chaîne respiratoire mitochondriale (98). Son utilisation peut théoriquement améliorer le fonctionnement mitochondrial, mais son efficacité n'a pas été démontrée.
- L'**Arginine** est un précurseur de l'oxyde nitrique au rôle relaxant sur l'endothélium vasculaire, de même que la citrulline avec laquelle elle est parfois associée. Son efficacité dans le traitement et la prévention des épisodes de « stroke like » a été rapportée dans des petits essais en ouvert (99,100).
- La **Taurine**, permettrait de corriger le défaut de modification de la taurine au niveau du premier nucléotide anticodon du tRNA^{Leu} mitochondrial. En 2019, un essai multicentrique ouvert de phase III a montré des résultats encourageants sur la survenue des épisodes de « stroke-like », mais sur un petit nombre de patients (101).

4.3.1 Manifestations Neurologiques

➤ Episodes de “stroke-like”

Les patients et leurs soignants doivent être formés à reconnaître les signes cliniques précoces caractéristiques de ces épisodes afin d'en limiter au mieux leurs conséquences dramatiques. Un plan de soins d'urgence doit être fourni à tous les patients ayant déjà présenté un épisode de stroke-like. Les patients à risque de développer un stroke-like devraient recevoir une carte d'urgence qui doit faciliter la reconnaissance précoce des symptômes cliniques. Nous recommandons que tous les cas soient référés à un spécialiste des maladies mitochondriales. Les patients devront être adressés à un CRMR ou à un hôpital disposant d'une réanimation, notamment une réanimation pédiatrique s'il s'agit d'un enfant.

La gestion des épisodes de « stroke-like » fait l'objet de controverses et ce d'autant plus que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie ne sont pas encore clairement établis (annexe 10b). Certains, comme la Mitochondrial Medicine Society (95,100), recommandent l'utilisation du chlorhydrate d'arginine intraveineux dans le traitement en phase aiguë des épisodes de « Stroke-like » pour les patients porteurs de la mutation 3243 et l'administration orale chronique de L-arginine en prévention, de part la théorie selon laquelle l'oxyde nitrique est impliqué, les résultats de petits essais en ouvert et de rapports de cas anecdotiques (95,99,100). La place du régime cétogène et des corticoïdes dans le traitement du stroke-like est également discutée. Les preuves concernant l'efficacité de ces pratiques cliniques ne sont pas suffisantes pour pouvoir les recommander formellement et leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien (synthèse dans l'annexe 10a).

Par ailleurs, d'autres équipes suggèrent que les crises d'épilepsie sont la cause immédiate du « stroke-like » et que leur gestion et d'autres mesures de soutien sont cruciales (102–104). Un consortium de plusieurs centres européens experts dans les maladies mitochondriales a donc proposé des recommandations (détaillées dans l'annexe 6) reposant sur une prise en charge standardisée rapide et efficace des patients suspects de présenter un épisode de « stroke-like », basées sur leurs expériences cliniques et une revue de la littérature (105,106).

Aucun traitement antiépileptique prophylactique n'a apporté la preuve d'une efficacité.

➤ **Traitement de fond de l'épilepsie**

Le traitement anti-épileptique est identique à celui des autres formes d'épilepsie et doit suivre les recommandations nationales (ALD 9), avec quelques particularités :

- Le valproate de sodium est contre-indiqué en raison d'une hépatotoxicité potentielle et de son effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire mitochondriale (107). En revanche, lorsque le valproate de sodium a été débuté avant le diagnostic et que l'épilepsie est bien contrôlée, il ne doit pas être arrêté en raison du risque de décompensation épileptique, y compris d'état de mal.
- Eviter la phénytoïne au long cours en raison du risque d'atrophie cérébelleuse.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, topiramate et zonisamide, peuvent théoriquement induire une acidose métabolique chez certains patients (108).
- Privilégier les antiépileptiques à faible potentiel toxique mitochondrial, comme la gabapentine, la lamotrigine et le lévétiracétam (106). Une plus grande efficacité est rapportée pour le lévétiracétam dans une étude multicentrique italienne (109) avec un contrôle des crises dans 81% des cas principalement chez l'adulte, suivi par le phénobarbital (75%) et la vigabatrine (66%) plus utilisés dans l'épilepsie de début précoce.
- Privilégier le lévétiracétam pour contrôler un myoclonus.

Le régime cétogène (chapitre 4.4.5 et annexe 14) peut être une alternative thérapeutique efficace et sûre dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante en lien avec une maladie mitochondriale, en particulier chez l'enfant (110,111). Il doit être instauré avec précautions en milieu hospitalier et encadré par une équipe de médecins et diététiciens spécialisés. La prise en charge de l'épilepsie doit toujours se faire en lien avec le CRMR/CCMR.

Il n'y a pas de preuve d'indication aux traitements non médicamenteux, tels que la stimulation du nerf vague et la chirurgie de l'épilepsie.

Enfin, il n'y a pas d'indication à réaliser un EEG ou à proposer un traitement préventif pour un patient asymptomatique pour l'épilepsie.

➤ **Traitement précoce et adapté des crises d'épilepsie**

La prise en charge, en milieu hospitalier et ambulatoire, est bénéfique pour diminuer ou prévenir les dommages corticaux irréversibles et cumulatifs, liés à des crises fréquentes ou pharmacorésistantes et permettre de préserver les fonctions neurologiques.

Certaines précautions sont indispensables :

- **Chercher et traiter des facteurs déclenchants :**
 - Infection ou déshydratation
 - Hypoglycémie chez le patient diabétique en cas de crise ou confusion post-critique
 - Hyponatrémie (SIADH, atteinte rénale, carbamazépine/oxcarbazépine)
 - Acidose lactique significative (par comparaison aux taux antérieurs du patient) à ne traiter que si sévère
- **Surveiller certaines atteintes à risque de complication lors de la crise d'épilepsie :**
 - Cardiaque : cardiomyopathie et arythmie simultanée
 - Respiratoire et fonction bulbaire en cas d'atteinte myopathique : risque d'inhalation
 - Digestive : risque d'ileus
- **Exclure un EME lors de la surveillance post-ictal :**
 - Observation en milieu hospitalier pour confirmer une résolution satisfaisante
 - Maintenir le traitement antiépileptique habituel (autres voies d'administration si besoin)
 - Persistance d'une activité critique, focale ou généralisée, signe un EME convulsif
 - Exclure un EME non convulsif en cas d'obnubilation ou d'état post-critique prolongé avec la réalisation d'un EEG en urgence (si non disponible, discuter un test thérapeutique)
 - Suspecter un stroke-like et/ou un EME focal devant la présence de nouveaux déficits neurologiques focaux, surtout s'ils sont associés à des céphalées et une obnubilation. Une IRM cérébrale est recommandée pour clarifier la nature et l'étendue de l'atteinte parenchymateuse.

En cas de survenue d'un EME, certains éléments particuliers sont à considérer :

- Benzodiazépines indiquées dans les mesures immédiates: prudence si faiblesse respiratoire

- Mise en place d'un traitement antiépileptique de type lévétiracétam IV
- Discuter l'introduction d'un régime cétogène
- Discuter l'administration des corticoïdes (112,113)
- Exclure un EME non-convulsif (monitorage EEG ou EEG régulier)
- Si acidose métabolique : rechercher d'autres causes et ne traiter que les cas graves
- Contrôler les taux de CPK si EME convulsif (risque de rhabdomyolyse significative)
- Risque d'aggravation d'une cardiomyopathie (surveillance étroite de la fonction du VG)
- Risque de pseudo-iléus (risque d'affecter l'absorption entérale du traitement antiépileptique)

➤ **Prise en charge de la dystonie et de la spasticité.**

Cette prise en charge est développée dans l'annexe 11, notamment les précautions d'usage. Les traitements habituels pourront être utilisés en première intention :

- **Le baclofène** (LIORESAL®) et **les benzodiazépines** tel que le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés, en particulier pour l'orage dystonique.
- **Le trihexyphénidyle** (ARTANE®), dans le traitement de la dystonie focale et généralisée, ainsi que **la tétrabénazine** (XENAZINE®), dans le traitement des dystonies mobiles (114,115). La posologie doit être augmentée progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance.
- **La toxine botulique de type A** peut être proposée en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales. En France, les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.
 - **Ataxie cérébelleuse** : Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique, mais la prise en charge kinésithérapeutique est importante. Pour les troubles de la déglutition, une adaptation de l'alimentation est parfois nécessaire (cf. chapitre Réadaptation fonctionnelle et prise en charge paramédicale).
 - **Céphalées et Migraines** : La plupart des antalgiques habituels pourront être proposés dans ce cadre, y compris les triptans (108). Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec précautions. Le topiramate pourrait aggraver une acidose.
 - **Troubles cognitifs** : il n'y a pas de traitement médicamenteux recommandé spécifique, mais une prise en charge orthophonique à visée de remédiation cognitive est utile. Les données disponibles sur les traitements anticholinestérasiques sont insuffisantes pour les recommander.
 - **Troubles psychiatriques** : les symptômes psychiatriques de la maladie sont traités par les molécules usuelles. Un traitement antidépresseur doit être introduit en cas de syndrome dépressif (Cf : Guide ALD, Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte, HAS, février 2009).

4.3.2 Manifestations Neuromusculaires

➤ **Atteinte musculaire**

Les effets des traitements dont l'objectif est d'améliorer le fonctionnement de la chaîne respiratoire, tel que le coenzyme Q10, sont limités mais permettent parfois une réduction de la fatigabilité musculaire ou des myalgies. Les preuves de leurs efficacités n'étant pas suffisamment robustes pour les recommander formellement, leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien (annexe 10a). La L-carnitine doit être administrée en cas de carence.

Des protocoles d'entraînement aérobie ont été proposés récemment et semblent apporter un bénéfice sur les symptômes musculaires et sur les paramètres biochimiques (95,116,117). (cf "kinesithérapie" et "annexe 13").

Pour le traitement du ptosis et ophtalmoplégie confère "atteinte ophtalmologique"

La prise en charge d'une **rhabdomyolyse aiguë** consiste à :

- Prévenir ou traiter une insuffisance rénale aiguë secondaire (hyperhydratation par cristaalloïdes, sans potassium, parfois utilisation prudente d'agents vaso-constricteurs).
- Corriger des troubles ioniques : toute hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/l, l'hypocalcémie seulement si elle est sévère, mais pas l'hyperphosphorémie.
- Contrôler les apports et sorties hydriques et ioniques en soins continus si forme sévère.

➤ **Neuropathie périphérique**

Le traitement des neuropathies mitochondriales est symptomatique et suit les directives établies pour le soin des neuropathies non mitochondriales (cf PNDS Neuropathie héréditaire). Il n'y a actuellement aucune preuve de bénéfice des médicaments ou des suppléments vitaminiques dans les neuropathies mitochondriales. Certains médicaments connus pour provoquer une neuropathie périphérique sont à éviter (exemple : vincristine, isoniazide et nitrofurantoïne) incluant le dichloroacétate sauf circonstances exceptionnelles. Il est nécessaire d'assurer un contrôle glycémique optimal en cas de présence d'un diabète.

Les douleurs neuropathiques doivent être caractérisées et gérées activement. Les traitements habituels sont les antiépileptiques et les antidépresseurs, pour lesquels il faut tenir compte des potentiels effets secondaires et des comorbidités associées (par exemple, l'ataxie). Une prise en charge dans un centre antidouleur est parfois nécessaire. Des approches non pharmacologiques et psychologiques doivent être proposées dès que possible.

Un traitement chirurgical des déformations orthopédiques est rarement nécessaire et le traitement conservateur sera préféré tant que possible, en tenant compte de facteurs neurologiques (myopathie, ataxie, spasticité ou dystonie) et autres comorbidités associées.

➤ **Dysautonomie**

En l'absence de recommandations spécifiques à l'atteinte mitochondriale, la prise en charge des troubles digestifs, des troubles urinaires et de l'hypotension orthostatique doit suivre les recommandations de la dysautonomie d'autres causes (synthèse en annexe 12)

➤ **Atteinte respiratoire**

Le traitement est identique à celui des maladies neuromusculaires chroniques avec décompensations respiratoires aiguës hypercapniques ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mm Hg) dont la décompensation est réversible.

4.3.3 Atteinte auditive : Réhabilitation auditive

L'objectif principal de la prise en charge ORL est la réhabilitation auditive optimale, par un appareillage auditif amplificateur uni ou bilatéral selon la surdité. Dans les cas de surdité ayant évolué vers un déficit sévère à profond avec un bénéfice insuffisant de l'appareillage auditif conventionnel, une implantation cochléaire précoce doit être proposée. Aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour la prévention ou l'aggravation des troubles auditifs chez ces patients.

Une rééducation orthophonique peut être également recommandée (cf chapitre "orthophonie").

4.3.3.1 Appareillage auditif conventionnel

L'appareillage auditif conventionnel a pour but de compenser au mieux le déficit auditif en améliorant les seuils auditifs et doit restaurer la stéréophonie. Il est unilatéral si la surdité est

unilatérale et bilatérale d'emblée si la surdité est bilatérale. Il est recommandé pour tout patient présentant une surdité bilatérale permanente :

- dont le seuil auditif moyen calculé selon les recommandations du Bureau International d'Audio-Phonologie est supérieur à 30 dB ;
- ou dont le seuil d'intelligibilité vocale (seuil de discrimination de 50% des mots) dans le silence est supérieur à 30dB ;
- ou s'accompagnant d'une dégradation significative de l'intelligibilité dans le bruit.

Il peut également être proposé aux patients présentant une surdité légère uni ou bilatérale en fonction du retentissement. Il est important de faire appel à des audioprothésistes spécialisés dans la prise en charge des surdités sévères afin de favoriser une adhésion du patient à l'appareillage et un meilleur suivi au long cours. La prise en charge audio-prothétique inclut le choix et l'adaptation des prothèses, le contrôle d'efficacité, le suivi ainsi que l'éducation prothétique. Le port le plus régulier possible doit être encouragé.

4.3.3.2 Implantation cochléaire

Elle est indiquée en cas de surdité bilatérale selon les critères déterminés par la HAS en 2012 et permet de très bonnes performances auditives :

- En cas de surdité profonde bilatérale ;
- En cas de surdité sévère, si la discrimination des mots dissyllabiques est inférieure à 50% à 60 dB en condition binaurale avec un appareillage bien adapté ou si le gain audio-prothétique est insuffisant pour le développement du langage ;
- En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec un acouphène invalidant et échec d'un appareillage de type CROS ou ancrage osseux ;
- En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec une audition fluctuante controlatérale.

L'indication d'implantation cochléaire est portée après un bilan pluridisciplinaire (clinique, audiométrique subjectif et objectif, vestibulaire, radiologique, orthophonique, psychologique) réalisé dans un centre spécialisé.

L'implantation peut être unilatérale ou bilatérale, simultanée ou séquentielle en fonction de l'atteinte auditive, vestibulaire et de l'âge du patient. En cas d'implantation unilatérale, il est important d'encourager le port de la prothèse auditive controlatérale. Une implantation controlatérale (bilatérale séquentielle) est proposée en cas d'aggravation auditive à distance du premier implant.

Certaines précautions seront à prendre lors de la réalisation d'une IRM cérébrale chez les patients porteurs d'implants cochléaires (voir paragraphe 8.2).

4.3.4 Atteinte ophtalmologique

En cas de diplopie, l'adaptation de prismes, ou à défaut l'occlusion monoculaire par filtre sur un verre de lunette, peut diminuer la gêne induite par le décalage des 2 images.

De même, un dispositif fixé aux lunettes pour maintenir la paupière relevée peut être proposé en cas de ptosis. Réalisée par une équipe spécialisée, la correction chirurgicale d'un ptosis invalidant fait appel à différentes procédures, mais privilégie la technique de la suspension frontale en cas de fonction altérée du muscle releveur de la paupière. Sous anesthésie générale, le muscle frontal est relié à la paupière supérieure, par du matériel autologue (fascia lata) ou un biomatériel (bandelette silicone), cette dernière solution étant intéressante pour ajuster le résultat en post opératoire immédiat ou tardif (118).

Une cataracte précoce ou liée à l'âge, responsable d'une baisse visuelle, peut être opérée selon une procédure chirurgicale classique sous anesthésie locale.

La prise en charge d'une rétinopathie ou d'une maculopathie liée au diabète suit les recommandations habituelles.

4.3.5 Diabète et atteinte endocrinienne

➤ Diabète :

La metformine est contre-indiquée en raison de ses effets sur le métabolisme des lactates et l'inhibition du complexe I chez des patients présentant une susceptibilité à l'acidose lactique (108). Néanmoins, lorsque la metformine a été débutée avant le diagnostic, qu'elle est bien tolérée et que le diabète est bien contrôlé, son maintien peut se discuter. Dans ce cas, la surveillance de la lactacidémie paraît indispensable.

Les autres traitements habituels du diabète sont utilisés sans restriction: mesures diététiques, antidiabétiques oraux, insuline (10,65)(« Newcastle Mitochondrial Disease guidelines »).

Les sulfamides hypoglycémisants et les inhibiteurs de la DPP4 sont préconisés en première intention. Les inhibiteurs de la DPP4 présentent l'avantage sur les sulfamides de ne pas être pourvoyeurs d'hypoglycémies iatrogènes. Les analogues du GLP1 peuvent être utilisés pour leur bénéfice cardio-vasculaire, en tenant compte du risque de perte de poids chez ces patients présentant déjà un IMC bas. Il en est de même pour les inhibiteurs de SGLT2, procurant un bénéfice cardio-rénal, mais responsables d'une perte de poids et d'un possible risque d'acidocétose euglycémique. Ils ne sont donc pas recommandés en cas d'insulinopénie (119).

Quand elle n'est pas présente d'emblée, l'insulinorequérance est habituellement rapide, en quelques années, et d'autant plus rapide que l'IMC est bas et l'HbA1c haute au diagnostic (61,64). L'amaigrissement involontaire et la présence de cétones sont des signes d'insulinopénie et nécessitent une réévaluation thérapeutique. L'insulinothérapie peut être mixte (en association aux ADO) ou exclusive.

Une autosurveillance glycémique est indiquée en raison du risque d'hypoglycémie de certains traitements antidiabétiques et du risque de progression rapide vers l'insulinorequérance (« Newcastle Mitochondrial Disease guidelines »). L'éducation thérapeutique est un pilier de la prise en charge diabétologique.

➤ Autres atteintes endocriniennes :

Le traitement de l'hypoparathyroïdie, de l'hypothyroïdie, du déficit en GH et de l'hypogonadisme hypogonadotrope n'est pas différent de celui des autres étiologies conduisant à ces situations. Il repose sur une supplémentation vitamino-calcique pour l'hypoparathyroïdie et sur une supplémentation hormonale dans les autres cas (L-thyroxine pour l'hypothyroïdie, hormone de croissance s'il y a lieu pour le déficit en GH, testostérone ou estrogènes pour l'hypogonadisme hypogonadotrope selon le sexe et l'âge). Le traitement par GH doit être utilisé avec prudence et une surveillance étroite, compte tenu d'une efficacité variable et des risques potentiels d'effets indésirables (71). Certaines équipes ne le recommandent pas du fait du risque potentiel d'aggravation de la maladie (74).

4.3.6 Atteinte cardiaque

Il n'existe pas de traitement spécifique ciblant les anomalies du métabolisme énergétique myocardique associées aux maladies mitochondriales ayant montré un bénéfice clinique.

Les traitements de l'insuffisance cardiaque validés en population générale, notamment en présence d'une dysfonction systolique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45%, sont indiqués au même titre que chez tout autre patient, qu'il s'agisse des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des bêta-bloquants ou des autres traitements recommandés habituellement. A un stade moins avancé, chez les patients avec une altération minimale de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (45-50%) et/ou avec de la fibrose myocardique en IRM sans dysfonction systolique et/ou avec une élévation des biomarqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque, certains traitements

d'insuffisance cardiaque, notamment les IEC, sont parfois utilisés même s'il n'existe pas de preuve de leur efficacité. Cette prise en charge empirique ne paraît pas déraisonnable compte-tenu du profil évolutif souvent défavorable de ces patients avec une progression fréquente vers la dysfonction systolique et l'insuffisance cardiaque clinique et compte-tenu de la bonne tolérance de ces traitements. En présence d'une insuffisance cardiaque terminale, un projet de transplantation cardiaque peut être discuté mais doit impérativement reposer au préalable sur une évaluation pluridisciplinaire de la maladie pour estimer le risque de complications extracardiaques, notamment neurologiques centrales pouvant compromettre le pronostic vital et fonctionnel post-greffe, ainsi que la qualité de vie des patients. En dehors de ces considérations, il n'existe pas de données en post-greffe suggérant un risque spécifique chez les patients atteints de maladies mitochondriales.

La prise en charge médicamenteuse des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire repose sur les mêmes stratégies de prise en charge qu'en population générale qu'il s'agisse du choix des antiarythmiques ou des traitements antithrombotiques.

Il n'existe pas d'indication à l'implantation prophylactique de stimulateurs cardiaques en présence de troubles conductifs « modérés » (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, blocs de branche, hémiblocs) contrairement à d'autres formes de maladies mitochondriales tel que le syndrome de Kearns-Sayre (53). Il existe peu de données en faveur de l'utilisation de défibrillateurs implantables (DAI) en prévention primaire dans cette pathologie qui apparaît comme étant plutôt à faible risque de mort subite en comparaison aux autres causes de cardiomyopathies hypertrophiques génétiques (53). Les implantations de DAI doivent probablement être envisagées seulement chez des patients avec dysfonction systolique et/ou hypertrophie importantes (épaisseur pariétale supérieure à 20mm) et/ou hyperexcitabilité ventriculaire avec présence de tachycardie ventriculaire non soutenue, chez des patients avec par ailleurs un pronostic neurologique et général favorable (discussion pluridisciplinaire au préalable).

Chez les patients avec pré-excitation ventriculaire, troubles du rythme par réentrée et objectivation de la présence d'une voie accessoire atrioventriculaire, une procédure rythmologique d'ablation de la voie accessoire peut être envisagée (54).

4.3.7 Atteinte digestive

Aucun traitement autre que symptomatique n'a fait la preuve de son efficacité pour traiter les manifestations gastrointestinales du MELAS. L'ondansetron peut être proposé en cas de vomissements récurrents. Un inhibiteur de la pompe à protons peut être utile en cas de vomissements et gastroparésie, et parfois l'érythromycine en seconde intention. Une nutrition entérale peut parfois être nécessaire. Dans le cadre d'un POIC sévère avec retentissement nutritionnel et anorexie complète, le recours à une nutrition parentérale est souvent nécessaire.

Une éventuelle chirurgie du POIC semble contre-indiquée en raison du risque de majoration de l'acidose lactique et de décompensation de la maladie. De plus, il n'est pas démontré qu'une approche chirurgicale du POIC soit efficace. Il est parfois proposé une gastrostomie de décharge.

La prise en charge des vomissements récurrents lors des épisodes de « stroke-like » est avant tout celle du « stroke-like ».

4.3.8 Atteinte rénale

Le traitement de la maladie rénale chronique liée à la mutation 3243 suit les règles habituelles de la néphroprotection. Une prise en charge spécialisée en néphrologie est indiquée en cas de microalbuminurie > 300 mg/g, de protéinurie > 0.5 g/g ou si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 mL/min/1.73 m². Un traitement précoce par blocage du système rénine

angiotensine par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 1 doit être mis en place. Les cibles thérapeutiques sont un débit de protéinurie < 0.5 g/g et un contrôle strict de la pression artérielle < 130/80 mmHg (KDIGO 2012). La prise en charge des différents degrés de la maladie rénale chronique suit les règles usuelles de la prise en charge en néphrologie. En cas d'insuffisance rénale stade 5 définie par un DFG < 15 mL/min, les traitements de suppléance rénale habituels peuvent être proposés, qu'il s'agisse de l'hémodialyse de suppléance, de la dialyse péritonéale ou de la transplantation rénale. Les atteintes extrarénales (notamment neurologiques et cardiaques) peuvent néanmoins gréver le pronostic du traitement de suppléance et doivent faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire de la maladie pour évaluer précisément la balance bénéfico-risque. Deux particularités sont à noter dans le cas de la transplantation rénale : un don vivant maternel est à proscrire (120) et l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR dans le traitement immunosuppresseur semble à privilégier (121). Aucun cas de récurrence de glomérulosclérose segmentaire et focale n'a été rapporté sur le greffon rénal (79,122), renforçant l'idée d'une atteinte rénale directe et spécifique de la cytopathie mitochondriale.

4.4 Rééducation fonctionnelle et prise en charge paramédicale

Objectifs de la rééducation fonctionnelle :

- Prévenir les complications à l'aide de la rééducation kinésithérapeutique motrice et proprioceptive, des orthèses de releveurs de pieds et des soins de podologie.
- La pratique régulière d'une activité physique modérée adaptée aux capacités musculaires développe la force musculaire et l'endurance et diminue les sensations de fatigue et de douleur.
- Maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices et sensitives en instaurant des aides humaines, en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie, notamment avec l'aide de l'ergothérapeute.
- Accompagner et proposer un soutien psychologique au patient et à son entourage.

Une consultation avec le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) est recommandée en cas de déficit neurologique type hémiparésie, ataxie cérébelleuse et/ou d'une atteinte neuromusculaire, notamment au décours d'un stroke-like. Le rythme du suivi sera adapté en fonction des troubles présentés par le patient. Le MPR oriente la stratégie et les choix thérapeutiques dans le domaine de la rééducation et de la réadaptation, en collaboration avec le médecin traitant et le neurologue, ou lors d'une hospitalisation dans un centre de rééducation fonctionnelle ou un service de médecine physique et de réadaptation.

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience avec l'aide des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

4.4.1 Kinésithérapie

Il est essentiel que les patients bénéficient d'une prise en charge régulière dont les modalités sont déterminées en fonction du bilan diagnostic kinésithérapique initial et réajustées au cours du temps. Les séances viseront à agir sur la fonction et la réduction d'activité, à en prévenir l'apparition et à conseiller le patient et ses aidants. Le contenu des séances de masso-kinésithérapie doit être adapté à chaque patient et à la présentation de la maladie dont on distinguera 3 tableaux :

- Symptômes ou séquelles d'épisode(s) de stroke-like : par analogie, utilisation de méthodes de rééducation qui ont fait leur preuve dans l'accident vasculaire cérébral.
- Symptômes myopathiques (myalgies, intolérance à l'effort et faiblesse musculaire) : utilisation de techniques axées autour du conditionnement à l'effort, du renforcement musculaire et de programmes de masso-kinésithérapie d'activités physiques adaptées.

- Forme ataxique (avec parfois des troubles du mouvements) : utilisation de techniques de rééducation de type proprioceptif, de l'équilibre, de la marche, de la stabilité et de la coordination.

Pourront être utilisées et associées des techniques :

- D'étirements, de mobilisations passives, actives aidées ou actives (selon le testing musculaire) des 4 membres ;
- De massage, notamment à visée antalgique ;
- D'exercices fonctionnels, d'équilibre, de marche et de prévention des chutes ;
- D'exercices de sollicitation des aptitudes cardio-respiratoires.

En pédiatrie, il faudra que ces différentes techniques aient été appliquées et combinées les unes aux autres en apportant une dimension ludique adaptée à l'âge de chaque patient.

Il n'est pas montré qu'il soit possible d'obtenir de bénéfices durables à l'utilisation exclusive de techniques passives (massages, mobilisations passives, étirements) à visée antalgique (à l'exclusion du traitement des rétractions musculo-squelettiques).

De façon plus particulière, des programmes spécifiques de masso-kinésithérapie à base de renforcement musculaire et/ou de sollicitation des capacités cardio-respiratoires peuvent être proposés afin de :

1. Limiter les effets délétères auxquels expose un mode de vie sédentaire (ANSES, 2016) car ceci se vérifie aussi pour les patients atteints de maladies neuromusculaires (123,124). Il a été montré que les patients atteints de maladies mitochondriales avaient des temps d'activités sédentaires plus importants et un nombre de transitions « temps sédentaire vers temps actif » plus faible (125).
2. Bénéficier de leurs effets positifs. Bien que le niveau de preuve des essais cliniques, en nombre restreint sur ce sujet, soit plutôt faible, il existe un faisceau d'arguments qui soutient l'idée qu'ils seraient bénéfiques et bien tolérés biologiquement et cliniquement (126–135). L'intérêt et le détail de ces programmes sont expliqués dans l'annexe 13. Avant d'initier ce type de prise en charge, il est indispensable que le patient soit examiné par un cardiologue et bénéficie de tous les examens nécessaires permettant d'écarter toutes contre-indications. Ce type de programme doit être adapté, proportionné aux capacités et progressif.

4.4.2 Ergothérapie

Elle est envisagée lorsqu'une gêne fonctionnelle apparaît et dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie (toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.). Dans l'idéal, un bilan d'ergothérapie doit être prescrit par le médecin de médecine physique dès la suspicion clinique d'un possible retentissement fonctionnel. Elle est également utile pour les aides techniques ponctuelles et pour évaluer les difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement. L'ergothérapeute a également une place importante dans l'accompagnement de la prescription d'un fauteuil roulant qu'il soit électrique ou pas.

4.4.3 Orthophonie et rééducation cognitive

Un bilan orthophonique évaluant la nécessité de la mise en place d'une rééducation orthophonique et/ou neurocognitive doit être fait précocément dès l'apparition d'une surdité, d'un trouble du langage (aphasie) ou de l'élocution (dysarthrie cérébelleuse), de troubles de la déglutition ou de troubles cognitifs, pour diminuer leur impact sur la qualité de vie.

Les objectifs des séances d'orthophonie sont :

- En cas de surdité sévère à profonde d'évolution post-linguale :
 - L'apprentissage de la lecture labiale afin de faciliter l'intégration multimodale de la parole,

- Le renforcement des compétences cognitives et exécutives impliquées dans le traitement des informations verbales.
Elles devront être poursuivies en cas d'implantation cochléaire afin d'obtenir une amélioration progressive de l'intelligibilité des patients ;
- La rééducation des troubles du langage et de l'élocution ;
- La prise en charge des troubles de déglutition (bulbaire, cérébelleux ou myopathique) :
 - Evaluation, prévention précoce des complications et suivi spécifique
 - Adaptation des modalités d'alimentation (conseils de texture des aliments, comme prendre des boissons gazeuses et fraîches, de boire à la paille)
 - Conseils de posture (posture tête inclinée en avant lors des repas)
 - Travail des praxies bucco faciales
 - Coordination pneumophonique
 - Eviction des facteurs de distraction

4.4.4 Prise en charge « basse vision »

L'atteinte rétinienne et l'atrophie optique sont responsables de baisses visuelles sans récupération à ce jour.

En cas de déficience visuelle significative, impactant notamment l'autonomie, une prise en charge basse vision peut être mise en place. Les centres régionaux basse vision (<http://www.ariba-vision.org/liens-utiles>), ainsi que des ophtalmologues, des orthoptistes et des opticiens spécialisés en basse vision travaillent à proposer une rééducation visuelle fonctionnelle (stratégies oculomotrices, discriminations, coordination oculo-manuelle...), des aides techniques (éclairages, filtres optiques...) et des aides optiques (loupes, télé-agrandisseurs...).

De même, l'aptitude à la conduite est à réévaluer en cas de baisse visuelle ou de déficit du champ visuel persistant, si besoin avec un ophtalmologue agréé.

4.4.5 Diététique et nutrition

Les objectifs principaux d'une prise en charge diététique sont d'optimiser les apports énergétiques, en particulier chez l'enfant, afin d'assurer une croissance et un développement harmonieux.

Le régime cétogène voire hyperlipidique (alimentation réduite en glucides associée à une augmentation importante de lipides) permet de contrôler et de diminuer les crises épileptiques chez les patients présentant des déficits de la chaîne respiratoire (110). Le principe réside dans le fait de court-circuiter le complexe I déficitaire (dont le substrat principal provient du métabolisme glucidique) en utilisant les corps cétoniques comme substrat du complexe II (136). De plus, les corps cétoniques auraient une action anti-convulsivante et neuro-protectrice (137). Concernant le MELAS, des études fonctionnelles montrent que le régime cétogène permettrait d'atténuer le défaut du complexe I de la chaîne respiratoire et induirait une biogénèse mitochondriale (138,139). Les résultats chez les patients sont plus contradictoires sur l'efficacité dans les « stroke-like » (140–142).

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène (3/1 ou 4/1), plus strict, sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie (cf Annexe 14).

4.4.6 Psychothérapie

Une prise en charge psychologique est souhaitable dès le début et recommandée au long cours pour accompagner et soutenir le patient dans les différentes étapes de la maladie.

L'impact psychologique de la maladie sur le patient, demande le plus souvent la mise en place de psychothérapies incluant les parents dans le cas des maladies touchant l'enfant. Une

attention particulière sera portée sur les risques dépressifs, les tendances à l'isolement et au repli.

4.4.7 Prise en charge médico-sociale

Les maladies mitochondriales ont un retentissement important sur la vie des patients et de leur famille à plusieurs niveaux : vie sociale, scolarité, vie professionnelle, etc... L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie. Le centre de référence/compétence doit pouvoir informer et accompagner les patients et leurs proches sur leurs droits et les aides possibles. Il peut les orienter vers les structures et institutions appropriées.

4.5.7.1 Couverture sociale

Le patient porteur d'une maladie mitochondriale bénéficie d'une exonération du ticket modérateur avec une prise en charge à 100% des frais de santé liés à sa pathologie au titre de l'ALD (Affection de Longue Durée). Même si le diagnostic conduit à l'élaboration d'un protocole en ALD, il est primordial de s'assurer que les patients bénéficient d'une couverture sociale (PUMA, CSS, AME, etc...). En effet, le 100% ne prend pas en charge le forfait journalier (21€/jour) et les spécialités (Hôpitaux de Jour par exemple ou consultations spécialisées).

4.5.7.2 Scolarité de l'enfant

Comme tout enfant malade et/ou handicapé, l'enfant atteint d'une maladie mitochondriale peut être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration du PPS et à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

Si l'enfant a besoin de la prise d'un traitement sur le temps scolaire, s'il a un régime alimentaire cétogène ou si une conduite à tenir en situation d'urgence doit être connue de l'école, l'équipe soignante peut être amenée à rédiger un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui prévoit par exemple le passage d'une infirmière pour donner les traitements, un panier repas fournit par les parents ou une conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie...

Avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap se fait en lien avec le Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) de proximité. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale (IME) dans laquelle une scolarisation adaptée sera mise en place. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

Sur le plan sanitaire, une prise en charge en Soins de Suite et Réadaptation (SSR) peut être proposée si nécessaire dans le cadre de séjours itératifs de répit ou encore au décours d'une poussée de la maladie.

4.5.7.3 Vie professionnelle

Du parent aidant

Lorsque le patient est mineur, ses parents doivent adapter leurs vies professionnelles à la prise en charge médicale de leur enfant. Aussi la Caisse d'Allocations Familiales (CAF) propose un dispositif lui permettant de suspendre l'activité professionnelle pour rester auprès de l'enfant malade (Allocation Journalière de Présence Parentale ou AJPP). Ce dispositif est flexible car le parent peut utiliser les jours d'AJPP en fonction des besoins de l'enfant ; la durée continue et maximale du CPP et de l'AJPP est de 28 mois. Par la suite, le parent pourra prétendre à un complément d'AEEH (auprès de la MDPH) si l'état de santé de son enfant nécessite une réduction de son activité professionnelle.

Du patient adulte

Le patient peut occuper un emploi en milieu ordinaire, en milieu protégé ou en Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT). Quoi qu'il en soit, les restrictions dont il fait l'objet doivent être inscrites dans le dossier MDPH par le biais d'une Reconnaissance de Qualité Travailleur Handicapé (RQTH) ou d'une orientation en secteur protégé (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap.

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de Jour, Foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS) pourra être préconisée par la MDPH.

4.5.7.4 Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients bénéficient d'une exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Du fait du handicap, le patient peut bénéficier d'un transport en taxi ou ambulance pour se rendre à un rendez-vous médical s'il n'a pas de moyen de s'y rendre par ses propres moyens. Il faudra pour cela établir un bon de transport. Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'attribution de différentes allocations en fonction du degré de handicap : allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) +/- complément d'AEEH, par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), la prestation de compensation du handicap (PCH). C'est la famille ou le patient qui en font la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Les parents ou le patient y joignent les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie et un projet de vie détaillé. Les aides humaines, les aménagements du logement et de la voiture, le financement des aides techniques et animalières est également à indiquer au moment du remplissage du

dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant, augmentation du nombre de part pour le calcul de l'impôt ... Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Séjour de répit

Certains établissements (hôpitaux, EEAP, SSR) proposent des séjours temporaires pour accueillir le patient et permettre à l'aidant un temps de repos.

4.4.8 Accompagnement et handicap.

L'évolution naturelle du syndrome MELAS est péjorative avec des épisodes de détérioration neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et à une dégradation cognitive progressive.

En fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité du handicap, le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie est possible. Elle va permettre de couvrir les besoins nutritionnels du patient, en particulier en cas de troubles de la déglutition. Elle peut également être mise en place transitoirement au décours d'un épisode de « stroke like » par exemple ou, plus généralement, lors d'une poussée de la maladie. Elle pourra, dans ces cas-là, être bénéfique en optimisant les apports caloriques dans une situation de catabolisme ou pour protéger les voies aériennes en cas de troubles de la déglutition.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Cette démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de spécialités et/ou les équipes de soins palliatifs et/ou les comités d'éthique et les familles, permet la mise en place de réels soins de support et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours le patient au centre du projet.

4.6 Précautions d'anesthésie et médicaments à éviter

4.6.7 Médicaments et circonstances à éviter

Certains médicaments présentent une toxicité mitochondriale et doivent être évités :

- **Valproate de sodium** : hépatotoxicité potentielle et effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire mitochondriale (107) (cf chapitre épilepsie).
- **Metformine** : risque d'acidose lactique (108) (cf chapitre diabète). Comme pour toutes les autres causes de maladies rénale chronique, la metformine est également contre-indiquée chez tous les patients dont le DFG est < 30 mL/min.
- **Dichloroacétate** : risque de neuropathie périphérique (31).
- **Aminosides** : risque d'ototoxicité.
- **Linézolide** : risque de neuropathie (périphérique ou optique), anomalies hématologiques et hyperlactatémie, en particulier lors d'une prise prolongée, probablement par l'inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales induite par cet antibiotique (143).
- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse** : risque de neuropathie périphérique, dysfonction hépatique ou myopathie.
- **Aspirine** : risque de syndrome de Reye.
- **Tetracycline, chloramphenicol** : inhibent la synthèse de protéines mitochondriales.
- **Topiramate et zonisamide** : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pouvant induire théoriquement une acidose métabolique chez certains patients (108).

L'utilisation des **statines** pour le traitement d'une dyslipidémie n'est pas contre-indiquée mais doit se faire dans le cadre d'une surveillance clinico-biologique rapprochée (incluant un dosage pré-thérapeutique des CPK) compte tenu de la susceptibilité aux myopathies dans le MELAS (65). Un antécédent de rhabdomyolyse contre-indique le traitement par statines.

La consommation de tabac et d'alcool présentent également une toxicité mitochondriale et doivent être évités.

La posologie des médicaments doit être adaptée au niveau d'insuffisance rénale.

4.6.8 Précautions d'anesthésie

Une fiche « Orphananesthesia » concernant les patients souffrant de maladie mitochondriale est disponible sur le site Orphanet. L'Annexe 16 reprend les recommandations actuelles pour l'anesthésie d'un patient souffrant d'une maladie mitochondriale (144–148) et les précautions à respecter en cas de régime cétogène (149).

L'utilisation des anesthésiques généraux pour les patients atteints de maladie mitochondriale est délicate et dépend du type de procédure, des comorbidités et du type de maladie mitochondriale. Néanmoins, de nombreux schémas anesthésiques différents ont été utilisés chez ces patients sans conséquences indésirables.

Il n'y a pas d'association avec « l'hyperthermie maligne de l'anesthésie » mais des épisodes d'hyperthermie post-opératoire d'origine centrale ont été décrits (150,151).

L'anesthésie rachidienne utilisant la bupivacaïne ou la tétracaïne peut être utilisée sans risque de complications neuromusculaires liées à la maladie. Il en est de même pour l'anesthésie péridurale.

L'anesthésie régionale n'est pas contre-indiquée sauf en cas d'axonopathie ou de lésions sensitivo-motrices.

La plupart des médicaments anesthésiques ont des effets dépresseurs sur la fonction mitochondriale **in vitro** (Annexe 16). Cependant, **l'anesthésie générale** utilisant des anesthésiques intraveineux ou volatils ainsi que des myorelaxants non dépolarisants a été signalée comme sûre. Une anesthésie totale intraveineuse de longue durée à base de propofol et à des doses supérieures à 4 mg/kg/h [66 µg/kg/min] augmentent le risque de PRIS (Propofol-Related Infusion Syndrome) suite à un dysfonctionnement mitochondrial : la surveillance des taux de lactates est fortement recommandée (152–154) Une sensibilité accrue aux sédatifs, aux hypnotiques et aux opioïdes a été décrite. Pour la chirurgie mineure, la kétamine est une bonne alternative. L'utilisation de la dexmédétomidine n'a pas encore été décrite. Une anesthésie générale ou sédation réalisée chez un patient fébrile ou en crise métabolique entraîne un risque accru de complications et de dégradation neurologique post-opératoire.

Chez les patients à un stade avancé de la maladie (atteinte cardio-pulmonaire, faiblesse musculaire, cétose), la sédation ne doit être pratiquée qu'après une évaluation minutieuse du risque individuel, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire ou cardiaque et de risque d'inhalation.

4.6.9 Vaccins

L'étude réalisée par le GACVS (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale créé par l'OMS) a conclu, sur la base de données disponibles au Royaume-Uni et aux États-Unis, qu'il n'existait pas de preuves convaincantes en faveur d'une association entre la vaccination et l'aggravation d'une maladie mitochondriale (155). Les maladies infectieuses fébriles pouvant déclencher des exacerbations aiguës plus sévères de la maladie par le stress physiologique et

la réponse inflammatoire associés. Les personnes atteintes de maladie mitochondriale devraient donc recevoir les vaccinations recommandées, telles que celles contre la grippe, le pneumocoque ou le SARS-CoV-2.

4.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La maladie modifie le quotidien du patient et de son entourage en raison :

- D'une situation de handicap,
- De traitements parfois contraignants et pouvant nécessiter la réalisation de gestes techniques par le malade ou son entourage,
- D'un suivi médical et paramédical souvent très chronophage.

La maladie peut vite devenir le centre de toute la dynamique familiale et obliger chaque membre de la famille à réviser ses priorités et ses objectifs de vie. En ce sens, il s'agit d'une véritable modification de mode de vie où chacun doit trouver sa place.

La consultation de suivi n'est pas toujours l'espace idéal permettant d'aborder tous les aspects de la maladie et en particulier leur impact sur le quotidien. Un programme d'éducation thérapeutique a pour but d'améliorer la santé et la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches par le biais :

- D'une meilleure connaissance et compréhension de la maladie, des traitements (bénéfiques, risques, effets secondaires), des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste) ;
- De la création d'un espace d'échanges permettant d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Majoritairement développé dans les hôpitaux ou des services de SSR par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés, l'ETP repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives abordant différents thèmes, initialement à destination des parents d'un enfant atteint ou d'un patient adulte. L'inclusion de l'enfant atteint se fait progressivement en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Cette inclusion vise à renforcer l'observance au moment de l'adolescence. L'ETP tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose). Il comprend également un accompagnement psycho-social.

L'adhésion à un programme d'ETP peut être proposée au patient et/ou à son entourage à tout moment du suivi de la maladie et s'adapte aux besoins de la personne intégrant ce programme.

4.8 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de parents d'enfants et de patients atteints par une maladie mitochondriale : l'AMMi (coordonnées annexe 2). Les associations en lien avec les handicaps (surdité, malvoyance...) ou les maladies d'organes concernés par la mutation 3243 peuvent également être sollicitées. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence et jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et de leurs familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles favorisent aussi les échanges entre les patients et les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour la vie quotidienne.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et du patient.

5 Suivi des patients symptomatiques

5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- D'adapter la prise en charge et le traitement à l'évolution de la maladie avec une possible aggravation et/ou l'apparition de nouveaux symptômes spécifiques à chaque atteinte ;
- De dépister et traiter les complications liées aux traitements ;
- D'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.
- D'évaluer l'évolution du handicap et adapter les besoins en MPR.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire coordonnée si possible par un médecin du CRMR/CCMR, entre les différents spécialistes, les paramédicaux et le médecin traitant (cf annexe 5 Liste des professionnel impliqués).

5.3 Rythme et contenu des consultations

En l'absence d'événement particulier, il est recommandé que les patients soient suivis au moins une fois par an dans un CRMR/CCMR. Le médecin référent réalisera une évaluation clinique de l'évolution de la maladie incluant la recherche systématique des signes d'appel des différentes atteintes possibles. Cette évaluation peut être complétée par d'autres interventions selon les différentes atteintes connues ou les besoins du patient. Un contact pourra être pris avec le CRMR/CCMR en cas d'apparition de l'une de ces complications afin de juger de la nécessité d'adresser le patient pour examens complémentaires en dehors du bilan annuel.

Le suivi sera adapté à la sévérité de la forme présentée par le patient. Dans les stades évolués, il est justifié d'impliquer une équipe de soins palliatifs dans l'accompagnement du patient, des familles et des équipes pour la prise en charge des conséquences physiques et psychiques de la maladie.

5.3.1 Suivi de l'atteinte neurologique et neuromusculaire

Les objectifs :

- Surveiller l'évolution des atteintes neurologiques et/ou neuromusculaires connues ;
- Evaluer la pharmacorésistance de certains troubles : épilepsie, psychiatriques, migraine ;
- Dépister l'apparition de nouvelles atteintes et notamment de nouveaux déficits systématisés pouvant évoquer la survenue d'un stroke-like ;
- Dépister les complications évolutives essentielles, tel que des troubles de déglutition (fausses routes, infections pulmonaires à répétition), la fréquence et gravité des chutes et évaluer l'autonomie pour les actes de la vie quotidienne.

Le neurologue référent recherche à chaque consultation des signes fonctionnels évocateurs et réalise un examen neurologique et neuromusculaire complet. Le rythme des consultations est adapté à la sévérité de l'atteinte neurologique ou neuromusculaire, en général semestriel pour les formes MELAS et annuel pour les atteintes neurologiques mineures.

5.3.2 Suivi de l'atteinte auditive

Les objectifs du suivi des patients sont les suivants :

- Surveiller l'évolution auditive et prise en charge précoce d'une éventuelle aggravation.
- Surveillance régulière des prothèses auditives et/ou de l'implantation cochléaire,
- Surveillance du bénéfice audio-prothétique et/ou de l'implant cochléaire,
- Dépistage d'autres pathologies otologiques pouvant aggraver la surdité (otite séro-muqueuse chronique, otites moyennes aiguës à répétition, autres otites chroniques),
- Dépistage d'éventuelles difficultés sociales, ou professionnelles,
- Dépistage d'éventuel troubles psychologiques en rapport avec la surdité,

Un suivi régulier par l'ORL est nécessaire et le rythme des consultations est à adapter à l'évolution auditive de chaque patient. Une consultation au moins annuelle est nécessaire.

Au cours de la consultation de suivi, l'ORL vérifiera :

- L'absence de vertige et/ou d'instabilité,
- L'examen otoscopique bilatéral (sous microscope pour le jeune enfant)
- L'audiogramme, avec une technique adaptée à l'âge du patient (champs libre, tonale et vocale), avec et sans appareillage, à comparer aux audiogrammes précédents.

5.3.3 Suivi de l'atteinte ophtalmologique

Le bilan ophtalmologique annuel comporte :

- Mesure de l'acuité visuelle de loin et de près
- Examen en lampe à fente et fond d'œil
- Motilité oculaire
- Champ visuel
- OCT maculaire et du nerf optique
- Clichés en autofluorescence en cas de dystrophie rétinienne

Ce bilan peut être effectué tous les 2 ou 3 ans chez les patients n'ayant pas d'atteinte ophtalmologique.

5.3.4 Suivi cardiovasculaire

Le suivi repose principalement sur une évaluation par ECG et échographie cardiaque. Ce bilan peut être effectué tous les 2 voire 3 ans chez les patients sans symptôme cardiaque et avec des explorations normales. En présence d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'un diabète, une consultation annuelle est indiquée. En présence d'anomalies de la fonction systolique ventriculaire gauche, un suivi au moins semestriel est indiqué.

Les explorations plus approfondies peuvent se justifier de manière plus espacée et sont guidées par la présentation clinique des patients et leurs symptômes. A titre indicatif, une IRM cardiaque peut être discutée tous les 5 ans en présence d'une cardiomyopathie hypertrophique et un Holter ECG tous les 2 à 5 ans en présence d'anomalies ECG et/ou myocardiques en échographie.

5.3.5 Suivi du diabète et des atteintes endocriniennes

En l'absence de diabète, le rythme de surveillance de la glycémie est annuel.

En présence d'une atteinte endocrinienne, le suivi s'effectue en milieu spécialisé tous les 3 à 6 mois. Une attention particulière doit être portée aux données anthropométriques (poids, taille, IMC, courbes de croissance en pédiatrie). Le suivi permet d'évaluer l'efficacité, l'observance et la tolérance du traitement.

Dans le cas du diabète, la fréquence du suivi doit être adaptée en fonction de l'équilibre glycémique et de la complexité du traitement. Le suivi n'a pas de spécificité dans le cadre du MELAS. L'examen clinique s'attache à rechercher des complications du diabète (examen cardiovasculaire, neurologique, examen des pieds) et des facteurs de risque cardio-vasculaires associés (tabagisme, tension artérielle).

5.3.6 Suivi rénal

En l'absence de maladie rénale chronique, une surveillance annuelle de la tension artérielle, de la créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (formule de Schwarte ou de CKD-EPI selon l'âge), du rapport microalbuminurie/créatininurie et du rapport protéinurie/créatininurie (sur échantillon d'urine) doit être réalisée.

En cas de maladie rénale chronique (HTA, DFG estimé < 60 mL/min/1.73 m², microalbuminurie > 300 mg/g et/ou protéinurie > 0,5 g/g), un suivi spécialisé en néphrologie doit être débuté. Le rythme des consultations dépendra du stade de la maladie rénale chronique et n'a pas de spécificité par rapport aux autres causes de maladie rénale chronique.

En raison de la complexité, de la sévérité et de la multiplicité des atteintes extrarénales, notamment neurologiques et cardiaques, les modalités du traitement de suppléance (dialyse

et/ou transplantation) doivent faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire entre les différents intervenants. Dans certain cas, un traitement conservateur pourra être mis en place.

5.3.7 Synthèse du rythme du suivi

Système à évaluer	Examen et signes à rechercher	Rythme lorsque l'atteinte est connue	Rythme en l'absence d'atteinte connue
Neurologie	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique et neuro-musculaire	Semestriel si MELAS Annuel pour les atteintes modérées	Annuel lors de la consultation par le médecin référent
ORL	Acouphène Examen otoscopique bilatéral	Annuel au minimum, adapté à l'évolutivité	Annuel chez l'enfant Annuel ou sur signe d'appel chez l'adulte
Ophtalmologie	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire	Annuel	Tous les 2 ou 3ans Si diabète : annuel
Cardiologie		Semestriel	Tous les 2 ou 3ans Si diabète : annuel
Endocrinologie	Evaluation du traitement Complications du diabète et facteurs de risque cardio-vasculaire associés	Tous les 3 à 6 mois (adaptée à l'équilibre glycémique et à la complexité du traitement)	Annuelle : glycémie a jeun
	Poids, taille, IMC, courbes de croissance	Fonction de la sévérité	Semestriel par le pédiatre
Digestifs	Recherche signes fonctionnels	Fonction de la sévérité	
Rénal	Mesure de la TA	Selon la sévérité	Annuel lors de la consultation par le médecin référent
MPR	Evaluation du handicap fonctionnel et des besoins en rééducation ou en aides techniques	Selon la sévérité de l'atteinte neurologique	

5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires réalisés seront fonction de l'évolution de la maladie, des atteintes déjà connues ou à surveiller, des co-morbidités et des traitements concomitants.

Examen	Recherche	Rythme lorsque l'atteinte est connue	Rythme en l'absence d'atteinte connue
Bilan biologique	Glycémie à jeun, HbA1c CPK, Créatininémie avec DFG estimé, EAL Bilan hépatique, lactacidémie Peptide C si signes insulinopénie	Trimestriel si diabète ou atteinte rénale	Annuel au minimum en l'absence de diabète ou d'atteinte rénale Dès l'âge de 10ans

	Microalbuminurie, protéinurie, créatininurie sur échantillon	Annuel si diabète, puis selon la sévérité de l'atteinte rénale	Annuel
	Calcium, phosphore, vitamine D, TSH	Semestriel	Annuel
	Dosage IGF1	Si traitement par GH	
	Hématocrite et PSA	Si traitement par testostérone	
Neurologique	IRM cérébrale	Non systématique Indiqué si nouvelle symptomatologie neurologique	Non systématique A évaluer en fonction du contexte
	EEG	Si nouvelle crise	
	Tests neuropsychologiques	Selon l'évolutivité des troubles cognitifs	
	ENMG	Non systématique	Non systématique A évaluer en fonction du contexte
ORL	Audiogramme tonal ou vocal	Selon l'évolutivité	Annuel chez l'enfant Annuel ou sur signe d'appel chez l'adulte
Ophtalmologique	Champ visuel OCT maculaire et papillaire Autofluorescence si possible	Annuel	Tous les 2 ou 3 ans
Cardiaque	ECG Echographie cardiaque	Semestriel	Tous les 2 ou 3 ans ECG annuel si diabète
	Holter ECG si anomalie	Tous les 2 à 3 ans	
	IRM cardiaque si CMPH	Tous les 3 ans	
Rénal	Mesure de la TA	Selon la sévérité	Annuel
	Echographie rénale		Tous les 5 ans

6 Prise en charge et suivi des apparentés asymptomatiques

6.1 Objectifs

Chez tout individu asymptomatique porteur de la mutation m.3243A>G ou à risque d'être porteur, une évaluation initiale multidisciplinaire est préconisée pour démontrer qu'il n'y a aucun signe de la maladie et pour servir de référence pour le suivi ultérieur.

La prise en charge initiale de la personne asymptomatique doit débuter par une consultation de génétique médicale, qui sera suivie par l'évaluation neurologique, auditive, ophtalmologique, cardiologique, endocrinienne, digestive et rénale. Elle se terminera par une consultation de synthèse, qui permettra de préciser le suivi ultérieur.

Il n'y a pas de traitement préventif, mais les individus asymptomatiques doivent bénéficier d'une surveillance régulière pour détecter précocement les éventuelles atteintes ou complications qui nécessiterait une prise en charge particulière.

En dehors des apparentés à risque d'être porteur de la mutation, certaines situations amènent à la découverte fortuite (incidental finding) d'un taux très faible de mutation 3243 et selon le contexte, le patient est considéré comme « présymptomatique » et doit bénéficier du même suivi.

Le bilan initial et le suivi seront adaptés au cas par cas et laissés à l'appréciation du clinicien référent du CRMR/CCMR, en fonction de nombreux facteurs tel que :

- L'âge du patient,
- La présence de comorbidités,
- Le phénotype des apparentés atteints,
- Le niveau de compréhension du patient.

Le suivi doit être suffisamment vigilant pour ne pas manquer une atteinte à risque de complication (diabète, atteinte cardiaque, stroke-like). Néanmoins, il est important de ne pas alourdir le suivi pour assurer la compliance du patient. Une information sur la maladie permet au patient d'être vigilant quant à l'apparition de symptômes.

6.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est toujours multidisciplinaire impliquant, selon l'âge du patient, des pédiatres, généticiens, neurologues, ORL, ophtalmologues, cardiologues et radiologue, coordonnée par le CRMR/CCMR en collaboration avec le médecin généraliste.

6.3 Conseil génétique des apparentés et Diagnostic présymptomatique

Le conseil génétique des apparentés maternels (à risque d'être porteurs du variant de l'ADNmt) doit suivre les principes avancés dans le chapitre « Conseil génétique ». Le patient devra être informé de l'hétérogénéité clinique qui caractérise ces pathologies et du risque de transmission à la descendance par les femmes. Les femmes en âge de procréer devront être informées des différentes alternatives en cas de projet parental : don d'ovocyte, DPN ou DPI (chapitre diagnostic prénatal et préimplantatoire).

Le conseil génétique doit aborder les problématiques liées à la réalisation de tests génétiques chez les personnes asymptomatiques. La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire dédiée (Article R. 1131-5 du code de la santé publique). Deux prélèvements indépendants, dont au moins un urinaire, devront être réalisés.

Cependant, la réalisation du test génétique n'est pas obligatoire pour bénéficier du bilan et suivi de la maladie, lorsque les personnes à risque ne souhaitent pas connaître leur statut vis-à-vis de la mutation. Le test génétique permettra de lever la surveillance clinique si la mutation est indétectable sur des prélèvements d'origine tissulaire différente par une technique ayant une bonne sensibilité.

L'indication d'un diagnostic présymptomatique chez un mineur doit être discutée au cas par cas, car il n'est normalement pas autorisé en l'absence de traitement préventif ou curatif. L'intérêt repose sur le bénéfice d'un dépistage précoce de complications curables, tel que le diabète, l'atteinte cardiaque, la surdité etc... Néanmoins, la balance bénéfice/risque doit aussi tenir compte des conséquences psychosociales liées à l'identification officielle de la présence de la mutation chez l'enfant, alors que ce résultat ne permettra pas de déterminer l'âge de début de la maladie et qu'une surveillance pourra être proposée de manière systématique, dès lors que l'enfant a un risque d'être porteur.

6.4 Bilan initial du patient asymptomatique

Examen	Recherche	A partir de quel âge	Commentaire
Bilan biologique	Glycémie a jeun	Systématique	Dépistage du diabète
	CPK, Créatininémie avec estimation du DFG,	Dès 10 ans	HGPO éventuelle
	Bilan hépatique, lactacidémie		
	Calcium, phosphate, TSH		

	Microalbuminurie, protéinurie et créatininurie sur échantillon		
Courbe de croissance	Données anthropométriques (poids, taille, IMC)	Dès la petite enfance	Recherche déficit en GH
Puberté	Stade pubertaire	A l'adolescence	Recherche d'hypogonadisme
Neurologique	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique, neuromusculaire et dysautonomique	Systématique Dès l'enfance	Performance scolaire Une migraine isolée ne doit pas être considérée d'emblée comme une atteinte débutante
	IRM cérébrale	Systématique chez l'adulte, Selon le contexte à l'adolescence	Recherche atteinte infra-clinique (cf chapitre 3.3.2.1)
Examen ORL	Audiogramme adapté à l'âge	Systématique	
Examen Ophtalmologique	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire Champ visuel OCT maculaire et nerf optique	Systématique dès l'adolescence	Cliché en autofluorescence si possible
Examen Cardiologique	ECG Echographie cardiaque transthoracique	Systématique à partir de 10 ans	Rare formes dissociées : Cardiomyopathie en l'absence de signes généraux
Rénal	TA Echographie rénale	Systématique chez l'adulte	Par le médecin référent

6.5 Suivi du patient asymptomatique

Ce suivi doit être réalisé en collaboration entre le spécialiste du CRMR/CCMR et le pédiatre ou le médecin généraliste.

Examen	Recherche	Rythme	Commentaire
Bilan biologique	Glycémie a jeun CPK, Créatininémie avec DFG estimé, Bilan hépatique, lactacidémie, calcium, phosphate, TSH Microalbuminurie, protéinurie et créatininurie sur échantillon	Annuel dès 10 ans	+/- HGPO En cas de symptôme évocateur de diabète ou d'endocrinopathie, le bilan biologique doit être fait sans délai
Courbe de croissance	Données anthropométriques (poids, taille, IMC)	Biannuel	Pendant l'enfance
Puberté	Stade pubertaire	Biannuel	A l'adolescence
Neurologique	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique, neuromusculaire et dysautonomique	Annuel dès l'enfance	Réalisé par le médecin référent ou le neuropédiatre/neurologue Performances scolaires à suivre Migraine isolée : non spécifique

	IRM cérébrale	Non Systématique Au cas par cas	Recherche atteinte infraclinique (cf 3.3.2.1) selon le contexte
Examen ORL	Audiogramme	Annuel ou tous les 2 ans chez l'enfant Tous les 3 ans chez l'adulte	Surtout pendant l'enfance, puis possibilité d'espacer à l'âge adulte et faire sur signe d'appel
Examen Ophtalmologique	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire Champ visuel OCT maculaire et nerf optique	Tous les 2 ans chez l'enfant Tous les 3 ans chez l'adulte	Clichés en autofluorescence si possible Possibilité d'espacer à l'âge adulte et faire sur signe d'appel
Examen Cardiologique	ECG Echographie cardiaque transthoracique	à 3 ans du 1 ^{er} bilan puis tous les 5 ans	Par analogie avec les formes de cardiomyopathies génétiques ayant des profils évolutifs proches

7 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

7.1 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) est possible uniquement si la mutation a été caractérisée chez un cas index de la famille. Fondé sur une quantification du taux d'hétéroplasmie foetal, le DPN a pour but d'évaluer le risque d'apparition d'une forme sévère de la maladie chez l'enfant à naître. Toute demande de prise en charge doit avoir reçu l'aval d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN.

Les conditions du prélèvement peuvent différer selon les situations et le degré de risque de récurrence. Elles doivent être déterminées au terme d'un conseil génétique spécifiquement adapté pour la grossesse en cours en vue d'un DPN.

Le prélèvement de villosités chorales n'est pas recommandé pour le DPN des mutations de l'ADNmt car il existe des variations intraplacentaires du taux d'hétéroplasmie en particulier pour les taux intermédiaires de mutation (156). Le taux d'hétéroplasmie amniotique est par contre un reflet fidèle du taux d'hétéroplasmie foetale, et s'avère stable au cours du développement *in utero*, si bien qu'un seul prélèvement de liquide amniotique à n'importe quel stade de la grossesse permet de déterminer avec précision le taux foetal (157,158). La mesure du taux d'hétéroplasmie doit se faire préférentiellement sur l'ADN extrait du liquide amniotique frais afin d'éviter le risque de sélection des cellules sauvages ou mutées pendant la culture cellulaire.

La détermination juste du taux d'hétéroplasmie détermine le risque de forme sévère de la maladie chez l'enfant à naître. Les données postnatales indiquent en effet qu'il existe une corrélation entre le taux d'hétéroplasmie d'un individu et la gravité des signes cliniques observés (89). Ainsi 3 cas peuvent se présenter :

- Le fœtus n'est pas porteur à un taux détectable de la mutation maternelle ou est porteur d'un taux faible (inférieur à 20-30%). Le risque que le fœtus développe une forme sévère de la maladie paraît faible (158,159).
- Le fœtus porte un taux élevé de mutation (supérieur à 60%). Le risque de développer une forme sévère paraît élevé.
- Le fœtus porte un taux intermédiaire de mutation (entre 30% et 60%). Dans ce cas, le risque de développer une forme sévère est très difficile à évaluer précisément. Il dépend probablement de facteur(s) génétique(s) autre(s) non caractérisé(s) pour le moment.

Cependant, le recul concernant les enfants nés à la suite d'un diagnostic prénatal reste limité (le plus âgé n'a qu'une vingtaine d'années) et le risque de développer des symptômes à l'âge adulte reste indéterminé. En effet, des adultes porteurs de taux faibles de mutation présentent parfois des atteintes sévères (neurologiques, cardiaques, rénales notamment) mais on ne sait pas quel était leur taux à la naissance.

7.2 Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) du syndrome MIDD/MELAS est possible pour les couples qui le souhaitent sous réserve de l'accord d'un CPDPN. Chaque couple doit remplir les conditions de faisabilité sur le plan gynécologique (âge maternel et réserve ovarienne compatibles) et génétique (mutation caractérisée et mère porteuse de la mutation à l'état hétéroplasmique). Cette prise en charge est lourde sur le plan médical car elle nécessite le recours à une fécondation *in vitro*. De plus, elle est confrontée à de faibles chances de succès puisque seulement 30% des transferts embryonnaires mènent à une grossesse évolutive. Les couples qui souhaitent un DPI doivent prendre contact avec un centre de génétique proche de chez eux. C'est ce centre qui orientera ensuite le couple vers l'un des centres de génétique et d'assistance médicale à la procréation autorisés à la pratique du DPI en France. En 2021, parmi les 5 centres autorisés à faire du DPI, seul le centre parisien a développé le DPI des mutations de l'ADNmt. Peu d'enfants sont nés à la suite d'un DPI de mutation de l'ADNmt (160). Compte tenu des possibles fluctuations des taux d'hétéroplasmie au cours du développement embryonnaire précoce, en cas de grossesse à la suite d'un DPI, un DPN de confirmation des résultats du DPI est habituellement proposé.

Le diagnostic préconceptionnel, qui repose sur une quantification du taux d'hétéroplasmie à partir du premier globule polaire (GP1) prélevé sur un ovocyte mature avant la fécondation, n'est pas recommandé pour le diagnostic des mutations de l'ADNmt. En effet le taux mesuré sur le GP1 est peu représentatif de celui de l'ovocyte correspondant (161,162).

7.3 Don de cytoplasme ou remplacement mitochondrial

Cette approche consiste à transférer le noyau d'un zygote (dont l'ADNmt est muté) dans un zygote préalablement énucléé dépourvu d'ADNmt muté, et donneur de cytoplasme. Cette technique, qui pourrait être une alternative au don d'ovocyte n'est actuellement pas autorisée en France. En effet, il existe plusieurs obstacles à sa mise en place : les difficultés techniques, le manque de recul sur son innocuité, le débat éthique qu'elle suscite et l'interdiction de la modification du patrimoine génétique d'un embryon au stade pré-implantatoire.

8 Situations particulières

8.1 Grossesse

Les patientes asymptomatiques doivent être informées du risque accru de diabète gestationnel. Pour la femme enceinte atteinte d'une maladie mitochondriale, la grossesse devrait idéalement être suivie par un obstétricien sensibilisé à cette maladie rare. La grossesse entraîne des changements physiologiques extrêmes et représente théoriquement une période de risque potentiel sur plusieurs niveaux pour la patiente et son fœtus.

8.1.1 Risque de développer ou exacerber les atteintes systémiques de la maladie

➤ Surveillance neurologique ou neuromusculaire :

En cas d'épilepsie, le traitement antiépileptique doit être maintenu et le dosage être adapté.

Certaines atteintes peuvent s'aggraver : myopathie, neuropathie et récurrence de stroke-like. L'insuffisance respiratoire est rare mais peut nécessiter une prise en charge particulière, notamment la mise en place préventive d'une ventilation non invasive en prévision de la fin de grossesse.

L'IRM peut être réalisée quel que soit le terme de la grossesse en cas de déficit focal aigu. Par mesure de précaution, il sera privilégié une IRM à 1,5T sans injection de produit de contraste.

➤ **Surveillance ophtalmologique :**

En cas de diabète pré-existant à la grossesse, un fond d'œil et un OCT maculaire sont à réaliser au premier trimestre. Le rythme de la surveillance pour la suite de la grossesse sera adapté à la sévérité de l'éventuelle rétinopathie ou maculopathie diabétique.

➤ **Surveillance endocrinienne :**

En l'absence de diabète pré-existant, il existe un risque accru de diabète gestationnel, environ 10% des patientes (163). Le dépistage et la prise en charge thérapeutique ne diffèrent pas du diabète gestationnel classique, reposant sur les mesures diététiques et l'insulinothérapie. Le statut de tolérance glucidique maternel devra être évalué en post-partum.

En cas de diabète pré-existant, la grossesse doit être programmée en vue de l'optimisation de l'équilibre glycémique (HbA1c inférieure à 6,5% en période périconceptionnelle) et du passage à une insulinothérapie exclusive quand la patiente est traitée par ADO. Le suivi comporte les particularités de la grossesse diabétique (notamment HbA1c mensuelle, FO trimestriel, échographie cardiaque fœtale).

En cas d'hypothyroïdie, les doses substitutives de L-thyroxine seront augmentées au cours de la grossesse, avec une surveillance mensuelle de la TSH.

➤ **Surveillance cardiaque :**

En cas d'atteinte cardiaque pré-existante, l'augmentation du débit et du travail cardiaque en cours de grossesse combinée à un environnement « hormonal » différent et à la nécessité d'interrompre certains traitements cardioprotecteurs comme les IEC potentiellement toxiques pour le fœtus exposent les patientes avec des cardiomyopathies à des complications cardiovasculaires. Il existe notamment un risque d'insuffisance cardiaque sévère ou de troubles du rythme chez les patientes présentant au préalable des anomalies myocardiques et/ou électriques, corrélé à la sévérité de la cardiomyopathie sous-jacente. Ces complications cardiaques peuvent être sévères pour les mères et les enfants et amener parfois à leur décès.

Un ECG et une échographie doivent être effectués chez les patientes ayant un projet de grossesse puis en début de grossesse à la recherche d'anomalies myocardiques et/ou électriques à risque de décompenser lors de la grossesse ou lors de l'accouchement. La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique et *a fortiori* d'une dysfonction systolique doivent conduire à une évaluation dans un centre expert dans les maladies mitochondriales.

En l'absence d'anomalie détectée, les explorations cardiaques doivent être effectuées seulement en cas de signes d'appels cliniques, notamment une dyspnée d'effort. En présence d'anomalies myocardiques, un suivi par ECG et échographie cardiaque devra être instauré avec une périodicité dépendant de la sévérité des anomalies observées, avec une seconde évaluation au plus tard au dernier trimestre dans les formes les moins sévères.

➤ **Surveillance rénale :**

Chez les patientes ayant une atteinte rénale préexistante, le traitement par IEC et/ou ARA2 doit être arrêté dès le projet conceptionnel et la protéinurie surveillée de façon au moins mensuelle durant la grossesse.

8.1.2 Risque de complications obstétricales augmenté

Dans une étude rétrospective portant sur 96 grossesses de patientes avec mutation 3243, il a été rapporté 25% d'accouchement prématuré (5,5% extrêmement prématuré), 12% de prééclampsie et 11% de diabète gestationnel, ainsi que 13% de RCIU (<5ème percentile) et 4 décès fœtaux (163). La présence d'une HTA augmente le risque de prééclampsie.

8.2 Implants cochléaires et IRM

La réalisation d'une IRM chez un patient porteur d'un implant cochléaire pouvant entraîner des conséquences pour le patient (déplacement de l'implant, douleurs...), il est préférable de réaliser un scanner cérébral injecté lors des situations urgentes. La réalisation d'une IRM cérébrale n'est pas formellement contre-indiquée si celle-ci est jugée nécessaire par le clinicien (signes de dysautonomie, suspicion d'authentique AVC par exemple). Afin de limiter les possibilités de déplacement de l'implant pendant l'examen, il faudra alors réaliser un bandage serré autour de la tête du patient enveloppant l'implant. Il sera par ailleurs recommandé de préférer l'utilisation d'une IRM 1,5 Tesla. Même si la plupart des implants cochléaires de nouvelles générations permettent d'aller jusqu'à 3T, il faut rester vigilant et vérifier que l'implant soit compatible.

8.3 Transition Enfant – Adulte

Ces pathologies nécessitent un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués et en intégrant tous les intervenants. Des recommandations spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborées (164).

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune, le médecin adulte, le pédiatre, la psychologue et l'assistante sociale, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres avec succès.

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique ou métabolique (165). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique. Une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie du patient.

8.4 Les voyages

Les patients symptomatiques devront être en possession d'un certificat comprenant :

- Une brève présentation de la maladie,
- Les situations à risque de décompensation,
- Les risques en cas de décompensation,
- Le cas échéant, la conduite à tenir en cas de situation à risque ou de décompensation,
- Les coordonnées du CRMR/CCMR et le nom du médecin référent à contacter si besoin.

En cas de voyage en France, le centre de référence de proximité du lieu de vacances pourra être contacté par l'équipe référente pour les patients plurisymptomatiques.

En prévision du voyage, le centre de référence rédigera les certificats permettant aux patients symptomatiques de voyager en avion avec les traitements médicamenteux et les produits spéciaux (ketocal si régime cétogène) en cabine.

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué au cas par cas avec l'équipe référente et en fonction des capacités d'accueil du centre.

8.5 Le don d'organe

Il est absolument contre-indiqué de prélever des organes en vue d'un don à partir d'un patient décédé atteint de maladie mitochondriale.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER et le Dr Annabelle CHAUSSENOT, Centre de référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CALISSON) situé au : CHU de Nice – Hôpital de l'Archet 2 – Service de Génétique Médicale – 151, Route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 062020 Nice CEDEX 3 ; sous la direction de Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail multidisciplinaire

1- Comité de rédaction

- Dr Angélique CAIGNARD (**), Ophtalmologie, CHU d'Angers
- Pr Brigitte CHABROL (*), neuropédiatre, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Annabelle CHAUSSENOT (*), neurologue, Génétique Médicale, CHU de Nice
- Céline CUDEJKO (*), chef de projet CRMR, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Myriam DAO, Néphrologie, CRMR maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte (MARHEA), CRMR maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte (MAMEA), Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Anne-Gaëlle DECOUX-POULLOT (*), Endocrinologie, CHU de Nice
- M. Jérémie GARCIA (*), Masseur-Kinésithérapeute, CHU de Nice
- Céline GRELEAU (*), psychologue clinicienne, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Céline GRENIER (*), assistante de service social, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Célia HOEBEKE (*), neuropédiatre, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Sandrine MARLIN (**), CRMR Surdités Génétiques, Fédération de Génétique Médicale, Hôpital Necker, APHP.CUP, Institut Imagine Paris
- Dr Fanny MOCHEL, CRMR NeuroMétabolique Adulte, Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
- Aurélie ORBAN DE XIVRY (*), diététicienne, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER (*), Génétique Moléculaire, CHU de Nice
- Pr Vincent PROCACCIO (**), Service de Génétique, CHU d'Angers
- Dr Charles-Joris ROUX, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Cécile ROUZIER (*), Génétique Médicale, CHU de Nice
- Pr Julie STEFFANN (**), Biologie Médicale, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Manuel SCHIFF (**), Maladies métaboliques pédiatriques, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Karim WAHBI, Cardiologie, Hôpital Cochin, APHP, Paris
- Dr Francis VEYCKEMANS, Anesthésie-Réanimation pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille

(*) = membre de CALISSON

(**) = membre de CARAMMEL

2- Représentant d'association

- M^{me} Françoise TISSOT, AMMI

Comité de relecture

- Pr Sylvie BANNWARTH (*), Génétique Moléculaire, CHU de Nice
- Pr Nathalie BODDAERT (**), Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Jean-Paul BONNEFONT (**), Génétique Moléculaire, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Emmanuelle CAMPANA-SALORT (*), Neurologie, Hôpital la Timone, Marseille
- Dr Aline CANO (*), Pédiatre métabolicien, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr David DARMON, Médecine Générale, CHU de Nice
- Pr Isabelle DESGUERRES (**), Neuropédiatrie, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Noémie DUBOIS (*), Endocrinologie, Hôpital LaTimone, Marseille
- Dr Caroline ESPIL-TARIS (**), Neuropédiatrie, Hôpital des Enfants, CHU Pellegrin, Bordeaux
- Dr Abdallah FAYSSOIL, Cardiologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université, Paris
- Pr Manuella FOURNIER, Médecine Physique et de Réadaptation, CHU de Nice
- Pr Benoît FUNALOT (**), Génétique Clinique, Hôpital Henri Mondor, APHP, Paris
- Dr Ghizlene LAHLOU (**), ORL adultes, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université, Paris
- Dr Stéphanie LERUEZ (**), Ophtalmologie, CHU d'Angers
- Dr Aude SERVAIS Néphrologie-Dialyse Adulte, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Cécile TALBOTEC, Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, pédiatriques, Hôpital Necker, APHP, Paris

(*) = membre de CALISSON

(**) = membre de CARAMMEL

En matière d'organisation et de gestion administrative, la coordination du PNDS ci-présent a été réalisée par M^{elle} Mickaella HEITZ et M^{me} Claire HOARAU.

Déclarations d'intérêts

Tous les membres du groupe de travail (rédacteurs et représentant d'association) ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Ces déclarations sont disponibles sur demande auprès des centres de référence maladies rares.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.

CALISSON : Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte

Centre coordonnateur :

- Nice – CHU de Nice – Hôpital de l'Archet 2 – Service de Génétique Médicale – 151, Route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 062020 Nice CEDEX 3 – Tél : 04 92 03 62 43 / 04 92 03 64 60 – Mail : secretariat-calisson@chu-nice.fr

Centre constitutif :

- Marseille – CHU de Marseille – Hôpital La Timone – Service de neurologie pédiatrique – Pédiatrie spécialisée et médecine infantile – 264, Rue Saint Pierre – 13385 Marseille CEDEX 05 – Tél : 04 91 38 48 00 / 04 91 38 68 08

Centres de compétence :

- Lyon – HCL Groupement Hospitalier Est, HFME, Service Maladies Héritaires du Métabolisme – 59, Boulevard Pinel – 69677 Bron CEDEX – Tél : 04 72 12 95 37 / 04 72 12 95 45 / 04 72 12 95 25
- Montpellier : CHU de Montpellier – Hôpital Gui de Chauliac – Service de Neurologie – 80, Avenue. A. Flich – 34295 Montpellier – Tél : 04 67 33 60 29
- Toulouse – CHU de Toulouse – Service de Génétique Médicale – Hôpital Purpan, Pavillon Lefebvre – Place du Docteur Baylac – TSA 40031, 31059 Toulouse CEDEX – Tél : 05 61 77 90 79 / 05 67 69 03 99

CARAMMEL : Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte

Centre coordonnateur :

- Paris : APHP – Hôpital Necker-Enfants Malades – Service de Génétique Moléculaire – 149, Rue de Sèvres – 75743 Paris – Tél : 01 44 49 51 64 – Mail : cr.carammel@nck.aphp.fr

Centres constitutifs :

- Angers – Centre national de référence– Maladies mitochondriales – CHU d'Angers – 4 Rue Larrey – 49933 Angers CEDEX 9 – Tél : 02 41 35 38 83
- Bordeaux – CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin – Service de Génétique – Pôle Pédiatrie – Place Amélie Raba-Léon – 33076 Bordeaux CEDEX – Tél Consultation pédiatrique : 05 57 82 28 28 – Tél Consultation de Génétique : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
- Le Kremlin-Bicêtre – CHU Paris Sud – Hôpital de Bicêtre – Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques – 78, Rue du Général Leclerc – 94270 Le Kremlin-Bicêtre – Tél : 01 45 21 31 32 / 01 45 21 37 86
- Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Service de Neuropédiatrie – Pédiatrie médico-chirurgicale – 1, Avenue Molière – 67200 Strasbourg – Tél : 03 88 12 73 17

Centres de compétence :

- Caen – CHU de Caen – Hôpital Clémenceau – Service de génétique – Avenue Georges Clémenceau – 14033 Caen CEDEX – Tél consultations : 02 31 27 25 69 / Tél labo : 02 31 06 50 97
- Dijon : CHU Dijon Bourgogne – Centre de Génétique – Hôpital d'Enfants – 7^{ème} étage – 14, Rue GAFFAREL – BP 77908 – 21079 Dijon CEDEX – Tél : 03 80 29 53 13 – Mail : secretariat.genetique@chu-dijon.fr

- Paris – Centre Universitaire de Diabétologie et de ses Complications – Hôpital Lariboisière – 2, Rue Ambroise Paré – 75010 Paris – Tél : 01 49 95 90 73 / 01 49 95 90 72
- Paris – Consultation de Génétique médicale et clinique – CHU Henri Mondor – 51, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – 94010 Créteil CEDEX – Tél : 01 49 81 28 61
- Rouen – CHU de Rouen – Service de génétique – Unité de génétique clinique – 1, Rue de Germont – 76031 Rouen CEDEX – Tél : 02 32 88 87 47 – Mail : genetique.clinique@chu-rouen.fr
- Tours – CHRU de Tours – Hôpital Clocheville – Pôle enfants – Neuropédiatrie et handicaps – 49, Boulevard Béranger – 37044 Tours CEDEX 9 – Tél : 02 47 47 47 57

Autres Centres de référence

➤ Centres de référence des surdités génétiques

Centre coordonnateur :

- AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades, Service de génétique – Dr Sandrine MARLIN – 149, rue de Sèvres – 75743 Paris Cedex 15 - Tél. 01 71 39 60 04
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/surdites/>

Centres constitutifs :

- AP-HP Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière – Dr Isabelle MOSNIER - 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75651 Paris – Tél. 01 42 17 74 40
- CHRU Lille – Dr Catherine VINCENT- DELORME – 2, avenue Oscar Lambret 59037 Lille Cedex – Tél. 03 20 44 49 11

<https://www.sensgene.com/les-centres-de-referance/centre-surdites-genetiques-centre-de-referance-des-surdites-genetiques>

Liste des centres français d'implant cochléaire

<https://www.cisic.fr/implant/liste-des-hopitaux>

➤ Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

AP-HP Sorbonne Université, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Service de Génétique clinique et médicale – Unité Maladies métaboliques héréditaires – Dr Fanny MOCHEL – 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris – Tél : 01 42 16 13 95

Associations de patients

AMMI : Association contre les maladies mitochondriales

6, Impasse Jacques Prévert
31470 Sainte-Foy-de-Peyrolières
Tél : 05 56 74 97 33 / 06 30 84 58 27
Mail : a.m.mi@wanadoo.fr / assoammi@gmail.com
Site : <http://www.association-ammi.org>

Alliance Maladies Rares

96 rue Didot
75104 Paris
Mail : contact@maladiesrares.org
Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org/>

AFM-Téléthon

1 rue de l'internationale

BP 59

91002 Evry cedex

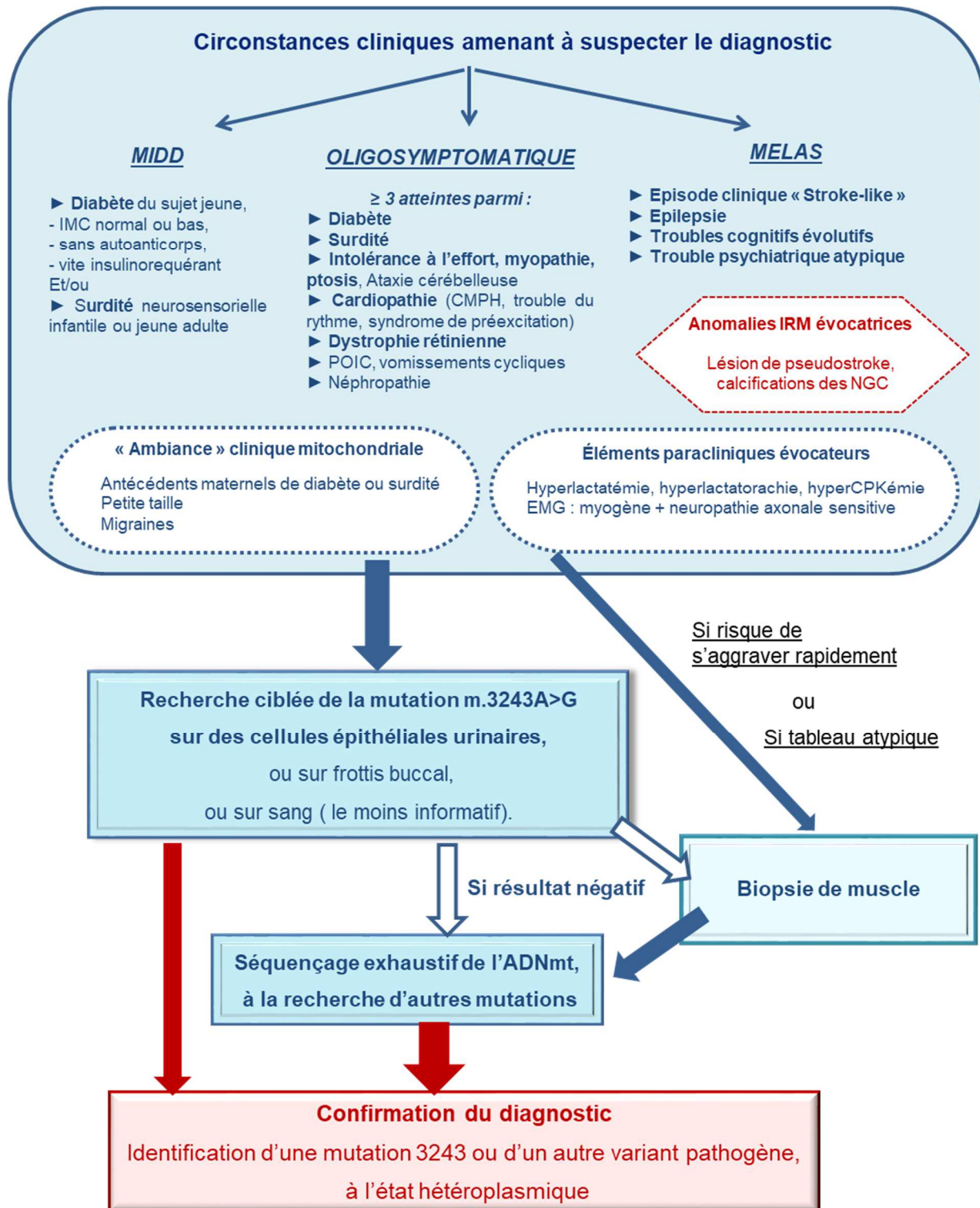
Tél : 01 69 47 28 28

Site : <https://www.afm-telethon.fr/>

Associations de personnes sourdes et Associations de patients implantés cochléaires :

- <http://www.surdi.info>
- www.sensgene.com

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique



Annexe 4. Liste des variants pathogènes de l'ADN mitochondrial associés au MELAS

% individus atteints	Variant de l'ADNmt	Gène	Changement d'acide aminé	Références
~80%	m.3243A>G	<i>MT-TL1</i>		Goto et al (1990)
<10%	m.3271T>C			Goto et al (1991)
<10%	m.13513G>A	<i>MT-ND5</i>	p.Asp393Asn	Santorelli et al (1997)
<5%	m.3252A>G	<i>MT-TL1</i>		Morten et al (1993)
Rare	m.3243A>T			Ikeda et al (2018)
	m.3244G>A			Mimaki et al (2009)
	m.3271delT			Shoffner et al (1995)
	m.3291T>C			Goto et al (1994)
	m.3256C>T			Sato et al (1994)
	m.3258T>C			Sternberg et al (2001)
	m.3260A>G			Nishino et al (1996)
	m.583G>A	<i>MT-TF</i>		Hanna et al (1998)
	m.1642G>A	<i>MT-TV</i>		Taylor et al (1996)
	m.1644G>A			Tanji et al (2008)
	m.4332G>A	<i>MT-TQ</i>		Bataillard et al (2001)
	m.5521G>A	<i>MT-TW</i>		Herrero-Martín et al (2010)
	m.5541C>T			Hatakeyama et al (2015)
	m.5814A>G	<i>MT-TC</i>		Manfredi et al (1996)
	m.7512T>C	<i>MT-TS1</i>		Nakamura et al (1995)
	m.12207G>A	<i>MT-TS2</i>		Wong et al (2006)
	m.12146A>G	<i>MT-TL2</i>		Calvaruso et al (2011)
	m.12299A>C			Abu-Amero et al (2009)
	m.8316T>C	<i>MT-TK</i>		Campos et al (2000)
	m.8296A>G			Sakuta et al (2002)
	m.12147G>A	<i>MT-TH</i>		Melone et al (2004)
	m.3376G>A	<i>MT-ND1</i>	p.Gln24Lys	Blakely et al (2005)
	m.3380G>A		p.Arg25Gln	Horvath et al (2008)
	m.3481G>A		p.Gln59Lys	Malfatti et al (2007)
	m.3482A>G		p.Gln59Lys	Hayashi et al (2021)
	m.3697G>A		p.Gly131Ser	Kirby et al (2004)
	m.3946G>A		p.Gln214Lys	Kirby et al (2004)
	m.3949T>C		p.Tyr215His	Kirby et al (2004)
	m.3959G>A		p.Gly218Asp	Lin et al (2014)
	m.7023G>A	<i>MT-CO2</i>	p.Val374Met	Tam et al (2008)
	m.9957T>C	<i>MT-CO3</i>	p.Phe251Leu	Manfredi et al (1995)
	m.12770A>G	<i>MT-ND5</i>	p.Glu145Gly	Liolitsa et al (2003)
	m.13042G>A		p.Ala236Thr	Naini et al (2005)
	m.13084A>T		p.Ser250Cys	Crimi et al (2003)
	m.13514A>G		p.Asp393Gly	Corona et al (2001)
	m.13528A>G		p.Thr398Ala	McKenzie et al (2007)
	m.14453G>A	<i>MT-ND6</i>	p.Ala74Val	Ravn et al (2001)
	m.14787delTTAA	<i>MT-CYB</i>	p.Ile14Thrfs	De Coo et al (1999)
	m.14864T>C		p.Cys40Arg	Emmanuele et al (2013)
	m.3093C>G	<i>MT-RNR2</i>		Hsieh et al (2001)

Annexe 5. Liste des professionnels impliqués

	Diagnostic initial	Prise en charge	suivi
Neurologue ou Neuropédiatre	X	X	X
Oto-rhino-laryngologiste	X	X	X
Ophtalmologues	X	X	X
Cardiologue	X	X	X
Endocrinologue	X	X	X
Hépto-Gastro-Enterologue	X	X	X
Néphrologue	X	X	X
Radiologue	X	X	X
MPR	X	X	X
Médecin généraliste	X	X	X
Pédiatre	X	X	X
Gynécologue		X	
Psychiatre		X	X
Urologue		X	
Kinésithérapeute		X	X
Ergothérapeute		X	X
Orthophoniste		X	X
Psychomotricien			
Psychologue			
Orthophoniste spécialisé dans la prise en charge des surdités		X	X
Audioprothésiste		X	X
Psychologue spécialisé dans la prise en charge des surdités		X	X
Régleur d'implant cochléaire		X	X
Orthoptiste		X	X
Opticien spécialisé en basse vision		X	X
Podologue			
Assistante sociale		X	X

Annexe 6. Stroke-like : Critères diagnostiques, évaluation et prise en charge proposés par Ng et al, 2019

Prise en charge recommandée également par Gruosso et al, 2020

Les critères diagnostiques du « stroke-like »	
1. Caractéristiques cliniques associés aux épisodes de « stroke-like »	- Début aigu ou subaigu des troubles neurologiques - Trouble de la conscience, confusion, encéphalopathie - Céphalée
2. IRM cérébrale : lésion(s) de stroke-like identifiée (confère "imagerie cérébrale")	- Nausée et vomissement - Hémianopsie latérale homonyme ou cécité corticale - Hallucination visuelle élémentaire (phosphène, flash lumineux coloré) ou complexe et formée
3. EEG : anomalies focales incluant des décharges épileptiques avec ou sans anomalies généralisées	- Crise d'épilepsie focale motrice, dont les épilepsies partielles continues - Etat de mal non-convulsif, dont les crises occipitales
4. Variant pathogène connu pour causer des pseudo-strokes	- Déficit moteur focal - Troubles neuropsychiatriques (trouble du comportement)
5. Diagnostics différentiels exclus, tel qu'un AVC ou une encéphalite virale	- Symptôme sensitif systématisé - Aphasie

Évaluation et explorations recommandées si suspicion de « Stroke-like »	
Anamnèse	Argument en défaveur : début très brutal (rapide en quelques minutes) d'un déficit neurologique focal, surtout un déficit moteur pur (PF ou hemiparésie). Argument en faveur : présence de symptômes visuels complexes ou de troubles auditifs persistants précédents ou accompagnant l'épisode. Rechercher des déclencheurs potentiels : infection, dysmotilité intestinale, déshydratation, jeûne prolongé ou non-observance du traitement antiépileptique.
Evaluation clinique	Examen neurologique complet Evaluation de la sévérité: conscience, champ visuel, langage et apraxie
Examens paracliniques	IRM cérébrale (T1, T2, FLAIR, DWI, ADC et spectro), si contre-indication [§] , scanner Électroencéphalogramme Radiographie thoracique (si suspicion de pneumonie par inhalation) Radiographie abdominale (si suspicion de POIC) Électrocardiogramme
Bilan biologique	Numération formule sanguine plaquette Urée, créatinine et ionogramme Bilan hépatique, CPK Glycémie + HbA1c (pour diabétique connu) lactatémie (sans garrot appliqué) * Protéine C-réactive ECBU et Protéinurie Dosage plasmatique des antiépileptiques le cas échéant Hémoculture (si septique) Gaz du sang artériel (pH) si hyperlactémie ou insuffisance respiratoire

Prise en charge dans les épisodes de « stroke-like » (Ng et al, 2019)	
<p>Crises épileptiques</p> <p>Crises focales (y compris non motrices telles que les crises occipitales) avec généralisation secondaire ou sans</p>	<p>Avant hospitalisation : traitement précoce par benzodiazépine, si symptômes évocateurs d'un nouvel épisode chez un patient ayant un antécédent de stroke-like</p> <p>Une fois hospitalisé : traiter en urgence avec un antiépileptique (AE) intraveineux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lévétiracétam (20–40 mg/kg, max 4500 mg) recommandée, - ou peuvent être utilisés : <ul style="list-style-type: none"> - Phénytoïne (15–20 mg/kg avec surveillance cardiaque), - Phénobarbital (10–15 mg/kg avec surveillance respiratoire) - Lacosamide (200–400 mg). <p>Eviter le valproate de sodium</p> <p>- Maintenir le traitement anti-épileptique habituel</p> <p>- Ne pas retarder la prise en charge en cas de non-disponibilité de l'EEG / de l'IRM</p> <p>- Pose d'une sonde nasogastrique pour l'administration des AE habituels et des traitements, si la voie orale est impossible (encéphalopathie ou vomissements) **</p> <p>Perfusion sérum physiologique</p> <p>En cas d'état de mal épileptique généralisé : orienter vers des soins intensifs ou de réanimation et prise en charge des EME selon les recommandations nationales</p>
<p>Situations indiquant une prise en charge en unité de réanimation ou de soins intensifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - EME convulsif généralisé; - Crises motrices focales fréquentes avec survenue de crises généralisées qui ne répondent pas aux AE IV (et maintien de la titration des AE habituels); - Encéphalopathie sévère (et déficit moteur focal majeure ou crises généralisées) avec un risque élevé d'inhalation; - EME moteur focal avec trouble de la conscience ne répondant pas aux benzodiazépines et à 2 AE IV
<p>Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire</p>	<p>- Induction de l'anesthésie générale *** :</p> <p>Midazolam : 1er choix d'agent anesthésique</p> <p>Utilisation du propofol décidée au cas par cas (non contre-indiqué dans l'EME réfractaire lié au stroke-like, mais risque de syndrome de perfusion associé au propofol (PRIS) en cas d'utilisation prolongée, en particulier dans la population pédiatrique). Assurer un apport glucosé et surveiller les lactates sanguins</p> <p>- Surveillance EEG continue : s'assurer de l'absence d'activité épileptique et de survenue de crise d'épilepsie (y compris de crise non convulsive).</p> <p>Si indisponible, EEG à réaliser dès que possible après l'induction de l'AG et à intervalles réguliers (> 1 fois par jour) pendant la durée de l'anesthésie.</p> <p>- Objectif : « suppression burst » maintenu pendant au moins 48 heures.</p>
<p>Symptômes neuropsychiatriques en lien avec des crises non convulsives</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Signes: anxiété excessive, agressivité, agitation ou psychose (hallucination auditive ou visuelle), si les lésions impliquent le lobe frontal, temporal ou limbique. - Antipsychotiques à utiliser : halopéridol, benzodiazépine et quétiapine. - Impliquer un psychiatre de liaison pour guider l'évaluation, le traitement et le suivi - Surveillance du risque d'arythmie avec l'introduction d'un antipsychotique
<p>Gestion de l'hydratation Intra-Veineuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Administrée aux patients à risque de déshydratation : encéphalopathie ou vomissements - Surveillance de l'apport hydrique et du ionogramme en cas de faible index de masse corporelle, avec cardiomyopathie ou maladie rénale (forme multisystémique)

<p>Acidémie lactique Lactate sérique entre 2,2–5,0 mmol / L avec pH < 7,30</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne réponse habituellement à la réhydratation. - Utilisation avec précaution d'un agent tampon (bicarbonate de sodium) si pH < 7,1 - Prise en charge partagée avec le réanimateur ou le néphrologue. - Utilisation du dichloroacétate non recommandée (risque de neuropathie toxique) - A ne pas considérer comme un marqueur de septicémie ou d'ischémie tissulaire
<p>Nutrition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nutrition entérale : sonde nasogastrique ou nasojejunale <ul style="list-style-type: none"> - patients sous sédation ou encéphalopathie et apport calorique insuffisant. - risque de vomissements et d'inhalation en cas de dysmotilité gastrique : Administration continue régulière à faible volume et éviter les gros bolus - Nutrition parentérale totale à envisager si : jeûne prolongé + POIC réfractaire. - Consultation précoce avec diététicienne - Surveillance de la glycémie
<p>Dysmotilité intestinale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de POIC concomitant, si contexte préalable de constipation chronique - Gastroparésie et POIC de l'intestin grêle : particulièrement dangereux si incapables de protéger leurs voies respiratoires (encéphalopathie, convulsions, ou atteinte bulbaire). - Dépister rapidement des signes cliniques et radiologiques pour que le drainage du contenu de l'estomac puissent être atteint avec l'insertion d'une SNG de grand diamètre. - Traiter une constipation et/ou un fécalome concomitant - Résection intestinale chirurgicale très rarement indiquée
<p>Autres traitements à considérer</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Initier une prophylaxie contre la thrombose veineuse profonde (TVP) - Evaluation de la déglutition en cas d'encéphalopathie, signes cérébelleux ou autres déficits focaux (risque de pneumopathie d'inhalation) - Surveillance du risque de décompensation d'un défaut de conduction ou altération ventriculaire : en cas d'acidose lactique, de troubles électrolytiques, de prise d'AE et remplacement hydrique

§ Prudence en cas d'implants cochléaires confère chapitre 8.2

* ammoniémie

** Autres traitements dont la prescription est laissée à l'appréciation du clinicien en fonction du contexte et de l'âge du patient, compte tenu de l'absence d'essai clinique randomisé permettant de les recommander :

- L-arginine : protocole en annexe 10a
- Régime cétoène : protocole en annexe 14 (KETOCAL en NEDC)
- Corticothérapie : protocole en annexe 10a

*** Intubation trachéale pour protéger les voies aériennes et assurer une ventilation optimale - Eviter la célocurine vu le risque de rhabdomyolyse

Annexe 7. "stroke-like" : illustrations à l'IRM cérébrale

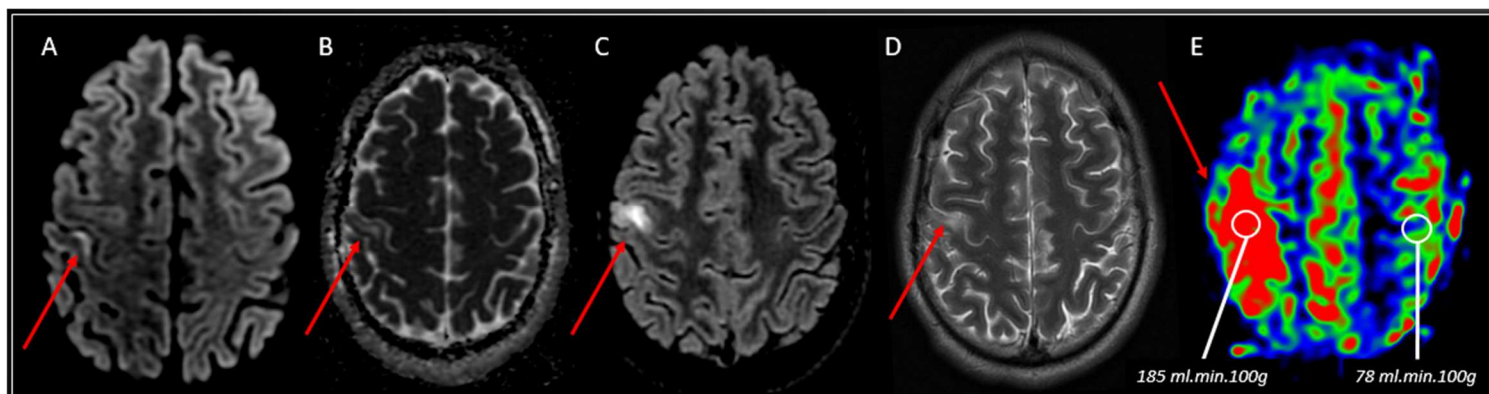


Fig 1. Jeune homme de 16 ans. Deux épisodes de clonies de l'hémicorps gauche. Céphalées depuis une semaine. IRM réalisée à H24 de la première crise. Mutation MELAS connue

- A. Diffusion B1000 : hypersignal cortical le long du sillon rolandique
- B. Cartographie ADC : Augmentation du coefficient de diffusion
- C. Hypersignal FLAIR, cortical, donnant un aspect oedémateux au cortex
- D. Hypersignal T2, cortical, donnant un aspect oedémateux au cortex
- E. Hyperdébit ASL focal majeur, plus étendu que la lésion visible sur les séquences morphologique (débit normal du côté controlatéral)

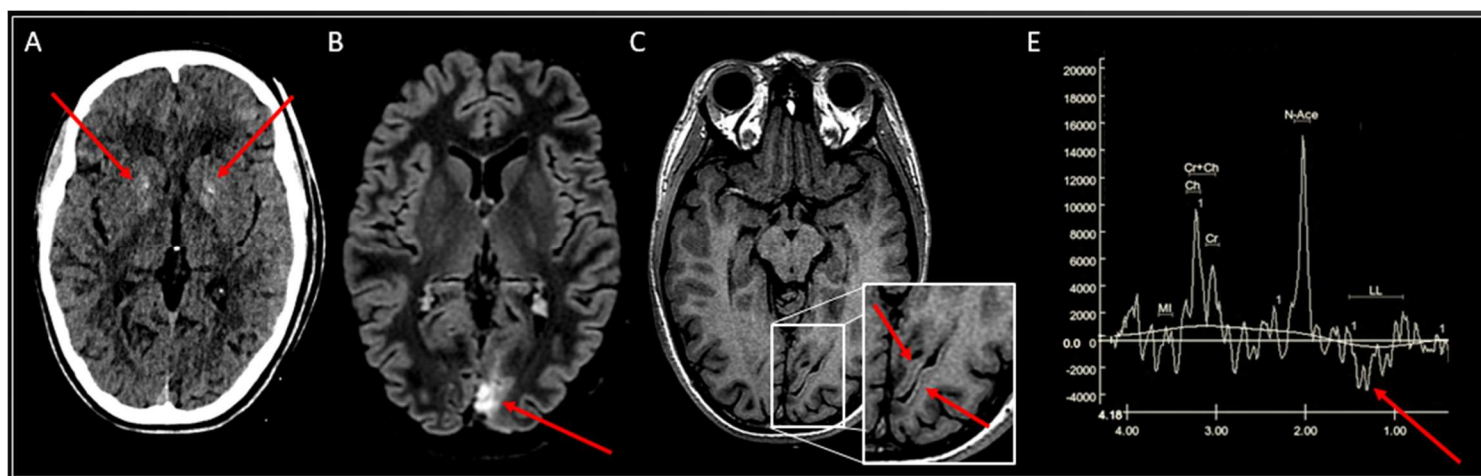


Fig 2. Même patient : Jeune homme de 16 ans. Deux épisodes de clonies de l'hémicorps gauche. Céphalées depuis une semaine. IRM réalisée à H24 de la première crise. Mutation MELAS connue

- A. TDM cérébrale réalisé à H2 de la crise : calcifications des pallidi, bilatérales et symétriques
- B. Séquence FLAIR : Gliose séquellaire cortico sous corticale en hypersignal FLAIR en occipital gauche
- C. Séquence T1 : amincissement du cortex et présence d'un hypersignal T1 spontané (voir agrandissement) traduisant une atrophie focale avec nécrose corticale laminaire, en faveur d'une séquelle de stroke like.
- D. Spectroscopie 144 MS centrée sur les noyaux gris centraux : présence d'un doublet négatif de lactate à 1.33 ppm

Annexe 8. Synthèse du bilan d'extension initial à réaliser suite au diagnostic MIDD/MELAS

Système à évaluer	Examen systématique	Examen complémentaire à faire seulement selon l'indication ou l'évaluation clinique
Nerveux central	IRM cérébrale Avec spectroIRM	EEG Tests neuropsychologiques +/- SPECT ou PET Evaluation par kinésithérapie et ergothérapie Evaluation par orthophoniste Examen ORL, +/- nasofibroskopie, vidéoradioscopie PETscan à la Dopa
Neuro-musculaire	CPK et lactacidémie au repos	Biopsie musculaire ENMG (études VCN et myographique) +/- Sudoscan Epreuve d'effort Imagerie musculaire scanner-IRM Recherche de dysautonomie (hypotension orthostatique, Tilt-test, variabilité espace RR) Bilan urodynamique non invasif (Echographie + Débitmétrie urinaire ; Biochimie sang et urine, ECBU) Tests invasifs : urétrocystoscopie, neurophysiologie, scintigraphie rénale EFR, oxymétrie nocturne et/ou polysomnographie
Auditif	Audiométrie tonale et vocale Impédancemétrie PEA ou ASSR → Adapté à l'âge du patient	Bilan orthophoniste
Ophthalmologique	Acuité, LAF, FO Motilité oculaire OCT maculaire et papillaire CV	Electrophysiologie et clichés en autofluorescence
Cardiaque	ECG (à partir de 10 ans) Echographie cardiaque transthoracique (à partir de 10 ans) Dosage BNP ou NT-proBNP	Holter ECG des 24 heures IRM cardiaque Exploration électrophysiologique ou Holters implantables Mesures tensionnelles
Diabète	Glycémie à jeun (pour le dépistage du diabète)	Peptide C, HbA1c +/- Ac anti GAD/IA2/ZnT8 Fonction rénale, microalbuminurie EAL, Fond d'œil , ECG
Autre atteinte endocrinienne	Calcium, magnésium, phosphates, PTH, vitamine D calciurie, phosphaturie TSH, T4I	Recherche d'un déficit en GH FSH, LH Testostérone totale (homme), estradiol (femme) Echographie thyroïdienne
Digestif	Bilan hépatique	
Rénal	Créatinine avec DFG estimé, ionogramme, protéinurie, microalbuminurie et créatininurie sur échantillon Mesure TA Echographie rénale	

Annexe 8 bis. Détail du bilan d'extension initial à réaliser

Système à évaluer	Examen complémentaire à faire	Indication de l'examen / Commentaire
Nerveux central	IRM cérébrale avec spectroIRM	Systématique
	EEG	Crise d'épilepsie ou suspicion stroke-like +/- troubles psychiatriques atypiques
	Tests neuropsychologiques +/- SPECT ou PET	Présence ou suspicion de troubles cognitifs +/- psychiatrique
	Evaluation par kinesithérapie et ergothérapie	Déficit neurologique systématisé
	Evaluation par orthophoniste	Aphasie, dysarthrie, dysphagie
	Bilan orthophonique, examen ORL, +/- nasofibroscopie et/ou vidéoradioscopie	Suspicion de trouble de la déglutition
	PETscan à la Dopa	Syndrome extrapyramidal/parkinsonisme
Neuro-musculaire	Dosage CPK et lactacidémie au repos	Systématique
	ENMG (étude VCN et étude myographique)	Suspicion de Neuropathie (confirmer et typer) ou myopathie
	Sudoscan	Douleur neuropathique avec EMG normal
	Epreuve d'effort	Intolérance à l'effort
	Imagerie musculaire scanner-IRM	Myopathie non confirmée par clinique et EMG
	Biopsie musculaire	Diagnostic non confirmé par l'analyse génétique
	Recherche de dysautonomie (hypotension orthostatique, Tilt-test, variabilité de l'espace RR)	Suspicion d'une atteinte du SNA ou d'une anomalie des petites fibres
	Bilan urodynamique non invasif : Echographie, Débitmétrie urinaire, Biochimie sang et urine +/- ECBU.	Suspicion d'un dysfonctionnement neurologique des voies urinaires basses
	Tests invasifs : urétrocystoscopie, neurophysiologie, scintigraphie rénale.	Parfois selon l'indication
	EFR, oxymétrie nocturne et/ou polysomnographie	Signe d'appel d'insuffisance respiratoire ou hypoventilation nocturne
Auditif	Audiométrie tonale et vocale Impédancemétrie PEA ou ASSR	Systématique et adapté à l'âge du patient
	Bilan orthophoniste	Pour évaluer le rentissement si surdité
Ophthalmologie	Acuité, LAF, FO Motilité oculaire OCT maculaire et papillaire	Systématique

	CV Clichés en autofluorescence si disponible	
	Electrophysiologie	Si besoin
Cardiaque	ECG	Systématique à partir de 10ans
	Echographie cardiaque transthoracique	Systématique à partir de 10ans (pronostic)
	Holter ECG des 24 heures	En cas d'anomalies ECG ou échographiques : Dépistage des troubles paroxystiques
	IRM cardiaque	En cas d'anomalies ECG ou échographiques
	Dosage BNP ou NT-proBNP	Systématique
	Exploration électrophysiologique ou Holters implantables	Si syncopes / lipothymies sévères ou syndrome de pré-excitation ventriculaire symptomatique
	Mesures tensionnelles	TA limite
Diabète	Glycémie a jeun	Systématique pour dépistage du diabète
	Peptide C, HbA1c +/- Ac anti GAD/IA2/ZnT8	Bilan diagnostique du diabète
	Fonction rénale, microalbuminurie EAL, Fond d'œil , ECG	Bilan d'extension du diabète
Autre atteinte endocrinienne	Calcium, magnésium, phosphates, PTH, 25 OH vitamine D calciurie, phosphaturie	Systématique pour dépister une hypoparathyroïdie
	TSH, T4I +/- Echographie thyroïdienne	Systématique pour dépister une hypothyroïdie Si anomalie biologique
	Recherche d'un déficit en GH	Si Retard statural
	FSH, LH testostérone totale (homme), estradiol (chez la femme)	Si suspicion d'hypogonadisme hypogonadotrope
Rénal	Créatinine, ionogramme, protéinurie, b2-microglobulinurie, microalbuminurie et créatininurie sur échantillon Mesure TA Echographie rénale	Systématique
Autres	Hépatique, lactacidémie	Systématique

LAF = Lampe à fente

FO = Fond d'œil

OCT = Tomographie à Cohérence Optique

VG = ventriculaire gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

VD = ventriculaires droites

Annexe 9. Prise en charge multidisciplinaire

Atteinte	Atteinte	Prise en charge / Traitement
Neurologique	Stroke-like	Protocole de prise en charge (cf annexe 6)
	Epilepsie	Traitement antiépileptique standard
	Spasticité	Baclofène en 1 ^{ère} intention Toxine botulique : spasticité focale
	Dystonie	Trihexyphénidyle en 1 ^{ème} intention Autres : benzodiazepine (orage dystonique), tétrabénazine (dystonie mobile) Toxine botulique : dystonie focale
	Troubles psychiatriques	Traitement standard
	Migraine	Traitement standard, en évitant AINS et aspirine
	Déficit systématisé, ataxie	Rééducation kinesithérapie et ergothérapie
	Aphasie, dysarthrie, dysphagie	Rééducation orthophonique
	Trouble de la déglutition	Gastrostomie
	Neuro-musculaire	Myopathie Intolérance à l'effort
Douleur neuropathique		Traitement symptomatique standard et prise en charge non pharmacologique et psychologique Equilibre glycémique
Scoliose, orteil en griffe, steppage		Traitements standards mais chirurgie rare
Dysautonomie : signes digestifs, urinaires, hypotension orthostatique		Traitements standards (cf annexe 12)
Insuffisance respiratoire restrictive		Traitement standard
Auditive	Surdité légère à modérée	Réhabilitation auditive par appareillage auditif amplificateur uni ou bilatéral selon la surdité
	Surdité sévère à profonde	Implantation cochléaire précoce si bénéfice insuffisant de l'appareillage conventionnel Rééducation orthophoniste
Ophtalmologique	Diplopie	Adaptation de prismes, ou occlusion monoculaire par filtre sur un verre de lunette
	Ptosis	Lunette avec dispositif « anti-ptosis » Traitement chirurgical réalisé par une équipe spécialisée
	Cataracte	Procédure chirurgicale classique, sous AL
	Rétinopathie ou maculopathie liée au diabète	Prise charge standard des patients diabétiques
	Déficience visuelle significative	Prise en charge basse vision : Rééducation visuelle fonctionnelle ; Aides techniques et optiques ; Evaluation de l'aptitude à la conduite
Cardiaque	Insuffisance cardiaque FEVG < 45%	Traitement standard de l'IC recommandé : IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bêta-bloquants ou autres

	<p>En cas d'altération minime devant</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEVG entre 45-50% - fibrose myocardique en IRM - élévation des biomarqueurs IC 	Possibilité de débiter un traitement d'IC (IEC)
	Insuffisance cardiaque terminale	Transplantation cardiaque à discuter au cas par cas, après évaluation pluridisciplinaire pour estimer le risque de complications
	Troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire	Traitement standard : traitements antiarythmiques et antithrombotiques
	Troubles conductifs « modérés » (BAV 1er degré, BB, hémiblocs)	Pas d'indication à l'implantation prophylactique de stimulateurs cardiaques
	Tachycardie ventriculaire non soutenue associée à ≥ 1 signe : <ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction systolique - hypertrophie importante - hyperexcitabilité ventriculaire 	Implantation de défibrillateur implantable possible chez des patients avec un pronostic neurologique et général favorable (discussion pluridisciplinaire au préalable)
	Pré-excitation ventriculaire	Ablation de la voie accessoire
Endocrinologique	Diabète non insulino-dépendant	Mesures diététiques Antidiabétiques oraux : sulfamide hypoglycémisants et inhibiteurs de la DPP4 Eviter la metformine
	Diabète insulino-dépendant	Insulinothérapie mixte ou exclusive Education thérapeutique
	Hypoparathyroïdie	Standard : supplémentation vitamino-calcique
	Hypothyroïdie Déficit en GH Hypogonadisme hypogonadotrope	Standard : supplémentation hormonale - L-thyroxine - Hormone de croissance (avec prudence) - Testostérone ou estrogènes
Gastro-intestinale	Troubles Gastro-Intestinaux Vomissements récurrents Si gastroparésie	Traitements symptomatiques standards Ondansetron Inhibiteur de la pompe à protons, Erythromycine
	POIC sévère avec retentissement nutritionnel et anorexie complète	Envisager nutrition entérale ou parentérale selon la situation Chirurgie contre-indiquée : risque d'aggravation (acidose lactique et stroke-like)
Rénale	Insuffisance rénale sévère	Standard : blocage du SRA (IEC ou ARA2), contrôle tensionnel ; cibles : protéinurie < 0.5 g/g, TA < 130/80 mmHg Prise en charge des troubles hydroélectrolytiques, de l'hyperparathyroïdie, traitement substitutif de l'érythropoïèse traitement de suppléance ou traitement conservateur (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale) à discuter après évaluation pluridisciplinaire pour estimer le risque de complications
	Insuffisance rénale terminale	

Annexe 10a. Molécules thérapeutiques proposées en pratique clinique

1- Traitements vitaminiques et antioxydants :

Molécules thérapeutiques	Posologie en pédiatrie	Posologie pour les adultes	Commentaires
Coenzyme Q10			Amélioration significative de certains paramètres dans quelques études : les capacités aérobiques et l'élévation du taux de lactate à l'effort (98), la fatigabilité (Hirano et al, 2016 ; NCT00887562), la motricité et la qualité de vie (96). (Kerr et al, 2017 : NCT00432744).
Idebenone (Mnesis®) Analogue du CoQ10	45 à 270 mg/j en 3 prises	270 à 900mg en 2 à 3 fois	Sous ATU, moins hydrophobe que l'ubiquinone, passe la barrière hémato-méningée (BHM). Essai clinique dans le LHON et l'ataxie de Friedreich
Ubiquinone : forme oxydée du CoQ10 (Ubiten®, Iuvacor®, Decorenone®)	10 mg/kg/jour (5-30) max 1g/jour en 2 prises	300 à 2400mg en 2 à 3 fois	Sous ATU, Hydrophobe, disponibilité médiocre, ne passe pas la BHM
Ubiquinol : forme réduite de CoQ10	2 à 8mg/kg en 2 prises	60 à 600mg/j en 2 prises	<i>Mieux absorbé seulement disponible en complément alimentaire (pas d'ATU) Recommandé par la Mitochondrial Medicine Society (95) malgré l'absence d'essai clinique</i>
L-carnitine	25 à 100 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	1 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	Déficit secondaire dans le MELAS (166) Améliore de façon significative l'intolérance à l'effort et la consommation d'oxygène (97) Peut relancer la β -oxydation et restaurer le pool de Coenzyme A intracellulaire (167) Risque de toxicité chronique : augmente le TMAO qui est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (168)
Riboflavine (Vitamine B2)	50 à 200mg/j en 2 à 3 prises	50 à 400mg/j en 2 à 3 prises	Manque de preuve

Sur la base de la toxicité cellulaire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produit en excès dans les maladies mitochondriales et du déficit énergétique mitochondrial (169), les antioxydants sont fréquemment utilisés dans le traitement des patients atteints de maladie mitochondriale afin de réduire le stress oxydatif (96,170). Quelques études concernant le Coenzyme Q10 ou ses analogues ont rapportés une amélioration significative sur certains paramètres (96,98)(Hirano et al, 2016 : NCT00887562) (Kerr et al, 2017 : NCT00432744). De plus, la Mitochondrial Medicine Society recommande la prescription de Coenzyme Q10 sous sa forme réduite (ubiquinol) pour les patients atteints de maladie mitochondriale (95). Elle recommande aussi l'acide α -lipoïque et la riboflavine sans preuve robuste de leur efficacité, uniquement sur des rapports de cas anecdotiques avec des résultats discordants sur 2 études en ouvert et aucun essai randomisé (94,96,170,171). La L-carnitine est indiquée en cas de carence. L'acide folinique doit être prescrit en cas de déficit intra-thécal en folates (95), décrit habituellement dans le syndrome de Kearns-Sayre et d'autres déficits mitochondriaux, mais jamais rapporté dans le MELAS (172). Ils recommandent de les prescrire un à la fois, en évitant les « cocktails » au départ. Par ailleurs, le North American Mitochondrial Disease Consortium (NAMDC) rapporte des améliorations subjectives globales, mais souligne l'importance de la perception des patients de leurs soins et de leur qualité de vie, compte tenu du manque de preuves de leur efficacité, du risque potentiel d'effets secondaires lors de la prise de « cocktail » (> 4 compléments) et de leur coût (173).

2- Traitement des épisodes de « stroke-like » :

Thérapeutique pouvant être discutée	Posologie en pédiatrie	Posologie pour les adultes	Commentaires
<u>L-Arginine</u>			Efficacité rapportée sur quelques essais cliniques en ouvert et des rapports de cas anecdotiques (67,99,174,175)
En phase aiguë du « stroke-like » Dans les 3 heures suivant le début de l'accès	IV : 0.5 g/kg Puis 0,5 g/kg en perfusion continue sur 24h pendant 3 à 5 jours	IV : 10g/m2 de surface corporel Puis 10g/m2 en perfusion continue sur 24h pendant 3 à 5 jours	Améliore le fonctionnement de la CR et diminue la production de ROS sur des études fonctionnelles (176). Recommandé par la Mitochondrial Medecine Society (95,100), malgré l'absence d'essai clinique randomisé en double aveugle
En prévention après un 1^{er} épisode de « stroke-like »	PO : 0,15 à 0,3 g/kg/j en 3 prises	PO : 0,15 à 0,3 g/kg/j en 3 prises	Diminue la fréquence et la sévérité des épisodes de « stroke-like », Recommandé par la Mitochondrial Medecine Society (95,100), malgré l'absence d'essai clinique randomisé en double aveugle
<u>Régime cétoène</u>			Efficacité reconnue dans l'épilepsie réfractaire dans les maladies mitochondriales (110). Efficacité variable sur les « stroke-like » d'après quelques cas anecdotiques de MELAS (140–142) Preuves sur des études fonctionnelles cellulaires : Stimule la biogénèse mitochondriale, réduit le stress oxydatif, réduit légèrement la proportion d'ADNmt muté et améliore le fonctionnement des complexes de la CR, notamment du complexe I souvent déficitaire dans le MELAS (176–178). Les corps cétoniques apportent des substrats au complexe II (136) et ont une action anticonvulsivante et neuroprotectrice (137).
<u>Corticothérapie lors d'un « stroke-like » associée aux antiépileptiques</u>			Efficacité partielle ou complète dans des cas anecdotiques de MELAS (179,180) et une série de patient avec une encéphalopathie mitochondriale d'origine nucléaire (181). Permettrait de réparer la BHM, lésée par les dommages neuronaux et responsable d'un œdème vasogénique (179).
<u>Taurine (en cours d'évaluation)</u>		9 à 12g/jour	<i>Permettrait de corriger le défaut de modification de la taurine au niveau du premier nucléotide anticodon de l'ARN de transfert Leucine mitochondrial. Réduction de la fréquence des épisodes de Stroke-like de 2,2 à 0,72 par an sur un essai multicentrique ouvert de phase III, mais sur un petit nombre de patients (101).</i>

- **L-Arginine :**

Certains, comme la Mitochondrial Medicine Society, recommandent l'utilisation du chlorhydrate d'arginine intraveineux dans le traitement en phase aiguë des épisodes de Stroke-like pour les patients porteurs de la mutation 3243 et l'administration orale chronique de L-arginine en prévention (95,100). Ces recommandations sont en lien avec la théorie selon laquelle l'oxyde nitrique est impliqué (99,182), l'arginine étant le substrat de l'oxyde nitrique synthase. Un seul petit essai en ouvert (99,183) et d'autres rapports de cas anecdotiques (99,184) avaient décrit une efficacité de l'administration intraveineuse en phase aiguë. Plusieurs essais en ouvert

(NCT01603446, JMA-IIA00023 et JMA-IIA00025) ont suggéré l'efficacité de l'administration orale chronique (183,185,186). Plus récemment, l'équipe japonaise rapporte une meilleure survie des patients traité par arginine Oral et IV au suivi à 9 ans que celle attendue dans l'évolution naturelle (175). D'autres études préliminaires ont suggéré un effet plus puissant de la citrulline que de la L-arginine (182). Des études fonctionnelles ont montré que l'apport de L-arginine améliore l'activité du complexe I et rétablit l'assemblage des complexes de la chaîne respiratoire qui était défectueux et diminuent ainsi la formation de ROS (176). Néanmoins, tous soulignent la nécessité d'essais cliniques randomisés contrôlés par placebo avant que la L-arginine puisse être recommandée formellement pour améliorer ou traiter les épisodes de Stroke-like dans le MELAS (170).

- **Régime cétogène**

L'instauration d'un régime cétogène est rapportée comme sûre et efficace avec une amélioration de l'épilepsie dans une série de patients présentant une maladie mitochondriale (110). L'efficacité sur les « stroke-like » a été rapportée dans des cas anecdotiques de MELAS (140), mais n'est pas toujours retrouvé (141,142). En plus de l'efficacité bien reconnue sur l'épilepsie réfractaire, le régime cétogène a un effet positif sur la maladie mitochondriale par la stimulation de la biogenèse mitochondriale, l'amélioration de la fonction mitochondriale et la diminution du stress oxydatif (178). Les preuves fonctionnelles sont principalement apportées par des études sur des fibroblastes dérivés de patients et des modèles animaux, montrant qu'un environnement cétogène conduit à une légère réduction de la proportion d'ADNmt muté et une amélioration du fonctionnement des complexes de la chaîne respiratoire, notamment du complexe I souvent déficitaire dans le MELAS (138,176–178). Les corps cétoniques permettent aussi de contourner le fonctionnement du complexe I en fournissant des substrats directement au complexe II (136). Au niveau cérébral, la présence de corps cétoniques permet de piéger les acides gras non estérifiés, empêchant ainsi les actions néfastes de ces métabolites et de leurs dérivés (par exemple les céramides) sur la structure et la fonction cérébrale et agit directement comme métabolites pro-survie des cellules neuronales et ainsi préserve la fonction synaptique neuronale et la stabilité structurelle (137).

- **Corticoïdes :**

L'efficacité partielle ou complète d'une corticothérapie intraveineuse a été rapporté dans les épisodes de « stroke-like » dans quelques cas anecdotiques de patients atteint de MELAS (179,180) et dans une étude sur les encéphalopathies mitochondriales d'origine nucléaire (181). En association aux antiépileptiques, elle permettrait d'aider à réparer la BHM, lésée par les dommages neuronaux et responsable de l'œdème vasogénique (179). Lors d'un épisode de stroke-like, l'hyperperfusion compensatrice régionale mal régulée conduit à la mort cellulaire neuronale par apoptose par une progression de l'œdème vasogénique à l'œdème cytotoxique. L'efficacité des corticostéroïdes montrerait que les médiateurs inflammatoires et le dysfonctionnement de la BHM peuvent jouer un rôle dans la cascade physiopathologique qui conduit à l'hyperperfusion régionale dans le MELAS (112).

Annexe 10b. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les épisodes de « Stroke-like »

Les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont pas encore clairement établis. Plusieurs hypothèses sont évoquées et débattues, en particuliers celles des théories : vasculaire, de l'hyperexcitabilité neuronale et métabolique.

La théorie vasculaire est évoquée sur le rôle potentiel de la **prolifération mitochondriale dans la couche musculaire lisse des petites artères et artérioles**, provoquant une altération de l'autorégulation et pouvant entraîner une ischémie (187). Cette microangiopathie mitochondriale correspond à une accumulation de mitochondries anormales (taille, forme et inclusions anormales) observée dans les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisse des artérioles piales et des petites artères jusqu'à 250 µm de diamètre (187–189). Elle pourrait être secondaire à une augmentation de la biogénèse mitochondriale ou une diminution de la mitophagie (190). D'autres anomalies vasculaires ont été décrites sur des études de cas autopsiques de patients MELAS (187,191–193). Un déficit mitochondrial en COX a été décrit dans les parois des vaisseaux sanguins leptoméningés et corticaux dans toutes les régions cérébrales (194). L'angiopathie du cortex cérébral entraînerait un trouble de l'OXPPOS incluant une surproduction de ROS induisant une biogénèse mitochondriale des cellules endothéliales et une inflammation (195). Par ailleurs, il a été rapporté lors des épisodes de « stroke-like » une carence en oxyde nitrique et des faibles taux plasmatiques d'arginine (99) et de citrulline (15,196). Néanmoins, le « stroke-like » n'est en général pas confiné à un seul territoire vasculaire (197–199) et l'hypoperfusion des lésions n'a pas été démontrée en phase aiguë.

La théorie de l'hyperexcitabilité neuronale suggère que le stroke-like est médié par l'activité ictale et que celle-ci entraîne une dégradation métabolique. Ceci est basé sur l'observation de la présence de crises focales, en général, dès le début des épisodes (200,201) et soutenu par des découvertes neuropathologiques récentes montrant des déficits sévères du complexe I mitochondrial et une perte préférentielle des interneurons inhibiteurs qui pourraient potentiellement conduire à une hyperexcitabilité des neurones (202).

La théorie métabolique est évoquée sur la dégradation régionale du métabolisme énergétique mitochondrial soit dans les neurones et les cellules gliales entraînant une hyperexcitabilité des neurones et par conséquent une activité épileptique, soit dans les cellules constituant la BHM (astrocytes ou péricytes), dont la rupture entraînerait un œdème vasogénique. Des études fonctionnelles sur cybrides ont montré que la mutation 3243 induit un changement métabolique vers la glycolyse dans les cellules neuronales entraînant des défauts d'assemblage et un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire, ainsi qu'une pénurie d'oxyde nitrique (176). Il en résulte un dysfonctionnement cellulaire neuronal et glial, induisant potentiellement une mort cellulaire lors de forte activité métabolique (190,203). Par ailleurs, un œdème vasogénique est plus fréquemment retrouvé à la phase aiguë en séquence de diffusion à l'IRM, qu'un œdème cytotoxique similaire aux lésions d'AVC (199). Les études au PETscan montrent aussi une tendance à l'hyperperfusion au stade aigu, avec augmentation du stress oxydatif et du métabolisme du glucose, puis à l'hypoperfusion au stade chronique (204). Enfin, les lésions corticales subaiguës affectent le plus souvent les cortex : visuel, somatosensoriel, moteur ou auditif primaire, correspondant aux régions de grande densité neuronale et de forte demande métabolique (190,205). Ces lésions correspondent à une nécrose corticale pseudolaminaire avec une épargne du cortex superficiel et cette perte neuronale intracorticale sélective est provoquée par une déplétion d'énergie corticale dans un environnement hypoxique (205).

Annexe 10c. Revue récente des essais cliniques thérapeutiques dans les maladies mitochondriales

D'après : **Liufu et Wang Z. 2020** (96).

Les auteurs ont sélectionné 24 études parmi : Cochrane Library (6 mars 2020), clinicaltrials.gov (6 mars 2020), MEDLINE (5 mars 2020). Ils se sont concentrés sur les essais cliniques randomisés (7 publiés et 3 non publiés, correspondant à ceux soulignés dans le tableau), mais ont également recueilli des informations à partir de rapports de cas et d'essais en ouvert.

Intervention	Mechanism	Disease	Primary outcomes	Trial number	References	8 de ces études ont montré une amélioration significative
Aerobic training	Mitochondria l biogenesis	MM	ROS production	NA	Siciliano et al. 2012	
Bezafibrate	Pan-PPAR agonist	MM	Safety and tolerability	NCT02398201	Steele et al. 2020	
CoQ₁₀	Electron carrier and antioxidant	MD	GMFM 88/PedsQoL	NCT00432744	Kerr et al. 2017	Favor trend in scores of GMFM 88/PedsQoL
CoQ₁₀	Electron carrier and antioxidant	MD	Motor function and quality of life	NA	Stacpoole et al. 2012	
Elamipretide (MTP-131)	Protect cardiolipin	MM	6MWT	NCT02367014	Karaa et al. 2018	
Energetic intervention	Mitochondria l biogenesis	NMD	COPM performance	NCT02208687	Veenhuizen et al. 2019	Significant increase in the mean COPM performance scores
EPI-743	Structurally related to CoQ ₁₀	FA	Visual acuity	NCT01728064	Zesiewicz et al. 2018	
EPI-743	Structurally related to CoQ ₁₀	Leigh syndrome	NPMS	NCT01370447	Martinelli et al. 2012	
GS010	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NCT02652767	Nancy 2020	Significant improvement in foveal threshold sensitivities
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	LHON	Visual acuity	NA	Zhao et al. 2020	Significant improvement in the mean visual acuity of all eyes and the tritan color contrast
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	LHON	Visual acuity	NCT00747487	Klopstock et al. 2011	
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	MELAS	Cerebral lactate concentration	NCT00887562	Hirano 2016	Lower fatigue severity scale scores
KH176	Antioxidant, redox modulator	m.3243A>G	Gait parameters	NCT02909400	Janssen et al. 2019	Significant improvement in mental condition
I-Arginine	NO precursor	MELAS	Aerobic capacity, muscle metabolism	NCT01603446	Rodan et al. 2015	
I-Arginine	NO precursor	MELAS	Oral arginine: MELAS stroke scale; IV arginine: improvement rates of headache and nausea/ vomiting at 2 h after completion of the initial IV administration	JMACTR - IIA00023 JMACTR - IIA00025	Koga et al. 2018	

PNDS – Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

I-Arginine/I-citrulline	NO precursor	MELAS	NO synthesis rates	NA	El-Hattab et al. 2012	
I-Carnitine	Fat oxidation	MM (CPEO)	Exercise tolerance	NA	Gimenes et al. 2015	Significant increase in exercise tolerance and oxygen consumption
Omaveloxolone	Potently activated NRF2	MM	Maximal exercise test	NCT02255422	Madsen et al. 2020	Lower increase in blood lactate and lower heart rate during submaximal exercise
rAAV2-ND4	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NCT01267422	Wan et al. 2016	
scAAV2(Y44 4,500,730F)-P1ND4v2	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NA	Guy et al. 2017	
Sodium nitrate	NO donor	MM	Oxygen cost of submaximal exercise	NTR3321	Nabben et al. 2017	
Taurine	tRNA ^{Leu(UUR)} taurine modification	MELAS	Complete prevention of stroke-like episodes	UMIN000011908	Ohsawa et al. 2019	
Tetracycline	Antiapoptotic, antiinflammation, antioxidation	PEO	Eye movements and ptosis	2007-005274-31	Mancuso et al. 2011	
WBOS	Cysteine donor	PEO	Oxidative stress biomarkers	NA	Mancuso et al. 2010	

COPM, Canadian occupational performance measure;
 CPEO, chronic progressive external ophthalmoplegia;
 FA, Friedreich ataxia;
 GMFM88, McMaster gross motor function measure, version88;
 GS010 a recombinant adenoassociated viral vector serotype 2 containing the wild-type ND4 gene (rAAV2-ND4);
 LHON, Leber hereditary optic neuropathy;
 MD, mitochondrial disease;
 MM, mitochondrial myopathy;
 NA, not available;
 NADH, reducedform of nicotinamide adenine dinucleotide;
 ND4, NADH dehydrogenase subunit 4;
 NMD, neuromuscular disease;
 NO, nitric oxide;
 NPMDS, Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale;
 NRF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2;
 PedsQoL, pediatric quality of life scale;
 PPAR, peroxisomal proliferator activated receptor;
 PEO, progressive external ophthalmoplegia;
 rAAV2-ND4, recombinant adeno-associated virus 2 containing the wild-type ND4 gene;
 ROS, reactive oxygen species;
 scAAV2, self-complementary adenoassociated viral vector 2
 6MWT, 6-min walk test;
 WBOS, whey-based oralsupplementation (containing % cysteine)

Annexe 11. Prise en charge de la dystonie et de la spasticité

► Traitement de la spasticité :

- **Le baclofène (LIORESAL®) par voie orale** (seul ou en traitement combiné) est le traitement le plus répandu pour le traitement à long terme de la spasticité. Il doit être employé aux dosages généralement recommandés sinon les effets secondaires sont au premier plan, notamment la sédation.

► Traitement de la dystonie : les médicaments anticholinergiques

- Le **trihexyphénidyle (ARTANE®)** peut être un traitement efficace de la dystonie locale et généralisée. Le dosage doit être augmenté progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance. En revanche, des effets indésirables (vision floue et sécheresse buccale ou des symptômes persistants comme la confusion et la perte de mémoire) sont fréquents, et la dystonie hyperkinétique (206,207) peut s'aggraver.
- La **tétrabénazine (XENAZINE®)** est un neuroleptique ayant un profil pharmacologique spécifique (208) avec une action anti-dystonique. La tétrabénazine (TBZ) semble plus efficace sur les dystonies mobiles que sur les dystonies avec posture fixée (114,115). L'effet sédatif est l'effet secondaire le plus fréquent pouvant survenir chez 50% des personnes traitées. La survenue d'autres effets secondaires est à surveiller : changements de comportement, symptômes dépressifs, mouvements oculogyres, hypersalivation, nausées et vomissements. Ces différents effets indésirables sont en général contrôlés par l'adaptation de la dose et du rythme d'augmentation (209). La TBZ a une demi-vie de 5 à 7 heures, imposant 3 prises quotidiennes. Les doses utilisées varient entre 1 et 20 mg/kg/j, avec une dose moyenne autour de 4 mg/kg/j (115). Il est recommandé de démarrer à une dose de 0,5 mg/kg/j et de l'augmenter chaque semaine par palier de 0,5 mg/kg/j, l'amplitude et la vitesse de l'augmentation étant à adapter selon l'efficacité et la tolérance sans dépasser 200 mg/j (209). (124,126–132,193)
- **Les Benzodiazépines :** Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés en particulier dans le traitement de l'orage dystonique.

► La Toxine botulique de type A en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales :

- En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onobotulinumtoxine A et l'abobotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections

Annexe 12. Prise en charge de la dysautonomie

► Pour les troubles digestifs

En l'absence de recommandations spécifiques, le traitement sera celui des troubles digestifs d'autre cause :

- Pour la gastroparésie :
 - Mesures hygiéno-diététiques (éviction tabac, alcool, et boissons gazeuses; limitation des repas gras et riches en fibres peu digestibles ; fractionnement des repas).
 - En cas d'échec : métopropramide ou domperidone
(En 2ème intention : érythromycine, IV pour les exacerbations, orale en traitement chronique, mais attention aux risques cardiaques et interaction médicamenteuse)
- Troubles digestifs bas :
 - Mesures hygiéno-diététiques simples (régime riche en fibre, pouvant améliorer la constipation, en particulier la consommation de pruneaux).
 - Laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (PEG) pour la constipation.
 - Laxatifs de lest à base d'ispaghul pour l'alternance de diarrhée et de constipation
 - Loperamide pour la diarrhée réfractaire (si échec : analogue de la somatostatine).

► La prise en charge des troubles urinaires

Elle doit suivre les recommandations établie pour les patients neurologiques, et adapté aux types de troubles présentés :

- Rétention chronique : auto ou hétéro sondages pour prévenir l'insuffisance rénale.
- Troubles de la continence : rééducation et port de protection (absence de traitement)
- Infections urinaires récidivantes (>3 par an) : règles hygiéno-diététiques et traitement antiseptique urinaire ou antibiotique séquentiel
- Dysfonctionnement du stockage : antimuscariniques (prudence car risque accru de développer un trouble de la miction et une rétention urinaire en cas de trouble de la miction infracliniques)
- Hyperactivité neurogène du détrusor : injections intradétrusor de toxine botulique
- Neuromodulation (gérer dysfonctionnement à la fois du stockage et de la miction).

► En cas d'hypotension orthostatique symptomatique

Un traitement est indiqué et suit les recommandations habituelles :

- Mesures hygiéno-diététiques : éradication des facteur aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant (i) à se lever progressivement, (ii) à éviter les repas trop abondants et riches, (iii) à éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), (iv) à augmenter ses apports en sel journalier (si possible),
- Mesures non médicamenteuses tel que le port de bas ou collants de contention.
- En cas d'échec, un traitement médicamenteux pourra être proposé : Midodrine (risque HTA de décubitus), et en 2ème intention avec prudence : 9α fludrocortisone, (risque HTA, prise de poids, troubles ioniques et risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal)

Annexe 13. Focus sur l'intérêt des programmes spécifiques de renforcement musculaire et/ou de sollicitation des capacités cardio-respiratoires

Données spécifiques aux porteurs de la mutation m.3243A>G et précautions à prendre

Deux essais cliniques (programme d'endurance) ont majoritairement ou exclusivement inclus des patients porteurs de la mutation m.3243A>G (formes MELAS, MIDD ou apparentées) :

- ↳ Jeppesen et al. (90) ont évalué les effets d'un programme d'entraînement en endurance, sur vélo, de 14 semaines pour 50 sessions au total (environ 4 fois par semaine), à une intensité à laquelle les patients atteignent et maintiennent une fréquence cardiaque de 70-80% de leur fréquence cardiaque atteinte au pic de VO₂ lors d'un test d'effort. Le groupe de patient (20) était majoritairement constitué de porteurs adultes de la mutation m.3243A>G (13). Cet entraînement a permis d'améliorer lors d'un test d'effort la puissance maximale (+29%) et la VO₂max (+26%). Consécutivement à l'entraînement, aucune différence histologique n'a été retrouvée et le taux d'hétéroplasmie est resté constant tandis que la quantité d'ADNmt a augmenté de 81% ± 124%.
- ↳ Bates & al. (132) ont évalué les effets d'un programme d'entraînement en endurance, sur cycloergomètre, de 16 semaines, 3 fois par semaine, à une intensité à laquelle les patients atteignent et maintiennent une fréquence cardiaque de 70-80% de celle atteinte lors du test d'effort et générant des symptômes entraînant l'arrêt du test (dyspnée sévère, fatigue musculaire sévère, quotient respiratoire > 1,1). Le groupe de patients (10) est exclusivement constitué de porteurs adultes de la mutation m.3243A>G. Cet entraînement a permis d'améliorer au test d'effort la puissance maximale (+12%) et la VO₂ max (+16%). Le taux de CPK est resté inchangé.

Bien que les données de ces études soient d'un faible niveau de preuve et qu'il convienne d'être prudent, les résultats sont encourageants et n'apportent pas de preuve que ces programmes d'endurance aient des effets délétères (absence de modifications histologiques péjoratives ou biologiques – CPK – témoignant de lésions musculaires récentes). Comme dans d'autres maladies musculaires, pour minimiser les risques, particulièrement ceux de lésions musculaires ou de troubles cardiaques, l'activité physique (intensité constante ou fractionnée), son intensité, sa fréquence et sa durée doivent être progressifs et adaptés au patient, à son niveau de conditionnement physique ainsi qu'à la distribution de l'atteinte musculaire à l'initiation du programme.

En pratique

Il faudra adapter aussi régulièrement que nécessaire les modalités d'exercice (type, fréquence, durée, intensité) afin de s'assurer que les séances d'activité physique ne majorent pas durablement l'intensité des symptômes que ressentent les patients et/ou n'en fassent pas apparaître de nouveaux.

Il faut accorder une importance capitale à assurer la progressivité de l'entraînement. En effet, les patients peuvent présenter un niveau de conditionnement physique variable et une intolérance à l'effort pour un volume d'exercice possiblement faible. Une progression par palier doit être proposée en respectant des critères de tolérance :

- ↳ Absence de courbatures musculaires les jours qui suivent les séances ;
- ↳ Absence d'apparition de douleurs musculaires ou d'augmentation de l'intensité des douleurs musculaires pendant les séances ;
- ↳ Absence de fatigue inhabituelle les jours qui suivent les séances (il est possible de se sentir fatigué après les séances mais cette sensation doit s'estomper dans les heures qui suivent l'arrêt des exercices) ;
- ↳ Absence d'apparition de symptômes cardiaques, neurologiques ou de troubles sensoriels (leur apparition doit faire interrompre immédiatement la séance et orienter le patient vers son médecin traitant, un spécialiste ou à défaut un service d'urgence).

Tous les critères doivent être vérifiés pour proposer au patient d'accéder à un palier d'entraînement supérieur (par exemple : augmentation de la durée, de l'intensité ou de la fréquence des séances). Un seul paramètre doit être modifié lors du passage à un palier supérieur afin de maîtriser minutieusement la progressivité de l'entraînement.

- Un patient pour lequel tous les critères de tolérance cliniques ne sont pas réunis pour accéder à un palier d'entraînement supérieur poursuivra le temps nécessaire et sans limite de durée au palier d'entraînement pour lequel les critères de tolérance sont vérifiés. Il est possible que le niveau de conditionnement physique d'un patient, sa tolérance et la présence de comorbidité ne lui permettent pas de débloquent un palier d'entraînement supérieur.
- Après avoir débloquent l'accès à un palier d'entraînement supérieur, il faudra s'être entraîné régulièrement et suffisamment de temps à ce palier pour débloquent l'accès au suivant même si tous les critères de tolérance cliniques sont réunis. A titre indicatif, cette durée peut s'envisager en semaines.
- Pour un patient pratiquant à un palier depuis plusieurs semaines de manière stable et sûre et dont les symptômes se majoreraient ou qui en développerait de nouveaux : il devra interrompre le programme temporairement, être orienté vers son médecin traitant ou un spécialiste puis reprendre le programme à un palier inférieur pour lequel tous les critères de tolérance sont vérifiés après avoir obtenu le feu vert du médecin.

Avant d'initier une prise en charge de ce type, il est fortement conseillé que le patient soit examiné par un cardiologue et bénéficie de tous les examens nécessaires permettant d'écarter toutes contre-indications. Il est également conseillé que ce dernier ou qu'un spécialiste assurant le suivi régulier du patient vérifie l'absence d'autres contre-indications à l'initiation d'un programme de ce type.

Annexe 14. Les bases du Régime Cétogène

Le principe de ce régime est de majorer les lipides (le gras) et limiter les glucides (les sucres) en maintenant un apport énergétique (sans prise de poids) et protidique (viande, poisson et œuf) correspondant aux besoins liés à la croissance de l'enfant.

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène (3/1 ou 4/1), plus strict, sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie.

Il existe plusieurs types de ratios du régime cétogène. Le ratio utilisé dépendra de la cétose du patient. Celle-ci sera vérifiée quotidiennement par bandelette urinaire au départ de la mise en place du régime puis, à chaque suivi avec le médecin référent.

Les ratios cétogènes :

- Ratio 1/1 = 1g de lipides correspond à 1g de non lipides (protéines et glucides)
- Ratio 2/1 = 2 fois plus de lipides que de non lipides
- Ratio 3/1 = 3 fois plus de lipides que de non lipides
- Ratio 4/1 = 4 fois plus de lipides que de non lipides

Intensité du régime cétogène	% de Lipides
4/1	90
3.5/1	89
3/1	87
2.5/1	85
2/1	82
1.5/1	77
1/1	70

Les apports en lipides : Les lipides ou graisses représentent le pourcentage d'apport énergétique le plus important. Certains aliments contiennent que des lipides (huiles, beurre...), d'autres contiennent en plus de protéines ou glucides (fromage...).

Les apports en protéines : Les apports en protéines animales (viande, poisson, œuf) correspondent aux recommandations nationales RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) nécessaires à la croissance.

Les apports caloriques : Pour assurer un état nutritionnel correct, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré. Il est apporté majoritairement par la matière grasse. Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

Les apports en glucides : Le sucre apporté par les produits sucrés (confiseries, pâtisseries, bonbons, boissons sucrées...) est à limiter très fortement voire à supprimer. Le fructose (fruits) est à limiter.

Les féculents (pomme de terre, légumes secs, pâtes, riz, semoule, blé, pain, biscotte, ...), sont à consommer en quantité contrôlée.

Ketocal : Sur prescription médicale, un substitut de lait en poudre « **ketocal** » des laboratoires Nutricia est disponible. Il existe aussi en version aromatisée à la vanille.

Ce produit est cétogène à 4 pour 1, il peut être utilisé pour la préparation des biberons, de plats cuisinés et en cas de nutrition entérale sur sonde ou gastrostomie. Enrichi en vitamines et minéraux, il permet la plupart du temps de combler les carences.

Annexe 15. Spécificités des présentations pédiatriques

3.3 Diagnostic et Evaluation Initiale

3.3.1 Circonstances de découverte clinique :

Les présentations cliniques initiales de l'enfant sont principalement d'ordre neurologique.

Les premiers signes apparaissent dans la petite enfance marquée par un trouble des apprentissages scolaires et du neuro-développement. Celui-ci est rarement isolé et peut s'associer à :

- Un retard staturo-pondéral,
- Une surdité,
- Des épisodes aigus de céphalées et vomissements évocateurs de migraines,
- Des poussées d'acidose lactique.

Les épisodes de « stroke-like » sont souvent absents du tableau clinique initial chez l'enfant et apparaissent plutôt à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Il peut exister des formes intermédiaires avec une surdité au premier plan.

Le MIDD est rare voire absent chez le petit enfant, et exceptionnel chez le grand enfant et l'adolescent.

Devant un tableau clinique évocateur de maladie mitochondriale associée au MELAS, il est nécessaire d'adresser l'enfant au neuropédiatre.

3.3.2 Anomalies paracliniques

➤ Imagerie cérébrale

L'aspect typique de « stroke-like » peut être observé mais n'est pas systématique. L'IRM peut également être normale.

➤ Electroneuromyogramme

L'ENMG ne sera réalisé que s'il existe des signes cliniques évocateurs de neuropathie.

➤ Biologie et bilan métabolique

Il n'existe pas de signes biologiques spécifiques au syndrome MELAS.

L'acide lactique peut-être augmenté dans les liquides biologiques de manière permanente ou uniquement lors des poussées de la maladie.

Des intermédiaires du cycle de Krebs peuvent être retrouvés à la chromatographie des acides organiques urinaires, ainsi qu'une élévation de l'alanine et de la proline à la chromatographie des acides aminés, témoignant de l'acidose lactique et de la dysfonction mitochondriale. Ces anomalies peuvent être fluctuantes et la conséquence d'autres causes responsables d'une dysfonction mitochondriale secondaire (exemple : sepsis sévère, défaillance hémodynamique.). La glycémie est le plus souvent normale chez l'enfant, ce qui n'exclut pas le diagnostic.

De même, les CPK sont le plus souvent normales.

3.2.5 Biopsie musculaire

Elle n'est, le plus souvent, pas utile chez l'enfant.

Elle peut avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel en cas de discordance de la clinique avec les explorations génétiques (Pas d'anomalie de l'ADN mitochondrial et notamment absence de la mutation 3243).

3.3 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

3.3.1 Confirmation diagnostique

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude de l'ADN mitochondrial.

3.3.2 Diagnostic différentiel

- Autres maladies mitochondriales (la biopsie musculaire peut être intéressante dans ce cadre),
- Syndrome de Wolfram,
- Troubles du métabolisme intermédiaire : anomalies du cycle de l'urée et aciduries organiques,
- Devant les épisodes de « stroke-like », un trouble de la glycosylation des protéines peut également être évoqué (CDG syndrome).

3.4 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne, comme définit dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique). Elle doit être faite par un médecin expérimenté et suivre les recommandations de bonne pratique existantes (18).

Il est souhaitable que cette annonce ait lieu en présence des deux parents. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant s'il est en âge de comprendre, afin de lui expliquer l'origine de ses difficultés avec des mots adaptés et lui permettre d'exprimer ce qu'il ressent. Le pédiatre devra également veiller au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.5 Evaluation clinique

➤ Stroke-like

Chez l'enfant, les épisodes de « stroke-like » se voient plutôt chez le grand enfant après l'âge de 10 ans. Ils ont les mêmes caractéristiques sémiologiques que l'adulte. Il s'agit d'événements paroxystiques pouvant prendre la forme d'un déficit moteur focalisé, d'une épilepsie focale avec déficit post critique prolongé ou d'une épilepsie partielle continue, ou encore de céphalées avec vomissements. Il faut savoir l'évoquer devant toute manifestation neurologique aiguë.

➤ Autres manifestations neurologique

Troubles des apprentissages : troubles attentionnels, troubles de la mémorisation, tableau « multi dys », parfois déficience intellectuelle. Une évaluation neuropsychologique sera nécessaire dès que l'âge le permet (à partir de 6 ans) pour évaluer avec précision le profil cognitif et adapter la scolarité.

L'épilepsie peut être présente chez l'enfant en dehors des épisodes de « stroke-like ». Classiquement il peut s'agir d'une épilepsie focale ou d'une épilepsie myoclonique.

Migraines : des épisodes de céphalées et vomissements sont souvent retrouvés.

Manifestations psychiatriques, ataxie cérébelleuse et mouvements anormaux sont rares.

L'atteinte musculaire est rarement au premier plan chez l'enfant, mais une fatigabilité et une intolérance à l'effort sont souvent observées. Une hypotrophie musculaire peut être constatée.

La neuropathie périphérique est rare. Des signes dysautonomiques peuvent exister avec des douleurs abdominales et alternance diarrhée/constipation ou encore des anomalies pupillaires.

➤ **Atteinte auditive**

L'atteinte auditive existe et doit être dépistée systématiquement pour une prise en charge précoce. Le diagnostic initial devra être effectué dans un service spécialisé (examens spécifiques au petit enfant). La prise en charge sera faite en milieu hospitalier ou chez un ORL de ville en fonction de l'âge de l'enfant et de la sévérité de la surdité.

➤ **Atteinte ophtalmologique**

L'atteinte ophtalmologique existe. L'examen ophtalmologique est réalisé éveillé chez l'enfant. L'examen en lampe à fente et le fond d'œil peuvent être réalisés dès le plus jeune âge. L'évaluation de l'acuité visuelle sera possible à l'acquisition du langage, et les clichés OCT et autofluorescents pourront être essayés à partir de 3-4 ans. Enfin, le champ visuel en périmétrie cinétique n'est pas en général contributif avant l'âge de 5-6 ans ; avant cela, il pourra être apprécié de manière manuelle par attraction et confrontation.

➤ **Atteinte Cardiaque**

L'atteinte cardiaque est exceptionnelle chez l'enfant. Nous disposons de peu de données cardiologiques chez l'enfant et l'adolescent mais il semble raisonnable d'effectuer un premier bilan comprenant au moins un ECG et une échographie à partir de l'âge de 10 ans de manière systématique. Cet âge correspond à celui à partir duquel les premières complications cardiovasculaires sont habituellement observées dans les cardiomyopathies génétiques de l'adulte (extrémité du spectre clinique vers les patients les plus jeunes (210).

➤ **Le diabète**

Le diabète est exceptionnel chez l'enfant. Il peut exister d'autres atteintes endocriniennes : retard statural (déficit en GH), retard pubertaire.

Un début dans l'enfance, signe une maladie plus sévère avec un moins bon pronostic évolutif.

4. Particularités de la prise en charge thérapeutique et de l'accompagnement chez l'enfant

La prise en charge des enfants porteurs d'une maladie mitochondriale apparentée au MELAS repose sur une approche médicale multidisciplinaire (neuropédiatre, médecin rééducateur, pneumopédiatre, cardiopédiatre, ophtalmopédiatre, ORL pédiatrique ...), ainsi que sur un accompagnement psycho-social de l'enfant et son entourage de l'annonce diagnostique à la transition vers l'adulte. Il s'agit d'une prise en charge globale symptomatique et du handicap, ayant pour but d'améliorer la qualité de vie (95,211,212).

Il n'existe pas de traitement spécifique dans le cadre des maladies mitochondriales apparentées au syndrome MELAS chez l'enfant. L'utilisation de la **L- carnitine**, de la **Riboflavine (vitamine B2)**, du CoEnzyme Q10 (98), de l'**Arginine** (99,100) est donc laissée à l'appréciation du clinicien.

La prise en charge des manifestations neurologiques et neuro-sensorielles de l'enfant est identique aux recommandations habituelles avec certaines spécificités superposables à celles de l'adulte en lien avec les maladies mitochondriales apparentées au MELAS :

- **Epilepsie** : Les traitements anti-épileptiques habituels pourront être utilisés. L'utilisation de la valproate de sodium est toutefois à éviter dans les épilepsies d'origine mitochondriale du fait d'un risque d'aggravation du tableau clinique ou de survenue d'une atteinte hépatique (107). Le régime cétogène peut être une alternative thérapeutique dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante en lien avec une maladie mitochondriale (110). Il doit être instauré avec précautions en milieu hospitalier et encadré par une équipe de médecins et diététiciens spécialisés. La prise en charge de l'épilepsie doit toujours se faire en lien avec le centre de référence/compétence.

- **Céphalées et migraines** : Les antalgiques habituels pourront être proposés dans ce cadre. Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec précautions.
- **La prise en charge des « stroke like »** est abordée dans un chapitre dédié. En cas de suspicion de stroke like, l'enfant devra être rapproché du centre de référence, dans un hôpital disposant d'une réanimation pédiatrique.
- **Prise en charge de la dystonie et de la spasticité** : La survenue de mouvements dystoniques est rare dans les maladies mitochondriales apparentées au syndrome de MELAS, en particulier chez l'enfant, mais existe. La spasticité est, quant à elle, un symptôme qui peut s'installer dans l'évolution de la maladie. Les traitements habituels pourront être utilisés dans ce cadre :
 - **Le baclofène (LIORESAL®) et les Benzodiazépines tel que** Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés en 1^{ère} intention.
 - **Le trihexyphénidyle (ARTANE®)**, dans le traitement de la dystonie locale et généralisée, ainsi que la **tétrabénazine (XENAZINE®)**, dans le traitement des dystonies mobiles (114,115). La posologie doit être augmentée progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance.
 - **La Toxine botulique de type A** peut être proposée en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales. En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.
- **Dans le cadre de la prise en charge de la surdité neuro-sensorielle**, appareillage auditif et pose d'un implant cochléaire pourront être proposés (213).

Accompagnement et handicap.

L'évolution naturelle du syndrome MELAS est péjorative avec des épisodes aigus de dégradation neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et à une déclin cognitif progressif.

En fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité du handicap, le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie est possible. Elle va permettre de couvrir les besoins nutritionnels de l'enfant, en particulier en cas de troubles de la déglutition. Elle peut également être mise en place transitoirement au décours d'un épisode de « stroke like » ou lors d'une poussée de la maladie. Elle pourra, dans ces cas-là, être bénéfique en optimisant les apports caloriques dans une situation de catabolisme ou pour protéger les voies aériennes en cas de troubles de la déglutition.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de sur-spécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours l'enfant au centre du projet.

Dans ce cadre, la rédaction d'un certificat de patient remarquable est indiquée pour définir les objectifs d'accompagnement de fin de vie.

5. Particularités du suivi des enfants symptomatiques

5.1 Rythme et contenu des consultations

Système à évaluer	Examen et signes à rechercher	Rythme lorsque l'atteinte est connue
Neuropédiatrique	Signes fonctionnels et cliniques d'atteinte neurologique ou neuromusculaire, données anthropométriques (poids, taille, PC, IMC, courbes de croissance en pédiatrie).	3/an
ORL pédiatrique	Examen otoscopique bilatéral (microscope pour le jeune enfant) Et suivi de la surdité	Annuel au minimum, adapté à l'évolutivité
Ophtalmopédiatrique	- AV de loin et de près - Examen en LAF et FO - Motilité oculaire	Annuel
Cardiopédiatrique	Signes fonctionnels, ECG, ETT	Annuel
Endocrino-pédiatrique		Si point d'appel
Gastropédiatre		Si point d'appel ou indication de gastrostomie
Néphropédiatre		Si point d'appel
MPR	Evaluation du handicap et des besoins de rééducation	Selon la sévérité

5.2 Examens complémentaires

Examen	Recherche	Rythme lorsque l'atteinte est présente
Bilan biologique	Glycémie à jeun, HbA1C, microalbuminurie CPK, Fonction rénale, EAL Bilan hépatique, lactates, calcium, phosphore, vitamine D, TSH	Si diabète Annuel ou en cas de décompensation
IRM cérébrale		Au diagnostic puis selon l'évolution clinique
EEG	Si épilepsie	Si nouvelle crise selon évaluation
Tests neuro-psychologiques	Evolutivité des troubles cognitifs	Au diagnostic à partir de l'âge de 6 ans puis selon l'évolution tous les 2-3 ans
ORL	Audiogramme	A adapter à l'évolutivité
Ophtalmologique	Mesure AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire	Annuelle (si atteinte ophtalmologique ou diabète)
Cardiaque	ECG Echographie cardiaque	Annuel
	Holter ECG si anomalie, IRM cardiaque si CMPH	Tous les 2 à 5 ans Tous les 5 ans

6. Les bases du régime cétogène chez l'enfant

6.1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux d'une prise en charge diététique sont d'optimiser les apports énergétiques tout en assurant une croissance et un développement harmonieux.

6.2. Les principes du régime

Selon certaines études et certains essais randomisés (139,140), le régime cétogène voire hyperlipidique (alimentation réduite en glucides associée à une augmentation de lipides) montrerait des effets bénéfiques chez les patients présentant des anomalies de la chaîne respiratoire. Le principe réside dans le fait de substituer le glucose par les lipides qui constituent un autre substrat énergétique.

Le régime cétogène améliorerait la fonction du complexe de la chaîne respiratoire et augmenterait le métabolisme oxydatif en contournant le complexe 1 (dont le substrat principal provient du métabolisme glucidique) et en utilisant les corps cétoniques comme substrat du complexe II (110).

D'autre part le régime cétogène permet de contrôler et de diminuer les crises chez des patients atteints d'épilepsie réfractaire associé à des anomalies complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (110). En effet les corps cétoniques auraient une action anti-convulsivante et neuro-protecteur.

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène strict (3/1 ou 4/1) sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie.

Les bases du régime sont détaillées dans l'annexe 14.

ANNEXE 16. Anesthésie et Maladies Mitochondriales

16.1 Action *in vitro* des agents anesthésiques sur la chaîne respiratoire

Agent	Effet mitochondrial <i>in vitro</i>
Barbituriques	Inhibition complexe I
Étomidate	Inhibition complexe I et effet faible sur complexe III
Propofol	Inhibition complexes I, II III Inhibition de l'acylcarnitine transférase type 1 (transport des acides gras à chaîne longue dans la membrane mitochondriale)
Benzodiazépines	Inhibition des complexes I, II, III
Kétamine	Inhibition complexe I ? Augmentation du métabolisme ?
Dexmédétomidine	Aucun rapporté
Fentanyl, rémifentanyl	Minime
Morphine	Inhibition modérée complexe I
Agents halogénés	Inhibition complexe I, coenzyme Q et léger effet sur complexe V
Bupivacaïne	Inhibition acylcarnitine translocase (effet moindre avec lidocaïne et ropivacaïne)

16.2 Précautions anesthésiques chez un patient souffrant d'une maladie mitochondriale

Préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan neurologique récent : épilepsie ? spasticité ? amyotrophie ? - Bilan cardiologique : ECG (troubles de conduction), échographie, traitement en cours - Bilan métabolique : glycémie, SGOT, SGPT, fonction rénale, troubles endocriniens : diabète (traitement), thyroïde - Connaître le taux de lactates sanguins de base - Troubles de déglutition ? reflux gastro-oesophagien ? - Troubles respiratoires durant le sommeil : apnées centrales, obstructives, mixtes ? - Traitement : antiépileptique(s), suppléments de carnitine, régime cétogène ? - Eviter une chirurgie électorive en cas de fièvre ou de crise métabolique car cela semble augmenter le risque de détérioration neurologique
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de jeûne courte (liquides sucrés jusqu'à 1h avant l'intervention) ou perfusion glucosée dès le début du jeûne (sauf en cas de régime cétogène) - Dose habituelle de carnitine et d'antiépileptique le matin - Induction IV (propofol en dose unique OK sauf en cas de dégradation récente ou en présence d'une crise métabolique) ou inhalatoire (sévoflurane) - Éviter d'utiliser une perfusion continue de propofol : risque accru de PRIS ? - Perfusion d'entretien : solution électrolytique balancée glucosée à 5% (ou 10%, en fonction de la glycémie) (éviter lactates) : idéal, Plasmalyte® glucosé ; <u>pas de glucose en cas de régime cétogène</u>. - Monitorer : glycémie, lactates sanguins - Éviter hyper- et hypoventilation hyper- et hypothermie - Éviter la succinylcholine : risque de rhabdomyolyse aiguë (hyperkaliémie) ou subaiguë (myoglobulinurie : urines rouges) - Si la curarisation est nécessaire : utiliser un curare non-dépolarisant (rocuronium, atracurium, cisatracurium) et monitorer la curarisation : train de 4 - Morphiniques : risque de réponse diminuée à l'hypoxie ou à l'hypercarbie. L'utilisation d'un agent de courte durée d'action (rémifentanyl) est sans doute préférable - Éviter l'usage prolongé d'un garrot (risque d'ischémie musculaire)

	<ul style="list-style-type: none"> - La fiabilité des méthodes d'analyse spectrale de l'EEG pour mesurer la profondeur de l'anesthésie est diminuée en cas d'épilepsie rebelle ou de lésions corticales ; ce monitoring est cependant utile pour détecter une crise convulsive corticale infraclinique ou un surdosage (burst suppression) - Pas de risque accru d'hyperthermie maligne par rapport à la population normale mais quelques cas d'association à une hyperthermie maligne (histoire familiale) ont été rapportés - Anesthésie locorégionale: <ul style="list-style-type: none"> Bloc central : OK si pas de démyélinisation médullaire Difficile en cas de scoliose Bloc périphérique : OK sauf en cas de neuropathie sensitivo-motrice symptomatique
Réveil	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de réponse diminuée à l'hypoxie ou à l'hypercarbie : USC en post-opératoire - Monitorer : glycémie, lactates sanguins - Parfois hyperthermie importante (24-48h) d'origine centrale

16.3 Précautions péri-anesthésiques en cas de régime cétogène

Préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Avis neuropédiatre : efficacité du régime, traitement en cas de crise convulsive, effets secondaires (lithiases urinaires ?) - Bilan : numération GR, GBI, plaquettes, ionogramme, urée, créatinine, Ca, Mg, albumine et préalbumine (nutrition). SGOT et SGPT souvent modérément élevés - Eviter jeûne prolongé : liquides clairs non sucrés jusqu'à 1h avant l'induction de l'anesthésie - Eviter les solutions sucrées (sirop) en prémédication - Eviter tant que possible l'administration IV de solutions contenant des hydrates de carbone - Mesurer la glycémie à l'induction : idéal, 50-80 mg/dl
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> - Propofol : OK pour l'induction mais éviter une anesthésie totale IV : source de glycérol, risque de PRIS et de pancréatite (si le patient présente une hypertriglycéridémie) - Perfusion : NaCl 0,9% (risque acidose) ou Ringer lactate (le lactate favorise la néoglucogenèse). Mieux : Plasmalyte® - Eviter les corticoïdes car ils entraînent une augmentation de la glycémie : dexaméthasone en prophylaxie des nausées/vomissements ? - Eviter si possible les médicaments contenant des hydrates de carbone (glucose, mannitol, glycérol) - La transfusion de produits sanguins labiles peut réaliser un apport caché en hydrates de carbones - En cas d'hypoglycémie, la corriger avec faibles doses de glucose (0,25g/kg) - Surveiller glycémie, pH, ionogramme, NaHCO₃
Postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise du régime cétogène dès que possible - Mesure corps cétoniques (urines) : entre 40 et 160 mg/dl soit au moins 2 ++)

Références bibliographiques

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984;16(4):481-8.
2. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990;348(6302):651-3.
3. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochim Biophys Acta*. 1991;1097(3):238-40.
4. Shanske S, Coku J, Lu J, et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MELAS or Leigh syndrome: evidence from 12 cases. *Arch Neurol*. 2008;65(3):368-72.
5. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):619-24.
6. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000;48(2):188-93.
7. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*. 2007;62(3):278-87.
8. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007;7(3):230-3.
9. Pickett SJ, Grady JP, Ng YS, et al. Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(3):333-45.
10. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>
11. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5):368-71.
12. Nesbitt V, Pitceathly RDS, Turnbull DM, et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation--implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):936-8.
13. Shanske S, Pancrudo J, Kaufmann P, et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: implications for diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2004;130A(2):134-7.
14. Apostolova LG, White M, Moore SA, Davis PH. Deep white matter pathologic features in watershed regions: a novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1154-6.
15. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):4-12.
16. Kärppä M, Herva R, Moslemi A-R, Oldfors A, Kakko S, Majamaa K. Spectrum of myopathic findings in 50 patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *Brain J Neurol*. 2005;128(Pt 8):1861-9.
17. Whittaker RG, Blackwood JK, Alston CL, et al. Urine heteroplasmy is the best predictor of clinical outcome in the m.3243A>G mtDNA mutation. *Neurology*. 2009;72(6):568-9.
18. Chabrol B. [Disabled child, care and ethical aspects]. *Rev Prat*. févr 2020;70(2):222-6.
19. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al DC, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord NMD*. 1992;2(2):125-35.
20. Aurangzeb S, Vale T, Tofaris G, Poulton J, Turner MR. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) in the older adult. *Pract Neurol*. 2014;14(6):432-6.
21. Marques-Matos C, Reis J, Reis C, Castro L, Carvalho M. Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes Presenting Before 50 Years of Age: When a Stroke Is Not Just a Stroke. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):604-6.

22. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011;77(22):1965-71.
23. Moore HL, Blain AP, Turnbull DM, Gorman GS. Systematic review of cognitive deficits in adult mitochondrial disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):3-17.
24. Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):20-33.
25. Fromont I, Nicoli F, Valéro R, et al. Brain anomalies in maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *J Neurol*. 2009;256(10):1696-704.
26. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr*. 2007;12(6):429-38.
27. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, et al. Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. *Behav Brain Funct*. 2012;8:9.
28. Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Pini E, Choub A, Siciliano G. Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013;34(1):71-4.
29. Vollono C, Primiano G, Della Marca G, Losurdo A, Servidei S. Migraine in mitochondrial disorders: Prevalence and characteristics. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38(6):1093-106.
30. Lahiri D, Sawale VM, Banerjee S, Dubey S, Roy BK, Das SK. Chorea-ballism as a dominant clinical manifestation in heteroplasmic mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome with A3251G mutation in mitochondrial genome: a case report. *J Med Case Reports*. 2019;13(1):63.
31. Kaufmann P, Pascual JM, Anziska Y, et al. Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. *Arch Neurol*. 2006;63(5):746-8.
32. Parsons T, Weimer L, Engelstad K, et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol*. 2010;67(8):976-9.
33. Zelnik N, Axelrod FB, Leshinsky E, Griebel ML, Kolodny EH. Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol*. 1996;14(3):251-4.
34. Poole OV, Uchiyama T, Skorupinska I, et al. Urogenital symptoms in mitochondrial disease: overlooked and undertreated. *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1111-20.
35. Di Leo R, Musumeci O, de Gregorio C, et al. Evidence of cardiovascular autonomic impairment in mitochondrial disorders. *J Neurol*. 2007;254(11):1498-503.
36. Majamaa-Voltti K a. M, Winqvist S, Remes AM, et al. A 3-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA. *Neurology*. 2006;66(10):1470-5.
37. Momiyama Y, Suzuki Y, Ohtomo M, et al. Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation: assessment by heart rate variability. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2308-13.
38. Ueno H, Shiotani H. Cardiac abnormalities in diabetic patients with mutation in the mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene. *Jpn Circ J*. 1999;63(11):877-80.
39. Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. *Neurology*. 2013;80(1):100-5.
40. Pan X, Wang L, Fei G, et al. Acute Respiratory Failure Is the Initial Manifestation in the Adult-Onset A3243G tRNA^{Leu} mtDNA Mutation: A Case Report and the Literature Review. *Front Neurol*. 2019;10:780.
41. Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K, Nakamura M, Kaga K. Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) gene. *The Laryngoscope*. 1996;106(1 Pt 1):49-53.
42. Uimonen S, Moilanen JS, Sorri M, Hassinen IE, Majamaa K. Hearing impairment in patients with 3243A-->G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet*. 2001;108(4):284-9.
43. Raut V, Sinnathuray AR, Toner JG. Cochlear implantation in maternal inherited diabetes and deafness syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002;116(5):373-5.

44. Hougaard DD, Hestoy DH, Hojland AT, Gailhede M, Petersen MB. Audiological and Vestibular Findings in Subjects with MELAS Syndrome. *J Int Adv Otol.* 2019;15(2):296-303.
45. Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. GEDIAM Group. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1821-7.
46. de Laat P, Smeitink JAM, Janssen MCH, Keunen JEE, Boon CJF. Mitochondrial retinal dystrophy associated with the m.3243A>G mutation. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2684-96.
47. Massin P, Dubois-Laforgue D, Meas T, et al. Retinal and renal complications in patients with a mutation of mitochondrial DNA at position 3,243 (maternally inherited diabetes and deafness). A case-control study. *Diabetologia.* 2008;51(9):1664-70.
48. Latvala T, Mustonen E, Uusitalo R, et al. Pigmentary retinopathy in patients with the MELAS mutation 3243A-->G in mitochondrial DNA. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2002;240(10):795-801.
49. Daruich A, Matet A, Borruat F-X. Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:77.
50. Rummelt V, Folberg R, Ionasescu V, Yi H, Moore KC. Ocular pathology of MELAS syndrome with mitochondrial DNA nucleotide 3243 point mutation. *Ophthalmology.* 1993;100(12):1757-66.
51. Blakely EL, de Silva R, King A, et al. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2005;13(5):623-7.
52. Kisilevsky E, Freund P, Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(3):294-311.
53. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2886-93.
54. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1625-7.
55. Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen M-L, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord.* 2002;2:12.
56. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:40.
57. Valensi P, Henry P, Boccara F, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101185.
58. Hannah-Shmouni F, Al-Sarraf A, Frohlich J, Mezei MM, Sirrs S, Mattman A. Safety of statin therapy in patients with mitochondrial diseases. *J Clin Lipidol.* 2013;7(2):182.
59. Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, et al. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(3):478-85.
60. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 1:S103-109.
61. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008;25(4):383-99.
62. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One.* 2012;7(4):e34956.
63. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39(4):375-82.
64. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134(9 Pt 1):721-8.

65. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):1-9.
66. Guillausseau PJ, Dubois-Laforge D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab*. 2004;30(2):181-6.
67. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Glucose metabolism derangements in adults with the MELAS m.3243A>G mutation. *Mitochondrion*. 2014;18:63-9.
68. Hosszúfalusi N, Karcagi V, Horváth R, et al. A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(2):127-35.
69. Velho G, Byrne MM, Clément K, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation. *Diabetes*. 1996;45(4):478-87.
70. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):361-73.
71. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):92-104.
72. Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;379(1-2):2-11.
73. Wolny S, McFarland R, Chinnery P, Cheetham T. Abnormal growth in mitochondrial disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009;98(3):553-4.
74. Romano S, Samara D, Crosnier H, et al. Variable outcome of growth hormone administration in respiratory chain deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):195-9.
75. Finsterer J, Frank M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disorders: a systematic review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(1):142-54.
76. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Gastrointestinal Involvement in m.3243A>G-associated MELAS. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2018;57(5):769-70.
77. Gagliardi D, Mauri E, Magri F, et al. Can Intestinal Pseudo-Obstruction Drive Recurrent Stroke-Like Episodes in Late-Onset MELAS Syndrome? A Case Report and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:38.
78. Suzuki J, Iwata M, Moriyoshi H, Nishida S, Yasuda T, Ito Y. Familial Pernicious Chronic Intestinal Pseudo-obstruction with a Mitochondrial DNA A3243G Mutation. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2017;56(9):1089-93.
79. Guéry B, Choukroun G, Noël L-H, et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003;14(8):2099-108.
80. Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997;8(7):1118-24.
81. Doleris LM, Hill GS, Chedin P, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int*. 2000;58(5):1851-8.
82. Hotta O, Inoue CN, Miyabayashi S, Furuta T, Takeuchi A, Taguma Y. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation. *Kidney Int*. 2001;59(4):1236-43.
83. Piccoli GB, Bonino LD, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia: on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome. *BMC Nephrol*. 2012;13:9.
84. Wang LC, Lee WT, Tsai WY, Tsau YK, Shen YZ. Mitochondrial cytopathy combined with Fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol*. 2000;22(5):403-6.
85. Hirano M, Konishi K, Arata N, et al. Renal complications in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2002;41(2):113-8.

86. Cao X-Y, Wei R-B, Wang Y-D, Zhang X-G, Tang L, Chen X-M. Focal segmental glomerulosclerosis associated with maternally inherited diabetes and deafness: clinical pathological analysis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013;56(3):272-5.
87. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science.* 1999;283(5407):1482-8.
88. de Laat P, Rodenburg RR, Roeleveld N, Koene S, Smeitink JA, Janssen MC. Six-year prospective follow-up study in 151 carriers of the mitochondrial DNA 3243 A>G variant. *J Med Genet.* 2021;58(1):48-55.
89. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain J Neurol.* 1997;120 (Pt 10):1713-21.
90. Jeppesen TD, Schwartz M, Frederiksen AL, Wibrand F, Olsen DB, Vissing J. Muscle phenotype and mutation load in 51 persons with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1701-6.
91. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord NMD.* 1993;3(1):43-50.
92. Boggan RM, Lim A, Taylor RW, McFarland R, Pickett SJ. Resolving complexity in mitochondrial disease: Towards precision medicine. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):19-29.
93. Grady JP, Pickett SJ, Ng YS, et al. mtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Mol Med.* 2018;10(6):e8262.
94. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD004426.
95. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17(9):689-701.
99. Liufu T, Wang Z. Treatment for mitochondrial diseases. *Rev Neurosci.* 2020;/j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2020-0034/revneuro-2020-0034.xml.
97. Gimenes AC, Bravo DM, Nápolis LM, et al. Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2015;48(4):354-62.
98. Glover EI, Martin J, Maher A, Thornhill RE, Moran GR, Tarnopolsky MA. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2010;42(5):739-48.
99. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology.* 2005;64(4):710-2.
100. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the Management of Strokelike Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):591-4.
101. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S-I, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(5):529-36.
102. Kaufman KR, Zuber N, Rueda-Lara MA, Tobia A. MELAS with recurrent complex partial seizures, nonconvulsive status epilepticus, psychosis, and behavioral disturbances: case analysis with literature review. *Epilepsy Behav EB.* 2010;18(4):494-7.
103. Whittaker RG, Devine HE, Gorman GS, et al. Epilepsy in adults with mitochondrial disease: A cohort study. *Ann Neurol.* 2015;78(6):949-57.
104. Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS). *Pediatr Neurol.* 2016;64:59-65.
105. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res.* 2019;4:201.
106. Gruosso F, Montano V, Simoncini C, Siciliano G, Mancuso M. Therapeutical Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. *J Clin Med.* 2020;10(1):E94.

107. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(1):71-9.
108. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19(12).
109. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, et al. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics.* 2020;21(2):87-96.
110. Kang H-C, Lee Y-M, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia.* 2007;48(1):82-8.
111. Lee YM, Kang HC, Lee JS, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia.* 2008;49(4):685-90.
112. Walcott BP, Edlow BL, Xia Z, Kahle KT, Nahed BV, Schmahmann JD. Steroid responsive A3243G mutation MELAS: clinical and radiographic evidence for regional hyperperfusion leading to neuronal loss. *The Neurologist.* 2012;18(3):159-70.
113. Finsterer J. Therapeutic management of stroke-like episodes varies from that of encephalitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(8):e19141.
114. Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2003;18(6):703-6.
115. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006;21(11):1966-72.
116. Voet NBM, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BGM, Geurts ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003907.
117. Tarnopolsky MA. Exercise as a therapeutic strategy for primary mitochondrial cytopathies. *J Child Neurol.* 2014;29(9):1225-34.
118. Bernardini FP, de Conciliis C, Devoto MH. Frontalis suspension sling using a silicone rod in patients affected by myogenic blepharoptosis. *Orbit Amst Neth.* 2002;21(3):195-8.
119. Yeung RO, Al Jundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *J Diabetes Complications.* 2021;35(1):107584.
120. Godinho I, Gameiro J, Jorge S, et al. Diabetes, deafness and renal disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):487-9.
121. Johnson SC, Martinez F, Bitto A, et al. mTOR inhibitors may benefit kidney transplant recipients with mitochondrial diseases. *Kidney Int.* 2019;95(2):455-66.
122. Seidowsky A, Hoffmann M, Glowacki F, et al. Renal involvement in MELAS syndrome - a series of 5 cases and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2013;80(6):456-63.
123. Voet NBM. Exercise in neuromuscular disorders: a promising intervention. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* 2019;38(4):207-14.
124. McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* nov 2002;81(11 Suppl):S108-120.
125. Apabhaj S, Gorman GS, Sutton L, et al. Habitual physical activity in mitochondrial disease. *PloS One.* 2011;6(7):e22294.
126. Taivassalo T, De Stefano N, Argov Z, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology.* 1998;50(4):1055-60.
127. Taivassalo T, Jensen TD, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain J Neurol.* 2003;126(Pt 2):413-23.
128. Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J, et al. Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical, and genetic effects. *Ann Neurol.* 2001;50(2):133-41.

129. Siciliano G, Manca ML, Renna M, Prontera C, Mercuri A, Murri L. Effects of aerobic training on lactate and catecholaminergic exercise responses in mitochondrial myopathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2000;10(1):40-5.
130. Siciliano G, Simoncini C, Lo Gerfo A, Orsucci D, Ricci G, Mancuso M. Effects of aerobic training on exercise-related oxidative stress in mitochondrial myopathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2012;22 Suppl 3:S172-177.
131. Jeppesen TD, Dunø M, Schwartz M, et al. Short- and long-term effects of endurance training in patients with mitochondrial myopathy. *Eur J Neurol*. 2009;16(12):1336-9.
132. Bates MGD, Newman JH, Jakovljevic DG, et al. Defining cardiac adaptations and safety of endurance training in patients with m.3243A>G-related mitochondrial disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3599-608.
133. Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM, et al. Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain J Neurol*. 2008;131(Pt 11):2832-40.
134. Cejudo P, Bautista J, Montemayor T, et al. Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve*. 2005;32(3):342-50.
135. Fiuza-Luces C, Díez-Bermejo J, Fernández-DE LA Torre M, et al. Health Benefits of an Innovative Exercise Program for Mitochondrial Disorders. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1142-51.
136. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006;60(2):223-35.
137. Guzmán M, Blázquez C. Ketone body synthesis in the brain: possible neuroprotective effects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):287-92.
138. Frey S, Geffroy G, Desquirit-Dumas V, Gueguen N, Bris C, Belal S, et al. The addition of ketone bodies alleviates mitochondrial dysfunction by restoring complex I assembly in a MELAS cellular model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. janv 2017;1863(1):284-91.
139. Geffroy G, Benyahia R, Frey S, et al. The accumulation of assembly intermediates of the mitochondrial complex I matrix arm is reduced by limiting glucose uptake in a neuronal-like model of MELAS syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(5 Pt A):1596-608.
140. Steriade C, Andrade DM, Faghfoury H, Tarnopolsky MA, Tai P. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may respond to adjunctive ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2014;50(5):498-502.
141. Xu S, Tao H, Cao W, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):54.
142. Panetta J, Smith LJ, Boneh A. Effect of high-dose vitamins, coenzyme Q and high-fat diet in paediatric patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(4):487-98.
143. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect*. 2009;59 Suppl 1:S59-74.
144. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology*. 2002;96(5):1268-70.
145. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology*. 2006;105(4):819-37.
146. Niezgodá J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(9):785-93.
147. Smith A, Dunne E, Mannion M, et al. A review of anaesthetic outcomes in patients with genetically confirmed mitochondrial disorders. *Eur J Pediatr*. 2017;176(1):83-8.
148. Thompson VA, Wahr JA. Anesthetic considerations in patients presenting with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1404-6.
149. Conover ZR, Talai A, Klockau KS, Ing RJ, Chatterjee D. Perioperative Management of Children on Ketogenic Dietary Therapies. *Anesth Analg*. 2020;131(6):1872-82.
150. Finsterer J, Michalek-Sauberer A, Höftberger R. Malignant hyperthermia susceptibility in a patient with mitochondrial disorder. *Metab Brain Dis*. 2009;24(3):501-6.

151. Nelson JH, Kaplan RF. Anesthetic Management of Two Pediatric Patients With Concurrent Diagnoses of Mitochondrial Disease and Malignant Hyperthermia Susceptibility: A Case Report. *Case Rep.* 2017;9(7):204-6.
152. Savard M, Dupré N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology.* 2013;81(8):770-1.
153. Mtaweh H, Bayır H, Kochanek PM, Bell MJ. Effect of a single dose of propofol and lack of dextrose administration in a child with mitochondrial disease: a case report. *J Child Neurol.* 2014;29(8):NP40-46.
154. Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(4):520-5.
155. Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. *Releve Epidemiol Hebd.* 2008;83(32):287-92.
156. Vachin P, Adda-Herzog E, Chalouhi G, et al. Segregation of mitochondrial DNA mutations in the human placenta: implication for prenatal diagnosis of mtDNA disorders. *J Med Genet.* 2018;55(2):131-6.
157. Monnot S, Gigarel N, Samuels DC, et al. Segregation of mtDNA throughout human embryofetal development: m.3243A>G as a model system. *Hum Mutat.* 2011;32(1):116-25.
158. Steffann J, Monnot S, Magen M, et al. A retrospective study on the efficacy of prenatal diagnosis for pregnancies at risk of mitochondrial DNA disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2021;23(4):720-31.
159. Hellebrekers DMEI, Wolfe R, Hendrickx ATM, et al. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):341-9.
160. Poulton J, Steffann J, Burgstaller J, McFarland R, workshop participants. 243rd ENMC international workshop: Developing guidelines for management of reproductive options for families with maternally inherited mtDNA disease, Amsterdam, the Netherlands, 22-24 March 2019. *Neuromuscul Disord NMD.* 2019;29(9):725-33.
161. Gigarel N, Hesters L, Samuels DC, et al. Poor correlations in the levels of pathogenic mitochondrial DNA mutations in polar bodies versus oocytes and blastomeres in humans. *Am J Hum Genet.* 2011;88(4):494-8.
162. Steffann J, Gigarel N, Samuels DC, et al. Data from artificial models of mitochondrial DNA disorders are not always applicable to humans. *Cell Rep.* 2014;7(4):933-4.
163. de Laat P, Fleuren LHJ, Bekker MN, Smeitink JAM, Janssen MCH. Obstetric complications in carriers of the m.3243A>G mutation, a retrospective cohort study on maternal and fetal outcome. *Mitochondrion.* 2015;25:98-103.
164. Chabrol B, Jacquin P, Francois L et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2018;S0929-693X(18)30115-5.
165. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, et al. Making a « JUMP » from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. *J Neurol Sci.* 2018;395:77-83.
166. Hsu CC, Chuang YH, Tsai JL, et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(3):252-5.
167. Danhauser K, Smeitink JAM, Freisinger P, et al. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):467-75.
168. Vallance HD, Koochin A, Branov J, et al. Marked elevation in plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO) in patients with mitochondrial disorders treated with oral L-carnitine. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:130-3.
169. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science.* 24 juin 2005;308(5730):1909-11.
170. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem.* 2018;62(3):467-81.
171. Rahman S. Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):641-53.
172. Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:217.

173. Karaa A, Kriger J, Grier J, et al. Mitochondrial disease patients' perception of dietary supplements' use. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):100-8.
174. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018;265(12):2861-74.
175. Ikawa M, Povalko N, Koga Y. Arginine therapy in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(1):17-22.
176. Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Barth M, et al. Metabolically induced heteroplasmy shifting and L-arginine treatment reduce the energetic defect in a neuronal-like model of MELAS. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(6):1019-29.
177. Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, Schon EA. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells. *Ann Neurol.* 2004;56(5):662-9.
178. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):295.
179. Fryer RH, Bain JM, De Vivo DC. Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS): A Case Report and Critical Reappraisal of Treatment Options. *Pediatr Neurol.* 2016;56:59-61.
180. Gubbay SS, Hankey GJ, Tan NT, Fry JM. Mitochondrial encephalomyopathy with corticosteroid dependence. *Med J Aust.* 1989;151(2):100-3, 106, 108.
181. Bindu PS, Sonam K, Chiplunkar S, et al. Mitochondrial leukoencephalopathies: A border zone between acquired and inherited white matter disorders in children? *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:84-92.
182. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):407-12.
183. Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology.* 2006;66(11):1766-9.
184. Kitamura M, Yatsuga S, Abe T, et al. L-Arginine intervention at hyper-acute phase protects the prolonged MRI abnormality in MELAS. *J Neurol.* 2016;263(8):1666-8.
185. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion.* avr 2007;7(1-2):133-9.
186. Rodan LH, Wells GD, Banks L, Thompson S, Schneiderman JE, Tein I. L-Arginine Affects Aerobic Capacity and Muscle Metabolism in MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes) Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127066.
187. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol (Berl).* 1987;74(3):226-33.
188. Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992;83(4):449-52.
189. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology.* 1996;46(1):223-7.
190. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res.* 2005;2(1):29-45.
191. Kishi M, Yamamura Y, Kurihara T, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy: biochemical and electron microscopic studies of the brain. *J Neurol Sci.* 1988;86(1):31-40.
192. Bertrand E, Fidiańska A, Schmidt-Sidor B, Mendel T. Mitochondrial encephalomyopathy of mixed MELAS type. *Folia Neuropathol.* 1996;34(4):193-8.
193. Prayson RA, Wang N. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy report. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(11):978-81.
194. Betts J, Jaros E, Perry RH, et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(4):359-73.

195. Smeitink J, Koene S, Beyrath J, Saris C, Turnbull D, Janssen M. Mitochondrial Migraine: Disentangling the angiopathy paradigm in m.3243A>G patients. *JIMD Rep.* 2019;46(1):52-62.
196. Naini A, Kaufmann P, Shanske S, Engelstad K, De Vivo DC, Schon EA. Hypocitrullinemia in patients with MELAS: an insight into the « MELAS paradox ». *J Neurol Sci.* 15 2005;229-230:187-93.
197. Ooiwa Y, Uematsu Y, Terada T, et al. Cerebral blood flow in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Stroke.* 1993;24(2):304-9.
198. Kim JH, Lim MK, Jeon TY, et al. Diffusion and perfusion characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) in thirteen patients. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):15-24.
199. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev.* 2011;33(4):283-8.
200. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology.* 2002;59(6):816-24.
201. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology.* 2003;61(9):1238-44.
202. Lax NZ, Gorman GS, Turnbull DM. Review: Central nervous system involvement in mitochondrial disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017;43(2):102-18.
203. Molnár MJ, Valikovics A, Molnár S, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology.* 2000;55(4):544-8.
204. Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, et al. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion.* 2009;9(2):144-8.
205. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2020;41(1):167-73.
206. Rice J, Waugh M-C. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2009;24(2):176-82.
207. Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2007;22(5):530-7.
208. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. *Pediatr Neurol.* 2020;102:10-9.
209. Roze E, Mariani LL, Roubertie A. Traitement de la dystonie de l'enfant – Treatment of childhood dystonia. *MISE AU POIN T.* :6.
210. Wortmann SB, Rodenburg RJ, Backx AP, Schmitt E, Smeitink J a. M, Morava E. Early cardiac involvement in children carrying the A3243G mtDNA mutation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007;96(3):450-1.
211. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med.* 2013;45(1):4-16.
212. Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, et al. New treatments for mitochondrial disease-no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(8):474-81.
213. Scarpelli M, Zappini F, Filosto M, Russignan A, Tonin P, Tomelleri G. Mitochondrial Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study and a Description of Cochlear Implantation in a MELAS Patient. *Genet Res Int.* 2012;2012:287432.

Autres références :

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, d. l. (2016). Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Rapport d'expertise collective. [En ligne] <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf>. Consulté le 10 mars 2021.

Newcastle Mitochondrial Diseases Guidelines [En ligne] <https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/cache/all/clinical-professional-home-page/clinical-publications/clinical-guidelines/index.html>. Consulté le 23 mars 2021.

MPI-CDG DÉFAUT DE GLYCOSYLATION DES GLYCOPROTÉINES PAR DÉFICIT EN PHOSPHOMANNOSE ISOMÉRISE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

7^{ème} publication : août 2022



SOMMAIRE

○	1. LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
○	2. PRÉAMBULE	6
○	3. MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PNDS	6
	3.1 REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET REDACTEURS.....	6
	3.2 LIENS D'INTERETS	7
○	4. SYNTHÈSE POUR LE MÉDECIN TRAITANT	7
	PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE.....	8
	DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE	8
	TRAITEMENT	9
○	5. HISTORIQUE	9
○	6. PRÉVALENCE	10
○	7. PHYSIOPATHOLOGIE	10
○	8. PRÉSENTATION CLINIQUE	11
	8.1 DESCRIPTION DE LA MALADIE.....	12
	8.2 ATTEINTE GASTRO-INTESTINALE	12
	8.3 ATTEINTE HEPATIQUE.....	12
	8.4 ATTEINTE ENDOCRINIENNE.....	13
	8.5 ATTEINTE HEMATOLOGIQUE ET TROUBLES DE L'HEMOSTASE	14
	8.6 AUTRES ATTEINTES D'ORGANES.....	14
	8.6.1 Atteinte neurologique.....	14
	8.6.2 Atteinte rénale.....	15
	8.6.3 Atteinte cardiaque.....	15
	8.6.4 Atteinte immunologique.....	15
	8.7 ATTEINTE ANTENATALE ET DYSMORPHIE.....	15
○	9. DIAGNOSTIC.....	15
	9.1 DEPISTAGE PAR ISOELECTROFOCALISATION ET/OU WESTERN-BLOT	15
	9.2 CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE	16
	9.2.1 Test enzymatique de confirmation	17
	9.2.2 Analyse génétique de confirmation.....	17
	9.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	18
	9.4 CONSEIL GENETIQUE	18
○	10. TRAITEMENT	19
	10.1 EVALUATION INITIALE AVANT MISE SOUS TRAITEMENT	19
	10.2 TRAITEMENT PAR MANNOSE.....	19
	10.2.1 Objectifs du traitement	19
	10.2.2 Mode d'action du mannose.....	19
	10.2.3 Pharmacocinétique du mannose	19
	10.2.4 Posologie initiale et adaptation des doses	19
	10.2.5 Efficacité du traitement par mannose.....	20
	10.2.6 Effets secondaires.....	20

10.2.7	<i>Observance</i>	20
10.2.8	<i>Disponibilité du traitement</i>	21
10.3	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.....	21
10.3.1	<i>Hypoglycémie</i>	21
10.3.2	<i>Thrombose et risque hémorragique</i>	21
10.3.3	<i>Entéropathie</i>	22
10.4	PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION PORTALE	22
10.5	CAS PARTICULIERS	23
10.5.1	<i>Chirurgie</i>	23
10.5.2	<i>Neurologie</i>	23
10.5.3	<i>Fièvre, vaccinations, médicaments</i>	23
10.5.4	<i>Grossesse, Contraception, Tératogénicité du mannose</i>	24
○	11. SURVEILLANCE DES PATIENTS ATTEINTS DE MPI-CDG	26
11.1	EXAMENS DE SURVEILLANCE	26
	<i>Evaluation clinique</i> :	26
	<i>Evaluation biologique</i> :.....	26
	<i>Evaluation en imagerie et en endoscopie</i> :.....	26
11.2	RYTHME DE SUIVI	27
11.3	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (INCLUANT ROLE DU MEDECIN TRAITANT).....	29
○	12. TRANSITION ET TRANSFERT DE PRISE EN CHARGE A L'AGE ADULTE	29
○	13. EDUCATION ET INFORMATION DES PATIENTS ET DE L'ENTOURAGE	30
○	14. RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DES SITES INSTITUTIONNELS	31
○	ANNEXE 1 : EVALUATION PRECONCEPTIONNELLE ET EN COURS DE GROSSESSE	32
○	ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS REDACTEURS	33
○	ANNEXE 3. LISTE DES COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE	35
○	ANNEXE 4. LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC	37
○	ANNEXE 5. LISTE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	38
○	ANNEXE 6. BIBLIOGRAPHIE	39

○ 1. LISTE DES ABRÉVIATIONS

A1AT	Alpha-1 antitrypsine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
AT	Antithrombine
ASAT	Aspartate aminotransférase
Ca	Calcium
CDG	Congenital Disorder of Glycosylation
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CSC	Connaitre les syndromes cérébelleux
DIU	Dispositif intra-utérin
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
ETP	Education thérapeutique du patient
FILFOIE	Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte
FOGD	Fibroskopie œsogastroduodénale
Fru-6-P	Fructose-6-phosphatase
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FXI	Facteur XI
G2M	Groupement des maladies héréditaires du métabolisme
GDP	Guanosine diphosphate
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GH	Growth hormone
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HI	Hyperinsulinisme
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension portale
HSV	Herpes Simplex Virus
IgG	Immunoglobuline G
IGF-1	Insulin-like Growth Factor One
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3
Kg	kilogramme
LH	Hormone lutéinisante
MPI	Gène codant la phosphomannose isomérase (ou mannose phosphate isomérase)
MPI-CDG	Déficit en phosphomannose isomérase (ou mannose phosphate isomérase). Les différents CDG sont nommés par le nom du gène suivi d'un tiret et de l'acronyme CDG
mg	Milligramme

Mg	Magnésium
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next Generation Sequencing
Ph	Phosphate
PMI	Enzyme phosphomannose isomérase
PMM2	Phosphomannomutase 2
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
T4	Thyroxine
TBG	Globuline liant la thyroxine
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TGO	Aspartate aminotransférase
TGP	Alanine aminotransférase
TIEF	Isoélectrofocalisation de la transferrine
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone
μmol	Micromol

○ 2. PRÉAMBULE

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie admise en ALD au titre de l'ALD 17 : le déficit en phosphomannose isomérase (PMI), ou *MPI*-CDG, lié à des mutations dans le gène *MPI*. Le *MPI*-CDG fait partie du groupe des déficits de la glycosylation des glycoprotéines.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de *MPI*-CDG. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

○ 3. MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PNDS

3.1 Revue systématique de la littérature et rédacteurs

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Des experts français de spécialités différentes ont été réunis pour l'élaboration de ce PNDS, représentant plusieurs filières de maladies rares (G2M, FILFOIE, FIRENDO, MHEMO), incluant différents centres de référence et compétence de l'ensemble du territoire français, dont des experts en métabolisme pour enfants et adultes, des experts en hépatologie et gastro-entérologie, des experts en hématologie clinique et en hématologie biologique, des experts en pathologies gynécologiques rares, des généticiens, des biochimistes, un médecin généraliste et des associations de famille (voir paragraphes 17, 18, 19).

Le travail a été réparti entre les différents groupes d'experts : cliniciens et biologistes de différentes spécialités qui ont examiné la littérature, collecté les données et rédigé les résumés et recommandations finaux portant sur les sujets indiqués dans le plan du PNDS : atteinte gastro-intestinale, atteinte hépatique, atteinte endocrinienne, atteinte hématologique et troubles de l'hémostase, autres atteintes d'organes, diagnostic et traitement, évolution et pronostic. L'ensemble des chapitres, notamment les recommandations cliniques et les examens à réaliser, ont été basés sur une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et sur l'expérience clinique et biologique des rédacteurs. Les recommandations ont été ensuite débattues entre les auteurs afin de

parvenir à un consensus lors de conférences téléphoniques mensuelles réunissant l'ensemble des rédacteurs.

Le PNDS a ensuite été relu par différents relecteurs cliniciens et biologistes des différentes filières, deux médecins généralistes, un urgentiste, et deux associations de famille.

Les lignes directrices ont suivi celles du groupe d'experts CDG international sur le *MPI*-CDG dans le plan d'action de MetabERN. Plusieurs rédacteurs de ce PNDS ont participé à l'élaboration des recommandations et des guidelines européennes en 2019 et 2020 (1). Ce PNDS diffère essentiellement dans la précision de la prise en charge des patients, essentiellement sur le plan hépatique puisqu'il a été fait en inter-filières, alors que MetabERN a réuni essentiellement des métaboliciens et des biologistes.

La revue systématique de la littérature a été réalisée en utilisant principalement la base de données médicales PubMed et les mots clés suivants : « CDG-Ib », « *MPI*-CDG », « CDG syndrome type Ib », « CDG1B », « glycosylation disorder type Ib », « CDG type Ib », « Phosphomannose isomerase deficiency », « congenital disorder of glycosylation », « *MPI* », « *PMI* », « syndrome du lac Saint-Jean ».

Nous avons identifié 79 articles dans la base de données PubMed. Ils contenaient principalement des informations sur la présentation clinique, mais certains étaient axés sur la thérapeutique, la génétique, la physiopathologie et les modèles animaux. La plupart des articles reposaient sur une description de cas ou de cohortes, comme c'est le cas pour la plupart des maladies rares. Les avis d'experts ont permis la critique de ces publications avant leur acceptation dans le PNDS.

Enfin, les auteurs de ce PNDS ont publié une série de 9 patients avec un *MPI*-CDG, décrivant la présentation clinique et l'évolution sous traitement par mannose des patients français (2). Il s'agit de la première série publiée démontrant l'intérêt du traitement par mannose à long terme et les complications à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'une maladie très rare mais probablement sous-diagnostiquée et pourtant sévère mais traitable.

L'élaboration de ce PNDS a bénéficié d'un financement DGOS.

3.2 Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

○ 4. SYNTHÈSE POUR LE MÉDECIN TRAITANT

Le déficit congénital de glycosylation en phosphomannose isomérase (*MPI*-CDG, anciennement CDG-Ib ou encore déficit en phosphomannose isomérase (*PMI*), déficit en mannose phosphate isomérase, syndrome du Lac-Saint-Jean-Saguenay) (OMIM 602579) est un trouble de la N-glycosylation des

protéines. Il se caractérise par un déficit en phosphomannose isomérase causé par des variants pathogènes du gène *MPI* (mannose phosphate isomérase) sur le bras long du chromosome 15. La présentation clinique du MPI-CDG est différente des autres CDG car les patients ont principalement des hypoglycémies, des manifestations gastro-intestinales et hépatiques alors qu'ils ne présentent pas d'atteinte neurologique ni de retard mental. C'est également l'un des rares sous-types de CDG traitable par voie orale (par du mannose) avec une efficacité prouvée.

Présentation clinico-biologique

Les symptômes de la maladie apparaissent dans la grande majorité des cas avant l'âge de deux ans. Les patients présentent des hypoglycémies, des vomissements et une diarrhée chronique (reflet de l'atteinte gastro-intestinale), une atteinte hépatique (élévation des transaminases, hépatomégalie ferme, hypertension portale), et une atteinte hématologique (troubles de l'hémostase, thrombose). Les manifestations digestives sont fréquentes et constituent souvent les symptômes initiaux du MPI-CDG. Elles se traduisent par des vomissements récurrents et par une diarrhée avec hypoalbuminémie (une entéropathie exsudative doit être suspectée chez des enfants présentant des œdèmes et une hypoalbuminémie, sans protéinurie ni altération des fonctions de synthèse hépatique). Le diagnostic est confirmé par une augmentation de l'excrétion fécale d'alpha-1 antitrypsine (A1AT), c'est à dire une élévation de la clairance de l'A1AT, calculée à partir des taux sériques et fécaux de l'A1AT.

L'atteinte hépatique dans le MPI-CDG est l'une des caractéristiques des marqueurs majeurs de la maladie. Il est noté le plus souvent de discrètes anomalies du bilan hépatique (augmentation des ALAT et ASAT) et une hépatomégalie. La constitution progressive d'une fibrose hépatique est responsable de l'apparition d'une hypertension portale et de ses complications : splénomégalie avec hypersplénisme, varices œsophagiennes pouvant se compliquer d'hémorragie digestive, syndrome hépato-pulmonaire avec désaturation et syndrome porto-pulmonaire (HTAP) pouvant provoquer des malaises.

L'hypoglycémie est fréquemment associée et peut être une manifestation initiale, parfois isolée. Elle est le plus souvent liée à un hyperinsulinisme (HI), bien que le taux d'insuline puisse être normal chez certains patients. La sévérité des épisodes hypoglycémiques est hétérogène, allant d'une hypoglycémie asymptomatique à une hypoglycémie sévère accompagnée de convulsions. Les symptômes peuvent être présents dès la naissance.

D'autres manifestations endocriniennes sont parfois observées dans le MPI-CDG de façon beaucoup plus rare, telle qu'une hypothyroïdie périphérique.

L'atteinte neurologique dans le MPI-CDG n'est pas habituelle.

Diagnostic et dépistage

Le dépistage de MPI-CDG repose sur la mise en évidence de formes hypoglycosylées de la transferrine dans le sérum (profil de la transferrine anormal). Les méthodes classiques de dépistage sont l'isoélectrofocalisation de la transferrine (TIEF), la détermination de la CDT (*carbohydrate-deficient transferrin*) ou le Western-blot, dans un laboratoire expérimenté. Ces analyses sont rapides et sensibles mais non spécifiques du MPI-CDG car elles permettent de dépister d'autres CDG affectant la N-glycosylation.

Le diagnostic de MPI-CDG peut être confirmé par la mesure de l'activité de l'enzyme PMI dans des leucocytes fraîchement isolés à partir de sang prélevé sur EDTA acheminé en moins de 24 heures à température ambiante ou à partir de fibroblastes cutanés.

Le diagnostic de MPI-CDG doit obligatoirement être confirmé par l'analyse du gène *MPI* chez le patient et chez ses parents par séquençage Sanger ou par les techniques de séquençage à haut débit ou NGS (*Next Generation Sequencing*).

Les mesures d'activité PMI et le séquençage du gène sont réalisés dans un laboratoire de Biologie Médicale de Référence des anomalies de la glycosylation, respectivement en Biochimie et en Génétique à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris (LBMR, JO 15/07/21), au CHU de Lyon HCL - GH Est (BRON), et au CHU de Lille.

Traitement

Le traitement par mannose par voie orale est crucial car il permet de traiter les symptômes digestifs, les anomalies de l'hémostase et les hypoglycémies, mais il ne traite pas l'atteinte hépatique. Il doit être réalisé par un centre de référence.

La dose recommandée de mannose varie entre 150 et 170 mg/kg/prise, trois à cinq fois par jour. Il s'agit d'une préparation magistrale réalisée en pharmacie de ville.

Au diagnostic, la sévérité des symptômes digestifs (diarrhée chronique, vomissements récurrents, dénutrition) peut nécessiter une alimentation par voie parentérale et de façon transitoire une supplémentation en albumine par voie intraveineuse.

L'acide salicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être contre indiqués chez tout patient porteur d'un MPI-CDG, à haut risque de développer une HTP.

Evolution

La fibrose hépatique n'est pas réversible sous mannose, et l'hypertension portale qui en résulte est susceptible de progresser. Pour cette raison une surveillance hépatique à vie est nécessaire pour dépister les complications de cette hypertension portale. En cas d'arrêt ou de mauvaise observance du traitement par mannose, des épisodes thromboemboliques peuvent survenir, ainsi que la reprise des symptômes digestifs et des hypoglycémies.

○ 5. HISTORIQUE

Les premiers patients chez lesquels un diagnostic de déficit en phosphomannose isomérase (PMI), ou MPI-CDG, lié à des mutations dans le gène *MPI*, ont été rapportés en 1980 (3). Pelletier *et al.* ont décrit un nouveau syndrome chez quatre nourrissons originaires de la région du lac Saint-Jean (Québec) présentant une diarrhée réfractaire, des vomissements, un anasarque, une hépatomégalie, une hypoglycémie et une malnutrition au cours des trois premiers mois de vie (4). C'est en 1998 que Niehues *et al.* et Schollen *et al.* ont identifié un déficit en PMI sur les plans biochimique et moléculaire chez un enfant de 6 ans atteint d'entéropathie exsudative, de vomissements et de troubles de la

coagulation. Ils ont également montré l'efficacité clinique et biochimique de l'administration de mannose (5, 6).

○ 6. PRÉVALENCE

Le MPI-CDG est une maladie très rare de transmission autosomique récessive. Une quarantaine de cas ont été décrits jusqu'à présent dans le monde. La prévalence n'est pas connue, mais cette pathologie est probablement sous-diagnostiquée.

L'âge des patients aux premiers symptômes varie de la naissance à l'âge adulte.

○ 7. PHYSIOPATHOLOGIE

La PMI est une enzyme principalement cytosolique qui catalyse l'interconversion du fructose-6-phosphate en mannose-6-phosphate (figure 1A), une des premières étapes de la biosynthèse du GDP-mannose, un nucléotide sucre, indispensable à la biosynthèse des N-glycannes.

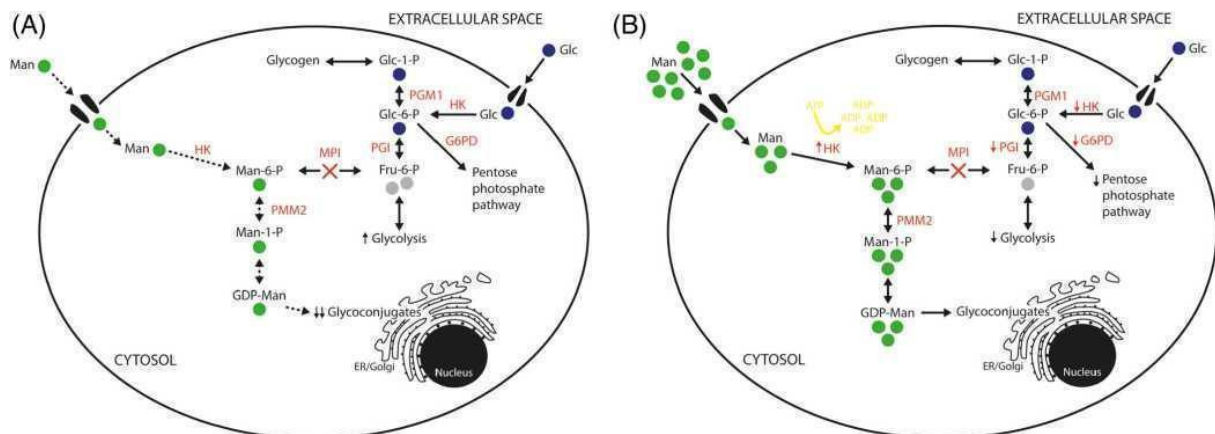


FIGURE 1 | Schéma du métabolisme du mannose dans une cellule déficiente en PMI. (A) : Le déficit en PMI provoque un blocage métabolique dans la voie endogène de biosynthèse du mannose. Dans le cadre d'une alimentation normale, le mannose exogène ne suffit pas à maintenir des concentrations de mannose intracellulaire suffisante (moins de 10 $\mu\text{mol/L}$ chez les patients atteints de MPI-CDG contre 50–100 $\mu\text{mol/L}$ chez les individus sains) et entraîne une N-hypoglycosylation des protéines. (B): Le déficit enzymatique peut être contourné par la supplémentation en mannose. RE, réticulum endoplasmique ; Fru-6-P, fructose-6-phosphate ; HK, hexokinase ; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase ; GDP-Man, guanosine diphosphate mannose ; Glc, glucose ; Glc-1-P, glucose-1-phosphate ; Glc-6-P, glucose-6-phosphate ; Man, mannose ; Man-1-P, mannose-1-phosphate ; Man-6-P, mannose-6-phosphate ; PMI (ou MPI), phosphomannose isomérase ; PGI, phosphoglucose isomérase ; PGM1, phosphoglucomutase 1 ; PMM2, phosphomannomutase 2.

Schéma issu de la publication des guidelines en anglais : Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation, Anna Čechová et al.

Le mannose, un épimère du glucose, est généré par deux voies métaboliques : la voie endogène où intervient la PMI et la voie exogène utilisant le mannose contenu dans l'alimentation (présent dans les oranges, pommes, pêches, caroubes) (7-11). Le déficit en mannose-6-phosphate résultant d'un déficit en PMI, entraîne une altération de la N-glycosylation des protéines (5), le mannose exogène n'étant pas suffisant pour assurer les besoins métaboliques dans des conditions alimentaires normales.

Les concentrations plasmatiques de mannose chez les patients atteints de MPI-CDG sont inférieures à 10 $\mu\text{mol/L}$ (13) contre 50 à 100 $\mu\text{mol/L}$ chez les individus en bonne santé (12). Cependant, le déficit enzymatique peut être thérapeutiquement contourné par une supplémentation orale en mannose (5, 13). La supplémentation en mannose par voie orale a permis de normaliser les signes cliniques et biochimiques de la maladie sans effets secondaires majeurs dans le cadre du MPI-CDG (figure 1B) (5). La possibilité de produire du GDP-mannose dans les neurones, même en faible quantité, pourrait expliquer l'absence d'atteinte neurologique dans le MPI-CDG (14).

Le MPI-CDG ne provoque pas d'accumulation de substrats toxiques, car le fructose-6-phosphate est un intermédiaire de la voie glycolytique (figure 1A).

○ 8. PRÉSENTATION CLINIQUE

La description des différentes atteintes d'organes est résumée dans la figure 2.

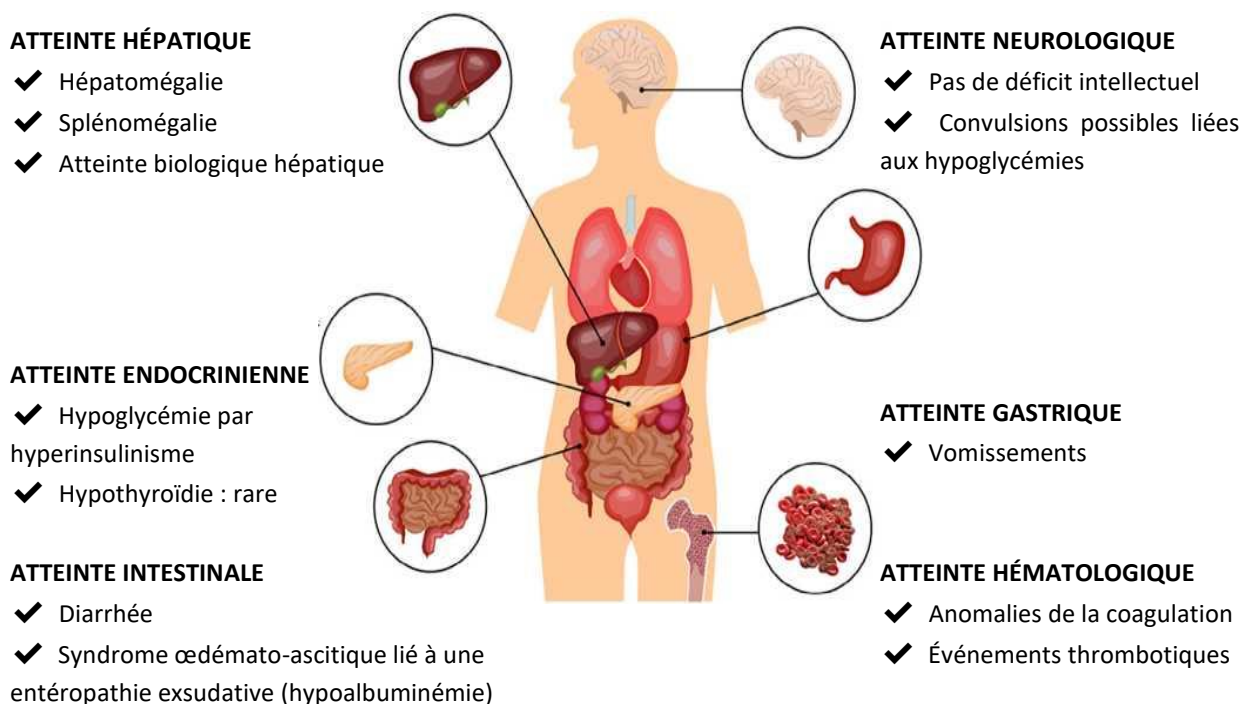


FIGURE 2 | Caractéristiques cliniques et anomalies biologiques les plus fréquentes dans le MPI-CDG. La triade classique des symptômes dans le MPI-CDG associe des symptômes digestifs, hépatiques et endocriniens, alors que l'atteinte neurologique est absente. La figure présente la liste des symptômes les plus courants avant le traitement par mannose.

8.1 Description de la maladie

Les symptômes de la maladie apparaissent dans la grande majorité des cas avant l'âge de deux ans. Rarement ils peuvent se manifester à l'adolescence ou à l'âge adulte (1, 2, 15, 16).

Les symptômes associent principalement une atteinte gastro-intestinale (vomissements, entéropathie exsudative), des hypoglycémies, une atteinte hépatique (élévation des transaminases, hépatomégalie ferme), un retard de croissance lié à la dénutrition, et une atteinte hématologique (troubles de l'hémostase, thrombose).

Plusieurs patients sont décédés précocement, alors que le diagnostic n'était pas connu et le traitement non initié (3, 4).

8.2 Atteinte gastro-intestinale

Les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents, et sont souvent le point d'appel clinique initial dès les premiers mois de vie. Ils ont également été décrits chez des patients plus âgés (16). La diarrhée est le symptôme le plus fréquent, souvent associé à des vomissements (2, 3, 16-20). Ces signes digestifs peuvent être intermittents (17, 21-24).

La diarrhée est liée à une entéropathie exsudative secondaire à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale ou à des lymphangiectasies (4, 18, 25-28). L'entéropathie a été explorée chez quelques patients avec une augmentation de l'excrétion fécale de l'A1AT (17, 19, 22).

Lorsque des biopsies duodénales sont réalisées, elles peuvent révéler une atrophie villositaire (4, 7, 18, 26, 27, 29) ou des lymphangiectasies (4, 18, 26, 27). Cependant, les biopsies duodénales peuvent être normales, même chez les patients atteints d'entéropathie exsudative (16, 21, 22).

Lorsque cette entéropathie exsudative est sévère, elle peut entraîner une hypoalbuminémie à l'origine d'un syndrome œdémateux ascitique (3-5, 17, 18, 21, 22, 26, 27, 30, 31). Cette perte protidique digestive peut majorer le risque thrombotique.

Une stéatorrhée a pu être signalée dans quelques cas (26, 27).

Les troubles gastro-intestinaux entraînent souvent une malnutrition et un retard de croissance indiquant parfois une nutrition entérale ou parentérale (4, 31)(18, 21).

8.3 Atteinte hépatique

L'hépatomégalie est le signe clinique le plus fréquent de l'atteinte hépatique et peut être identifiée précocement. Elle est parfois associée à une splénomégalie qui peut apparaître de façon retardée. La principale complication est le développement d'une hypertension portale (HTP), qui doit être dépistée régulièrement (2, 31). La reconnaissance de l'HTP s'appuie sur l'apparition de signes cliniques (splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale, télangiectasies, ou première hémorragie digestive haute révélatrice), des signes radiologiques (signes échographiques avec flux porte inversé, épaissement du petit épiploon, paroi gastrique épaissie, splénomégalie et anastomoses spontanées porto-systémiques), et des signes biologiques d'hypersplénisme dont la première manifestation est la diminution progressive des plaquettes. Lorsque des signes d'HTP apparaissent, il faut référer le patient à une équipe spécialisée en hépatologie pour évaluer l'indication d'une première endoscopie digestive à la recherche de varices œsogastriques, d'ectasie vasculaire antrale et/ou d'ulcère, rechercher éventuellement des varices rectales et dépister d'autres complications possibles (syndrome porto-pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et syndrome hépato-pulmonaire) (2, 3, 32).

Aucun cas d'HTAP n'a été décrit pour le moment dans la littérature dans le cadre du MPI-CDG. En revanche, un cas avec un syndrome hépatopulmonaire lié à l'HTP, sans insuffisance hépatique, a été rapporté comme ayant indiqué une transplantation hépatique (32). La transplantation hépatique a entraîné, chez ce patient, une amélioration clinique globale, la régression du syndrome hépatopulmonaire et la normalisation du profil de glycosylation de la transferrine. Cependant, l'activité enzymatique leucocytaire de la PMI et la glycosylation des glycoprotéines de synthèse non hépatique (IgG) sont restées déficientes indiquant donc une normalisation de la glycosylation des protéines produites par le greffon mais pas celle des autres protéines (32).

L'élévation des transaminases est fréquente mais généralement modérée (1,5 à 5 fois la limite supérieure de la normale). Ce taux peut atteindre jusqu'à 30 à 40 fois les valeurs normales au diagnostic (2, 3, 17, 32). Les transaminases peuvent aussi être normales malgré une atteinte hépatique (3, 4, 24, 33). Les taux de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine sont souvent normaux.

L'hypoglycémie et les anomalies de l'hémostase sont fréquentes au moment du diagnostic (avant le début du traitement) mais résultent des anomalies de la glycosylation systémique plutôt que d'une insuffisance hépatique. L'hypoalbuminémie n'est pas non plus liée à une insuffisance hépatique, mais en rapport avec une entéropathie exsudative. Ces anomalies biologiques se normalisent après traitement par mannose (2). La biopsie hépatique, lorsqu'elle est réalisée, montre des lésions de type fibrose hépatique congénitale (3, 4, 17-20, 22, 26, 28-31, 34-36) et parfois une minime stéatose qui n'est souvent pas identifiée à l'échographie (19, 27, 36). La fibrose hépatique congénitale est caractérisée par un excès de structures biliaires dilatées et dystrophiques évocateur de « malformation de la plaque ductale » (17, 18, 22, 29-31). Ces lésions histologiques sont en lien avec des anomalies congénitales/développementales des canaux biliaires, et ne régressent pas sous traitement par mannose. Certains patients ayant une fibrose hépatique peuvent développer une HTP progressive malgré le traitement par mannose (2, 30, 31).

8.4 Atteinte endocrinienne

Les hypoglycémies sont fréquentes (2, 4, 7, 16-18, 20, 21, 26, 29, 31, 33, 37-40). Elles sont principalement observées dans les premières années de vie. Elles peuvent être asymptomatiques ou provoquer des convulsions et/ou des malaises. Elles peuvent être le seul point d'appel de la maladie (38-40). Les hypoglycémies sont essentiellement liées à un hyperinsulinisme (HI) dont le mécanisme est encore mal compris. Les hypothèses évoquées incluent l'hypoglycosylation de récepteurs membranaires impliqués dans la sécrétion de l'insuline tel que SUR1 (41). Certains patients ont cependant présenté une hypoglycémie sans hyperinsulinisme (7, 21).

Un arrêt ou un ralentissement de la croissance staturale a été rapporté chez plusieurs patients, lié à une diminution des taux d'IGF-1, d'IGFBP-3 et de SAL (sous unité acide labile) (2, 33, 42). Les taux d'IGF1 semblent corrélés au profil de glycosylation et au traitement par mannose (42).

Une hypothyroïdie périphérique n'a été rapportée que chez un patient (17). Les taux de TSH, T4 et TBG sont le plus souvent normaux (7, 17, 21, 26, 39).

Un retard pubertaire a été rapporté chez de rares patientes (2), qui ont finalement démarré spontanément leur puberté à 14 et 15 ans. Les hormones gonadotropes étaient normales pour l'âge, évoquant une origine centrale.

Les taux d'hormones GH (*growth hormone*), cortisol, hormone lutéinisante [LH], hormone folliculo-stimulante [FSH], estradiol, testostérone), lorsqu'ils étaient mentionnés, étaient normaux (2, 5, 21, 38).

8.5 Atteinte hématologique et troubles de l'hémostase

Les anomalies biologiques de la coagulation, avec ou sans manifestations cliniques associées (c'est-à-dire manifestation thrombotique ou hémorragique), sont quasiment constantes dans le MPI-CDG, même si de très rares patients ne les avaient pas (15, 38). Les déficits touchent les facteurs pro-coagulants et anticoagulants, et sont rapportés chez presque tous les patients, avec principalement un déficit en antithrombine (AT). Un déficit en facteur XI (FXI) est également fréquemment observé, et les protéine C et protéine S peuvent aussi être diminuées. Ces déficits sont liés aux anomalies de glycosylation de ces glycoprotéines (43, 44) mais peuvent également être exacerbés par une entéropathie exsudative ou par consommation. Des tableaux de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ont été décrits. Dans ces cas, les taux des facteurs II, V, VII, VIII, IX et du fibrinogène sont abaissés et les D-dimères sont élevés. Les anomalies de la coagulation liées au MPI-CDG perturbent l'équilibre hémostatique, ce qui peut induire la survenue d'un événement thrombotique chez ces patients (43-45), parfois inaugural (45). Ces événements thrombotiques compliquent souvent les infections aiguës et les épisodes de déshydratation. Il s'agit principalement de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (3, 5, 24, 43), mais il a été décrit dans la littérature des thromboses de localisation atypique des membres supérieurs (3), du parenchyme cérébral et des sinus cérébraux (4, 21, 45), une embolie pulmonaire voire un thrombus intracardiaque de l'oreillette droite (39). Les thromboses peuvent être récidivantes. Elles sont liées à un déficit en inhibiteurs de la coagulation.

Les épisodes hémorragiques décrits touchent principalement le tractus gastro-intestinal et peuvent être associés à des ulcères digestifs ou à des varices œsophagiennes (3, 7, 24, 25, 43). Ces épisodes hémorragiques compliquent une HTP. Un même patient peut présenter un tableau associant des complications hémorragiques et thrombotiques (5, 21, 24).

Le diagnostic de CDG doit être évoqué devant un bilan d'hémostase associant des déficits multiples, notamment en facteurs pro-et anti-coagulant, ou devant un tableau de CIVD mal compris (43).

8.6 Autres atteintes d'organes

8.6.1 Atteinte neurologique

Dans la grande majorité des cas, il n'y a aucune atteinte neurologique (2, 18). Un retard de développement n'a été rapporté que dans de très rares cas chez des enfants en bas âge, et ce de façon modérée et transitoire, probablement secondaire à une autre cause. Dans un autre cas, le retard psychomoteur a persisté jusqu'à l'âge de 2 ans et était probablement lié à un état général très altéré puisque l'enfant est décédé à l'âge de 2 ans d'une atteinte gastro-intestinale très sévère (17). Tous les autres patients décrits présentaient un développement psychomoteur normal.

Une hypotonie a été documentée chez de rares patients, de façon transitoire le plus souvent, excepté chez le patient décédé cité ci-dessus. Les autres patients avaient un tonus musculaire normal.

Des convulsions ont été documentées chez quelques patients. Elles étaient secondaires soit à des hypoglycémies sévères, soit à une thrombose cérébrale, et aucun traitement antiépileptique au long cours n'a été nécessaire (4, 21, 26, 27, 39).

L'imagerie cérébrale, lorsqu'elle était réalisée, était normale (5, 21, 26, 27, 29, 33, 39, 43). Aucune hypoplasie cérébelleuse n'a été notée, comme cela peut être le cas dans d'autres CDG (46, 47). Un strabisme a été signalé chez un patient à l'âge de 2 ans. Aucune autre anomalie neurologique n'est documentée chez les patients atteints de MPI-CDG (26).

8.6.2 Atteinte rénale

Des anomalies rénales ont été constatées chez de rares patients : hyperéchogénicité rénale, néphromégalie, kystes rénaux, acidose tubulaire (26, 39, 48). Une patiente avait une clairance rénale un peu diminuée à l'âge adulte et un autre une hyperfiltration glomérulaire (2).

8.6.3 Atteinte cardiaque

La seule atteinte cardiaque grave documentée dans les cas publiés était une cardiomyopathie hypertrophique avec communication inter-auriculaire chez un patient présentant un phénotype sévère. L'enfant est décédé d'une insuffisance cardiaque à l'âge de 2 ans (17). Deux autres patients ont présenté une communication inter-auriculaire, peut-être sans rapport avec le MPI-CDG (49). En cas d'HTP, une HTAP doit être dépistée.

8.6.4 Atteinte immunologique

Une atteinte immunologique dans le MPI-CDG n'a pas encore été décrite en détail. Cependant, elle est connue dans d'autres types de CDG et a été évoquée chez la souris déficiente en PMI (50). On retrouve une fréquence élevée d'infections inhabituelles et sévères (encéphalite à HSV, bronchiolite oblitérante, diarrhée à cryptosporidie, infection urinaire à *Candida*) et d'infections respiratoires (19), mais les études de la fonction immunitaire sont normales (4, 19). Un déficit en immunoglobulines dû à l'entéropathie exsudative (caractérisé par une diminution des taux d'IgG mais des taux normaux d'IgA et d'IgM) a été décrit chez six patients (4, 17, 26).

8.7 Atteinte anténatale et dysmorphie

Aucune atteinte anténatale n'a été signalée.

Sur le plan morphologique, un patient avait un strabisme, un patient avait des mamelons ombiliqués et aucun patient n'avait de distribution anormale des graisses ni de déformation squelettique comme observées dans d'autres types de CDG.

○ 9. DIAGNOSTIC

9.1 Dépistage par isoélectrofocalisation et/ou Western-blot

Le dépistage du MPI-CDG repose sur la mise en évidence de formes hypoglycosylées de la transferrine plasmatique. Les méthodes classiquement utilisées sont l'isoélectrofocalisation de la transferrine (*Transferrin Isoelectric Focusing* = TIEF ; sur gel ou par électrophorèse capillaire), avec ou sans quantification de la transferrine carboxy-déficiente (*Carbohydrate Deficient Transferrin* = CDT), ou le

Western-blot (1, 51-56). Ces analyses sont rapides et sensibles mais non spécifiques du MPI-CDG car elles permettent de dépister d'autres CDG affectant la *N*-glycosylation. Dans le MPI-CDG, on observe un profil dit « de type 1 » montrant une diminution de la tétrasialotransferrine associée à une augmentation de la disialotransferrine et de l'asialotransferrine.

Pour le dépistage des CDG, des échantillons de sérum sont recommandés. Ces échantillons peuvent être conservés à -20 °C après centrifugation. Toute contamination par des micro-organismes producteurs de neuraminidase (pneumocoques, E.Coli...) doit être évitée. En cas de profil anormal, il est recommandé de répéter le test sur un nouvel échantillon dans un laboratoire expérimenté.

Dans le cas de la technique par Western-blot, il est possible d'utiliser également du sang déposé sur buvard (Guthrie).

La sensibilité analytique des différentes techniques de dépistage est de 100 % dans le MPI-CDG.

L'isoélectrofocalisation permet de séparer et de quantifier les différentes fractions sialylées de la transferrine. La somme des fractions disialo et asialo correspond au pourcentage de CDT (% CDT). Ce % CDT peut être utile dans le cadre du suivi des patients MPI-CDG traités par mannose. À l'origine, ce % CDT est utilisé pour détecter une consommation chronique excessive d'alcool. Le % CDT varie de 0,5 % à 1,7 % chez les non-buveurs et est > 1,7 % chez les buveurs excessifs (57). Un cas de patient atteint de MPI-CDG asymptomatique, interprété à tort comme alcoolique sur la base de valeurs % CDT élevées, a été rapporté (15). Les % CDT sont moins élevés (7 % à 20 %) chez les patients adultes peu ou asymptomatiques (15, 16), que dans les cas plus sévères (38 % à 50 %) (22, 39).

Les profils de Western-blot de différentes glycoprotéines circulantes (transferrine, orosomucoïde, alpha-1 antitrypsine, haptoglobine) montrent des bandes additionnelles, de masses moléculaires plus faibles par rapport à la normale, caractéristiques des CDG de type 1.

Les variants protéiques de la transferrine peuvent compliquer le dépistage du MPI-CDG. Cela peut être évité en pré-incubant les échantillons positifs avec de la neuraminidase et/ou en analysant les échantillons parentaux s'ils sont disponibles.

D'autres types de CDG et des défauts de glycosylation secondaires peuvent également conduire à des profils de la transferrine anormaux, notamment la galactosémie non traitée et l'intolérance héréditaire au fructose (fructosémie), l'abus chronique d'alcool, les maladies du foie et les infections sévères. Ces pathologies doivent être exclues devant un profil anormal de glycoprotéines évoquant un CDG.

Le traitement par mannose permet d'améliorer les profils anormaux de la transferrine, mais une normalisation complète n'est généralement pas atteinte (2, 31).

9.2 Confirmation diagnostique

Étant donné que le déficit en PMI ne peut être distingué du déficit en PMM2 (phosphomannomutase 2) et des autres CDG affectant la synthèse oligosaccharidique dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique (ex CDG de type I) par les techniques classiques de dépistage, une méthode de confirmation doit être réalisée : test enzymatique en cas de difficulté diagnostique et analyse obligatoire du gène *MPI*.

9.2.1 Test enzymatique de confirmation

L'activité de l'enzyme PMI a été déterminée chez la grande majorité des patients MPI-CDG décrits. Les tests enzymatiques sont principalement réalisés sur des fibroblastes et/ou des leucocytes fraîchement isolés, comme décrit par van Schaftingen et Jaeken (58). Idéalement, les leucocytes doivent être collectés dans un tube EDTA et doivent arriver au laboratoire en moins de 24 heures. L'enzyme PMI est dosée par spectrophotométrie suite à la réduction du NADP en NADPH en présence du substrat approprié. Les résultats sont exprimés en nmol/h/mg de protéine ou en mU/mg de protéine et sont comparés aux valeurs normales établies dans le laboratoire.

Chez les patients atteints de MPI-CDG, les activités enzymatiques PMI sont généralement très basses, avec des activités inférieures à 10 % des valeurs normales. Cependant des activités résiduelles relativement élevées ont été signalées, même chez des patients sévèrement atteints (22). Les activités enzymatiques des parents peuvent être déterminées, montrant généralement des valeurs intermédiaires.

Les dosages enzymatiques de PMI doivent être obligatoirement effectués par des laboratoires spécialisés dans des conditions hautement normalisées (substrat, tampons, température, unités, etc.).

9.2.2 Analyse génétique de confirmation

Le diagnostic de MPI-CDG doit être confirmé par l'analyse du gène *MPI* chez le patient et ses parents. L'ADN des leucocytes est extrait à partir d'échantillons sanguins prélevés sur EDTA, accompagnés d'informations cliniques et d'un consentement éclairé pour les tests génétiques.

Le diagnostic moléculaire est effectué par séquençage Sanger ou par NGS (*Next Generation Sequencing*) : panel de gènes ou exome/génome entier.

Le gène est situé sur le chromosome 15 en [15q24.1-q24.2](#) et le transcrit majoritaire est le [NM_002435.3](#) (ENST00000352410.9) comportant 8 exons codants. Sa structure génomique est conservée, de la souris à l'Homme (6, 59).

Le MPI-CDG est de transmission autosomique récessive (OMIM #602579). Le pourcentage d'homozygotes dans la littérature est élevé, du fait de la consanguinité des parents.

Parmi les patients publiés dont le génotype était connu, plus de 20 variants pathogènes différents ont été décrits (6, 24, 60).

Les variants les plus fréquents sont c.656G > A (p. Arg219Gln), c.457G > A (p.Arg152Gln) et c.884G > A (p.Arg295His), qui à eux trois correspondent à la moitié des variants décrits. Le variant p.Arg295His est le variant retrouvé chez le premier patient atteint du syndrome du lac Saint Jean au Nord Est du Québec décrit par Pelletier et al en 1986 et confirmé rétrospectivement comme ayant un MPI-CDG en 2002 (60). Le variant faux-sens le plus fréquent, p. Arg219Gln, provoquant le remplacement d'une arginine par une glutamine, a été le premier variant pathogène identifié chez un patient atteint de MPI-CDG. Il a été décrit chez six hétérozygotes composites et, fait intéressant, chez deux adultes homozygotes asymptomatiques (15). Des cas de CDG asymptomatiques ont également été décrits dans le PMM2-CDG (61), ce qui pourrait signifier l'existence d'une pénétrance incomplète et de cas de CDG non diagnostiqués. Les cas asymptomatiques pourraient être associés soit à la présence de variants légers à l'état homozygote (par exemple, p.Arg219Gln), soit à l'existence de gènes modificateurs inconnus à ce jour. Le phénotype ne semble pas être prédit, ni par l'activité enzymatique

PMI, ni par les profils de la transferrine, car les patients asymptomatiques peuvent présenter une activité enzymatique nettement diminuée et des profils de la transferrine très perturbés (15).

9.3 Diagnostic différentiel

Différents types d'atteintes doivent faire rechercher un MPI-CDG. D'autres diagnostics sont également à évoquer :

- en cas d'atteinte hépatique avec hypoglycémie : rechercher également un déficit de l'oxydation des acides gras, un déficit de la néoglucogénèse (fructose 1,6-bisphosphatase), une intolérance héréditaire au fructose, une glycogénose hépatique (I, III, VI, IX, XI), un déficit en citrine, une tyrosinémie de type 1, une cytopathie mitochondriale ou un autre type de CDG.
- en cas de diminution des facteurs de la coagulation sans insuffisance hépato-cellulaire, notamment en cas de déficit combiné en AT et en FXI, et en cas de coagulation intra-vasculaire disséminée inexpliquée : ces anomalies existent dans les autres types de CDG.
- en cas de thrombose : rechercher une thrombophilie avant tout.
- en cas d'atteinte hépatique avec des lésions histologiques de fibrose hépatique congénitale (62, 63) sans cirrhose (avec ou sans HTP)(64) : rechercher aussi les autres causes d'anomalies de la plaque ductale (fibroses hépatiques congénitales, polykystoses, ciliopathies) ou une maladie vasculaire porto-sinusoïdale du foie car elles présentent des atteintes histologiques très similaires à celles observées dans le MPI-CDG (64).
- en cas d'entéropathie exsudative : rechercher diverses maladies gastro-intestinales, notamment des infections (par exemple cytomégalovirus, giardiase, maladie de Whipple), une maladie cœliaque sévère, des maladies intestinales idiopathiques, d'autres erreurs innées du métabolisme (par exemple ALG6-CDG) et des lymphangiectasies intestinales de cause génétique (par exemple syndrome de Noonan et Turner, dysplasie squelettique FGFR3 avec entéropathie exsudative).
- en cas d'hypoalbuminémie non expliquée par une atteinte hépatique ou intestinale : éliminer des troubles rénaux et alimentaires (dénutrition, Kwashiorkor).
- en cas d'hypoglycémie isolée : autres causes d'hypoglycémie, notamment d'autres hyperinsulinismes, maladies endocriniennes et autres maladies héréditaires du métabolisme.
- en cas d'anomalie du profil de glycosylation de la transferrine sérique (avec %CDT élevé) : doit faire éliminer une prise d'alcool, une galactosémie, une fructosémie et d'autres CDG (voir chapitre biologie).

9.4 Conseil génétique

Le MPI-CDG est une maladie rare de transmission récessive autosomique.

L'identification de deux variants pathogènes sur le gène *MPI* permet un diagnostic prénatal précis après la détermination du statut hétérozygote chez les deux parents. Il nécessite un conseil génétique.

En cas de souhait d'interruption de grossesse, une discussion en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est nécessaire.

Le soutien d'un psychologue est important, notamment au moment de l'annonce diagnostique.

○ 10. TRAITEMENT

Le mannose par voie orale est le principal traitement du MPI-CDG.

10.1 Evaluation initiale avant mise sous traitement

Avant de débuter le traitement par mannose, il est important de faire un bilan de toutes les atteintes des différents organes (voir chapitre « Surveillance »).

10.2 Traitement par mannose

10.2.1 Objectifs du traitement

Le défaut enzymatique du MPI-CDG peut être compensé par une supplémentation en mannose, débutée par voie orale dès que le diagnostic est posé (1). Ceci permet une amélioration clinique et biochimique significative. Ce traitement est connu depuis plus de 20 ans (5) et son efficacité a été rapportée chez plus de 30 patients (1, 2, 7, 19, 21, 24, 28, 29, 31-33, 37, 39, 42, 43, 65).

10.2.2 Mode d'action du mannose

Le mannose-6-phosphate a deux origines essentielles, le glucose et le mannose. Chez les patients atteints de MPI-CDG, il existe un défaut de synthèse de mannose-6-phosphate à partir du glucose. Le mannose-6-phosphate ne peut alors être synthétisé qu'à partir du mannose exogène provenant de l'alimentation, ce qui ne suffit pas à pallier le déficit.

En situation habituelle, le transporteur du mannose fonctionne à la moitié de ses capacités. Ainsi, l'augmentation de la concentration de mannose dans le sang lors d'une supplémentation augmente le transport du mannose disponible pour la N-glycosylation (5).

10.2.3 Pharmacocinétique du mannose

Le mannose par voie orale est bien absorbé dans l'intestin. La demi-vie du mannose dans l'organisme est de 4 heures (12). Le taux sérique normal de mannose est de 46-65 micromol/L. La mannosémie augmente proportionnellement à la dose orale de mannose. Le pic de concentration de mannose sanguin survient 1 à 2 heures après l'ingestion d'une dose de 0,07-0,2 g/kg de mannose (12).

10.2.4 Posologie initiale et adaptation des doses

La dose initiale recommandée est administrée toutes les 4 à 6 heures et varie entre 150 et 170 mg/kg/prise (soit 0,5-0,75 g/kg/jour) (5). Chez l'adulte, une dose de 12 à 20 g par jour est probablement suffisante (cette dose est à moduler en fonction de la tolérance digestive). Ultérieurement, un équilibre peut être atteint avec 3 à 5 prises par jour (2, 24, 37).

L'adaptation des doses se fait ensuite sur la base de la symptomatologie clinique, de l'hémostase, du profil de glycosylation de la transferrine qui permet également d'évaluer la compliance, et si possible du dosage de la mannosémie (résiduelle). Le dosage de la mannosémie et sa cinétique doivent être réalisés dans un laboratoire de biochimie spécialisée (Cf paragraphe 11.1 : évaluation biologique).

10.2.5 Efficacité du traitement par mannose

Le traitement oral par mannose améliore l'état général et les symptômes digestifs du patient. Il normalise les glycémies et les facteurs de la coagulation, mais en l'absence de recul, son efficacité n'est pas démontrée sur la régression de la fibrose hépatique (2, 20, 31, 37). Les épisodes de diarrhée et de vomissements ont été corrigés, ainsi que l'hypoalbuminémie chez tous les patients atteints d'entéropathie exsudative (2, 5, 7, 17, 19, 21, 29, 31, 37, 39). Chez les patients atteints d'atrophie villositaire, les biopsies effectuées après le traitement ont montré une normalisation de l'histologie (7).

Le traitement par le mannose améliore aussi sensiblement le profil de glycosylation de la transferrine, voire le normalise (2, 5, 7, 16, 29, 39, 42, 43, 66).

La réponse clinique est généralement observée dans la semaine qui suit le début du traitement, mais les anomalies biochimiques persistent plusieurs semaines voire des mois (2, 16, 37).

Aucun événement thrombotique n'a été signalé chez les patients atteints de MPI-CDG traités par mannose. En revanche, sont survenus des épisodes thrombotiques à l'arrêt du traitement par mannose (données non publiées : un patient non compliant, décédé d'embolie pulmonaire). Aussi, même si certains ont proposé que le mannose pouvait ne pas être poursuivi à long terme (24), nous pensons que ce traitement doit être poursuivi à vie (2).

10.2.6 Effets secondaires

Les principaux effets indésirables du traitement par mannose sont des douleurs abdominales et la diarrhée en cas de surdosage, qui peuvent aussi être le reflet d'un sous-dosage ou d'une mauvaise observance en mannose. Les symptômes régressent après ajustement de la posologie (5, 17, 19, 21, 24).

Il a été rapporté une toxicité rénale du mannose (67), qui semble très rare avec le recul actuel (2) et dont on ne sait si elle est liée au mannose ou à l'évolution à long terme de la maladie.

Un taux élevé de mannose plasmatique peut augmenter le taux d'HbA1C (68).

Enfin, le traitement par mannose par voie intraveineuse, non disponible en France, peut entraîner des complications sévères (hémolyse, hépatique, neurologiques) (65).

10.2.7 Observance

Une mauvaise observance sera suspectée en cas de symptômes digestifs associés à un profil de glycosylation de la transferrine anormal et d'une mannosémie résiduelle trop basse.

Une publication a suggéré que la surveillance de l'HbA1C pourrait être utile pour prévenir le surdosage en mannose en raison de l'affinité plus élevée de l'hémoglobine pour le mannose par rapport au glucose (7).

Le traitement par mannose doit être poursuivi à vie notamment en raison du risque de récurrence de thrombose mortelle (expérience personnelle), contrairement à ce que certaines publications anciennes ont pu suggérer (24).

10.2.8 Disponibilité du traitement

Au 20/07/2022, il n'existe aucune spécialité (AMM, accès compassionnel ou précoce) de mannose commercialisée en France. Il est nécessaire de contacter la pharmacie d'officine suivant le patient pour qu'elle réalise une préparation magistrale. Elle utilisera une matière première à usage pharmaceutique, garantissant la qualité appropriée pour une administration chez l'homme.

Pour permettre une prise en charge par l'Assurance Maladie au titre de l'ALD 17, ne pas oublier de faire figurer la mention suivante sur l'ordonnance : « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

La préparation peut, dans certains cas, être réalisée par une pharmacie hospitalière.

10.3 Traitements symptomatiques

Le traitement des symptômes doit suivre les recommandations standards sans aucune spécificité pour le MPI-CDG.

10.3.1 Hypoglycémie

L'hypoglycémie doit être corrigée ponctuellement avec du glucose par voie orale ou par voie intraveineuse, à une dose permettant de maintenir la glycémie entre 4 à 6 mmol/L.

Si l'hypoglycémie est liée à un hyperinsulinisme, un traitement par diazoxide (Proglycem®) peut être proposé après vérification de l'absence d'HTAP à l'échographie cardiaque. Les doses de diazoxide varient de 5 à 15 mg/kg/jour réparties en trois prises. Le diazoxide est cependant contre-indiqué pendant la grossesse.

Cependant, le traitement par mannose, qui est le traitement spécifique du MPI-CDG, est à privilégier. Après administration de mannose, les épisodes d'hypoglycémies disparaissent.

10.3.2 Thrombose et risque hémorragique

Le traitement par mannose conduit généralement à la correction des anomalies de l'hémostase et notamment à la diminution du risque thrombotique. Cependant, en cas de survenue de complications thrombotique ou hémorragique, un traitement complémentaire peut s'avérer nécessaire.

En cas de thrombose, un traitement anticoagulant est indiqué, par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire, avec un relais par antagoniste de la vitamine K. Tous ces traitements doivent être utilisés avec précaution, notamment en cas d'HTP, compliquée de varices œsophagiennes ou de gastropathie hypertensive. Concernant les indications thérapeutiques, les recommandations habituelles des traitements anticoagulants sont préconisées (69, 70).

En cas d'hémorragie, le patient doit être pris en charge par des procédures hémostatiques locales. Si les taux des facteurs de la coagulation sont significativement diminués, une transfusion de plasma frais congelé est indiquée. La perfusion de concentré de FXI ou de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) n'est pas recommandée en raison du risque thrombotique induit par un déséquilibre de l'hémostase.

La prise en charge des anomalies de l'hémostase au cours d'une intervention chirurgicale doit tenir compte des taux des facteurs de la coagulation et des taux d'inhibiteurs (en particulier AT et FXI), du risque hémorragique et du risque thrombotique de l'intervention. L'utilisation prophylactique de plasma frais congelé peut être envisagée si les taux plasmatiques d'AT et/ou de FXI sont très abaissés. Le concentré d'AT peut être utilisé après avis spécialisé d'un hématologue ou d'un hémostasien. De

nouveau, la perfusion de concentré de facteur XI ou de rFVIIa n'est pas recommandée en raison du risque de complications thrombotiques. Pour la thromboprophylaxie postopératoire, les recommandations habituelles sont suivies (69, 70).

10.3.3 Entéropathie

Le meilleur traitement faisant régresser l'entéropathie exsudative est le mannose.

L'HTP majeure cependant le risque d'entéropathie exsudative qui devient « résistante au mannose », pouvant indiquer une alimentation pauvre en graisses, voire un repos digestif et une nutrition parentérale.

En cas d'hypoalbuminémie < 20g/L, une supplémentation en albumine IV est indiquée (risque de thrombose majoré).

Les immunoglobulines IV ou SC doivent être administrées régulièrement aux patients atteints d'hypogammaglobulinémie liée à l'entéropathie exsudative.

Un traitement expérimental de l'entéropathie exsudative sévère par de l'héparine a été décrit chez une patiente présentant une HTP et ayant refusé la prise de mannose du fait de diarrhée et de douleurs abdominales (25). Il a été suggéré que l'héparine se lie aux cytokines inflammatoires, évitant ainsi l'altération des jonctions serrées intestinales, et la fuite de protéines (71-73). L'effet sur les symptômes gastro-intestinaux est convaincant mais le risque de saignement chez les patients présentant une coagulopathie et/ou une HTP et/ou des varices œsophagiennes doit être pris en compte.

10.4 Prise en charge de l'hypertension portale

La prise en charge de l'HTP dans le MPI-CDG est la même que pour toute autre cause d'HTP.

L'acide salicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être contre indiqués chez tout patient porteur d'un MPI-CDG, à haut risque de développer une HTP.

Chez les patients traités par mannose, la fibrose hépatique persiste et il est nécessaire de dépister régulièrement l'apparition de signes d'HTP et ses complications.

Le suivi et le traitement de l'HTP nécessitent le recours à une équipe spécialisée. Un traitement pharmacologique (bêta-bloquants non sélectifs), la ligature de varices œsophagiennes, et les procédures de dérivation (TIPS (shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire) ou dérivation chirurgicale mésentérico cave ou splénorénale) pour prévenir le risque d'hémorragie digestive liée à l'HTP peuvent être envisagés au cas par cas. Plusieurs patients ont reçu une transplantation hépatique pour traiter une complication de l'HTP dont un seul est publié à ce jour dans la littérature (32).

Chez les patients MPI-CDG adultes, l'apparition de signes endoscopiques d'HTP conduit à proposer un traitement prophylactique par bêta-bloquant dont l'efficacité n'est pas validée chez l'enfant. Tout ulcère doit bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), et la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* doit être systématique. Le risque hémorragique est estimé à l'endoscopie en fonction du grade des varices œsophagiennes, de leur prolongement sous cardial et de la présence de signes de saignement imminent (signes rouges). En cas de risque hémorragique élevé, il est le plus souvent proposé une prophylaxie des hémorragies digestives par ligature des varices selon l'âge du patient. Sinon une surveillance annuelle endoscopique simple doit être débutée pour apprécier la progression des varices. Les autres lésions à risque hémorragique (varices gastriques ou ectasie vasculaire antrale) sont rarement accessibles à une prophylaxie par voie endoscopique. En cas

d'hémorragie digestive aigue, la prise en charge en urgence doit s'effectuer dans une unité de soin continu spécialisée et ne présente pas de spécificité en rapport avec la maladie. En cas d'hémorragie digestive spontanée récidivante malgré une prophylaxie bien conduite, une dérivation chirurgicale portosystémique, la réalisation d'un TIPS ou une transplantation hépatique doivent être discutées.

10.5 Cas particuliers

10.5.1 Chirurgie

Dans les périodes péri-opératoires et les autres situations où le patient est amené à jeûner (gastro-entérite, atteinte du tractus gastro-intestinal), le traitement par mannose ne doit pas être interrompu ou le plus brièvement possible, en raison du risque d'hypoglycémie et de thrombose.

Une perfusion continue de glucose sera mise en place pour maintenir la glycémie au-dessus de 4 mmol/L.

Par ailleurs, le risque de thrombose en péri opératoire est majoré. Un bilan d'hémostase complet doit être réalisé en pré opératoire (taux de prothrombine (TP), fibrinogène, AT, FXI, Protéine C et Protéine S), et de façon répétée en post opératoire s'il est perturbé. Une perfusion de plasma frais congelé ou d'AT peut être indiquée (cf paragraphe thromboses et risques hémorragiques).

En dehors des anomalies de la coagulation dues à la maladie, la prévention du risque thrombo embolique post opératoire est la même que dans la population générale, mais sera idéalement à discuter avec un hématologiste.

10.5.2 Neurologie

Il n'y a pas d'atteinte neurologique mais la survenue de convulsions doit faire évoquer une hypoglycémie et/ou une thrombose cérébrale. Les circonstances à risque de convulsions doivent donc être évitées.

10.5.3 Fièvre, vaccinations, médicaments

La fièvre ou la déshydratation peuvent favoriser la survenue d'accidents thrombotiques (5, 10). Le traitement par mannose doit donc être poursuivi durant les épisodes fébriles pour limiter les anomalies de coagulation et le risque de thromboses. Un bilan de la coagulation ne doit être réalisé en cas de fièvre que si associée à des signes cliniques évocateurs de thrombose.

A noter que certains patients atteints de MPI-CDG ont présenté des épisodes fébriles répétés, sur infections diverses et atypiques, sans atteinte a priori de la fonction immunitaire. Un déficit en IgG sur entéropathie exsudative peut également se voir, et il faudra en tenir compte en cas de fièvre.

Le calendrier vaccinal est le même que dans la population générale. On recommandera en plus une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B et de vérifier l'immunisation post vaccinale en cas d'entéropathie exsudative.

Étant donné qu'il existe une atteinte hépatique avec HTP dans le MPI-CDG, on recommandera l'abstinence d'alcool chez l'adolescent comme chez l'adulte et on évitera la prescription de médicaments avec toxicité hépatique et risque de saignement (acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)).

10.5.4 Grossesse, Contraception, Tératogénicité du mannose

A- Grossesse et MPI-CDG

Le projet et le déroulement d'une grossesse doivent faire face à plusieurs enjeux : le risque thrombotique, la décompensation d'une HTP, le maintien de la normoglycémie et la mise en condition nutritionnelle optimale. L'encadrement et la prévention du risque thrombotique et du risque hypoglycémique est d'autant plus important que l'arrêt du traitement par mannose est à discuter et proposé par certaines équipes du fait de la tératogénicité potentielle mise en évidence dans le modèle animal.

Une étude (74) a été effectuée sur un modèle de souris mutante avec une activité PMI résiduelle comparable à celle observée chez les patients. Après supplémentation en mannose par voie orale chez les femelles gestantes, 45% des nouveau-nés présentaient des anomalies morphologiques oculaires (opacité, désorganisation de la rétine, cupule oculaire de petite taille, absence de cristallin, hémorragie oculaire etc...). Une accumulation de mannose-6-phosphate, même en dehors de l'administration d'une forte posologie de mannose, serait responsable de ces effets délétères (74, 75). Des études antérieures effectuées sur des rates gestantes supplémentées en mannose avait révélé un pourcentage anormalement élevé d'embryons avec anomalies du tube neural (76, 77). Une toxicité sur les abeilles avait également été décrite (78).

Ainsi, les données humaines sont actuellement inexistantes et celles animales vont dans le sens d'une tératogénicité, sans qu'une extrapolation à l'homme ne soit possible.

Depuis 2001, six grossesses ont été rapportées dans la littérature : les trois premières issues de la même femme se sont déroulées sans complications particulières, mais sans que la prise en charge thérapeutique ne soit détaillée, en particulier sur la prise ou non de mannose (24). Deux grossesses chez une autre patiente quasi asymptomatique se sont parfaitement déroulées sans traitement par mannose (15). Enfin la sixième grossesse rapportée s'est déroulée sous surveillance spécialisée clinique et biologique, notamment du fait de plusieurs antécédents thrombotiques avant la grossesse et du choix de l'arrêt du mannose dès le diagnostic de cette grossesse (8 SA) : sous héparinothérapie, aucune complication maternelle, obstétricale et fœtale n'a été mise en évidence (2, 79).

L'expérience rapportée dans la littérature est donc modeste mais le spectre des atteintes de cette maladie conduit à encadrer ce projet et le déroulé de la grossesse, qui seront bien sûr à adapter au cas par cas.

Il est tout d'abord fortement recommandé d'anticiper le projet de parentalité en proposant une consultation « pré-conceptionnelle » avec les différents spécialistes impliqués. Cette concertation réunira un chirurgien obstétricien, un médecin ou pharmacien hémostatien, un hépatologue, un endocrinologue, le médecin métabolicien connaissant la patiente. Le but est surtout de mesurer le risque maternel et fœtal d'une potentielle grossesse et d'en informer la patiente. En pratique, ce sera aussi le moment de proposer une évaluation clinique et biologique, confrontée à l'anamnèse médicale et au phénotype de la patiente : antécédents thrombotiques et/ou hémorragiques, persistance d'une tendance hypoglycémique à l'âge adulte, fibrose hépatique compliquée ou non d'HTP, carences nutritionnelles. Un profil de glycosylation de la transferrine et un dosage d'AT en début de grossesse permettront d'évaluer le risque thrombotique et la nécessité de débiter un traitement anticoagulant.

La surveillance des paramètres de la coagulation au cours de la grossesse dépendra des perturbations initiales de ce bilan, des antécédents de la patiente, de l'évolution des facteurs de coagulations liée à la gestation et du choix du traitement proposé (par exemple héparinothérapie à visée préventive ou curative). Les recommandations pour l'accouchement (par voie basse ou césarienne) et la période du postpartum seront également anticipées et adaptées au cas par cas. En pratique, la prise en charge fera l'objet d'une discussion en RCP d'hémostase locorégionale, voire d'une validation en RCP nationale.

En condition normale, l'inondation oestrogénique liée à la grossesse favorise dans certains cas le développement d'hépatopathies, comme par exemple la survenue d'une cholestase gravidique. Ainsi, si la fibrose hépatique ne représente pas en soi une contre-indication à la grossesse, elle justifiera de surveiller les paramètres biologiques, voire morphologiques au cas par cas. Les patients n'étant pas cholestatiques, c'est surtout le risque lié à l'HTP qui sera à discuter. En effet en cas de grossesse, l'hyper volémie peut augmenter la circulation splanchnique et dans ce cas, exposer à un risque de saignement des varices œsophagiennes. Il sera donc important de discuter la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) de contrôle en début de grossesse. De même il faudra vérifier et surveiller l'absence de complication cardio-respiratoire : syndrome hépato-pulmonaire (prise de la saturation) et d'HTAP (échographie cardiaque).

Le risque d'hypoglycémie peut persister à l'âge adulte, en particulier en cas d'interruption du traitement par mannose à l'occasion de la grossesse. Une insulino-résistance peut également être observée au cours de la grossesse, et être potentiellement majorée par une fibrose hépatique importante. La surveillance glycémique s'adaptera donc à ce contexte et justifiera de réévaluer le risque ou non d'hypoglycémie au décours du jeûne physiologique de la nuit, de mesurer en continu la glycémie sur quelques jours lors du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse, de dépister un diabète gestationnel.

Enfin, il est proposé de rechercher systématiquement d'éventuelles carences nutritionnelles avant de débiter une grossesse, même s'il n'y a pas de manifestations cliniques d'entéropathie exsudative.

L'évaluation préconceptionnelle et en cours de grossesse est donnée en Annexe 1.

B- Contraception et MPI-CDG

L'usage des œstrogènes est contre-indiqué compte tenu du risque vasculaire, qu'il y ait déjà eu ou non des antécédents thrombotiques, et en cas d'hépatopathie sous-jacente (80). En revanche, les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : progestatifs par voie orale ou sous cutanée (Implant), Dispositif Intra Utérin (DIU) au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux. En cas d'antécédents hémorragiques d'origine gynécologique, l'indication d'un DIU sera à discuter au cas par cas.

○ 11. SURVEILLANCE DES PATIENTS ATTEINTS DE MPI-CDG

11.1 Examens de surveillance

Evaluation clinique :

Tous les patients y compris ceux présentant une atteinte hépatique, même à un stade minime, doivent avoir un examen clinique complet tous les 6 à 12 mois avec notamment : poids, taille, évaluation de l'état nutritionnel, hépatomégalie, splénomégalie, ascite, œdèmes, signes d'HTP, dyspnée et hypoxie orthostatique (mesure de la SaO₂), diarrhées, douleurs abdominales.

Evaluation biologique :

Chez les patients recevant une supplémentation en mannose par voie orale, un bilan complet avec bilan hépatique, alphafoetoprotéine, NFS, plaquettes, hémostase (en particulier AT et FXI, voire FIX, protéine C, protéine S), IGF1, urée, créatinine, ionogramme complet (avec Ca, Ph, Mg), albumine plasmatiques, glycémie à jeun voire cycle glycémique pré et post prandial, profil de glycosylation de la transferrine doivent être surveillés tous les 3 mois initialement puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'observance et de la clinique. L'hémostase et le profil de glycosylation de la transferrine permettent d'apprécier la compliance.

e. En cas d'entéropathie exsudative, le dosage pondéral des immunoglobulines doit être réalisé, ainsi qu'un bilan nutritionnel sanguin. La fonction thyroïdienne (TSH, FT4) et autre bilan hormonal peuvent être vérifiés sur point d'appel clinique.

Le suivi des taux de mannose plasmatique n'est pas indispensable mais la cinétique des mannosémies avant (T0) et si possible après une prise (T1h voire T2h) peut être utile afin d'optimiser les doses. Les concentrations plasmatiques de mannose recommandées à T0 (avant ingestion) et 1 à 2 heures après (T1h ou T2h) sont respectivement de > 20 et de > 100 µmol/L. Les dosages et cinétiques du mannose doivent être effectués par des laboratoires spécialisés (toujours le même pour un même patient) dans des conditions normalisées. En l'absence de dosage de la mannosémie, la réapparition de douleurs abdominales ou de diarrhées doit faire évoquer un sous-dosage en mannose et faire augmenter les doses.

Une autosurveillance de la glycémie n'est pas nécessaire en cas de bonne compliance du traitement par mannose.

Evaluation en imagerie et en endoscopie :

Une échographie hépatique (à la recherche d'anomalies d'échostructure du foie suggérant une fibrose hépatique, une stéatose et des signes d'HTP) avec la réalisation d'une élastométrie hépatique et splénique peut être proposée tous les 6 à 12 mois.

Pour les patients présentant une HTP, un suivi spécialisé en hépatologie pédiatrique doit être instauré. Une endoscopie œsogastrique doit être effectuée. En l'absence de varice œsophagienne, le contrôle est à proposer selon l'évolution clinique tous les 2 à 3 ans. En présence de varices de l'œsophage, elles doivent être prises en charge selon les recommandations habituelles (81-85). Les complications extrahépatiques doivent être contrôlées chaque année : échographie cardiaque (hypertension portopulmonaire) et oxymétrie en position couchée et debout avec ou sans échographie cardiaque de contraste (syndrome hépatopulmonaire). En cas de suspicion de syndrome hépatopulmonaire, une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marquée doit être réalisée pour quantifier le shunt.

Les patients sans HTP doivent avoir une échocardiographie au moment du diagnostic et ensuite lorsque de nouveaux symptômes cliniques évoquant une HTP apparaissent.
En cas d'insuffisance rénale, un suivi spécialisé doit être instauré.

11.2 Rythme de suivi

TABLEAU 1 Résumé des recommandations pour la surveillance des patients atteints de MPI-CDG

Atteinte des organes	Au moment du diagnostic	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Selon les résultats	Commentaires
<i>Hépatique</i>					
Bilan hépatique, alpha-fœtoprotéine, TP, NFS, Plaquettes	X	(X)	X		Tous les 3 mois au début de la prise en charge, puis tous les 6 à 12 mois sous traitement par mannose
Échographie hépatique avec élastométrie foie et rate	X	(X)	X		À la recherche de progression de la fibrose hépatique et de signes d'hypertension portale
Endoscopie œsophagienne			X*		*Chez les patients atteints d'hypertension portale. Adaptation de la fréquence des contrôles selon la présence de varices œsophagiennes.
Échocardiographie	X		(X)	X	En cas d'hypertension portale
Oxymétrie en position debout et couchée	X		X		Au diagnostic, ensuite une fois par an en cas d'hypertension portale
Consultation avec un hépatologue		X*	X		* En cas de signe d'hypertension portale
<i>Gastro-intestinale</i>					
Paramètres anthropométriques	X	X*	X		À chaque visite de suivi (*tous les 6 mois chez les enfants)
Paramètres nutritionnels : urée et créatinine, ionogramme complet	X	X*	X		À chaque visite de suivi (*tous les 6 mois chez les enfants, une fois par an chez les adultes)
Albumine	X	(X)	X		Réalisation systématique à chaque bilan ou en cas de signe cliniques digestifs
<i>Endocrinienne</i>					
Croissance	X		X		
Glycémie	X	(X)	X	X	
Insuline, peptide C, cortisol, lactate, acides gras, cétones urinaires	X			X	Chez les patients hypoglycémiques pendant l'hypoglycémie pour le diagnostic de l'HH
Fonction thyroïdienne, IGF-1, IGFBP-3, SAL	X			X	
Calcium, magnésium et	X		X		

phosphate, PAL, PTH					
Gonadotrophines, œstradiol, testostérone				X	Dès la puberté
<i>Hématologique</i>					
Signes cliniques de saignement	x		X		Réalisation systématique à chaque bilan
Numération sanguine complète avec numération des plaquettes	X		X		
Hémostase (TP, TCA, fibrinogène, FXI, AT, PC et PS)	X		X	X	Au moment du diagnostic, à chaque bilan par la suite, et si décompensation, fièvre ou chirurgie – procédure invasive.
Échographie Doppler et/ou angioscanner				X	En cas de suspicion de thrombose
<i>Surveillance du traitement par mannose</i>					
IGF1, profil de la transferrine, AT et FXI	X	X*	X		A chaque visite, *mais tous les 6 mois initialement pour adapter le traitement
Mannosémie	X		X		Résiduelle et à 1h voire 2h de la prise

Abréviations : FXI :facteur XI ; PAL : phosphatase alcaline ; SAL : sous-unité acide labile ; AT : antithrombine ; CDG : Congenital Disorder of Glycosylation ; HH : hypoglycémie hyperinsulinémique ; IGF-1 :facteur de croissance analogue à l'insuline 1 ; IGFBP-3 : protéine de liaison à l'IGF-3 ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; PTH : parathormone.

TABLEAU 2 Résumé des recommandations cliniques pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MPI-CDG

Atteinte des organes	Traitement	Commentaires
Traitement causal	Mannose par voie orale (150–170 mg/kg/prise 4 à 5 fois par jour)	
Hépatique	Transplantation hépatique	Dans certains cas d'hypertension portale avec complication cardio-respiratoire
	Traitement/prévention du risque d'hémorragie digestive	Traitement endoscopique ou médicamenteux des VO (avis spécialisé) Traitement radiologique ou chirurgical de l'hypertension portale (avis spécialisé)
Gastro-intestinale	Nutrition parentérale	En cas de dénutrition et d'ascite réfractaire liée à une entéropathie exsudative impossible à traiter
	Perfusion d'albumine (solution à 20 %)	Chez les patients présentant une hypoalbuminémie importante avec œdèmes
	Immunoglobulines par voie IV ou SC	Chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie chronique

Endocrinienne (hypoglycémie)	En principe le mannose sera efficace Sinon alimentation fréquente ou diazoxide 10-15 mg/kg/jour par voie orale en 3 prises cas d'hyperinsulinisme confirmé	L'adjonction de glucides complexes au régime alimentaire est parfois nécessaire chez les patients souffrant d'un hyperinsulinisme confirmé, ou le diazoxide, mais en principe le mannose sera efficace
Hématologique	Mannose par voie orale sera efficace Cependant, si la coagulopathie persiste : • <i>En cas de thrombose</i> : HNF HBPM AVK • <i>En cas de saignement</i> : Procédures hémostatiques locales Plasma frais congelé • <i>En cas d'intervention chirurgicale</i> : Plasma frais congelé Concentré d'AT	Entraîne généralement la correction de la coagulopathie En cas de traitement anti-coagulant nécessaire, vérification de l'absence de VO menaçante avant instauration du traitement Éviter les concentrés de FXI et/ou de rFVIIa Éviter les concentrés de FXI et/ou de rFVIIa Thromboprophylaxie conformément aux recommandations

Abréviations : AT : antithrombine ; CDG : Congenital Disorder of Glycosylation; FXI : facteur XI ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; rFVIIa : facteur VIIa recombinant ; HNF : héparine non fractionnée ; AVK : anti-vitamine K ; VO : varices œsophagiennes

Contre-indications : œstrogènes compte tenu du risque vasculaire et de l'hépatopathie, ainsi que la prescription de médicaments avec toxicité hépatique et risque de saignement (acide acétylsalicylique et AINS) et la prise d'alcool. Le calendrier vaccinal est le même que dans la population générale. On recommandera en plus une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B et de vérifier l'immunisation post vaccinale en cas d'entéropathie exsudative.

11.3 Professionnels impliqués (incluant rôle du médecin traitant)

Les professionnels impliqués sont : le médecin traitant, qui s'assure notamment de la bonne compliance du traitement, le métabolicien, l'hépatologue, le gastro-entérologue si nécessité d'une nutrition artificielle notamment parentérale et/ou en cas d'indication d'une fibroscopie, le biologiste, le pharmacien, une assistante sociale et si besoin un psychologue. D'autres médecins peuvent être nécessaires au cas par cas, notamment le médecin de l'hémostase, l'endocrinologue, le néphrologue, l'obstétricien.

○ 12. TRANSITION ET TRANSFERT DE PRISE EN CHARGE A L'AGE ADULTE

Les recommandations générales de la filière G2M concernant la transition enfant/adulte des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme peuvent s'appliquer aux personnes atteintes de MPI-CDG. En pratique, la transition est un processus long qui doit conduire au transfert du patient dans une unité spécifiquement dédiée aux patients adultes (médecins formés à la pathologie), lorsqu'elle existe. Idéalement, le concept de transfert doit être expliqué aux patients et à sa famille vers l'âge de 12 ans. Des premières consultations sans les parents peuvent alors être mises en place progressivement. L'équipe pédiatrique élabore un plan de transition qui intègre les éléments médicaux et sociaux

nécessaires au transfert. Des consultations mixtes (équipe pédiatrique/équipe de médecine adulte) se mettent en place en unité de pédiatrie et se poursuivent dans la structure d'adultes. Le transfert peut alors s'effectuer si la situation clinique est stable sur une durée d'une année (absence de complication rapidement évolutive, absence de problème majeur d'observance...). Ensuite, les consultations en unité pour adultes se font initialement en présence des parents, puis si possible sans les parents, l'objectif étant d'accompagner le patient vers une autonomie de prise en charge. Des réunions de synthèse communes enfants/adultes, des programmes communs d'éducation thérapeutique et une collaboration régulière sont à encourager.

○ 13. EDUCATION ET INFORMATION DES PATIENTS ET DE L'ENTOURAGE

L'éducation thérapeutique (ETP) est l'ensemble des activités permettant :

- La sensibilisation, l'information, et l'apprentissage centré sur le patient et sa famille,
- La compréhension de la maladie et des traitements,
- La participation aux soins, la prise en charge de son état de santé,
- Une aide psychologique et sociale destinée à aider le patient (et son entourage).

L'ETP est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est apportée à l'adolescent dont l'observance peut échapper, comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique. Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

Les objectifs des séances d'ETP sont l'acquisition de l'autonomie du patient par rapport à son traitement et sa maladie. L'information doit porter sur les éléments suivants :

- L'évolution de la maladie de l'enfance à l'âge adulte, avec et sans traitement,
- Le caractère génétique, héréditaire et définitif et la nécessité d'un suivi (ou surveillance) à vie,
- Les mécanismes « physiopathologiques » : déficit enzymatique, les organes atteints et les conséquences de la maladie sur ces organes.

Dans le MPI-CDG, il convient d'accentuer l'éducation sur :

- l'importance du traitement par Mannose,
- l'atteinte du foie et notamment l'hypertension portale et ses potentielles complications, qui peuvent survenir malgré le traitement (AINS contre indiqués, surveillance régulière, risque d'hémorragie digestive, etc.),

- les principaux risques d'un arrêt de traitement : thrombose, récurrence des hypoglycémies et de l'atteinte digestive...,
- la conduite à tenir en cas de grossesse.

○ 14. RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DES SITES INSTITUTIONNELS

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants. Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur le site de la filière G2M : <https://www.filiere-g2m.fr/parcours-patients/association-de-patients> et sur le site Orphanet : www.orpha.net.

Les sites institutionnels www.tousalecole.fr et www.orpha.net délivrent également des informations utiles à destination, respectivement, des personnels scolaires et des personnels médicaux, ainsi qu'aux familles

○ Annexe 1 : EVALUATION PRECONCEPTIONNELLE ET EN COURS DE GROSSESSE

- Bilan d'hémostase : AT, protéine C, protéine S, FXI, fibrinogène, TP, temps de céphaline avec activateur (TCA), et autres explorations complémentaires en fonction de l'avis spécialisé en hémostase. La réalisation d'une échographie doppler des membres inférieurs pourra également être proposée selon les équipes, quels que soient les antécédents thrombotiques. La surveillance des paramètres au cours de la grossesse sera définie en fonction du traitement préventif ou curatif éventuel et de l'avis du médecin ou pharmacien hémostasien.
- Equilibre glycémique : glycémie et insulémie veineuse à jeun (12 h) et postprandiale (2 h), mesure continue de la glycémie interstitielle (Holter glycémique de 7 jours) lors du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse, test HGPO entre la 24 et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, éducation à l'autosurveillance des glycémies capillaires si les objectifs glycémiques n'apparaissent pas atteints en cours de grossesse [objectifs glycémiques : 0,70 g/l < à jeun < 0,95 g/l, postprandial < 1,20 g/l], avis spécialisé en endocrinologie si nécessaire.
- Bilan hépatique : TGO, TGP, gammaGT, Bilirubine, facteur V. Bilan biologique au cours du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse et les autres modalités de surveillance seront déclinées en fonction des complications hépatiques sous-jacentes.
- FOGD à la recherche de varices œsophagiennes en début de grossesse, pour les patientes avec HTP connue.
- Echocardiographie cardiaque, pour évaluation d'une HTAP.
- Prise de saturation en oxygène en position couchée et debout
- Echographie hépatique : dysmorphie hépatique, signes d'HTP, ascite, et analyse doppler. Mesurer l'élasticité hépatique (Fibroscan^R ou autre technique non invasive).
- Bilan nutritionnel : albumine, préalbumine, ferritine, vitamines B1, B6, Folates sériques, B12, C, D, A et E, zinc, sélénium). L'efficacité d'une supplémentation orale sera à vérifier au niveau plasmatique par la correction effective d'une éventuelle carence. Dans le cas inverse, une supplémentation parentérale sera à prévoir.
- Bilan thyroïdien : TSH, FT4
- Echographie rénale, mesure du DFG et de la microalbuminurie/créatinine.

○ Annexe 2. LISTE DES PARTICIPANTS REDACTEURS

Le PNDS a été coordonné par le Pr Pascale de Lonlay et le Dr Muriel Girard

Les rédacteurs : par ordre alphabétique

- Pr Delphine BORGEL, Laboratoire d'hématologie générale, Necker, Paris
- Dr Pierre BROUE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Toulouse, Toulouse
- Dr Arnaud BRUNEEL, Biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris
- Dr Sabrina DA COSTA, Endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Necker, Paris
- Pr Dominique DEBRAY, Centre de référence des maladies héréditaires du foie, Necker, Paris
- Dr Thierry DUPRE, Biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris
- Dr David CHEILLAN, Service Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lyon HCL, Lyon
- Pr Pascale de Lonlay, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Dr Claire DOUILLARD, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Muriel GIRARD, Centre de référence des maladies héréditaires du foie, Necker, Paris
- Dr Annie HARROCHE, Service d'Hématologie, Necker, Paris
- Dr Alice KUSTER, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Nantes, Nantes
- Dr Dominique LASNE, Laboratoire d'Hématologie Générale, Necker, Paris
- Dr Elodie LEBREDONCHEL, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Karine MENTION, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Camille WICKER, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Strasbourg, Strasbourg

Les relecteurs :

- Dr Maud BIDET, Cabinet de gynécologie Malakoff – Rennes
- Madame Julie Bonache, association les p'tits CDG
- Dr Anaïs BRASSIER, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Dr Christine BROISSAND, pharmacie, Necker, Paris
- Dr Dries DOBBELAERE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Claire-Marine DUFOUR-BERAT, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Pr Stéphanie FRANCHI ABELLA, Radiologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre, Paris
- Pr Alain LACHAUX, Centre de référence Wilson, Hospices civils de Lyon, Lyon

- Dr Sandrine LAFFITTE, médecin généraliste
- Dr Noémie LAVERDURE, Centre de référence Wilson, Hospices civils de Lyon, Lyon
- Dr Sandrine VUILLAUMIER, Laboratoire de biochimie métabolique et cellulaire, CHU Paris Nord-Val de Seine - Hôpital Xavier Bichat, Paris

○ **Annexe 3. LISTE DES COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE**

Pour la prise en charge des Maladies Héréditaires du Métabolisme :

CENTRES MALADIES RARES « MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME » DE LA FILIERE G2M

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie

CR - Hôpital J.de Flandre - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries

CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François

CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr de LONLAY Pascale

CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Dr MOCHEL Fanny

CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre

CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie

CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles

CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia

CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine

CC - CHU Brest - Dr DE SACAZE Elise

CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina

CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric

CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard

CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile

CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe

CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe

CC - CHU Reims - Pr BEDNAREK Nathalie

CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léa

CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Alice

CC - CHU Poitiers - Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie

CC - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire

CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu

CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Pour les centres prenant en charge la partie hépatologique :

CENTRES MALADIES RARES « AVB et cholestases génétiques » DE LA FILIERE Filfoie

- Service d'hépatologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Lyon
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Lille
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Marseille
- Service d'hépatologie pédiatrique et maladies héréditaires du métabolisme, Toulouse

Pour la prise en charge de ces patients sur le versant de l'hémostase :
Centre de ressources et de compétences MHC, maladies hémorragiques constitutionnelles
<https://mhemofr.org/parcours-patients/trouver-un-centre/>

Pour la prise en charge de ces patients sur la partie gynécologie :
Centre de référence des pathologies gynécologiques rares
<http://www.firendo.fr/annuaire-des-membres-de-la-filiere/>

○ **Annexe 4. LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC**

Les mesures d'activité PMI et le séquençage du gène sont réalisés dans un laboratoire de Biologie Médicale de Référence des anomalies de la glycosylation, respectivement en Biochimie et en Génétique :

- à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris (LBMR, JO 15/07/21)
- au CHU de Lyon HCL - GH Est (BRON)
- au CHU de Lille.

○ Annexe 5. LISTE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Association connaître les syndromes cérébelleux – CSC

Adresse :

3 allée de Saint Estèphe

33127 MARTIGNAS SUR JALLE

Téléphone : +33 9 70 44 04 51

Email : contact@csc.asso.fr

Site web : www.csc.asso.fr

Association Les P'tits CDG

Adresse :

16 rue Louis Renard

86000 POITIERS

Site web : www.facebook.com/lesptitscdg

○ Annexe 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Cechova A, Altassan R, Borgel D, Bruneel A, Correia J, Girard M, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):671-93.
2. Girard M, Douillard C, Debray D, Lacaille F, Schiff M, Vuillaumier-Barrot S, et al. Long term outcome of MPI-CDG patients on D-mannose therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1360-9.
3. Pedersen PS, Tygstrup I. Congenital hepatic fibrosis combined with protein-losing enteropathy and recurrent thrombosis. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(4):571-4.
4. Pelletier VA, Galeano N, Brochu P, Morin CL, Weber AM, Roy CC. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *J Pediatr.* 1986;108(1):61-5.
5. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest.* 1998;101(7):1414-20.
6. Schollen E, Dorland L, de Koning TJ, Van Diggelen OP, Huijmans JG, Marquardt T, et al. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *Hum Mutat.* 2000;16(3):247-52.
7. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2002;91(10):1065-72.
8. Herman RH. Mannose metabolism. I. *Am J Clin Nutr.* 1971;24(4):488-98.
9. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose enters mammalian cells using a specific transporter that is insensitive to glucose. *J Biol Chem.* 1996;271(16):9417-21.
10. Ichikawa M, Scott DA, Losfeld ME, Freeze HH. The metabolic origins of mannose in glycoproteins. *J Biol Chem.* 2014;289(10):6751-61.
11. Fujita N, Tamura A, Higashidani A, Tonozuka T, Freeze HH, Nishikawa A. The relative contribution of mannose salvage pathways to glycosylation in PMI-deficient mouse embryonic fibroblast cells. *FEBS J.* 2008;275(4):788-98.
12. Alton G, Hasilik M, Niehues R, Panneerselvam K, Etchison JR, Fana F, et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 1998;8(3):285-95.
13. Rush JS, Panneerselvam K, Waechter CJ, Freeze HH. Mannose supplementation corrects GDP-mannose deficiency in cultured fibroblasts from some patients with Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). *Glycobiology.* 2000;10(8):829-35.
14. Chu J, Mir A, Gao N, Rosa S, Monson C, Sharma V, et al. A zebrafish model of congenital disorders of glycosylation with phosphomannose isomerase deficiency reveals an early opportunity for corrective mannose supplementation. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):95-105.
15. Helander A, Jaeken J, Matthijs G, Eggertsen G. Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clin Chim Acta.* 2014;431:15-8.
16. de la Morena-Barrio ME, Wypasek E, Owczarek D, Minano A, Vicente V, Corral J, et al. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. *Haematologica.* 2019;104(2):e79-e82.

17. Damen G, de Klerk H, Huijmans J, den Hollander J, Sinaasappel M. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):282-7.
18. Jaeken J, Matthijs G, Saudubray JM, Dionisi-Vici C, Bertini E, de Lonlay P, et al. Phosphomannose isomerase deficiency: a carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with hepatic-intestinal presentation. *Am J Hum Genet.* 1998;62(6):1535-9.
19. Kelly DF, Boneh A, Pitsch S, Gold H, Fietz M, Nelson P, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome 1b: a new answer to an old diagnostic dilemma. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(5):510-2.
20. Abdel Ghaffar TY, Ng BG, Elsayed SM, El Naghi S, Helmy S, Mohammed N, et al. MPI-CDG from a hepatic perspective: Report of two Egyptian cases and review of literature. *JIMD Rep.* 2020;56(1):20-6.
21. Babovic-Vuksanovic D, Patterson MC, Schwenk WF, O'Brien JF, Vockley J, Freeze HH, et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr.* 1999;135(6):775-81.
22. de Koning TJ, Dorland L, van Diggelen OP, Boonman AM, de Jong GJ, van Noort WL, et al. A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(1):38-42.
23. Oren A, Houwen RH. Phosphomannose isomerase deficiency as the cause of protein-losing enteropathy and congenital liver fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(2):231-2.
24. Westphal V, Kjaergaard S, Davis JA, Peterson SM, Skovby F, Freeze HH. Genetic and metabolic analysis of the first adult with congenital disorder of glycosylation type Ib: long-term outcome and effects of mannose supplementation. *Mol Genet Metab.* 2001;73(1):77-85.
25. Liem YS, Bode L, Freeze HH, Leebeek FW, Zandbergen AA, Paul Wilson J. Using heparin therapy to reverse protein-losing enteropathy in a patient with CDG-Ib. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(4):220-4.
26. de Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001;38(1):14-9.
27. Zentilin Boyer M, de Lonlay P, Seta N, Besnard M, Pelatan C, Ogier H, et al. [Failure to thrive and intestinal diseases in congenital disorders of glycosylation]. *Arch Pediatr.* 2003;10(7):590-5.
28. de Koning TJ, Dorland L, van Berge Henegouwen GP. Phosphomannose isomerase deficiency as a cause of congenital hepatic fibrosis and protein-losing enteropathy. *J Hepatol.* 1999;31(3):557-60.
29. Hendriksz CJ, McClean P, Henderson MJ, Keir DG, Worthington VC, Imtiaz F, et al. Successful treatment of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1b with oral mannose. *Arch Dis Child.* 2001;85(4):339-40.
30. de Koning TJ, Nikkels PG, Dorland L, Bekhof J, De Schrijver JE, van Hattum J, et al. Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency. *Virchows Arch.* 2000;437(1):101-5.
31. Mention K, Lacaille F, Valayannopoulos V, Romano S, Kuster A, Cretz M, et al. Development of liver disease despite mannose treatment in two patients with CDG-Ib. *Mol Genet Metab.* 2008;93(1):40-3.
32. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014;134(1):e279-83.
33. Penel-Capelle D, Dobbelaere D, Jaeken J, Klein A, Cartigny M, Weill J. Congenital disorder of glycosylation Ib (CDG-Ib) without gastrointestinal symptoms. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(1):83-5.

34. Iancu TC, Mahajnah M, Manov I, Cherurg S, Knopf C, Mandel H. The liver in congenital disorders of glycosylation: ultrastructural features. *Ultrastruct Pathol.* 2007;31(3):189-97.
35. Schwarzenberg SJ. Congenital hepatic fibrosis-is it really a matter of "a spoonful of sugar?". *Hepatology.* 1999;30(2):582-3.
36. Lipinski P, Cielecka-Kuszyk J, Czarnowska E, Bogdanska A, Socha P, Tyliki-Szymanska A. Congenital disorders of glycosylation in children - Histopathological and ultrastructural changes in the liver. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(3):278-83.
37. de Lonlay P, Seta N. The clinical spectrum of phosphomannose isomerase deficiency, with an evaluation of mannose treatment for CDG-Ib. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):841-3.
38. Deeb A, Al Amoodi A. A novel homozygous mutation in the mannose phosphate isomerase gene causing congenital disorder of glycation and hyperinsulinemic hypoglycemia in an infant. *Clin Case Rep.* 2018;6(3):479-83.
39. de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, Beaune G, Castelnaud P, Kretz M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr.* 1999;135(3):379-83.
40. Bohles H, Sewell AA, Gebhardt B, Reinecke-Luthge A, Kloppel G, Marquardt T. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia--leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):858-62.
41. Conti LR, Radeke CM, Vandenberg CA. Membrane targeting of ATP-sensitive potassium channel. Effects of glycosylation on surface expression. *J Biol Chem.* 2002;277(28):25416-22.
42. Miller BS, Khosravi MJ, Patterson MC, Conover CA. IGF system in children with congenital disorders of glycosylation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):892-7.
43. Tamminga RY, Lefeber DJ, Kamps WA, van Spronsen FJ. Recurrent thrombo-embolism in a child with a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ib and treatment with mannose. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(8):762-8.
44. Van Geet C, Jaeken J. A unique pattern of coagulation abnormalities in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Res.* 1993;33(5):540-1.
45. Muhlhausen C, Henneke L, Schlotawa L, Behme D, Gruneberg M, Gartner J, et al. Mannose phosphate isomerase deficiency-congenital disorder of glycosylation (MPI-CDG) with cerebral venous sinus thrombosis as first and only presenting symptom: A rare but treatable cause of thrombophilia. *JIMD Rep.* 2020;55(1):38-43.
46. Barone R, Fiumara A, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin Neurol.* 2014;34(3):357-66.
47. Schiff M, Roda C, Monin ML, Arion A, Barth M, Bednarek N, et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J Med Genet.* 2017;54(12):843-51.
48. Hertz-Pannier L, Dechaux M, Sinico M, Emond S, Cormier-Daire V, Saudubray JM, et al. Congenital disorders of glycosylation type I: a rare but new cause of hyperechoic kidneys in infants and children due to early microcystic changes. *Pediatr Radiol.* 2006;36(2):108-14.
49. Marques-da-Silva D, Francisco R, Webster D, Dos Reis Ferreira V, Jaeken J, Pulinilkunnit T. Cardiac complications of congenital disorders of glycosylation (CDG): a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):657-72.
50. He P, Srikrishna G, Freeze HH. N-glycosylation deficiency reduces ICAM-1 induction and impairs inflammatory response. *Glycobiology.* 2014;24(4):392-8.

51. Helander A, Bergstrom J, Freeze HH. Testing for congenital disorders of glycosylation by HPLC measurement of serum transferrin glycoforms. *Clin Chem*. 2004;50(5):954-8.
52. Parente F, Ah Mew N, Jaeken J, Gilfix BM. A new capillary zone electrophoresis method for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDG). *Clin Chim Acta*. 2010;411(1-2):64-6.
53. Quintana E, Montero R, Casado M, Navarro-Sastre A, Vilaseca MA, Briones P, et al. Comparison between high performance liquid chromatography and capillary zone electrophoresis for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(24):2513-8.
54. Schollen E, Martens K, Geuzens E, Matthijs G. DHPLC analysis as a platform for molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation (CDG). *Eur J Hum Genet*. 2002;10(10):643-8.
55. Seta N, Barnier A, Hochedez F, Besnard MA, Durand G. Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Clin Chim Acta*. 1996;254(2):131-40.
56. van Scherpenzeel M, Steenbergen G, Morava E, Wevers RA, Lefeber DJ. High-resolution mass spectrometry glycoprofiling of intact transferrin for diagnosis and subtype identification in the congenital disorders of glycosylation. *Transl Res*. 2015;166(6):639-49 e1.
57. Helander A, Wielders J, Anton R, Arndt T, Bianchi V, Deenmamode J, et al. Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta*. 2016;459:19-24.
58. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett*. 1995;377(3):318-20.
59. Cleasby A, Wonacott A, Skarzynski T, Hubbard RE, Davies GJ, Proudfoot AE, et al. The x-ray crystal structure of phosphomannose isomerase from *Candida albicans* at 1.7 angstrom resolution. *Nat Struct Biol*. 1996;3(5):470-9.
60. Vuillaumier-Barrot S. [Molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005;63(2):135-43.
61. Vuillaumier-Barrot S, Isidor B, Dupre T, Le Bizec C, David A, Seta N. Expanding the Spectrum of PMM2-CDG Phenotype. *JIMD Rep*. 2012;5:123-5.
62. Cousin MA, Conboy E, Wang JS, Lenz D, Schwab TL, Williams M, et al. RINT1 Bi-allelic Variations Cause Infantile-Onset Recurrent Acute Liver Failure and Skeletal Abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2019;105(1):108-21.
63. Haack TB, Stauffer C, Kopke MG, Straub BK, Kolker S, Thiel C, et al. Biallelic Mutations in NBAS Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. *Am J Hum Genet*. 2015;97(1):163-9.
64. Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M, Janeiro P, Videira PA, Witters P, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):195-207.
65. Schroeder AS, Kappler M, Bonfert M, Borggraefe I, Schoen C, Reiter K. Seizures and stupor during intravenous mannose therapy in a patient with CDG syndrome type 1b (MPI-CDG). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S497-502.
66. Bogdanska A, Lipinski P, Szymanska-Rozek P, Jezela-Stanek A, Rokicki D, Socha P, et al. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):17.
67. de la Fuente M, Penas PF, Sols A. Mechanism of mannose toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;140(1):51-5.
68. Sharma V, Ichikawa M, Freeze HH. Mannose metabolism: more than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;453(2):220-8.

69. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
70. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
71. Bode L, Eklund EA, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate depletion amplifies TNF-alpha-induced protein leakage in an in vitro model of protein-losing enteropathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(5):G1015-23.
72. Bode L, Freeze HH. Applied glycoproteomics--approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):547-59.
73. Bode L, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. *J Biol Chem*. 2006;281(12):7809-15.
74. Sharma V, Nayak J, DeRossi C, Charbono A, Ichikawa M, Ng BG, et al. Mannose supplements induce embryonic lethality and blindness in phosphomannose isomerase hypomorphic mice. *FASEB J*. 2014;28(4):1854-69.
75. DeRossi C, Bode L, Eklund EA, Zhang F, Davis JA, Westphal V, et al. Ablation of mouse phosphomannose isomerase (Mpi) causes mannose 6-phosphate accumulation, toxicity, and embryonic lethality. *J Biol Chem*. 2006;281(9):5916-27.
76. Buchanan T, Freinkel N, Lewis NJ, Metzger BE, Akazawa S. Fuel-mediated teratogenesis. Use of D-mannose to modify organogenesis in the rat embryo in vivo. *J Clin Invest*. 1985;75(6):1927-34.
77. Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, Roth SI, Gorman L. The honeybee syndrome - implications of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. *N Engl J Med*. 1984;310(4):223-30.
78. Sols A, Cadenas E, Alvarado F. Enzymatic basis of mannose toxicity in honey bees. *Science*. 1960;131(3396):297-8.
79. Lebretonchel E, Duvet S, Douillard C, Foulquier F, Klein A. Variation of the serum N-glycosylation during the pregnancy of a MPI-CDG patient. *JIMD Rep*. 2021;62(1):22-9.
80. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(7):441-54.
81. Samanta T, Biswas K, Ghosh S, Gupta MK, Basu R, Purkait R, et al. Validation of Revised Baveno VI Criteria for Screening of Varices Needing Treatment in Children with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:503-9.
82. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Guerin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol*. 2017;66(2):320-7.
83. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(2):186-91.
84. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duche M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):346-54.
85. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, Sokol RJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr*. 2018;196:14-21 e1.

MUCOPOLY- SACCHARIDOSES



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : juillet 2016

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filiale nationale de santé

filiales de santé

maladies rares

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	p. 08
1. Objectifs du PNDS	p. 08
2. Méthode	p. 08
3. Liens d'intérêt	p. 09
I. SYNTHÈSE DESTINÉE AU MÉDECIN TRAITANT	p. 10
II. INTRODUCTION	p. 11
III. DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE	p. 12
1. Objectifs principaux	p. 12
2. Tableau clinique et paraclinique	p. 12
a. Clinique	p. 12
b. Spécificités en fonction du type de mucopolysaccharidose	p. 14
c. Tableau récapitulatif des manifestations cliniques	p. 16
3. Confirmation du diagnostic	p. 16
a. Orientation biologique	p. 16
b. Confirmation biochimique du diagnostic	p. 16
c. Confirmation génétique du diagnostic	p. 16
4. Annonce diagnostique et informations données au patient et/ou aux parents	p. 18
5. Conseil génétique et diagnostic prénatal	p. 18
6. Evaluation initiale de la maladie : 1^{er} Bilan	p. 18
IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	p. 20
1. Objectifs principaux	p. 20
2. Professionnels impliqués et modalités de coordination	p. 20
3. Thérapeutiques spécifiques	p. 22
a. La transplantation de cellules souches hématopoiétiques (TCSH)	p. 22
⇒ <i>Définition</i>	
⇒ <i>Indications</i>	
⇒ <i>Efficacité et Limites</i>	
b. L'enzymothérapie substitutive (TES)	p. 22

- ⇒ *Définition*
- ⇒ *Indications et posologie*
- ⇒ *Efficacité et limites*
- ⇒ *Effets indésirables et immunogénicité*
- ⇒ *Situations d'arrêt de la TES*
- ⇒ *TES en hospitalisation à domicile (HAD)*

4. Thérapeutiques non spécifiques p. 24

a. Traitements médicamenteux p. 24

b. Traitements chirurgicaux p. 25

⇒ *Anesthésie*

⇒ *ORL*

⇒ *Ophthalmologique*

⇒ *Odontologique*

⇒ *Neurochirurgie*

⇒ *Orthopédique*

⇒ *Viscérale*

c. Autres traitements p. 26

5. Information aux patients p. 26

V. ORGANISATION DU SUIVI DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES p. 27

1. Objectifs et moyens p. 27

2. Rythme et contenu des consultations p. 28

a. Examen clinique p. 28

b. Examens complémentaires p. 28

VI. COHORTE MALADIE RARE DÉDIÉE AUX MUCOPOLYSACCHARIDOSES (RADICO-MPS) p. 29

VII. PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS PARTICULIÈRES p. 30

1. Transition enfant-adulte p. 30

2. La grossesse p. 30

3. Prise en charge du handicap p. 31

a. Scolarisation p. 31

b. Vie professionnelle p. 31

c. Aides financières et sociales p. 31

4. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie p. 32

VII. ANNEXES p. 33

1. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence p. 33

2. Adresses, site web utile p. 35

3. Bibliographie p. 36

4. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque enzymothérapie substitutive p. 40

5. Liste des laboratoires de diagnostic p. 42

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AH	Acide hyaluronique
AESH	Accompagnant d'élèves en Situation de Handicap
AJPP	Allocation journalière de présence parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETMPS	Comité d'Evaluation du Traitement des MucoPolySaccharidoses
CCMHM	Centre de Compétence en Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRMHM	Centre de Référence en Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRMOC	Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles
CS	Chondroïtine Sulfate
DS	Dermatane Sulfate
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electro-encéphalogramme
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EMA	Agence Européenne du Médicament
EMG	Electromyogramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
GAGs	GlycosAminoGlycanes

G2M	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
GDS	Gaz Du Sang
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HS	Héparane Sulfate
HTA	HyperTension Artérielle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KS	Kératane Sulfate
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison départementale des Personnes Handicapées
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MPS	MucoPolySaccharidose
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PC	Périmètre Cranien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Soins
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RAP	Réaction Associée à la Perfusion
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
TES	Traitement Enzymatique Substitutif

TCSH Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques

VCN Vitesses de Conduction Nerveuse

VML Vaincre les Maladies Lysosomales

PRÉAMBULE

1. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de mucopolysaccharidose (MPS), admis en affection longue durée au titre de l'ALD 17 (maladies héréditaires du métabolisme nécessitant un traitement prolongé spécialisé). Ce PNDS contrairement à celui de 2007 n'est plus limité à la mucopolysaccharidose de type I (MPS I) ou maladie de Hurler/Scheie mais concerne également la mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou maladie de Hunter, la mucopolysaccharidose de type III (MPS III) ou maladie de Sanfilippo, la mucopolysaccharidose de type IV (MPS IV A et B) ou maladie de Morquio, la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) ou maladie de Maroteaux-Lamy, la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) ou maladie de Sly et la mucopolysaccharidose de type IX (MPS IX).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Il reflète l'essentiel de la démarche diagnostique et de la prise en charge d'un patient atteint de MPS en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M en lien avec le Comité d'Évaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses (CETMPS) en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETMPS. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné.

Coordonnateurs et rédacteurs :

- Dr S. PICHARD (Pédiatre – CRMR Hôpital Robert Debré – Paris).
- Dr A. GARROS (Neuropédiatre – Filière Santé Maladies Rares G2M - Marseille).
- Pr B. CHABROL (Neuropédiatre – Coordinatrice CRMR Hôpital La Timone – Marseille).

Rédacteurs :

- Dr A. BRASSIER (Pédiatre – CRMR Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).

- Dr B. HERON (Neuropédiatre – CR Maladies Lysosomales Hôpital Trousseau – Paris).
- Dr E. NOEL (Médecin d'adulte- Médecine Interne Hôpital Universitaires de Strasbourg).
- Dr K. MAZODIER (Médecin d'adulte - Médecine Interne Hôpital La Timone – Marseille).
- Dr G. BAUJAT (Généticien- Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).
- Dr D. DOBBELAERE (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital Jeanne de Flandres – Lille).
- Pr F. FEILLET (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital Brabois – Nancy).
- Pr F. LABARTHE (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital de Clocheville – Tours).
- Pr D.P. GERMAIN (Médecin d'Adulte – Coordonnateur CR Maladie de Fabry et Maladies Héritaires du tissu conjonctif à expression cutané articulaire Hôpital Raymond Poincaré – Paris).

Relecteurs :

- Dr C. BOULAY (Médecin rééducateur pédiatre- Hôpital La Timone – Marseille).
- Dr C. CAILLAUD (Généticien- Hôpital Necker Enfants Malade – Paris).
- Dr L. CALVEL (Médecin d'adulte – Soins palliatifs Hôpital Universitaires – Strasbourg).
- Dr V. COULOIGNER (chirurgien ORL Pédiatre- Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).
- Dr A. FOUILHOUX (Pédiatre- Hospices Civils de Lyon).
- Dr R. FROISSART (Biologiste- Hospices Civils de Lyon).
- Dr G. GELWANE (Pédiatre- Hôpital Robert Debré – Paris).
- Mme D. GENEVAZ (Responsable Scientifique Association VML).
- Pr P. JOURNEAU (chirurgien Orthopédiste pédiatre - CHU Brabois – Nancy).
- Pr T. LEVADE (Médecin- Biochimie et biologie moléculaire CHU – Toulouse).
- Pr F. MAILLOT (Médecin d'adulte – Médecine Interne Hôpital de Clocheville – Tours).
- Dr M. OUACHEE (Pédiatre Hématologue- Hôpital Robert Debré – Paris).
- Pr A. VERLOES (Généticien- Hôpital Robert Debré – Paris).

3. Liens d'intérêt

La plupart des membres du CETMPS ont, en tant qu'experts des MPS, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concerné. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts » que le coordonnateur tient à disposition.

I. Synthèse destinée au médecin traitant

Les MPS sont des maladies de surcharge lysosomale dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAGs). Les principales molécules accumulées sont : le dermatane sulfate, constituant principal des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principal constituant de la membrane cellulaire, le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée. Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques.

Les MPS sont des maladies rares, ayant une incidence cumulée de 1:25 000 à 1:30 000 naissances.

La transmission génétique de ces maladies est autosomique récessive à l'exception de la MPS II qui est liée à l'X. A ce jour, onze déficits enzymatiques, responsables des différents groupes de MPS (MPS I-IV, VI, VII et IX) ont été identifiés. Les gènes mutés pour ces déficits enzymatiques sont tous connus.

1- MPS I (déficit en alpha-L-iduronidase). Elle présente un continuum phénotypique dans lequel on peut identifier 3 entités bien décrites: la maladie de Hurler ou MPS I-H est la forme la plus sévère, avec une atteinte multiviscérale et neurologique progressive ; la maladie de Scheie ou MPS I-S, la moins sévère, n'a pas d'atteinte cognitive progressive ; la maladie de Hurler-Scheie ou MPS I-HS est une forme intermédiaire. L'incidence est estimée à 1:100 000 naissances. Des formes intermédiaires entre ces 3 entités sont observées.

2- MPS II (déficit en iduronate sulfatase) ou maladie de Hunter. On distingue 2 sous-types : MPS IIA, où existe une atteinte viscérale et neurodégénérative et MPS IIB, sans atteinte neurodégénérative. L'incidence est estimée à 1:80 000 garçons. De très rares cas de MPS II ont été décrits chez des filles.

3- MPS III ou maladie de Sanfilippo. Elle est due à 4 déficits enzymatiques différents, responsables de symptômes cliniques similaires, principalement neurologiques, (MPS IIIA : déficit en héparane-N-sulfatase ; MPS III-B : déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase ; MPS III-C : déficit en acétyl-CoA:alpha-glucosamine-N-acétyltransférase ; MPS III-D : déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase). L'incidence globale est estimée à 1:147 000 naissances, le type A étant le plus fréquent en France.

4- MPS IV ou maladie de Morquio. On en distingue 2 formes : MPS IVA ou maladie de Morquio A (déficit en galactose-6-sulfate sulfatase), forme la plus fréquente, dont l'incidence est estimée à 1:300 000 naissances ; MPS IVB ou maladie de Morquio B (déficit en bêta galactosidase). Les manifestations ostéoarticulaires sont au premier plan.

5- MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy (déficit en arylsulfatase B). Son incidence est estimée à 1:600 000 naissances. Comme dans la MPS I, les présentations cliniques varient à travers un continuum phénotypique, d'une forme rapidement progressive au sein de laquelle prédominent la petite taille et une atteinte multiviscérale sévère jusqu'à une forme lentement progressive dans laquelle le tableau est dominé par une atteinte ostéoarticulaire, cardiopulmonaire et ophtalmologique alors que la taille peut être normale.

6- MPS VII ou maladie de Sly (déficit en bêta-glucuronidase). C'est une affection très rare, la plupart des cas étant diagnostiqués en période anténatale . Seulement quelques patients sont actuellement vivants en France.

7- MPS IX (déficit en hyaluronidase) ; Décrite pour la première fois en 1996, c'est une affection exceptionnelle, aucun cas n'a été diagnostiqué en France à ce jour.

Dans toutes ces types de MPS, existe un continuum entre les formes sévères et modérées.

Les MPS sont des maladies chroniques, progressives et multiviscérales. L'âge des premiers symptômes est fonction de la sévérité de la maladie : les signes sont souvent observés dès les premiers mois de vie. Les formes les plus sévères peuvent avoir un début anténatal.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'étude biochimique (dosage des GAGs urinaires et de l'activité enzymatique). L'analyse en biologie moléculaire précise le génotype et permet le conseil génétique.

Différentes lignes de traitement spécifique sont utilisées ou en cours d'essai thérapeutique pour les MPS. Actuellement deux de ces traitements ont prouvé leur efficacité et sont validés pour certaines de ces maladies :

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) (efficace essentiellement pour la MPS I).
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) par voie intraveineuse (MPS I, II, IV, VI).

Dans ce PNDS sont discutées plus spécifiquement les MPS qui relèvent de traitements spécifiques et validés.

II. Introduction

Les MPS constituent un groupe de pathologies rares appartenant aux erreurs innées du métabolisme. Elles sont dues à un déficit de l'activité d'une des enzymes lysosomales, impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs). Les GAGs sont un constituant du tissu conjonctif y compris les cartilages. Le blocage de ce métabolisme entraîne l'accumulation de GAGs dans divers organes et tissus des patients, entraînant une atteinte multisystémique (système ostéo-articulaire, cœur, poumons, yeux, foie, rate, sphère ORL), progressive et dans certains cas une atteinte cérébrale. A ce jour, onze déficits enzymatiques ont été décrits, responsables de sept types de MPS. Les MPS sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS de type II qui est liée à l'X.

Le diagnostic repose sur l'identification et le dosage des produits accumulés dans l'urine (GAGs) puis sur la mise en évidence du déficit enzymatique spécifique dans le sang (leucocytes et éventuellement sérum) en fonction du type de GAGs excrétés. L'étude en biologie moléculaire permet de proposer un diagnostic prénatal aux parents d'un enfant déjà atteint, et de préciser le pronostic en intégrant les corrélations génotype-phénotype. Depuis 1980, la TCSH par cellules de moelle osseuse ou cellules de sang de cordon utilisée dans certains types de MPS (initialement MPS I) a pour objectif de rétablir la fonction enzymatique dans le tissu hématopoïétique et par contiguïté dans les autres tissus avec des degrés de correction variables. Plus récemment depuis 2003, ont été développés des traitements par enzymothérapie substitutive (TES) pour les MPS I (2003), VI (2006), II (2007) et IV (2014): l'enzyme manquante est administrée par voie veineuse lors de perfusions hebdomadaires. La thérapie génique par le rétablissement de l'activité normale du gène grâce aux vecteurs viraux est le challenge des futures années pour le traitement de ces maladies, notamment celles avec atteinte cérébrale.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque type de MPS et à chaque patient.

III. Diagnostic et évaluation initiale

1. Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de MPS
- Définir la forme et les atteintes clinique de la MPS
- Effectuer un bilan initial afin de préciser le degré de l'atteinte systémique
- Poser les indications thérapeutiques
- Identifier les professionnels impliqués dans la prise en charge et le suivi du patient
- Établir un schéma de traitement et de suivi
- Guider les patients et leurs familles dès le début du parcours de soins

2. Tableau clinique et paraclinique

a. Clinique : symptomatologie commune à la plupart des MPS

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS, avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS : on décrit ainsi un continuum allant d'une forme très sévère dont les symptômes peuvent débuter dès la période anténatale à une forme très modérée diagnostiquée à l'âge adulte.

L'atteinte est généralement multisystémique et progressive. Nous décrivons ici les signes d'alerte, la présence d'un ou plusieurs de ces signes devant faire évoquer le diagnostic :

- Altération de la croissance : une avance staturo-pondérale est habituelle au cours des 2 ou 3 premières années de vie, puis apparaît une cassure de la courbe de la croissance staturale. Dans les MPS IVA et MPS VI, il existe plutôt un infléchissement précoce de la courbe staturale. La courbe du périmètre crânien (PC) montre souvent une macrocéphalie progressive.
- Atteintes osseuses : les anomalies squelettiques sont précoces et dominant souvent le tableau clinique. Les premiers signes peuvent être une cyphose (dont la localisation thoraco-lombaire est très évocatrice), une déformation du sternum (pectus carinatum dans la MPS IV ou excavatum dans la MPS I), un genu valgum, un cou court. Au niveau des extrémités, il existe un enraidissement progressif des articulations, avec une camptodactylie (« main en griffe ») dans les MPS I, MPS II et MPS VI et au contraire une hyperlaxité distale dans la MPS IV. Le syndrome du canal carpien (ou du canal ulnaire beaucoup plus rare) est très fréquent, et peut apparaître à un âge variable : il est très évocateur du diagnostic lorsqu'il existe chez un enfant. Les modifications radiologiques sont multiples : aplatissement vertébral (platyspondylie), cols fémoraux longs en valgus (coxa valga), toits acétabulaires évasés ou aplatis, perte du modelage des os longs (dysostose multiple), altérations épiphysaires. Rapidement apparaissent des déformations vertébrales (rostre et vertèbres ovoïdes) et un aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens.
- Atteinte cutanée : les taches mongoloïdes étendues sont un signe classique des MPS I, MPS II et MPS VI. On peut noter un aspect particulier en peau d'orange « granité » sur les omoplates ou les cuisses dans la MPS II.

- Atteinte morphologique : une dysmorphie faciale existe dans la plupart des MPS, s'accroissant avec l'âge. Elle associe des traits épais, une saillie des bosses frontales, une macrocrairie, une enfoncement nasale marquée avec des narines larges et antéversées, une macroglossie, des cheveux drus, une hypertrichose etc.

- Atteinte ORL et pulmonaire : notés dès les premiers mois de vie, un encombrement rhinopharyngé chronique et des infections ORL et bronchiques à répétition peuvent être les premiers signes de certaines MPS. La surdité de transmission et de perception est fréquente dans tous les types de MPS. Les patients atteints de formes les plus sévères peuvent développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

L'atteinte pulmonaire peut être obstructive et/ou restrictive. Des infections pulmonaires à répétition peuvent exister.

- Atteinte ophtalmologique : les opacités cornéennes sont fréquentes et évocatrices du diagnostic. Il peut également exister une atteinte de la rétine, un glaucome et des troubles de la réfraction tels une hyperm tropicie, une myopie ou un astigmatisme.

- Atteinte viscérale et digestive : l'hépatosplénomégalie est présente dans la majorité des MPS. Sont également observées des hernies inguinales et/ou ombilicales volumineuses, dont la caractéristique est la récidive après leur cure chirurgicale. La présence d'une hernie inguinale chez un nourrisson, en l'absence de prématurité, doit faire évoquer le diagnostic et faire rechercher d'autres signes de MPS. Les troubles du transit sont fréquents (diarrhées, constipation).

- Atteinte stomatologique et dentaire : le retard d'éruption, une anomalie de l'émail dentaire, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale, une macroglossie, des kystes ou des abcès dentaires sont autant de signes évocateurs, bien que non exclusifs.

- Atteinte cardiaque : la valvulopathie est quasi-constante dans les MPS I, II et VI, associée parfois à une cardiomyopathie, à une hypertension artérielle par sténose vasculaire, plus rarement à une coronaropathie.

- Atteinte neurologique : Elle est présente de façon variable selon le type de MPS, débutant par un retard des acquisitions psychomotrices, pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers, associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices. Chez certains patients, des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), des troubles du spectre autistique ou des troubles du sommeil sont observés. Une hydrocéphalie peut compliquer l'évolution. Une compression médullaire progressive est souvent présente à différents niveaux du rachis et peut être révélatrice de la maladie, en particulier chez l'adulte. L'instabilité de la charnière occipito-cervicale conjuguée au rétrécissement du canal médullaire au même niveau, souvent observés dans la MPSIVA, peut être à l'origine de compression médullaire aiguë, entraînant tétraplégie, paralysie diaphragmatique et respiratoire mettant en jeu le pronostic vital.

Un pluri-handicap apparaît de façon progressive dans la majorité des cas, voire un poly-handicap s'il y a une atteinte neurodégénérative.

b. Spécificités en fonction du type de MPS

Bien qu'il existe un spectre clinique commun à tous les types de MPS, chacun présente des particularités bien spécifiques.

MPS I

Type I-H : les enfants sont normaux à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les 1ers mois de vie et un âge de diagnostic entre 4 et 18 mois devant des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoracolumbaire, enraidissement artriculaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique). Le tableau s'enrichit progressivement vers une atteinte multiviscérale et neurodégénérative.

Type I-S : les 1^{ers} signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent dans la 2ème ou parfois la 3ème décennie devant un enraidissement polyarticulaire invalidant, un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire.

Type I-HS : forme de gravité intermédiaire où les patients sont possiblement atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S.

MPS II

Type II-A : le tableau est proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative au 1^{er} plan (troubles comportementaux importants dès la 1^{ère} année de vie) et des atteintes viscérales et orthopédiques proportionnellement moins marquées. Le diagnostic est habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Le tableau neurocognitif est proche de celui de la MPS III avec une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée caractéristique est possible avec des lésions nodulaires de couleur ivoire situées au niveau de la région sacrée, des fesses et des membres supérieurs.

Type II-B : il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative bien qu'une atteinte intellectuelle modérée et fixée puisse être présente. L'atteinte viscérale et ostéoarticulaire peut être aussi importante que dans la forme neurodégénérative.

Il n'y a pas d'opacités cornéennes dans la MPS II.

MPS III

L'atteinte du système nerveux central domine le tableau avec une atteinte somatique plus tardive. Des accès de cris ou pleurs inexplicables peuvent survenir chez le nourrisson dès le 1^{er} mois de vie. Il existe une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal et extra-pyramidal associé à une épilepsie conduisant à une perte de l'autonomie progressive et un état grabataire avec démence au cours de la deuxième décennie. Certains patients, notamment ceux porteurs des types C et D ont un phénotype plus atténué et des altérations morphologiques plus discrètes. L'hépatosplénomégalie est inconstante et tardive par rapport aux signes de régression neurodéveloppementale.

MPS IV

Type IV-A : il existe des formes sévères dont les premiers signes peuvent être visibles avant l'âge de 1 an, voire en anténatal à type d'anasarque foetoplacentaire, des formes intermédiaires (1-5 ans), des formes à progression lente dont les premiers signes peuvent apparaître au-delà de l'âge de 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est 5 ans. L'atteinte orthopédique est au 1er plan avec une dysostose multiple, un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoracolumbaire, une micromélie, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissantes, et un genu valgum marqué. Il existe un risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement majeur de la filibre cervicale occipito-atloido-axoïdienne.

Type IV-B : atteinte essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. L'enfant est normal à la naissance et les symptômes débutent entre 1 et 3 ans : démarche dandinante, chutes fréquentes et genu valgum, puis apparition d'un thorax en carène. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni d'opacité cornéenne. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie.

MPS VI : dans les formes sévères, le diagnostic se fait en général avant l'âge de 2 ans devant une diminution de la vitesse de croissance, des déformations squelettiques, des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Les formes cliniques rappellent la MPS-I mais il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie. Des formes lentement progressives avec atteintes essentiellement ostéo-articulaire et cardiopulmonaire ont été décrites.

MPS VII : l'âge de révélation est le plus souvent anténatal par un anasarque foeto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance.

MPS IX : dernière MPS décrite et exceptionnelle, elle se manifeste par de multiples masses périarticulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux.

c. Tableau récapitulatif des manifestations cliniques

Type de MPS	Traits du visage épais	Atteinte orthopédique	Rétractions articulaires	Hépatosplénomégalie	Atteinte neuro-dégénérative	Opacités cornéennes	Atteinte cardiaque	Atteinte ORL
I-H/I-S	++/(+)	+++	++	++	++/0	++	++	+++
II	++	++	++	++	++/0	0	++	+++
III	+	+	(+)	(+)	+++	0	+	++
IV		+++	Hyperlaxité	(+)	0	+++	+	+
VI	++	+++	++	++	0	++	++	+++
VII	+	+	+	+	+	++	+	++
IX	+							

+++ trait majeur ++ souvent présent +parfois présent (+) rare 0 absent

3. Confirmation du diagnostic

Ces analyses doivent être réalisées dans un laboratoire spécialisé.

a. Orientation biologique

L'étude des GAGs quantitative et qualitative permet d'orienter les activités enzymatiques à étudier. Dans les formes cliniques modérées, notamment chez l'adulte, les taux urinaires de GAGs peuvent être normaux ou peu augmentés.

b. Confirmation biochimique du diagnostic

Elle repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique profond dans les leucocytes (et éventuellement le sérum pour les MPS I, MPS II, MPS III B et MPS VII). Cette activité enzymatique peut aussi être mesurée dans les fibroblastes, les amniocytes en culture et les villosités chorales.

La valeur de l'activité enzymatique, mesurée classiquement avec les substrats synthétiques, ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées.

En cas de déficit d'une sulfatase, il est impératif de mesurer l'activité d'une deuxième sulfatase pour éliminer un déficit multiple en sulfatases (maladie d'Austin).

c. Confirmation génétique du diagnostic

La recherche de mutations du gène codant pour l'enzyme déficitaire est systématiquement proposée et permet dans certains cas de prédire la sévérité du phénotype.

Dans la perspective d'un diagnostic prénatal, l'étude des parents est indispensable pour préciser la ségrégation des allèles.

MPS	Nom	Enzyme déficiente	GAGs accumulés	Nom du gène	Localisation du gène
I	Hurler/Scheie	alpha-L-iduronidase	DS et HS	<i>IDUA</i>	4p16.3
II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	DS et HS	<i>IDS</i>	Xq28
IIIA	Sanfilippo A	Héparane-N-sulfatase	HS	<i>SGSH</i>	17q25.3
IIIB	Sanfilippo B	alpha-N-acétylglucosaminidase	HS	<i>NAGLU</i>	17q21
IIIC	Sanfilippo C	acétyl-CoA :alpha-glucosamine-N-acétyltransférase	HS	<i>HGSNAT</i>	8p11.1
IIID	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase	HS	<i>GNS</i>	12q14
IVA	Morquio A	Galactose-6-sulfatase (N-acétylgalactosamine 6-sulfatase)	KS et CS	<i>GALNS</i>	16q24.3
IVB	Morquio B	Bêta-galactosidase	KS	<i>GLB1</i>	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	DS et CS	<i>ARSB</i>	5q11.q13
VII	Sly	Bêta-glucuronidase	DS, HS et CS	<i>GUSB</i>	7q21.11
IX		Hyaluronidase	AH	<i>HYAL1</i>	3p21.3-p21.2

DS : Dermatane sulfate

HS : Héparane sulfate

CS : Chondroïtine sulfate

KS : Kératane sulfate

AH : Acide hyaluronique

4. Annonce diagnostique et informations données au patient et/ou aux parents

Dès que le diagnostic est posé, une consultation d'annonce du diagnostic permet d'expliquer la maladie. L'annonce diagnostique doit être réalisée par un médecin spécialiste (appartenant à un centre de référence ou de compétence MHM ou maladies lysosomales ou maladies osseuses constitutionnelles) afin de livrer une information juste, éclairée, sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites.

Les grands principes de la prise en charge pluridisciplinaire sont expliqués. L'information porte sur les différentes thérapeutiques possibles, leurs implications et leur réévaluation en fonction de l'évolution de la maladie dont le suivi se fait au minimum annuellement.

Des possibilités de prise en charge et de soutien dès l'annonce nécessitent d'être mises en place. Dans tous les cas, il faut savoir faire preuve d'une grande disponibilité.

Une information sur l'existence d'associations de patients doit être donnée.

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

5. Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est effectué dans le cadre d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité de la MPS, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse et sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou un diagnostic pré-implantatoire. Lors de la consultation il faut réaliser un arbre généalogique. Pour la MPS II dont la transmission est liée à l'X, il est important d'établir un arbre généalogique étendu et d'y rechercher les femmes conductrices potentielles. Lorsque les mutations responsables d'une MPS ont été identifiées, le diagnostic des apparentés hétérozygotes est fait par la recherche directe de la mutation causale.

L'information de la parentèle est désormais une obligation légale (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013). Elle est réalisée par les parents ou le patient adulte : elle doit être expliquée et accompagnée par le généticien et/ou le conseiller en génétique avec proposition de consultation de génétique pour la parentèle.

Le diagnostic prénatal est réalisé par biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées ou éventuellement par étude enzymatique. Le diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosité choriales (biopsie de trophoblaste : de 11 à 13 semaines d'aménorrhée), soit, à partir de 15 ou 16 semaines d'aménorrhée, par amniocentèse. Dans le cas de la MPS II, récessive liée à l'X, un diagnostic de sexe fœtal sur le sang maternel peut être proposé dès 9 semaines d'aménorrhée, pour éviter un diagnostic prénatal invasif aux femmes porteuses d'un fœtus de sexe féminin. En cas d'atteinte du fœtus, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.

6. Evaluation initiale de la maladie : 1^{er} Bilan

L'évaluation initiale de la maladie dépend du type de MPS. Elle repose sur des consultations spécialisées et des examens complémentaires adaptés :

- Bilan orthopédique
 - Radiographies
 - Bassin de face (*coxa valga*, dysplasie fémorale, dysplasie acétabulaire)
 - Rachis entier avec les 2 têtes fémorales de face et de profil (vertèbres en rostre au niveau de T12, L1 ou L2, vertèbres ovoïdes, cyphose thoraco-lombaire et scoliose)

- Rachis cervical de face et de profil avec clichés dynamiques en flexion et extension actives (pour dépister une instabilité, mais après la réalisation d'une IRM médullaire cervicale en raison du risque de rétrécissement canalaire)
- Main gauche de face (aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens)

L'irradiation est moindre avec le système EOS, il est donc à privilégier quand cela est possible chez ces patients qui auront beaucoup de radiographies dans leur suivi.

- Bilan fonctionnel et articulaire

- Test de marche de 6 min si traitement spécifique

- Bilan viscéral

- Échographie abdominale (détecter et mesurer une organomégalie)

- Bilan neurologique

- IRM cérébrale (hydrocéphalie, dilatation des espaces de Virchow-Robin, atrophie cérébrale avec dilatation des sillons corticaux et des ventricules, anomalies de la substance blanche)
- IRM médullaire (calibre du canal médullaire sur toute sa hauteur, évaluation d'une éventuelle compression médullaire)
- Electroneuromyogramme (ENMG) associant les mesures des vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrices et sensitives ainsi que les latences distales et proximales : systématique pour le nerf médian, et sur l'existence de signes cliniques pour le nerf ulnaire. L'ENMG de détection à l'aiguille peut compléter l'examen afin d'évaluer les conséquences d'une atteinte tronculaire du médian et/ou de l'ulnaire.
- Potentiels évoqués sensitifs (PES) ou moteurs (PEM) en cas de suspicion clinique et/ou IRM de compression médullaire
- Electro-encéphalogramme (EEG) en cas de suspicion de crise convulsive

- Évaluation neuropsychologique : tests psychométriques (QD, QI) adaptés à l'âge ; l'évaluation neuropsychologique est souvent difficile, en raison des atteintes associées interférant avec la communication. Ces évaluations doivent faire appel à des professionnels expérimentés dans la pathologie.

- Bilan ophtalmologique

- Examen de la vision binoculaire : dépistage d'une baisse d'acuité visuelle
- Fond d'œil : recherche d'un œdème papillaire bilatéral
- Examen à la lampe à fente : recherche de dépôts cornéens
- Mesure de la tension intraoculaire
- En fonction des constatations ophtalmologiques, d'autres examens tels qu'un électrorétinogramme ou Optical Coherence Tomography (OCT), un champ visuel, et des potentiels évoqués visuels (PEV) sont parfois nécessaires.

- Bilan ORL

- Otoscopie et exploration de l'audition : audiogramme, impédancemétrie, potentiels évoqués auditifs (PEA)
- Exploration des voies aériennes supérieures : examen buccal et oropharyngé à l'abaisse-langue ; fibroscopie vigile nasale et pharyngo-laryngée

- Bilan cardiaque

- ECG (signes d'hypertrophie ventriculaire, troubles du rythme ou de la conduction, signes d'ischémie myocardique)

- Échocardiographie-Doppler : atteinte valvulaire (épaississement, insuffisance, rétrécissement), le plus souvent mitrale et/ou aortique, hypertrophie et/ou dilatation des parois cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire.

En fonction des constatations cardiologiques, sont parfois indiqués :

- IRM cardiaque pour visualiser les parois et les cavités cardiaques et les gros vaisseaux
- Coronarographie en cas de suspicion d'atteinte coronarienne
- Holter ECG en cas de troubles du rythme

- Bilan pulmonaire
 - Radiographie du thorax
 - Explorations fonctionnelles respiratoires (selon l'âge et l'état de coopération du patient) : évaluation d'un syndrome obstructif et/ou restrictif, ou d'un trouble de la diffusion de l'oxygène
 - Polysomnographie ou au minimum une oxymétrie nocturne (recherche d'apnées du sommeil ou d'une désaturation nocturne ou d'une hypercapnie)

- Bilan odonto-stomatologique
 - Consultation odontologique ou stomatologique
 - Orthopantomogramme si nécessaire

Au terme du bilan initial, est prise une décision thérapeutique adaptée à chaque cas.

IV. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs principaux

- Améliorer ou ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie et l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.
- Informer le patient et sa famille, sur sa maladie, les complications et sa prise en charge.

2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

L'évaluation initiale et le suivi du patient ayant une MPS sont multidisciplinaires et doivent être coordonnés par un médecin hospitalier. Ils ont lieu dans un Centre de référence ou de compétence dédié aux MHM, aux maladies lysosomales ou aux maladies osseuses constitutionnelles.

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- Pédiatre
- Médecin interniste, rhumatologue, neurologue ou médecin physique et de réadaptation (MPR) chez les adultes

La prise en charge symptomatique est réalisée par les spécialistes dont la compétence est nécessaire en fonction de l'atteinte clinique :

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue

- Chirurgien orthopédique
- Chirurgien viscéral
- Gastro-entérologue
- Généticien
- Hématologue
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Neurochirurgien
- Neurologue
- Odontologue
- Oto-rhino-laryngologiste
- Ophtalmologue
- Pneumologue
- Psychiatre
- Radiologue
- Rhumatologue
- Stomatologue

D'autres soignants jouent également un rôle essentiel dans la prise en charge :

- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Orthophoniste
- Psychologue
- Neuro-psychologue
- Psychomotricien
- Ortho-prothésiste

De même les travailleurs sociaux et les réseaux de prise en charge du handicap :

- Assistant(e) social(e)
- MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées et Prestations (AEEH : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé, AJPP : allocation journalière de présence parentale, AAH : Allocation Adulte Handicapé, PCH : Prestation de Compensation du Handicap).
- Réseaux de prise en charge du polyhandicap : Equipe Relais Handicap rares (ERHR).

3. Thérapeutiques spécifiques

Actuellement, deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles: la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et le traitement enzymatique substitutif (TES). Le choix du traitement dépend du type de MPS, du phénotype, de l'âge et de l'état neurologique du patient. Nous abordons ici seulement les thérapeutiques disponibles à ce jour et validées. Les autres thérapeutiques à l'étude ne sont pas mentionnées.

a. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)

⇒ *Définition*

La TCSH consiste à administrer par voie intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse ou sang de cordon ombilical) à un patient préalablement soumis à une myéloablation. Les cellules injectées deviennent une source de production de l'enzyme manquante non seulement au niveau de la moelle osseuse mais également au niveau du système nerveux central par le biais des cellules microgliales.

⇒ *Indications*

La TCSH concerne le plus souvent les patients atteints de MPS I de forme sévère (maladie de Hurler). Pour les autres types de MPS I, MPS II, MPS IV voire MPS VI, les indications peuvent se discuter au cas par cas quand le diagnostic est très précoce, voire néonatal, au sein du CETMPS (Comité d'Évaluation Thérapeutique des Mucopolysaccharidoses).

La TCSH peut être encadrée par une enzymothérapie substitutive débutée dès le diagnostic, avant la greffe et poursuivie jusqu'à récupération d'une activité enzymatique satisfaisante.

⇒ *Efficacité et Limites*

Cette approche thérapeutique est curative : elle réduit la surcharge au niveau des tissus et l'excrétion des GAGs dans les urines.

Par ailleurs, elle stabilise l'atteinte neurologique des patients, même si des difficultés cognitives persistent.

Plus la TCSH est réalisée tôt, meilleurs sont les résultats, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Elle n'est indiquée dans la MPS I que pour les patients atteints d'une forme sévère, âgés de moins de deux ans et demi et avec un QD supérieur à 70.

La mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables même avec la technique actuellement recommandée de greffe de sang de cordon.

Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la TCSH, notamment au niveau squelettique, cardiaque, oculaire, ORL et neurologique.

b. L'enzymothérapie substitutive (TES)

⇒ *Définition*

Le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie.

Le TES doit être instauré dans un Centre de Référence ou de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme ou Lysosomales.

⇒ **Indications et posologie**

Plusieurs enzymothérapies sont actuellement disponibles. Ces traitements ne sont pas systématiques et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre labellisé de référence ou de compétence, selon le type de MPS :

- MPS I : La laronidase (Aldurazyme®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS I pour le traitement des symptômes non neurologiques de la maladie. La posologie recommandée est de 100 UI/kg/semaine.
- MPS II : L'idursulfase (Elaprase®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS II. La posologie recommandée est de 0,5mg/kg/semaine.
- MPS IV : L'elosulfase alpha (Vimizim®) est indiquée chez certains patients présentant un diagnostic de MPS IV A. La posologie recommandée est de 2mg/kg/semaine. Elle doit être réservée aux patients marchants et son indication dans les formes modérées doit être discutée au CETMPS.
- MPS VI : La galsulfase (Naglazyme®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS VI. La posologie recommandée est de 1mg/kg/semaine.

Modalités de perfusion (cf annexe)

Les perfusions initiales sont administrées en milieu hospitalier soit sur une veine périphérique soit sur une chambre implantable. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) en France sont accessibles sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes (cf annexe).

⇒ **Efficacité et limites**

- Laronidase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée, des apnées du sommeil, de la viscéromégalie, de la myocardiopathie, de l'excrétion urinaire des GAGs. Cependant il n'y a pas d'efficacité au niveau du système nerveux central en raison de l'incapacité de l'enzyme à franchir la barrière hémato-méningée.
- Idursulfase : son efficacité a été montrée sur le test de marche de 6 minutes, la réduction du volume de la rate et du foie, la fréquence des infections respiratoires et la diminution de l'excrétion urinaire des GAGs. Par contre, il n'y a pas de passage de l'enzyme à travers la barrière hémato-méningée, empêchant son action au niveau neurologique avec aggravation progressive des troubles neurologiques, du handicap mental et des troubles du comportement qui sont souvent sévères.
- Elosulfase alpha : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée et de l'excrétion urinaire des GAGs.
- Galsulfase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 12 minutes et de l'excrétion urinaire des GAGs. Elle apporte également un bénéfice au niveau de la fonction pulmonaire, mais aussi sur la croissance chez les jeunes patients.

⇒ **Effets indésirables et leur gestion, immunogénicité**

L'administration du TES doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales, en raison du risque de réaction associée à la perfusion (RAP) parfois grave (choc anaphylactique).

Les symptômes du RAP comprennent des céphalées, fièvre, érythème, flush, urticaire, prurit, oedèmes, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, malaise, HTA, tachycardie, hypotension, choc anaphylactique, dyspnée, bronchospasme, oedème de Quincke.

Ce risque de RAP est limité par une vitesse lente de perfusion de TES et la prémédication avec des corticostéroïdes et/ou anti-histaminiques, anti-thermiques et nébulisations de béta2 stimulants avant la perfusion. Ce risque de RAP est majoré en cas d'épisode infectieux intercurrent notamment respiratoire, ou d'antécédent allergique.

Ce risque est surtout important entre les 6^e et 15^e perfusions, mais peut survenir après des mois ou années de TES.

La production par les patients d'anticorps (Ac) contre l'enzyme perfusée est fréquente. Le taux de ces Ac n'est pas corrélé à une altération du test de marche ou à l'excrétion urinaire des GAGs. Certains Ac dits « neutralisants » peuvent impacter le bénéfice attendu de l'enzymothérapie.

⇒ **Situations d'arrêt du TES**

Dans certains cas se pose la question d'arrêter le TES, notamment sur la gravité et la progression de l'atteinte neurologique, lorsque le bénéfice apporté par le TES n'est plus celui attendu ou que le risque lié à la perfusion d'enzyme est trop important. Ainsi les RAP mal contrôlés par les anti-histaminiques et les corticoïdes peuvent conduire à l'arrêt du TES.

Dans ces situations, un avis auprès du CETMPS permet de prendre une décision collégiale qui peut servir d'appui à la décision dont le vécu est souvent complexe pour le patient et sa famille.

⇒ **Le TES en hospitalisation à domicile (HAD)**

C'est l'agence du médicament au niveau européen (EMA) qui définit les conditions de prescription du TES. En 2010, la license pour certaines enzymes (Idursulfase) autorise leur utilisation à domicile dans le cadre d'une HAD. Cette utilisation doit s'accompagner de protocoles stricts pour garantir la sécurité, après une période d'au moins 3 à 6 mois d'administration du TES à l'hôpital, et sous réserve qu'il n'y ait pas eu de RAP dans les 2 à 8 semaines précédentes et que le patient ne présente pas une atteinte pulmonaire ou obstructive majeure (capacité vitale < 40%).

4. Thérapeutiques non spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différentes atteintes d'organe.

Chez les patients adultes de petit poids, les posologies sont adaptées à la corpulence et pour les patients obèses, au poids théorique idéal (admettant un IMC normal) par rapport à la taille.

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement médicamenteux du glaucome et des autres atteintes de la chambre antérieure
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques

- Antibiothérapie prophylactique (notamment pour l'endocardite infectieuse)
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitement des troubles du sommeil
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Traitements anti-arythmique, anti-hypertenseur et de l'insuffisance cardiaque
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippe et antipneumocoque
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Traitements immunosuppresseurs chez les patients greffés
- Traitements hormonaux
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

⇒ Anesthésie

Toute anesthésie programmée doit être pratiquée dans un centre spécialisé en présence d'un anesthésiste et d'un ORL ayant l'expérience de ces patients. L'intubation est délicate et peut nécessiter une intubation sous contrôle endoscopique et parfois une trachéotomie en urgence dont la famille doit être prévenue avant le geste.

L'extubation elle-même peut être difficile : après l'extubation, le patient doit être surveillé en soins intensifs car il existe un risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'œdème pulmonaire, laryngé ou lingual, y compris à distance de l'extubation.

Ces risques doivent être expliqués aux familles au préalable.

Il est recommandé de regrouper plusieurs gestes chirurgicaux lors d'une même anesthésie (avis du CETMPS) et de se poser autant que possible la question de l'anesthésie loco-régionale. Le temps d'intervention doit être au maximum réduit.

⇒ ORL

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Tympanoplastie
- Trachéotomie

⇒ Ophtalmologique

- Greffe de cornée
- Traitement chirurgical du glaucome
- Traitement de la cataracte

⇒ Odontologique

- Soins dentaires et extractions si nécessaire dans le cadre de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse
- Traitement chirurgical de kystes folliculaires

- Traitement chirurgical des limitations de l'ouverture buccale

⇒ **Neurochirurgie**

- Dérivation pour hydrocéphalie
- Décompression médullaire et arthrolyse

⇒ **Orthopédique**

- Décompression du nerf médian, parfois du nerf ulnaire
- Chirurgie de la main (doigts à ressaut.)
- Chirurgie du rachis (cyphoscoliose thoraco-lombaire, instabilité cervicale.)
- Chirurgie de la hanche, y compris arthroplasties prothétiques sur mesure
- Chirurgie du *genu valgum*
- Chirurgie des pieds (*hallux valgus*)

⇒ **Viscérale**

- Cure de hernie inguinale, ombilicale
- Gastrostomie
- Cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Correction auditive: appareillage auditif éventuellement complété par de la rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire ; nécessité d'une paire avec des verres normaux et d'une paire avec des verres teintés du fait de la photophobie liée aux opacités cornéennes ; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
- Ventilation mécanique, oxygénothérapie, aspiration des mucosités
- Alimentation entérale
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets etc.
- Brosses à dents spécifiques, traitement orthodontique
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap

5. Informations aux patients

L'information doit porter sur:

- La connaissance de la maladie, ses symptômes, son évolution, les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation : des explications claires sur la MPS sont fournies au patient et à ses parents s'il s'agit d'un enfant.

- Les thérapeutiques prescrites, leurs modalités d'administration et les effets indésirables possibles du (des) traitement(s).
- L'anticipation nécessaire de plusieurs semaines ou mois des départs en vacances, des voyages professionnels à l'étranger (stage, études), afin d'adapter en particulier le traitement enzymatique substitutif.
- La planification et les résultats des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles.
- L'existence de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).
- La nécessaire observance tout au long du traitement (motivation) et le suivi évolutif annuel.
- La proposition systématique d'une consultation de génétique, y compris pour la famille élargie si besoin, afin d'expliquer le mode de transmission génétique de la maladie, le risque d'être porteur ainsi que les conséquences pour la descendance et les modalités de l'information de la parentèle.
- L'intérêt des vaccinations (antigrippale, antipneumococcique).
- La nécessité d'un suivi particulier en cas de grossesse.
- La coordination de la prise en charge avec les médecins libéraux et les personnels paramédicaux de ville.
- Les associations de patients (Vaincre les Maladies Lysosomales, VML), les sites institutionnels et Orphanet.

V. Organisation du suivi des MPS

1. Objectifs et moyens

Le suivi évolutif est indispensable pour prévenir les complications, les anticiper et les prendre en charge. Il permet aussi de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie ou l'évolution sous traitement spécifique.

Une approche multidisciplinaire est nécessaire du fait de la multiplicité des atteintes dans les MPS. Elle peut se faire lors de consultations dédiées spécifiques ou en hôpital de jour regroupant consultations spécialisées et examens complémentaires.

Le rythme du suivi est d'une à deux fois par an, variable selon le patient, sa maladie et le stade évolutif. D'où l'importance du pédiatre ou du spécialiste adulte comme coordonnateur et d'une équipe référente, garants du « savoir partagé » actualisé à tout moment. Ces consultations constituent également le lieu privilégié pour évaluer les possibilités de proposer un essai thérapeutique au patient.

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle comprend des activités organisées, y compris des activités psychosociales, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient.

Des programmes d'ETP sont à développer dans les MPS.

2. Rythme et contenu des consultations

a. Examen clinique

La consultation de suivi est identique à celle réalisée lors de l'évaluation initiale. Elle sert à dépister les complications liées à la maladie et celles liées au traitement et fait appel à une équipe multidisciplinaire.

En l'absence de complications et de traitement spécifique, une consultation annuelle est recommandée.

En cas de traitement spécifique, les consultations auront lieu tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois à 1 an, selon l'évolution.

Au cours des consultations, il est important d'évaluer la qualité de vie des patients et leurs plaintes douloureuses par des échelles dédiées.

b. Examens complémentaires

Les différents examens sont à faire lors du bilan initial pour évaluer la sévérité de la maladie. Par la suite, leur planification et le rythme sont résumés dans le tableau ci-dessous : ceux-ci varient en fonction du type de MPS ; la plupart sont faits de façon systématique, mais doivent être rapprochés en fonction de l'examen clinique guidé par les plaintes fonctionnelles du patient mais également lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée.

Les recommandations varient selon les pays. A la lumière de la littérature, nous proposons les examens suivants en fonction du type de MPS et d'un éventuel traitement spécifique :

Examens	MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIVA	MPSVI	MPSVII
GAGs urinaires	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an		Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	
Taux d'Ac pour TES	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable		Si effet indésirable lié à la perfusion	Si effet indésirable lié à la perfusion	
Mesure activité enzymatique dans les leucocytes et étude du chimérisme	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an		Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an
Radiographie de thorax	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire
Radiographies osseuses	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
IRM cérébrale	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel
IRM médullaire +/-	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après

PES	ou si signes neurologiques *	ans ou si signes neurologiques		ans ou si signes neurologiques	ans ou si signes neurologiques	l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ENMG / VCN	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques			Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ECG +/- holter, échographie cardiaque	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
EFR, spirométrie, TLCO, GDS	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel		Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Polysomnographie ou polygraphie	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Examen spécifique ophtalmologique	Tous les ans	Tous les ans	Selon coopération	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Audiométrie ou PEA	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Selon orientation clinique	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans
Test de marche de 6'	Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique		Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique	
Examen dentaire	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

*Si une anesthésie générale est nécessaire pour réaliser l'IRM, il faut peser le rapport bénéfice/risque.

** Si patients greffés, surveillance fréquente après greffe puis une fois par an du chimérisme et de la mesure de l'activité enzymatique.

VI. Cohorte maladie rare dédiée aux MPS (RaDiCo-MPS)

Dans le cadre du programme National d'établissement de cohortes pour les maladies rares (Rare Disease Cohort), une cohorte de suivi de toutes les MPS est mise en place. Elle a pour buts de mieux connaître l'épidémiologie et l'histoire naturelle des MPS, de décrire les bénéfices des traitements spécifiques, de collecter des données socio-économiques, afin d'améliorer la prise en charge et l'organisation des soins pour les patients atteints de MPS sur tout le territoire français.

La cohorte RaDiCo-MPS a pour promoteur l'INSERM.

Le comité scientifique est constitué de représentants des Centres de Référence et de Compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme, du Centre de Référence des Maladies Lysosomales, du

Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, de l'Association Vaincre les Maladies Lysosomales et de l'équipe RaDiCo.

Proposer au patient de participer à cette cohorte est une des actions qui répond au plan Maladies Rares et améliore les connaissances sur ces maladies et leur prise en charge. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ou de ses représentants légaux.

VII. Prise en charge des situations particulières

1. Transition enfant-adulte

Avec les progrès de la prise en charge, de plus en plus d'enfants atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant la transition de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de MPS doit être anticipée, organisée et prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes est essentielle.

Les modalités de cette transition pourraient comporter une 1^{ère} consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle serait transmis un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

L'intérêt des filières de santé pour les maladies rares est d'établir un réseau, une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs autour de la sécurité médicale, l'autonomisation et la socialisation des jeunes adultes.

2. La grossesse

Il y a peu de données dans la littérature concernant la fertilité et la grossesse chez les patientes atteintes de MPS.

Les patientes qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont eu au préalable une chimiothérapie myéloablatrice avec un risque d'altération prématurée de leur fertilité. Il est conseillé de réaliser une cryoconservation d'ovocytes en prégreffe en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation.

Des femmes atteintes d'une forme modérée de MPS I, MPS IV et MPS VI ont pu mener à terme leur grossesse sans complication.

Le traitement par TES ne contre-indique pas la grossesse chez les femmes atteintes de MPS. Il a également été décrit un cas de grossesse chez une patiente atteinte de MPS I traitée par TES sans aucun effet secondaire, et dont l'allaitement sous TES n'a eu aucun effet indésirable sur le nourrisson.

Une grande difficulté réside dans les complications de l'accouchement dues aux déformations orthopédiques. Il est conseillé de privilégier l'accouchement par césarienne dans ces conditions. Du fait des risques liés à l'accouchement, ces grossesses doivent être suivies dans des maternités de niveau III.

3. Prise en charge du handicap

a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de MPS est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la CDAPH. A côté du PPS, l'enfant atteint de MPS doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficiaire d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH.

b. Vie professionnelle

Les patients atteints de MPS avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en ESAT. En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé peut être importante à demander à la MDPH..

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

c. Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de MPS bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des AJPP (Allocations Journalières de Présence Parentale).

Par la MDPH :

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adule Handicap (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de ces maladies rares.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

4. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui sont nécessaires tout au long de la prise en charge du patient. Ils sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

Avec les progrès de la prise en charge et des thérapeutiques, le décès survient actuellement plus souvent à l'âge adulte qu'à l'âge pédiatrique.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, notamment en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leur enfants malades lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

VII. Annexes

1. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence

Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme

Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL
AP-HM hôpital des enfants de la Timone
Unité de Médecine infantile
264 Rue Saint-Pierre
13385 Marseille Cedex 5

Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme

Coordonnateur : Pr Pascale DE LONLAY
AP-HP Hôpital Necker - Enfants malades
Service de génétique médicale
149 rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des maladies rénales rares et des maladies métaboliques héréditaires

Coordonnateur : Dr Nathalie GUFFON
HCL Hôpital Femme Mère Enfant
Département de pédiatrie
59 Boulevard Pinel
69677 Bron cedex

Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme Multi Sites (Nancy – Strasbourg – Reims – Besançon – Dijon)

Coordonnateur : Pr François FEILLET
CHU de Nancy Hôpital Brabois enfants
Service de médecine infantile 3 et de génétique clinique
5 allée du Morvan
54500 Vandoeuvre lès Nancy

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE
CHRU de Lille Hôpital Jeanne-de-Flandre
Clinique de Pédiatrie – Unité des maladies héréditaires du métabolisme
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille Cedex

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Manuel SCHIFF
AP-HP Hôpital Robert Debré
Service de neurologie pédiatrique et maladies métaboliques
48 boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

Centre de référence des maladies lysosomales

Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG
AP-HP Hôpital Beaujon
Service de médecine interne
100 boulevard du Général Leclerc
92110 Clichy

Centre de référence de la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire

Coordonnateur : Pr Dominique-Paul GERMAIN
AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré
Service de génétique
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches

Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Tours-Angers-Poitiers

Coordonnateur : P^f François LABARTHE
CHRU de Tours
2 boulevard Tonnelle
37044 Tours Cedex 9

Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Toulouse-Bordeaux-Montpellier

Coordonnateur : Dr Pierre BROUE
CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants
330, avenue de Grande Bretagne
TSA 70034 – 31059 Toulouse Cedex 9

Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Brest-Nantes-Rennes

Coordonnateur : P^f Loic de PARSCAU
CHU Brest Hôpital Morvan
2, avenue Foch-
29609 Brest Cedex

2. Adresses, site web utile

Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL)

<http://www.cetl.net>

Association de patients

Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)

Présidente : Mme Anne-Sophie LAPOINTE

2 ter avenue de France

91300 MASSY

Tel : 01 69 75 40 30

<http://www.vml-asso.org/>

Informations générales

Orphanet : <http://www.orpha.net/>

HAS : <http://www.has-sante.fr>

RaDiCo-MPS : <http://www.radico.fr/fr/connaitre-radico/nos-cohortes-et-autres-programmes-associes/80-radico/153-radico-mps>

Autorités compétentes du médicament françaises et européennes

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

<http://www.ansm.sante.fr>

<http://www.ema.europa.eu>

RCP des enzymes

ELAPRASE® (Idursulfase)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000700/WC500023008.pdf)

[_Product Information/human/000700/WC500023008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000700/WC500023008.pdf)

ALDURAZYME® (Laronidase)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000477/WC500023378.pdf)

[_Product Information/human/000477/WC500023378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000477/WC500023378.pdf)

VIMIZIM® (elosulfase alfa)

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_it.pdf)

[register/2014/20140428128420/anx_128420_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_it.pdf)

NAGLAZYME® (galsulfase)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf)

[_Product Information/human/000640/WC500024289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf)

3. Bibliographie

- 1-Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*.2015;125:2164-72.
- 2-Aldenhoven M, Kurtzberg J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. *Cytotherapy*. 2015;17:765-74.
- 3- Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:225-33.
- 4-Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013;121:3981-7.
- 5 -Boulay C, Lemoine M, Chabrol B. [Global functional management of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie*. 2014;21 Suppl 1:S46-9.
- 6- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:1183-97.
- 7-Caillaud C. [Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie* 2014;21 Suppl 1:S39-45.
- 8-Castorina M, Antuzzi D, Richards SM, Cox GF, Xue Y. Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement. *therapy*. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:108-13.
- 9- Coman DJ, Hayes IM, Collins V, Sahhar M, Wraith JE, Delatycki MB. Enzyme replacement therapy and extended newborn screening for mucopolysaccharidoses: opinions of treating physicians. *JIMD Rep*. 2011;1:9-15.
- 10- Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325.
- 11- Cox-Brinkman J, Boelens J-J, Wraith JE, O'meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:17-21.
- 12- D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171:911-9.
- 13- De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55.

- 14-Froissart R, Bekri S. [Laboratory diagnosis and follow up of mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S27-31.
- 15-Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol. 2010;33:589-604.
- 16-Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120:405-18.
- 17-Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. Am J Med Genet A. 2014;164A:1953-64.
- 18-Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:43.
- 19-Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? Clin Ther. 2015;37:2130-4.
- 20-Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. J Inherit Metab Dis. 2014;37:277-87.
- 21-Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab. 2008;94:469-75.
- 22-Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab. 2013;110:54-64.
- 23-Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis. 2013;36:309-22.
- 24-Hendriksz CJ, Moss GM, Wraith JE. Pregnancy in a patient with mucopolysaccharidosis type IH homozygous for the W402X mutation. J Inherit Metab Dis. 2004;27:685-6.
- 25-Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). J Inherit Metab Dis. 2013;36:373-84.
- 26-Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. Am J Med Genet A. 2015;167A:11-25.
- 27-Héron B. [Neurologic manifestations in mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S14-21.
- 28-Journeau P, Garin C, Polirsztok E, Jouve J-L. [Bone dysplasia in mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S4-13.

- 29-Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001;344:182-8.
- 30-Kishnani PS, Dickson PI, Muldowney L, Lee JJ, Rosenberg A, Abichandani R, et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab.* 2016 ;117:66-83.
- 31-Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Paediatr Anaesth.* 2012;22:745-51.
- 32-Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin D-K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014;43:359-69.
- 33-Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3:109-18.
- 34-Lacombe D, Germain DP. [Genetic aspects of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie* 2014;21 Suppl 1:S22-6.
- 35-Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DDG, et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD Rep.* 2014;14:99-113.
- 36- Lampe C, Bosserhoff A-K, Burton BK, Giugliani R, de Souza CF, Bittar C, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:823-9.
- 37-Lawrence R, Brown JR, Lorey F, Dickson PI, Crawford BE, Esko JD. Glycan-based biomarkers for mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111:73-83.
- 38-Montaño AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, Pineda M, Gonzalez-Meneses A, Çoker M, Bartholomew D, Sands MS, Wang R, Giugliani R, Macaya A, Pastores G, Ketko AK, Ezgü F, Tanaka A, Arash L, Beck M, Falk RE, Bhattacharya K, Franco J, White KK, Mitchell GA, Cimbalistiene L, Holtz M, Sly WS. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J MedGenet.* 2016 Feb 23.
- 38-Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *Eur J Pediatr.* 2012;171:181-8.
- 39-Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111:63-72.
- 40-Pal AR, Langereis EJ, Saif MA, Mercer J, Church HJ, Tylee KL, et al. Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:42.
- 41-Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2014;76:747-53.

42-Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.

43-Tomatsu S, Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1937-53.

44-Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011;102:111-5.

45-Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50 Suppl 5:v49-59.

4. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque enzymothérapie substitutive

A- Préparation et administration de l'ELAPRASE® (Idursulfase)

1- Reconstitution et dilution du produit

Après validation du médecin et en présence du patient

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir les flacons du réfrigérateur (température entre 2-8°) pour une posologie recommandée de 0.5mg/kg/semaine ;
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration) ;**
- Prélever la quantité d'idursulfase nécessaire dans les flacons (2mg/ml soit 1 flacon contient 6 mg d'idursulfase) ;
- Diluer le volume total d'idursulfase dans une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0.9%) pour un volume total de 100 ml. Le volume de NaCl à 0.9% équivalent à celui de l'enzyme prélevé dans le flacon doit donc être retiré de la poche ;
- Mélanger doucement en retournant la poche dans des conditions aseptiques.

2- Modalités de perfusion

Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale

- Connecter la perfusion à la voie d'abord veineuse (centrale ou périphérique) ;
- Faire un bolus de 1 ml de purge puis débiter la perfusion au 1^{er} débit prescrit ;
- Perfusion lente intraveineuse (IV) de 3 h pouvant être ramenée à 1 h si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée ;
- A la fin de la perfusion rinçage avec une poche de NaCl 0.9% de 50ml au même débit.

B- Préparation et administration de l'ALDURAZYME® (Laronidase)

1- Reconstitution et dilution du produit

Après validation du médecin et en présence du patient

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur (T°entre 2 et 8°) environ 20 min à l'avance pour une posologie recommandée de 100 U/kg/semaine
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité de laronidase nécessaire (100 U/ml soit 1 flacon contient 500 U de laronidase) ;
- Diluer le volume total de laronidase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques si poids < 25 kg, sinon dans 250 ml si poids > 25kg.

2- Modalités de perfusion

Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale

- Il est recommandé d'administrer la solution diluée à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0.2µm ;
- La vitesse de perfusion initiale est de 2U/kg/h qui peut être progressivement augmentée toutes les 15 min si la perfusion est bien tolérée jusqu'à un débit maximum de 43 U/kg/h pour un volume total délivré en 3-4 h ;
- En pratique les débits varient en fonction du volume total de perfusion

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60 min jusqu'à La fin de perfusion
< 25	100	2	4	8	16	32
≥ 25	250	5	10	20	40	110

C- Préparation et administration du VIMIZIM® (elosulfase alfa)

1- Reconstitution et dilution du produit

Après validation du médecin et en présence du patient

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur T° entre 2 et 8°) pour une posologie recommandée de 2mg/kg/semaine
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité d'elosulfase alfa nécessaire (1mg/ml soit 5mg d'edosulfase par flacon)
- Diluer le volume total d'elosulfase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques si poids<25kgs, et dans 250ml si poids>25kgs

2- Modalités de perfusion

Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale

La vitesse de perfusion dépend du volume utilisé, pour les patients de moins de 25kgs, volume total de 100ml alors que pour les patients de plus de 25kgs le volume total sera de 250ml.

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60-75 Min (ml/h)	Phase 6 75-90 Min (ml/h)	Phase 7 90 min jusqu'à la fin de perfusion (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

D- Préparation et administration de NAGLAZYME® (galsulfase)

1- Reconstitution et dilution du produit

Après validation du médecin et en présence du patient

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur (T° entre 2 et 8°) environ 20 min à l'avance pour une posologie recommandée de 1mg/kg/semaine ;
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité de galsulfase nécessaire (1mg/ml soit 5 mg de galsulfase par flacon) ;
- Diluer le volume total de galsulfase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques.

2- Modalités de perfusion

Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale

Le débit de perfusion initial est réglé de façon à perfuser environ 2.5 % du volume total de solution pendant la 1^{ère} heure, le volume restant (environ 97,5%) étant administré au cours des 3h suivantes.

Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60 min jusqu'à la fin de la perfusion
100	5	8	16	32	48

5. Liste des laboratoires de diagnostic

<u>Maladie lysosomale</u>	<u>Examen pratiqué</u>	<u>Nom du laboratoire</u>	<u>Coordonnées</u>	<u>Renseignements à donner</u>	<u>Modalités de prélèvement</u>	<u>Modalités d'envoi</u>
Mucopolysaccharidose I Maladie de Hurler (forme précoce) Maladie de Scheie (forme tardive)	Enzyme déficiente : α -L-iduronidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	Sang séché sur papier buvard conservé dans un sachet thermique contenant un dessicant	Envoi par courrier à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu-nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		

	Mutation du gène IDUA	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
	Mutation du gène IDUA	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang total EDTA (mauve)	T° ambiante
Mucopolysaccharidose II (Maladie de Hunter)	Enzyme déficiente : Iduronate sulfatase	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu- toulouse.manuelprelevement.fr/		
	Mutation du gène IDS	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Consentement indispensable signé par le patient ou ses parents (enfant mineur). Prescription génétique avec renseignements cliniques et familiaux	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger

		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
Mucopolysaccharidose III A (Maladie de Sanfilippo A)	Enzyme déficiente : héparane sulfamidase	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu-nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
	Mutation du gène SGSH	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante

		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
Mucopolysaccharidose III B (Maladie de Sanfilippo IIIB)	Enzyme déficiente : α-Nacétylglucosaminidase	Laboratoire de Biochimie, Métabolisme et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu-nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 7 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		

	Mutation du gène NAGLU	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 86 Fax : 04 72 12 97 2 0 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
		Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
Mucopolysaccharidose III C (Maladie de Sanfilippo C)	Enzyme déficiente : Acétyl-CoA glucosaminide transférase	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
	Mutation du gène HGSNAT	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
Mucopolysaccharidose III D (Sanfilippo D)	Enzyme déficiente : α-N-acetylglucosamine-6-sulfate	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié

		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
	Mutation du gène GNS	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
Mucopolysaccharidose IVA (Morquio IVA)	Enzyme déficiente : Galactose 6 sulfatase	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié	
	Mutation du gène GALNS	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	<u>Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).</u> <u>Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux</u>	Sang Total sur EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante

Mucopolysaccharidose IVB (Morquio B)	Enzyme déficiente : β-Galactosidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr			
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu-nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température 4°C Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à 4°C dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
	Mutation du gène GLB1	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante

Mucopolysaccharidose VI (Maladie de Maroteaux-Lamy)	Enzyme déficiente : Arylsulfatase B	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL	Envoi rapide à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 12ml à 15ml Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu-nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Institut de biochimie et biologie moléculaire UAM de glycopathologie Centre de Biologie et Pathologie Boulevard du professeur jules leclercq CS70001-59037 Lille Cedex	Dr Klein André Tel : 03 20 44 49 55 Fax : 03 20 44 49 57 a-klein@chru-lille.fr	A noter sur papier libre	5 mL EDTA violet acheminé à température ambiante	

		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
	Mutation du gène ARSB	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + Consentement INDISPENSABLE signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
Mucopolysaccharidose VII (Maladie de Sly)	Enzyme déficiente : β glucuronidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	Pr Bekri Soumeya Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL	Envoi rapide à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Caillaud Catherine Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/		
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	Dr Froissart Roseline Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://biobook.chu-lyon.fr)	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante.	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié

		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa- Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger (http://chu- nancy.manuelprelevement.fr)	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à +4°C dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
	Mutation du gène GUSB	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Levade Thierry Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	http://chu- toulouse.manuelprelevement.fr/		

PHÉNYLCÉTONURIE



PROTOCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

Mise à jour : mai 2018

 **Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme**
Filière nationale de santé

filières de santé

maladies rares

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse.....	5
1 Introduction.....	6
1.1 Objectif	6
1.2 La phénylcétonurie	6
1.3 Méthodes	8
2 Évaluation initiale	8
2.1 Objectifs principaux	8
2.2 Professionnels impliqués	8
2.3 Diagnostic et prise en charge initiale	8
3 Prise en charge thérapeutique.....	12
3.1 Objectifs	12
3.2 Professionnels impliqués	12
3.3 Les objectifs du traitement	13
3.4 Le niveau de contrôle métabolique	13
3.5 Les différentes modalités thérapeutiques	14
3.6 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	22
3.7 La prise en charge des patients diagnostiqués tardivement	23
4 Suivi.....	24
4.1 Objectifs	24
4.2 Professionnels impliqués	24
4.3 Modalités générales	24
4.4 4.4 Suivi du développement neuropsychologique	27
4.5 4.5 La grossesse chez la femme PCU et HMP	27
4.6 Qualité de vie	30
Annexe 1. Modalités pratiques de réalisation du test au BH4.	31
Annexe 2. Conduite à tenir devant un dépistage néonatal positif pour hyperphénylalaninémie	32
Annexe 3. Réalisation et interprétation du test de charge au BH4 après la période néonatale	33
Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques remboursables (ordonnances AGEPS avril 2018)	34
Annexe 5 : Exemple d'ordonnance type pour la prescription des aliments hypoprotidiques	37
Annexe 6. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	37
Annexe 7. Références.....	39

Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et des associations de patients.....	47
Annexe 9. Associations de patients	49

Liste des abréviations

AA	Acide aminé
AAN	Acides aminés neutres
AAE	Acides aminés essentiels
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANC	Apports nutritionnels conseillés
BH4	Tétrahydrobioptérine
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DADFMS	Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DHPR	Dihydroptéridine réductase
EFP	Embryofœtopathie phénylcétonurique
HAS	Haute Autorité de Santé
HMP	Hyperphénylalaninémie modérée permanente
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
Phé	Phénylalanine
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QOL	Qualité de vie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Tyr	Tyrosine

Synthèse

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation d'un acide aminé, la phénylalanine (Phé) en un autre acide aminé, la tyrosine (Tyr). Le déficit entraîne une augmentation de la phénylalaninémie qui est toxique pour le cerveau.

La PCU représente les formes nécessitant un traitement (taux de Phé sans traitement ni régime >360 $\mu\text{mol/L}$ [>6 mg/dL]) alors que les formes modérées (taux de Phé <360 $\mu\text{mol/L}$ [<6 mg/dL]) appelées hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP) n'ont besoin que d'une simple surveillance.

La PCU est dépistée à la naissance chez tous les enfants par la mesure du taux sanguin de phénylalanine sanguine à 3 jours de vie, via le dépistage néonatal. Depuis le début des années 70, plus de 2000 patients ont été dépistés et traités depuis la naissance.

Il faut savoir rechercher la PCU chez des patients non dépistés atteints d'un retard du développement psychomoteur, de traits autistiques, surtout si ceux-ci sont accompagnés de troubles cutané-phanériens (dépigmentation, cheveux clairs, eczéma). du fait de l'embryofoetotoxicité de taux élevés de Phé, il faut également rechercher la PCU chez les femmes non dépistées qui ont des enfants présentant une microcéphalie, une hypotrophie et diverses malformations (en particulier cardiaques) associées à un retard du développement psychomoteur.

La prise en charge initiale devra systématiquement éliminer un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de la PAH.

Le diagnostic repose sur la présence d'une hyperphénylalaninémie isolée. Il peut être confirmé par l'étude moléculaire.

Grâce au dépistage néonatal et à l'instauration d'un traitement précoce, le devenir de ces patients est normal.

La prise en charge thérapeutique repose sur la baisse des taux de Phé, soit par un régime diététique contrôlé en phénylalanine, soit par un traitement médicamenteux (saproptérine) soit par une combinaison de ces deux approches thérapeutiques.

Ce traitement réalisé sous la supervision d'une équipe médico-diététique spécialisée doit permettre de maintenir les taux de Phé dans les taux cibles pour l'âge : contrôle strict (120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 -6 mg/dL]) jusqu'à l'âge de 12 ans et < 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) par la suite. Des taux < 900 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) sont acceptables chez les adultes qui n'ont aucun retentissement clinique et chez qui la reprise du traitement est difficile à observer.

Tout patient PCU doit bénéficier d'un suivi régulier comprenant le contrôle des taux de phénylalanine ainsi qu'un bilan nutritionnel et métabolique annuel. L'étude du statut osseux et un bilan neuropsychologique doivent faire partie, si possible, du suivi systématique de ces patients.

Toutes les jeunes filles atteintes de PCU doivent être informées du risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique (EFP) en cas de grossesse sans contrôle strict des taux de Phé. Ce risque peut être évité grâce à la mise en place d'un contrôle strict des taux de Phé dès la période préconceptionnelle et jusqu'à l'accouchement.

Les patients PCU doivent être suivis dans des centres de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme ou dans des centres régionaux liés aux centres de dépistage néonatal habitués à cette pathologie.

1 Introduction

1.1 Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce protocole de soins pourra être rempli par le pédiatre hospitalier spécialiste jusqu'à l'âge de 16 ans. A partir de 16 ans, ce protocole devra toujours être signé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIRES remplie, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS.

Ce PNDS est limité à la phénylcétonurie (PCU) par déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de phénylcétonurie.

1.2 La phénylcétonurie

1.2.1 Définition

La PCU est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une amino-acidopathie entraînant l'accumulation de phénylalanine (Phé) notamment dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), situé sur le chromosome 12, qui assure la conversion de la Phé en Tyrosine (Tyr).

Le diagnostic de PCU est habituellement fait grâce au dépistage néonatal systématique à J3 qui existe en France depuis 1972. Il reste difficile pour les patients non dépistés qui peuvent avoir une présentation clinique très variable. Ce diagnostic est basé sur le dosage de la concentration en phénylalanine sur sang total exprimée selon les laboratoires en mg/dL ou $\mu\text{mol/L}$ ($1 \text{ mg/dL} = 60 \mu\text{mol/L}$).

Un déficit du métabolisme de la tétrahydrobioptérine ou BH4 (le cofacteur de la PAH), ainsi que les autres diagnostics différentiels, doivent être systématiquement éliminés avant d'affirmer le déficit en PAH.

1.2.2 Épidémiologie

La prévalence de la maladie varie en fonction des ethnies. Elle varie de 8 (Japon) à 385 (Turquie) cas par million d'habitants. En France, la fréquence est connue grâce au dépistage néonatal systématique. Environ 33 600 000 nouveaux nés ont bénéficié du dépistage en France entre 1972 et 2016. Au cours de cette période, 2043 PCU et 1357 hyperphénylalaninémies modérées permanentes (HMP) ont été dépistées.

Ceci donne une fréquence moyenne de 1/16 468 naissances pour la PCU et de 1/9 895 si l'on inclut les HMP. Cette fréquence varie selon les régions. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. La fréquence des hétérozygotes est variable en fonction des ethnies. En France, cette fréquence est estimée à 1/65.

1.2.3 Physiopathologie

La Phé est un acide aminé essentiel (AAE) dont les apports dépendent exclusivement de l'alimentation. Ces apports doivent satisfaire les besoins pour le métabolisme de la Phé qui est indispensable à la synthèse de la tyrosine et à la synthèse des protéines de l'organisme. Le taux de Phé est constant quel que soit l'âge ($58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$). Les besoins physiologiques en Phé chez l'homme varient peu avec l'âge.

Dans la PCU il existe un déficit de la transformation de la Phé en Tyr. Le taux de Phé sérique augmente au prorata de la sévérité du déficit enzymatique. En conséquence, les patients atteints de PCU ne peuvent tolérer qu'une quantité restreinte de Phé journalière. L'augmentation des taux sanguins de Phé entraînent une augmentation des taux cérébraux, responsable de la symptomatologie clinique. La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes :

Plusieurs métabolites toxiques s'accumulent dans le cerveau, essentiellement la Phé elle-même mais aussi des métabolites secondaires (phényllactate, phénylpyruvate et phénylacétate). Le déficit en PAH est responsable d'un déficit en Tyr qui devient un AA essentiel. Or la Tyr est le précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline qui vont devenir déficitaires. Le déficit en Tyr entraîne également un déficit en mélanine qui va engendrer les anomalies cutanées et phanériennes observées dans les PCU non traitées.

La Phé entre en compétition avec les autres AA neutres pour pénétrer dans le cerveau car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). L'hyperphénylalaninémie est donc responsable d'un déficit intracérébral en AA neutres, en particulier de la Tyr et du tryptophane (Trp), précurseurs de nombreux neurotransmetteurs. Il en résulte une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs.

Un défaut de myélinisation a également été mis en évidence. Les mécanismes responsables sont multiples : anomalies du stress oxydant, déficit en Coenzyme Q10, activation de gènes intracérébraux par la Phé et surtout anomalies des neurotransmetteurs liés aux déficits des systèmes sérotoninergique, catécholaminergique et glutamatergique.

Les lésions neurologiques sont initialement réversibles. Ce n'est qu'après une exposition chronique à des taux de Phé élevés que ces lésions deviennent irréversibles.

Comme dans de nombreuses maladies métaboliques, il n'y a pas de stricte corrélation entre le génotype et le phénotype et il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients PCU auraient une intelligence normale sans traitement. L'histoire naturelle de la PCU peut être modifiée par l'influence de gènes modificateurs. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phé dont les taux sanguins ne sont qu'un reflet infidèle.

1.2.4 Classification

On distingue deux formes de déficits en PAH selon les taux de Phé obtenus sous une alimentation normale pour l'âge :

- La PCU (taux de Phé $> 360 \mu\text{mol/L}$ [$> 6 \text{ mg/dL}$]) qui nécessite une prise en charge thérapeutique (régime contrôlé en Phé et/ou traitement par BH4) :
- L'HMP (taux de Phé $120-360 \mu\text{mol/L}$ [$2-6 \text{ mg/dL}$]) ne nécessitant qu'une surveillance.

En réalité, il existe un continuum allant des formes les plus modérées aux plus sévères. De plus, certaines hyperphénylalaninémies peuvent être transitoires, leur mécanisme suspecté est une immaturité hépatique entraînant un déficit temporaire de la PAH qui peut persister quelques semaines à quelques mois.

Le taux de Phé à la naissance dépend du déficit enzymatique mais également du niveau de catabolisme du nouveau-né. Par conséquent, il ne permet pas de classer définitivement les nouveau-nés en PCU ou HMP, surtout pour les formes frontalières avec des taux autour de $360 \mu\text{mol/L}$. La surveillance des taux au cours des deux premières années (incluant la diversification alimentaire au cours de laquelle les apports protéiques vont augmenter) permettra de classer l'enfant en PCU ou HMP.

1.2.5 Évolution et pronostic

L'évolution naturelle de la PCU se fait vers l'installation de troubles neurologiques graves et irréversibles. Le dépistage néonatal permet un traitement précoce qui seul, assure un développement normal.

Les patients porteurs d'HMP ont un devenir normal et ne nécessitent pas de traitement tant que les taux de Phé restent inférieurs à 360 µmol/L [6 mg/dL] et < 600 µmol/L [10 mg/dL] après 12 ans. Le pronostic des patients est excellent lorsque le traitement est débuté dès la période néonatale (ce qui justifie son dépistage néonatal) et lorsque le traitement et la surveillance sont maintenus tout au long de la vie.

1.3 Méthodes

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et s'appuie en particulier sur le consensus européen publié en 2017. Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic à partir du dépistage néonatal
- Etablir la conduite à tenir en fonction des types de déficits en PAH
- Définir les indications thérapeutiques
- Etablir le niveau de contrôle métabolique souhaité
- Etablir un protocole de surveillance

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres régionaux de dépistage néonatal pour la PCU et les diététiciens spécialisés.

Les professionnels impliqués sont les suivants :

- Praticiens et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 5).
- Pédiatre, médecin traitant ou médecin de PMI.
- Généticien
- Diététicien
- Pharmacien
- Biologiste
- Infirmier, psychologue, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient.

2.3 Diagnostic et prise en charge initiale

2.3.1 Diagnostic issu du dépistage néonatal

Le diagnostic est établi grâce au dépistage néonatal systématique de la PCU basé sur le dosage de la Phé à partir d'un prélèvement sanguin réalisé sur un carton buvard entre 48 et 72h de vie. Avec les techniques actuelles, le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de Phé est supérieur à 180 µmol/L [3mg/dL]. La prise en charge immédiate dépend du niveau de Phé.

Schématiquement, deux situations sont possibles :

- Lorsque le taux de Phé est compris entre 180 et 360 µmol/L [3 – 6mg/dL], un prélèvement de contrôle est réalisé. Si le taux de contrôle est inférieur à 180 µmol/L, le dépistage est classé comme négatif. En revanche, si le taux de Phé reste supérieur à 180 µmol/L, le dépistage est considéré comme positif et le nouveau-né rejoint le groupe des enfants pris en charge médicalement (cf situation suivante).
- Lorsque le taux de Phé est supérieur à 360 µmol/L [6mg/dL] au dépistage ou entre 180 et 360 µmol/L [3-6mg/dL] au contrôle, le centre de dépistage néonatal prévient le médecin référent

de la zone géographique concernée pour une prise en charge immédiate de l'enfant qui bénéficiera des examens suivants :

- ▶ Contrôle du taux de Phé.
- ▶ Profil des ptérides urinaires et mesure de l'activité dihydroptéridine réductase (DHPR) sanguine pour dépister une anomalie du métabolisme du BH4. Ces prélèvements doivent être réalisés avant la prise de BH4 pour le test néonatal.
- ▶ Bilan hépatique et chromatographie des acides aminés (AA) plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie
- ▶ Génotypage
- ▶ Test au BH4 si le taux de contrôle est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL].

Ces examens sont le plus souvent réalisés au cours d'une hospitalisation ou selon l'organisation locale, en hôpital de jour ou en consultation externe (Annexe 2). Ils doivent être réalisés en urgence (les nouveau-nés doivent être idéalement vus le jour même du dépistage positif et de l'appel téléphonique) si le taux est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) et sans urgence dans le cas contraire. L'annonce du diagnostic comprendra une information sur la maladie, sa prise en charge et les modalités de l'éducation thérapeutique qui sera mise en place.

L'évolution du panel de pathologies incluses dans le programme de dépistage néonatal français va amener l'introduction de la spectrométrie de masse en tandem et donc un changement de la méthode de mesure de la Phé. Ce changement méthodologique entraînera une modification de la distribution des valeurs de Phé et donc des seuils de Phé utilisés. Selon les données de la littérature, le seuil de dépistage qui devrait être utilisé serait probablement autour de 120 $\mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]. Ce seuil de dépistage devra être affiné lors du déploiement de cette technologie.

2.3.2 Diagnostic différentiel des hyperphénylalaninémies néonatales

▶ Les maladies héréditaires du métabolisme

Les déficits du métabolisme du BH4

Les déficits de synthèse ou de recyclage du BH4 doivent être systématiquement recherchés devant toute hyperphénylalaninémie (néonatale ou non). Ces déficits entraînent une augmentation de la phénylalanine mais également des déficits en neurotransmetteurs cérébraux (déficits de synthèse du BH4) et une déplétion secondaire en folates cérébraux (déficit en DHPR). Ces déficits nécessitent un diagnostic et un traitement urgents. Ils seront diagnostiqués par l'étude systématique des ptérides urinaires et de l'activité DHPR sanguine devant toute hyperphénylalaninémie.

Le déficit en DNAJC12

Un nouveau déficit pouvant entraîner une hyperphénylalaninémie a été décrit en 2017. DNAJC12 est une molécule chaperonne qui stabilise la PAH mais également les autres hydroxylases responsables de la synthèse des neurotransmetteurs. Ces patients nécessitent un traitement par BH4 et par neurotransmetteurs. Le diagnostic se fait par analyse moléculaire du gène DNAJC12 après avoir éliminé les autres causes d'hyperphénylalaninémie.

Les autres maladies héréditaires du métabolisme

Il s'agit essentiellement des maladies entraînant une insuffisance hépatique : galactosémie, fructosémie, tyrosinémie, déficits de la chaîne respiratoire.

► Les causes non métaboliques

Le diagnostic différentiel est basé sur le bilan hépatique et l'aminogramme plasmatique :

- Hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++).
- Perfusion d'acides aminés.
- Insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause (sepsis, hémochromatose néonatale ou autre).
- Hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifoliques).

La conduite à tenir face à un dépistage néonatal positif est résumé dans l'annexe 2.

2.3.4 Présentation clinique des patients non dépistés

Cette situation concerne surtout les personnes qui sont nées avant l'instauration du dépistage néonatal en France (1970-1972 en fonction des régions), ou issues de pays où ce dépistage n'est pas réalisé.

Les signes d'appel sont en général neurologiques avec un tableau clinique associant de façon variable un retard mental plus ou moins sévère, une microcéphalie et une épilepsie. Des troubles du comportement sont souvent sévères avec traits autistiques et agressivité. Le dosage des AA plasmatiques permet d'établir le diagnostic.

Les patients non traités peuvent présenter une symptomatologie cutanéophanérienne à type d'eczéma et de dépigmentation.

Le dosage de la Phé maternelle doit être effectué chez toute femme dont l'enfant présente une microcéphalie inexpliquée et/ou des signes d'embryofœtopathie (EFP) non étiquetée qui peuvent être dus à une PCU maternelle non diagnostiquée. Ce diagnostic est essentiel pour la prise en charge de la patiente et la prévention du risque de récurrence d'EFP.

Un bilan complet d'hyperphénylalaninémie devra être réalisé pour tous les patients diagnostiqués (élimination d'une anomalie du métabolisme du BH4, génotype et étude de la sensibilité au BH4). Ceci est important pour décider de la prise en charge thérapeutique.

2.3.5 Examens paracliniques

► Biologie

La phénylalaninémie

C'est le critère biologique majeur tant au niveau du diagnostic que pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phé est en général réalisé à partir de sang déposé sur carton buvard.

L'aminogramme plasmatique

L'aminogramme plasmatique constitue un élément de diagnostic différentiel pour les hyperphénylalaninémies secondaires et sert également à doser la tyrosinémie.

L'analyse moléculaire

1040 variants ont été décrits dans le gène de la PAH (<http://www.biopku.org/home/pah.asp> [octobre 2017]). Il est justifié d'effectuer une analyse moléculaire au regard de la corrélation qui existe entre le génotype et la sensibilité au BH4. La présence de deux mutations sensibles entraîne une réponse au BH4 dans la plupart des cas, alors que la présence de deux mutations non sensibles ne permet pas d'espérer une réponse au BH4. Toutes les autres situations (présence d'une mutation sensible et d'une mutation non sensible ou absence de génotype)

nécessitent de tester la sensibilité du patient afin d'évaluer la possibilité d'instaurer un traitement par BH4.

► Le test au BH4

Le test au BH4 consiste à tester l'efficacité du BH4 pour faire baisser les taux de Phé. En période néonatale, en cas de positivité, il permet également d'orienter rapidement le diagnostic vers les déficits primaires en BH4 et en DNAJC12. Pour les patients PCU, ce test permet de savoir si le patient peut bénéficier ou non du traitement par saproptérine.

Ce test peut être réalisé en période néonatale ou plus tardivement lorsque le test néonatal n'a pas pu être réalisé. Les modalités pratiques de réalisation de ce test sont décrites en annexe 1.

Les organigrammes de réalisation et d'interprétation des tests au BH4 (néonatal et tardif) sont en annexe 2-3.

► L'IRM cérébrale

Des lésions de leuco-encéphalopathie ont été mises en évidence à l'IRM chez les patients PCU adultes. Ces anomalies IRM ont été décrites chez des patients asymptomatiques, sous forme d'un hypersignal T2 de la substance blanche, avec des anomalies de la diffusion qui peuvent apparaître dès 500 $\mu\text{mol/L}$ [8.6 mg/dL] de Phé. Leur sévérité est corrélée aux taux circulants de phénylalanine, et elles sont réversibles lorsque les taux de Phé baissent. L'évolutivité de ces lésions IRM et leur traduction clinique potentielle dans le futur n'est pas connue actuellement. L'IRM cérébrale n'est indiquée qu'en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques, en particulier chez les adultes ayant arrêté leur régime.

2.3.6 Classification

Au terme de ce bilan, le phénotype du patient sera donc déterminé et la prise en charge pourra être initiée.

L'intérêt de la classification est de guider la prise en charge des patients. En regard de ce qui est proposé par le récent consensus européen de prise en charge de la PCU, nous proposons une classification simplifiée par rapport à la classification antérieure :

- Les patients HMP sont ceux dont les taux de Phé sont inférieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui ne nécessitent donc pas de traitement.
- Les patients PCU sont ceux dont les taux de Phé sont supérieurs à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] et qui doivent être traités. Au sein des patients PCU, on pourra déterminer deux sous-groupes en fonction de la sensibilité ou non au BH4 (PCU BH4 sensibles ou non).

2.3.7 Prise en charge des HMP (taux Phé 120-360 $\mu\text{mol/L}$)

Ces patients doivent être vus régulièrement en consultation et nécessitent une surveillance des taux de Phé qui doivent rester < 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL].

Les contrôles de Phé sont effectués à domicile sur carton Guthrie, une fois par semaine à une fois par mois en fonction des taux de l'enfant, jusqu'à la fin de la diversification alimentaire. Ce schéma sera allégé par la suite et pourra être adapté individuellement pour chaque enfant.

Chez les patients HMP sous allaitement maternel (faible teneur en protéines du lait maternel donc en Phé), une vigilance accrue est nécessaire lors du sevrage car les taux peuvent alors dépasser 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL] et le patient s'avérer avoir une PCU. La classification en PCU ou en HMP ne

peut être définitive en période néonatale et ne pourra être affirmé que secondairement après l'âge de deux ans sous régime normal pour l'âge.

2.3.8 Prise en charge des PCU

Le taux de Phé au dépistage dépend de plusieurs facteurs : du type de mutation du gène de la PAH mais aussi de la quantité des apports alimentaires en Phé (lait maternel ou artificiel) mais aussi du niveau de catabolisme lié aux premiers jours de vie.

Un traitement doit être instauré chez les patients dont le taux de Phé est supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL]. L'objectif thérapeutique est alors de maintenir les taux de Phé entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 et 6 mg/dL].

Les approches thérapeutiques actuelles sont le régime contrôlé en Phé et le traitement par saproptérine (Kuvan[®]).

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Établir le protocole de prise en charge des patients PCU après le dépistage néonatal.
- Définir le niveau de contrôle métabolique en fonction de l'âge.
- Définir les modalités de surveillance et de prescription du traitement diététique.
- Définir les indications et les modalités de prescription du traitement par BH4.
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes PCU et HMP.
- Définir la prise en charge des patients adultes.
- Définir la prise en charge des patients PCU diagnostiqués tardivement

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est coordonnée par :

- Médecins et diététiciens des centres nationaux de référence et des centres de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme (cf. liste en annexe 5).
- Médecins référents PCU
- Pédiatre, médecin traitant
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Généticien
- Neurologue
- Psychiatre
- Radiologue (imagerie cérébrale)
- Gynécologue-obstétricien
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique
- Diététicien
- Psychologue
- Infirmier, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.
- Assistant social.
- Pharmacien
- Biologiste

3.3 Les objectifs du traitement

Les conséquences neurologiques de la PCU étant directement liés au niveau de taux de Phé, la prise en charge thérapeutique a pour but de maintenir les taux de Phé à un niveau qui permettra d'éviter toutes les conséquences cliniques et en particulier neurologiques pour le patient.

Le traitement devra être débuté le plus rapidement possible afin d'éviter les séquelles neurologiques liées à l'augmentation de la Phé. L'efficacité du traitement précoce justifie le dépistage néonatal systématique de cette maladie.

La prise en charge devra permettre :

- de classer le patient (PCU ou HMP)
- de déterminer le degré de tolérance en Phé (voir traitement diététique)
- de déterminer la sensibilité ou non au traitement médicamenteux (BH4)
- d'établir le suivi.

La prise en charge devra permettre un contrôle métabolique optimal, une bonne croissance chez les enfants, un développement psychomoteur normal tout en optimisant la qualité de vie de ces patients.

Le traitement (qu'il soit diététique ou médicamenteux) modifie le plus souvent l'alimentation de ces patients, et un suivi nutritionnel, au minimum annuel, devra être réalisé pour tous les patients.

Un suivi de la minéralisation osseuse et du devenir neuropsychologique sera réalisé, si possible, pour tous les patients.

Le traitement est un traitement à vie, afin d'éviter les complications neurologiques et psychiatriques qui sont de plus en plus décrites chez les patients adultes qui ont arrêté leur régime.

3.4 Le niveau de contrôle métabolique

Deux points sont unanimement admis : la nécessité de prendre en charge rapidement les nouveau-nés repérés par le dépistage et la nécessité de maintenir les taux de Phé toute la vie dans un intervalle thérapeutique. Les bornes de cet intervalle varient en fonction de l'âge (avant ou après 12 ans) et, chez les femmes, en fonction d'un projet de grossesse ou non.

Les différentes études ont montré que les patients ayant des taux < 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] (HMP) ont un devenir strictement normal et qu'ils ne nécessitent pas de traitement.

Les patients ayant des taux > 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] nécessitent une prise en charge car leur devenir sans traitement montre clairement une altération des fonctions cognitives.

Le devenir des patients avec des taux compris entre 360 et 600 $\mu\text{mol/L}$ [6-10 mg/dL] est moins clair. Les différentes études réalisées sont discordantes. Les méta-analyses récentes ont montré que les patients avec des taux > 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL] avaient un devenir neurologique moins bon que ceux dont les taux étaient < 360 $\mu\text{mol/L}$ [6mg/dL]. L'inverse avait été démontré par Weglage et al, mais le petit nombre de patients (n=7) ayant un devenir normal avec des taux compris entre 500 et 600 $\mu\text{mol/L}$ ne permettait pas, dans cette étude, d'affirmer avec certitude que ces taux ne sont pas délétères au long cours pour l'ensemble des patients.

En conclusion, et en vertu d'un principe de précaution lié à l'absence d'étude de grande ampleur sur ce sujet, nous proposons de suivre les recommandations du consensus européen de 2017.

Les concentrations de Phé sont mesurées sur sang total déposé sur buvard et les objectifs de traitement sont donc les suivants :

- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] chez l'enfant jusqu'à 12 ans
- 120-600 $\mu\text{mol/L}$ [2-10 mg/dL] à partir de 12 ans et à l'âge adulte
- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] pendant la grossesse

Des taux de Phé de 600-900 $\mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL] sont acceptables chez les patients adultes qui ne présentent aucune conséquence clinique et qui ne parviennent pas à rester en dessous de 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL].

Les bornes de l'intervalle thérapeutique déterminées dans le présent PNDS, correspondent à des limites de sécurité au-delà desquelles des signes cliniques de carence (avec en particulier, un

risque d'hypotrophie fœtale en cas de taux de Phé trop bas pendant la grossesse chez une femme PCU) ou d'intoxication à la phénylalanine peuvent apparaître.

3.5 Les différentes modalités thérapeutiques

3.5.1 Le traitement diététique

► Les principes du traitement diététique

Le but du traitement est de maintenir les taux sanguins de Phé dans des limites non toxiques tout en assurant une croissance et un développement normaux.

La Phé est un AA essentiel c'est-à-dire uniquement fourni par l'alimentation, l'organisme n'étant pas capable de le synthétiser. Ses taux circulants reflètent un équilibre entre les apports alimentaires de Phé, le métabolisme protéique endogène et le catabolisme de la Phé. Les taux de Phé peuvent être équilibrés en limitant les apports alimentaires de cet AA aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique.

Cet apport définit le besoin minimum en dessous duquel les patients risquent une dénutrition protéique. L'analyse des besoins nutritionnels chez les nourrissons normaux et PCU situe ce besoin minimum autour de 180 à 200 mg/j. Sur cette base, la consommation quotidienne de Phé varie d'un patient à l'autre en raison de différents facteurs tels que l'activité enzymatique résiduelle ainsi que la qualité de la croissance et de l'anabolisme protéique.

Ainsi chaque patient PCU a sa propre **tolérance en Phé**. La tolérance en Phé est définie par la quantité journalière maximale de Phé que le patient peut consommer tout en maintenant des taux de Phé entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2 et 6 mg/dL] chez le jeune enfant. En l'absence d'activité résiduelle de la PAH, la tolérance moyenne d'un patient PCU est inférieure à 350 mg/j. Les patients les plus sévèrement atteints peuvent avoir une tolérance proche du besoin minimum tandis que d'autres peuvent tolérer des apports beaucoup plus importants tout en maintenant des taux de Phé dans la fourchette thérapeutique.

La présence de taux de Phé trop bas ($< 120 \mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]) doit faire suspecter une carence en Phé qui devra être corrigée.

La Phé est contenue dans toutes les protéines naturelles en proportions variables selon leur origine animale ou végétale. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient PCU, les aliments riches en protéines et donc en Phé sont exclus de l'alimentation. Schématiquement, il s'agit des viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux ainsi que de certains féculents et produits céréaliers.

L'apport indispensable de Phé sera assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait pendant les premiers mois de vie puis des légumes, pommes de terre et fruits. Pour assurer l'anabolisme, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. Ils peuvent être apportés par certains produits sucrés et graisses naturelles mais aussi par des aliments diététiques hypoprotéiques manufacturés dans ce but. Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

L'exclusion des aliments riches en protéines expose à des carences en divers nutriments tels que les autres AA essentiels, certaines vitamines, minéraux et oligoéléments qui sont associés aux protéines animales.

L'alimentation du patient PCU devra donc être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés qui en dehors de la Phé contiennent tous les autres acides aminés dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf). Seule la teneur en tyrosine est augmentée pour couvrir le besoin en cet acide aminé qui devient indispensable en cas de déficit en PAH.

La somme de l'équivalent protéique fourni par le mélange d'acides aminés et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les apports nutritionnels conseillés (ANC) protéiques recommandés en fonction de l'âge. Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan métabolique et nutritionnel, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance.

Les besoins en minéraux et oligoéléments sont habituellement assurés par l'utilisation des mélanges d'acides aminés conçus pour couvrir les besoins recommandés selon l'âge. En cas de déficit d'apport, les vitamines, les minéraux et oligoéléments doivent être ajoutés au régime à l'aide de divers compléments alimentaires.

Les aliments hypoprotidiques sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient. Ils lui permettent d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sans régime et aident à l'observance du régime.

► Les éléments du traitement diététique

Les mélanges d'acides aminés

Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régis en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et sera applicable à partir du 22 février 2019.

La composition en acides aminés, glucides, lipides, vitamines, minéraux, oligoéléments varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.

Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi. Ils sont variables dans leur texture et leur goût que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes artificiels. Cette diversité de présentation permet d'adapter le régime en fonction de l'âge et des goûts de chaque patient et permet d'améliorer l'observance thérapeutique.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'AGEPS à l'adresse suivante : <http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/>.

Les produits hypoprotidiques

Ces produits permettent la diversification de l'alimentation de tous les patients soumis à des régimes hypoprotidiques. Ils se présentent sous forme d'aliments classiques dont le caractère hypoprotidique est défini par une teneur en protéines inférieure à 10% de la teneur en protéines d'un aliment courant de même catégorie.

Essentiellement riches en glucides et lipides, ces aliments participent à la couverture des besoins caloriques. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription demande une connaissance approfondie de leur composition. Présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, substituts de fromage, pain, farines, biscuits, pâtes, riz, substitut d'œufs, chocolat, boissons ... Ils permettent de proposer des repas approchant ceux des patients de la même tranche d'âge.

La liste des produits hypoprotidiques remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'AGEPS à l'adresse suivante : <http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr/retrocession/>.

L'obtention des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques se fait sur prescription médicale (ordonnances spécifiques). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

► L'organisation pratique du régime

Les éléments de base

Le régime doit être établi par une équipe spécialisée (médecin + diététicien spécialisés) dans la prise en charge des patients PCU.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en Phé du patient. Le contrôle métabolique doit être strict dans les 12 premières années de vie (120 à 360 µmol/L [2 à 6mg/100mL]) puis le régime ne pourra s'élargir que dans la mesure où les dosages ne dépasseront pas 600 µmol/L [10mg/dL] après l'âge de 12 ans.

La constitution du régime se fera selon le schéma suivant. La quantité de phénylalanine quotidienne (tolérance en Phé) sera fournie par des aliments naturels en quantité contrôlée. Les apports protéiques seront complétés par les mélanges d'acides aminés (qui apporteront également les divers micronutriments). Les apports énergétiques seront ensuite complétés par la prise d'aliments pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques.

Les aliments naturels sont classés en fonction de leur teneur en Phé :

- Les aliments riches en Phé sont interdits : viandes, poissons, œufs, produits laitiers (à l'exception du lait maternel ou des préparations pour nourrissons et de certains laitages donnés en quantité contrôlée), légumineuses, oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers.
- Tout aliment contenant du L-aspartyl-L-phénylalanine méthylester (aspartame) est interdit. Par contre, la présence d'aspartame dans un médicament n'est pas une contre-indication formelle si ce médicament est indispensable à la santé du patient.
- Les aliments contenant peu de Phé sont permis en quantité contrôlée : fruits, légumes, pommes de terre.
- Les aliments dépourvus de Phé sont proposés en quantités libres : aliments hypoprotidiques, matières grasses, produits sucrés.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les apports nutritionnels du patient. Ces apports devront éviter toute carence ou catabolisme mais aussi les excès de nutriments.

Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système des parts de Phé

Pour faciliter le contrôle de l'apport quotidien en Phé, un système d'équivalence est expliqué aux parents et/ou au patient. Le système de parts pondérales est le plus fréquemment utilisé. Dans celui-ci, une part à 20 mg de Phé correspond à un poids variable d'aliments selon leur richesse en Phé.

La tolérance en Phé du patient se calcule en nombre de parts/jour : par exemple une tolérance à 200 mg/jour de Phé correspond à 10 parts de Phé. Ces parts de Phé doivent, dans la mesure du possible, être réparties sur les repas de la journée.

Des tables d'équivalences précisant les quantités d'aliments à peser pour avoir une part de Phé sont données aux parents. Les volumes des aliments ainsi pesés sont très variables. Au quotidien, cette variabilité est utilisée pour adapter le volume des repas à l'appétit et aux goûts des patients. Une application (APHÉTIT) est disponible sur la plupart des smartphones ou tablettes numériques (systèmes Android et Apple) et permet de trouver facilement le contenu en Phé d'un grand nombre d'aliments. Son utilisation doit être encadrée par l'équipe soignante.

En fonction de l'expertise des équipes diététiques, d'autres méthodes comme les volumes moyens en légumes, pommes de terre et fruits, peuvent être utilisées.

Dans les recommandations européennes (2017) certaines équipes permettent l'utilisation en libre quantité des légumes et des fruits contenant moins de 75mg de Phé/100g de produit.

Cette méthode permet de ne peser que les pommes de terre et les légumes dont la teneur en Phé est supérieure ou égale à 75mg /100g de produit.

La période néonatale

Le régime doit être instauré le plus vite possible dès la fin du test au BH4 (voir ci-dessous). Pour faire baisser le plus rapidement possible les taux de Phé, un régime sans Phé à base uniquement d'un mélange d'acides aminés adapté à l'âge est mis en place.

Lorsque le taux est < 360 µmol/L [6 mg/dL], la réintroduction de Phé se fait en y associant soit une préparation pour nourrisson soit du lait maternel (l'allaitement maternel est possible et même recommandé) en augmentant progressivement les quantités sous contrôle des taux de Phé jusqu'à des taux compris entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL]. L'allaitement maternel peut être maintenu soit en complément soit en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés. Ce type de régime est maintenu jusqu'à la diversification alimentaire.

La diversification alimentaire

Vers 4 à 6 mois, l'introduction des fruits et des légumes entraîne une diminution des quantités de préparation pour nourrisson apportées dans le régime pour ne pas dépasser la tolérance en Phé du patient. Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses, les produits sucrés et les aliments hypoprotidiques. Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût. Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que l'enfant puisse adhérer pleinement à son régime.

L'enfance

L'enfance est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Les parents pèsent les aliments naturels autorisés. Les protéines apportées sous forme lactée sont progressivement remplacées par des protéines végétales. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en Phé mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance. Les apports de Phé doivent être progressivement augmentés tant que les taux de Phé restent dans la fourchette recommandée pour l'âge (ex : entre 120 et 360 µmol/L [2-6 mg/dL] jusqu'à l'âge de 12 ans) pour rechercher la tolérance maximale en Phé du patient. Les mélanges d'acides aminés devront être poursuivis en adaptant leur type et leurs quantités à l'âge et aux besoins du patient.

L'adolescence

L'adolescence constitue une période-clé dans la prise en charge du patient PCU. Les taux de Phé devront rester ≤ 600 µmol/L [10 mg/dL] toute la vie. Il ne doit plus y avoir de relâchement du régime. La prise de mélange d'acides aminés reste nécessaire tant que les apports en protéines naturelles ne correspondent pas aux apports recommandés pour l'âge afin d'assurer une croissance optimale et un bon équilibre nutritionnel. L'adaptation du régime se fera en fonction de la tolérance du patient (avec ou sans BH4). Elle se fera soit uniquement en remplaçant les pesées des légumes, des pommes de terre et des fruits par des repères sur des quantités visuelles ou en référence à des unités ménagères (assiette, bol, verre, cuiller à soupe...), soit si la tolérance en Phé le permet, en y ajoutant aussi de petites quantités de lait ou de laitages (ce qui permet d'introduire des protéines d'origine animale qui sont de meilleure qualité nutritionnelle que les protéines d'origine végétale) ou de petites quantités de produits céréaliers. La difficulté à maintenir un régime continu à cet âge peut nécessiter une aide psychologique qui pourra être proposée à l'adolescent et à sa famille en cas de difficulté à maintenir les taux de Phé ≤ 600 µmol/L [10 mg/dL].

La prise en charge des adultes (hors grossesse)

Le traitement doit être poursuivi toute la vie durant, et le régime ne doit plus être arrêté, comme cela se faisait précédemment.

En effet, même si les adultes gardent une intelligence normale, la survenue de complications neurologiques (tremblements, réflexes ostéotendineux vifs, troubles de coordination motrice, paraparésie spastique, épilepsie, ataxie, dystonie, cécité corticale, fatigabilité, céphalées, troubles de concentration ou de mémorisation...) et psychiatriques (anxiété, dépression, phobies, idées paranoïaques, psychoses...) chez les patients qui ont arrêté leurs traitements démontre l'importance de traiter ces patients à vie. Ces différences sont plus marquées chez les sujets adultes les plus âgés (>32 ans) dont le régime a été élargi ou arrêté plus tôt avec un moins bon

contrôle métabolique à l'adolescence. Le discours donné dès l'enfance doit donc préparer les adultes à poursuivre leur prise en charge en gardant des taux de Phé si possible $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL] ou au moins $\leq 900 \mu\text{mol/L}$ [15 mg/dL] pour ceux pour qui le régime strict est trop difficile à suivre et chez qui on ne met en évidence aucune conséquence clinique avec des taux entre 600 et $900 \mu\text{mol/L}$ [10-15 mg/dL].

Statut nutritionnel des adultes PCU

Actuellement, une majorité des patients adultes n'a plus de suivi spécialisé, ne suit plus de régime et abandonne la prise de mélange d'acides aminés sans pour autant avoir une alimentation « normale », variée et équilibrée. Du fait des habitudes alimentaires de l'enfance, les patients adultes conservent un régime spontanément restreint en protéines, proche d'un régime végétarien, avec une consommation faible de viandes, poissons, œufs ou produits laitiers, et donc des apports en protéines (en particulier d'origine animale) insuffisants. Outre les carences en protéines et acides aminés essentiels, les carences les plus fréquemment retrouvées sont les carences en calcium, en vitamine D, en vitamine B12, en vitamine B6, en acides gras polyinsaturés à longue chaîne dont EPA et DHA, en fer, et en oligoéléments comme le zinc et le sélénium.

Recommandations pour le suivi des adultes

Le suivi toute la vie durant des adultes PCU est indispensable et nécessite, au minimum, un contrôle annuel :

- pour dépister les troubles neurologiques, cognitifs et neuropsychologiques,
- pour dépister et traiter les carences nutritionnelles et le risque d'ostéoporose, que les patients suivent encore ou non un régime contrôlé en phénylalanine.

Le régime doit être poursuivi à vie, et ne doit pas être interrompu à l'âge adulte, avec un objectif de taux de Phé $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]. Ces recommandations imposent la poursuite des aliments hypoprotidiques et des mélanges d'acides aminés chez les patients PCU sévères.

Les adultes avec des taux élevés de phénylalanine doivent être incités à reprendre un régime contrôlé en phénylalanine, sous contrôle médical. En cas de difficultés de reprise ou de suivi d'un régime strict à l'âge adulte (taux de Phé $< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]), la cible de phénylalanine peut être $< 900 \mu\text{mol/L}$ [15 mg/dL] en s'assurant que ces taux n'entraînent aucune anomalie clinique chez ces patients.

La prise en charge des grossesses sera envisagée dans la section « suivi » de ce PNDS.

► Conduite à tenir lors des infections intercurrentes

Lors d'une infection intercurrente, il faut favoriser la prise d'aliments riches en énergie (aliments gras, aliments hypoprotidiques) pour éviter un catabolisme trop important qui pourrait faire augmenter les taux de Phé.

L'apport de protéines naturelles pourra être diminué provisoirement, en particulier chez les patients qui montent leur taux de Phé de façon importante pendant ces épisodes.

Il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse dans la PCU. S'il faut préférer les médicaments sans aspartame, il faut savoir les utiliser quand il n'y a pas d'alternative médicamenteuse sans aspartame. Le traitement de la maladie intercurrente est toujours prioritaire.

► Les glycomacropéptides (GMP)

Les GMP sont des protéines issues du « petit lait » naturellement pauvres en phénylalanine, tyrosine, tryptophane et riches en valine, isoleucine et thréonine. Le goût des préparations à bases de glycomacropéptides et enrichies en acides aminés et en micronutriments est souvent préféré

par les patients à celui des mélanges d'acides aminés classiques ce qui peut entraîner une meilleure observance thérapeutique. Les préparations à base de GMP permettent d'augmenter l'apport en protéines naturelles et permettent un meilleur métabolisme protéique. Les études chez la souris ont montré une meilleure densité osseuse sous GMP. Bien qu'elles contiennent une petite quantité de phénylalanine, ces préparations pourraient donc être utilisées en remplacement de tout ou partie des mélanges d'acides aminés. Actuellement il n'existe pas d'étude sur leur utilisation chez les enfants de moins de 6 ans ni chez la femme enceinte. En France, les DADFMS à base de GMP sont actuellement en train d'être évalué et seront peut-être disponibles prochainement.

► **Les acides aminés neutres (AAN)**

Les AAN comportent 7 acides aminés : tyrosine, leucine, isoleucine, valine, tryptophane, méthionine et histidine. Ces acides aminés possèdent un transporteur commun avec la Phé. Ils sont donc en compétition avec cette dernière pour le passage intestinal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

L'administration d'AAN permet ainsi de diminuer la quantité de Phé absorbée au niveau digestif et également d'inhiber le transport intracérébral de Phé.

Il existe deux produits à base d'acides aminés neutres actuellement commercialisés mais qui ne sont pas disponibles en France.

3.5.2 Traitements médicamenteux

► **La tétrahydrobioptérine (BH4)**

Intérêt et mécanisme d'action du BH4

Le dichlorhydrate de saproptérine (Kuvan®) est une forme synthétique du cofacteur enzymatique : tétrahydrobioptérine (ou BH4). Seul médicament actuellement indiqué dans le traitement de cette affection, il a obtenu une AMM européenne le 2/12/08 (actualisée en 2015 pour les patients de moins de 4 ans), pour l'indication suivante : « traitement de l'hyperphénylalaninémie chez l'enfant à partir de la naissance et chez l'adulte atteint de PCU qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement ».

A doses pharmacologiques, le dichlorhydrate de saproptérine accroît l'oxydation de la Phé en augmentant l'activité de la PAH. Le BH4 agit via un effet chaperon qui permet d'augmenter l'activité enzymatique de la PAH en stabilisant certaines formes mutantes de PAH. L'augmentation de l'activité résiduelle de la PAH par le BH4 permet de diminuer les taux de Phé et donc de libéraliser le régime avec une diminution voire un arrêt de la prise de mélanges d'acides aminés chez les patients pleinement répondeurs. La prise en charge des patients doit donc être personnalisée et tenir compte de l'importance de la libéralisation du régime que permet ce traitement.

Détermination de la réponse au BH4

L'AMM précise que la réponse au traitement est déterminée par la diminution des taux de Phé après traitement par dichlorhydrate de saproptérine.

La sensibilité au BH4 peut être évaluée selon deux protocoles différents en fonction de l'âge et des valeurs de phénylalanine du patient. (Annexe 1).

En période néonatale, le nouveau-né dépisté a un taux de Phé spontanément élevé en raison du déficit enzymatique et du catabolisme propre aux premiers jours de vie. Le test au BH4 doit alors

être réalisé pour tous les nouveau-nés dont les taux sont supérieurs au seuil de traitement (360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL]) après le prélèvement pour le dosage des ptéridines urinaires. La nécessité de traiter rapidement ces enfants impose de réaliser le test sur 24 heures, les résultats devant être obtenus très rapidement pour pouvoir instaurer un traitement adapté.

Une fois passée la période néonatale, la sensibilité au BH4 sera évaluée en fonction des résultats du génotype, si celui-ci est disponible (Annexe 3). En effet, la réponse au BH4 peut être prédite par le génotype.

- Les patients porteurs de 2 mutations dites BH4 sensibles seront, dans la majorité des cas, répondeurs et on leur proposera directement un essai de traitement.
- Ceux qui ont deux mutations rapportées comme non répondeuses (mutations avec activité résiduelle nulle) ne sont pas répondeurs et il est alors inutile de tester leur sensibilité au BH4.
- Les patients sans génotype ou n'ayant qu'une mutation sensible (l'autre mutation étant non sensible ou de sensibilité inconnue) ou deux mutations de sensibilité inconnue devront être évalués pour établir leur sensibilité au BH4 (voir ci-dessous pour les modalités).

L'essai de traitement ou le test de charge devra être réalisé après avoir évalué la tolérance maximale naturelle en phénylalanine des patients en augmentant progressivement les apports en protéines naturelles jusqu'à obtenir un taux de Phé supérieur aux objectifs de traitement (360 $\mu\text{mol/L}$ ou 6 mg/dL).

Hors période néonatale, deux options sont possibles en fonction du taux de Phé (Annexe 3).

- Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au BH4 (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
- Si les taux de Phé sont dans les valeurs désirées pour l'âge, un essai de traitement sera réalisé avec une dose de 20 mg/kg/j en augmentant progressivement les apports en Phé jusqu'à dépasser les taux désirés pour l'âge afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.

► 3.5.2.3 Modalités et interprétation des résultats du test de réponse au BH4

Les patients les plus sensibles sont ceux qui ont une forme modérée de PCU. Néanmoins, on ne peut pas toujours prédire la sensibilité au BH4 uniquement sur la base de la tolérance en Phé ou du génotype. Le test de charge est donc parfois indispensable. Ses modalités sont décrites en annexe 1. Une réponse positive est définie par une réduction $\geq 30\%$ des taux de Phé.

Plusieurs types de réponses peuvent être observés.

En période néonatale :

- Baisse des taux de Phé $< 30\%$: le patient est considéré comme non-répondeur et le traitement par BH4 saproptérine n'est donc pas justifié.
- Les taux de Phé diminuent en dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] : le patient est considéré comme pleinement répondeur et sera traité uniquement par BH4.
- Les taux de Phé diminuent de plus de 30 % sans parvenir au seuil désiré (en dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL]). Le régime hypoprotidique sera rapidement instauré et le traitement par BH4 sera discuté au cas par cas en fonction de la significativité de la chute des taux de Phé et de l'augmentation de la tolérance en Phé.

Après la période néonatale :

S'il n'y a pas eu de test néonatal et que les taux sont supérieurs aux taux désirés pour l'âge, un test de réponse au BH4, après obtention du génotype, doit être réalisé quel que soit l'âge sur une période de 15 jours.

S'il y a eu un test néonatal, les réévaluations doivent être réalisées après obtention du génotype et après la fin de la période de croissance rapide du nourrisson, c'est-à-dire après trois ans.

Le test est réalisé sur une période de deux semaines

- Absence de diminution des taux de Phé (< 30 %) : le patient est considéré comme non répondeur
- Les taux de Phé diminuent en dessous du seuil désiré pour l'âge, le patient pourra être traité par BH4
- Les taux diminuent de plus de 30 % mais sans parvenir au seuil désiré pour l'âge ; un essai de traitement pourra être instauré avec une augmentation progressive des apports en protéines pour tester la tolérance maximale sous traitement.

Essai de traitement par BH4 pour évaluer la tolérance maximale sous saproptérine.

Les patients qui doivent bénéficier d'un essai de traitement sont :

- Les patients, hors période néonatale, avec un génotype compatible ou de sensibilité inconnue, qui ont des taux de Phé dans les valeurs désirées pour l'âge sous régime contrôlé en phénylalanine.
- Les patients, hors période néonatale, avec un génotype compatible ou de sensibilité inconnue, ayant montré une baisse du taux de Phé > 30 % après un test de réponse au BH4 (voir ci-dessus)

Modalités de l'essai de traitement

Le patient est mis sous saproptérine à la posologie de 20 mg/kg/j, avec une augmentation progressive des apports en Phé. La tolérance maximale en Phé sous traitement sera déterminée en augmentant chaque semaine les apports journaliers de Phé d'au moins 40mg en fonction des résultats du contrôle du taux de Phé hebdomadaire tant que les valeurs restent dans les objectifs de traitement pour l'âge. Lors de cette adaptation du régime, la posologie des mélanges d'acides aminés devra être ajustée en fonction de l'augmentation des apports en protéines naturelles.

Critères pour établir l'efficacité de l'essai de traitement

Pour que le traitement soit maintenu dans ce dernier cas, il faut que l'amélioration de la tolérance en Phé soit significative, ce qui doit correspondre à :

- un maintien des taux de Phé sans régime dans les valeurs cibles pour l'âge
- une augmentation de plus de 100 % des apports en protéines naturelles par rapport aux apports sans BH4 avec au moins 75 % des taux de Phé qui se maintiennent dans les valeurs désirées pour l'âge.

Posologie et modalités d'administration

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine préconisée par l'AMM chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg/j. Néanmoins, nous préconisons une dose initiale de 20 mg/kg pour ne pas passer à côté des répondeurs partiels. Selon la réponse au traitement, la posologie peut être secondairement ajustée dans un intervalle compris entre 5 et 20 mg/kg/jour.

En période néonatale, la posologie de 20 mg/kg utilisée pour le test pourra être poursuivie avec un contrôle du taux de Phé hebdomadaire. Un comprimé de 100 mg sera dilué dans 10 ml de lait ou de mélanges d'acides aminés, et la quantité prescrite sera donnée en une fois le matin (ex 7 mL = 70 mg pour un enfant de 3.5 kg). Cette posologie de 20 mg/kg devra être maintenue tant que l'enfant prend un mélange d'acides aminés.

Si le test au BH4 permet une normalisation des taux de Phé sans prise d'acides aminés en raison de la baisse progressive de la posologie de BH4 concomitante de la prise de poids du nourrisson,

la posologie minimale efficace sera celle qui permettra de maintenir les taux de Phé < 360 µmol/L [6 mg/dL] (elle sera déterminée par la posologie précédant celle du premier dosage de Phé qui remonte au-dessus du seuil de 360 µmol/L).

Chez l'enfant plus grand, les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique ou éventuellement en deux prises, lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

S'il y a une normalisation des taux de Phé, la posologie sera diminuée progressivement jusqu'à ce que les taux de Phé remontent afin de déterminer la dose minimale efficace de dichlorhydrate de saproptérine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée. Un rebond, défini par une élévation des taux de phénylalanine plasmatique supérieure à ceux observés avant le début du traitement, peut survenir à l'arrêt de celui-ci.

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent bénéficier d'un régime adapté à leur tolérance en phénylalanine sous traitement. Outre une surveillance des taux de phénylalanine plasmatique et de tyrosine ils doivent bénéficier d'un bilan nutritionnel annuel. En effet, si l'augmentation de leur tolérance en Phé n'est pas suffisante pour introduire des protéines d'origine animale, ils seront à risque de carence nutritionnelle en vitamines, minéraux et oligoéléments (vitamine B12, zinc, sélénium...) et pourront nécessiter une supplémentation en cas de déficit avéré.

► La phénylalanine ammonia lyase (PAL)

La PAL est une enzyme d'origine végétale qui catalyse la conversion de Phé en acide *trans*-cinnamique et en ammonium. L'efficacité de cette enzyme (injectée par voie sous-cutanée sous une forme pégylée) est actuellement étudiée chez les patients PCU. Les travaux de phase III montrent que 80 % des patients qui continuent le traitement ont un taux de Phé < 600 µmol/L après presque deux ans de traitement. Les effets secondaires décrits chez les patients étudiés sont nombreux (98 % des patients ayant présenté au moins un effet secondaire et 9 % des patients ayant présenté un effet secondaire sérieux). Ce médicament n'est pas encore disponible en Europe.

► Les autres traitements médicamenteux

Les autres possibilités thérapeutiques (molécules chaperonnes ou thérapie génique) ne sont pas aussi avancées dans leurs développements ou en sont encore au stade de la recherche fondamentale et ne seront pas envisagées dans ce document.

3.6 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur le patient et sa famille, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé.

Elle évolue avec le temps. L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est donnée à l'adolescent dont l'observance peut échapper comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique.

Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

L'information doit porter sur les éléments suivants :

- L'histoire naturelle de la maladie
- Les mécanismes physiopathologiques
- Le caractère génétique, héréditaire et définitif.
- Le risque de récurrence pour les grossesses à venir.
- La prise en charge diététique ou médicamenteuse et les effets indésirables possibles de ces traitements
- Le niveau de contrôle métabolique à suivre en fonction de l'âge
- Le risque d'embryofoetopathie phénylcétonurique en cas de grossesse sans contrôle métabolique strict
- La nécessité d'un suivi à vie
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats
- L'apprentissage des prélèvements à domicile
- L'insertion scolaire avec un projet d'accueil individualisé

► Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

► Autres sources d'information

D'autres informations peuvent être trouvées sur les sites Internet institutionnels dont Orphanet.

3.7 La prise en charge des patients diagnostiqués tardivement

Quel que soit l'âge du patient, il peut être observé une amélioration clinique sous traitement. Cette amélioration peut être d'ordre cognitif, jusque vers l'âge de 7 ans. Après 7 ans il est rarement observé une amélioration en terme de QI mais les bénéfices peuvent être les suivants :

- Amélioration du comportement (moins d'agressivité, moins d'hyperactivité, amélioration du sommeil, de l'anxiété, des stéréotypies, amélioration des interactions sociales, de la communication verbale, gain d'autonomie)
- Amélioration de l'atteinte neurologique (amélioration de l'attention, de la mémorisation, meilleur équilibre de l'épilepsie, moins de tremblements)
- Baisse de certains traitements symptomatiques (sédatifs, anti épileptiques...)
- Améliorations cliniques autres : état cutané, eczéma, odeur corporelle, couleur des cheveux devenant plus foncées, amélioration de l'état respiratoire
- Baisse des soins de nursing, amélioration de la qualité de vie

La stratégie de prise en charge après un diagnostic tardif est la suivante :

- Test au BH4
 - Si sensibilité : traitement par BH4 (+/- associé à un régime)
 - En l'absence de sensibilité : régime spécifique
 - Réévaluation systématique des bénéfices de la prise en charge après au moins 6 mois de traitement

Tous les patients ne tireront pas de bénéfices d'un traitement et il n'y a pas de facteur prédictif d'une réponse au traitement. Ces améliorations surviennent après une stabilisation des taux pendant un minimum de 3 semaines à 2 mois selon les patients.

L'évaluation du bénéfice du régime pourra se faire, en plus de l'examen clinique et du ressenti des patients et familles (et des soignants si ces patients vivent en institution), grâce à une évaluation neuropsychologique mais également grâce à l'échelle de Vineland (évaluation des conséquences du handicap dans la vie quotidienne des personnes ayant une déficience intellectuelle ou un

autisme, rendant compte des besoins de la personne). Cette évaluation se fera après au moins 6 mois de prise en charge.

En ce qui concerne le suivi des taux de phénylalanine, il doit être hebdomadaire lors du début de la prise en charge, puis selon les recommandations quand les taux de phénylalanine sont dans les objectifs souhaités en fonction de l'âge.

4 Suivi

4.1 Objectifs

- Effectuer une surveillance du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel clinique et biologique.
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement.
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

4.2 Professionnels impliqués

Cf. paragraphe 2 du chapitre Prise en charge thérapeutique.

4.3 Modalités générales

4.3.1 Le suivi clinique

Le régime mis en place dès les premiers jours de vie est un régime semi-synthétique dont la qualité nutritionnelle n'est pas optimale. Il est nécessaire d'assurer une surveillance métabolique et nutritionnelle tant clinique que biologique.

Les enfants sont vus en consultation régulièrement à une fréquence qui dépend de l'éloignement géographique, de la qualité de l'équilibre biologique et de l'état d'inquiétude des parents : au moins tous les 3 mois la première année puis au moins tous les semestres jusqu'à la fin des études puis au moins une fois par an à l'âge adulte. Ce rythme est à adapter en fonction de l'observance thérapeutique. Un suivi plus régulier par téléphone ou par mail est réalisé, en particulier pour les adaptations diététiques.

Les premières consultations sont essentielles pour une évaluation de la compréhension et du vécu de la maladie de façon à recourir aux aides éventuellement nécessaires. Elles sont également essentielles pour l'éducation thérapeutique.

À chaque consultation l'examen clinique comprend la surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien et une évaluation de l'examen clinique et du développement psychomoteur.

Après 12 ans et à l'âge adulte, la consultation doit évaluer l'observance thérapeutique sur la présence régulière aux consultations, le nombre de taux de Phé réalisés et le nombre de taux qui sont en dessous du seuil pour l'âge ($< 600 \mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]). Elle permet également une évaluation nutritionnelle et neurologique, chez tous les patients quel que soit leur prise en charge (régime contrôlé en Phé, BH4 +/- régime ou ayant arrêté les aliments spéciaux : mélanges d'acides aminés et/ou produits hypoprotidiques), car tous peuvent être à risque de carence en micronutriments.

La consultation permet enfin de rappeler aux jeunes femmes les recommandations en cas de désir de grossesse.

4.3.2 Le contrôle des taux sanguins de Phé

C'est le critère biologique majeur de cette maladie, pour le diagnostic comme pour le suivi métabolique. Le dosage de la Phé est réalisé pour la surveillance métabolique sur carton buvard (deux taches de sang sur un carton buvard qui sera ensuite adressé par voie postale) par les méthodes utilisées pour le dépistage. Cette approche permet aux patients ou à leur famille de faire les prélèvements à domicile.

En pratique, les recommandations actuelles sont les suivantes :

- 0 à 12 ans : Régime strict pour maintenir les taux sanguins de Phé entre 2 à 6 mg/dL ou 120 à 360 µmol/L.
- De 12 ans à 18 ans : maintien des taux de Phé entre 2 et 10 mg/dL ou 120 à 600 µmol/L.
- A l'âge adulte (hors grossesse), maintien des taux sanguins entre 2 et 10 mg/dL ou 120 à 600 µmol/L. Etant données la sensibilité neurologique individuelle aux taux de Phé et les difficultés de maintenir un taux < 600 µmol/L, un taux de 15 mg/dL ou 900 µmol/L peut être acceptable en l'absence de toute répercussion clinique. Au-delà de 900 µmol/L, l'exposition chronique à des taux de Phé élevés, expose à des risques de complications (en particulier neurologique et comportementale) sévères.
- Un contrôle strict pourra être recommandé dans des situations particulières, en particulier pendant les études et pendant les périodes d'examen.

Le rythme de contrôle des taux sanguins de Phé varie selon les patients et les situations. Le schéma proposé par le consensus européen de 2017 est le suivant :

- 0 à 1 an : hebdomadaire.
- 1 à 12 ans : au moins bimensuel.
- 12 ans à 18 ans : au moins mensuel
- Adulte : au moins quatre fois par an.

4.3.3 Conduite à tenir en cas de mauvaise adhérence au traitement

L'adhérence au traitement est évaluée sur la présence régulière aux consultations, le nombre de taux de Phé réalisés et le nombre de taux qui sont en dessous du seuil pour l'âge (< 360 µmol/L [6 mg/dL] avant 12 ans et pendant la grossesse et <600 µmol/L [10 mg/dL], après 12 ans et chez l'adulte hors grossesse)

- chez un enfant de moins de 12 ans, si plus de la moitié des taux sont au-dessus des objectifs, il faut envisager d'hospitaliser l'enfant et/ou d'intensifier la prise en charge clinique, diététique et biologique.
- chez un enfant de moins de 12 ans, l'absence de taux réalisés ou l'absence de taux dans l'intervalle de sécurité sur une période de 6 mois, malgré des contacts entre l'équipe médicale et le patient peut nécessiter la saisie des services sociaux en l'absence de réponse positive de la part des parents aux sollicitations de l'équipe responsable de la prise en charge de l'enfant.
- chez l'enfant de plus de 12 ans, la perte d'adhérence au traitement doit entraîner une évaluation de la prise en charge de la PCU au niveau familial afin de définir ce qui est lié à une mauvaise prise en charge et ce qui est lié à l'échappement thérapeutique liée à la période de l'adolescence. Une aide psychologique doit pouvoir être proposée, voire une admission prolongée dans un centre pouvant prendre en charge ces adolescents à la fois au niveaux diététique et scolaire.

4.3.4 Bilan nutritionnel

Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :

- Examens sanguins :
 - Hémogramme
 - Glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine (avec évaluation du débit de filtration glomérulaire calculée (formule de Schwarz 2009 chez l'enfant et CKD-EPI ou à défaut MDRD chez l'adulte)
 - Albumine
 - Chromatographie des acides aminés plasmatiques
 - Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines
 - 25 OH vitamine D
 - Vitamine B12 sérique
 - Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine
 - zinc et sélénium sériques
- Examens urinaires :
 - Calcium et créatinine (rapport Calcium/créatinine U)
 - Protéinurie (rapport protéine/créatinine U)
- Examens optionnels :
 - 1-25(OH) D3 et dosage de la parathormone en complément éventuel du bilan phosphocalcique
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, TP)
 - Cholestérol, triglycérides
 - Profil des acides gras essentiels
 - Folates intra-érythrocytaires
 - Homocystéine, acide méthylmalonique plasmatique
 - Carnitine totale et libre

4.3.5 L'ostéodensitométrie

Une atteinte osseuse de type ostéoporose a été décrite dans la PCU. Elle est d'origine multifactorielle, et peut être la conséquence d'un déficit en calcium ou en vitamine D, d'une activité physique insuffisante mais également (voire surtout) liée au type de régime de ces patients. En effet, les ostéoporoses les plus importantes ont été vues chez les patients porteurs de PCU sévères et ne consommant que très peu de protéines naturelles. Il est possible que la composition des mélanges d'acides aminés ne soit pas optimale pour la constitution de la matrice protéique osseuse. En conséquence, la densitométrie osseuse doit faire partie de la surveillance systématique des patients PCU.

Après l'âge de 10 ans, des antécédents de fractures seront systématiquement recherchés pour ne pas passer à côté d'une ostéoporose débutante. Ils seront considérés comme cliniquement significatifs selon le nombre de fractures d'os longs : ≥ 2 avant 10 ans ou ≥ 3 avant 19 ans (Def. ISCD 2013 <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-pediatric/>).

Le suivi de la minéralisation osseuse par une absorptiométrie régulière (10 et 15 ans) est recommandé même si le remboursement de cet examen n'est pas prévu par la législation dans ce cadre pathologique. La surveillance sera poursuivie à un rythme qui sera adapté aux résultats antérieurs de chaque patient.

Si une ostéopénie ou une ostéoporose est mise en évidence, la prise en charge nécessitera d'optimiser les apports de calcium et de vitamine D, de favoriser l'activité physique. Les traitements spécifiques de l'ostéoporose (Biphosphonates) ne seront envisagés que dans des cas très particuliers et après avis auprès d'équipes spécialisées.

4.4 4.4 Suivi du développement neuropsychologique

Il est important que l'enfant et sa famille soient vus régulièrement en consultation par un psychologue et/ou un neuropsychologue dans le but de suivre le développement psychologique et cognitif tout au long de l'enfance et de l'adolescence, puis à l'âge adulte. Ce suivi neuropsychologique permet de dépister les difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Il permet également de faire le lien avec le milieu scolaire et professionnel (adaptations scolaires, etc.).

Une évaluation à chaque étape importante du développement et de la scolarité est recommandée : 3-4 ans (entrée en maternelle), 6-7 ans (entrée au cours préparatoire), 11-12 ans (entrée au collège), 15-16 ans (entrée au lycée), et adulte.

Une évaluation de l'efficacité intellectuelle et une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif sont recommandées : échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS), tests exécutifs et questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient. En fonction des éléments cliniques, un complément d'évaluation des différents domaines cognitifs à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques est nécessaire (langage, visuo-perception, traitement spatial, motricité fine, mémoire).

4.5 4.5 La grossesse chez la femme PCU et HMP

En raison du risque d'embryofoetopathie (EFP) liée à l'hyperphénylalaninémie maternelle, toute grossesse chez une femme PCU nécessite une prise en charge rigoureuse, dans un centre qui associe une équipe métabolique expérimentée et une équipe obstétricale formée à la pathologie. L'EFP liée à l'hyperphénylalaninémie comprend un risque de malformation cardiaque si le taux de Phé est $> 600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) pendant les huit premières semaines de grossesse. Si l'hyperphénylalaninémie se poursuit, le tableau d'EFP se complète par un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, un retard intellectuel et diverses malformations congénitales.

4.5.1 La phase préconceptionnelle

Les familles et les patientes elles-mêmes doivent être informées dès la puberté des risques d'EFP en cas de grossesse sans contrôle métabolique strict. Une contraception efficace doit être proposée dès qu'elles débutent une activité sexuelle.

- Toute grossesse doit être planifiée. La prise en charge doit débuter en période préconceptionnelle sous contraception efficace par la reprise d'un régime permettant le retour à un contrôle métabolique strict (objectif de Phé : $120 - 360 \mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]). Ce n'est qu'une fois ce niveau de contrôle métabolique atteint de façon stable (au moins quatre semaines, à moduler en fonction de l'histoire de chaque patiente) que la contraception pourra être arrêtée sur avis du médecin référent en métabolisme.
- Etant donnée la difficulté de prise en charge, il faudra référer la patiente à un centre spécialisé de fertilité en l'absence de grossesse après 6 mois d'arrêt de contraception.

4.5.2 La prise en charge de la grossesse

Lorsque la grossesse est avérée, un suivi strict va devoir être réalisé tout au long de celle-ci pour éviter la survenue de taux élevés (et donc toxique) de Phé pendant la grossesse, mais également pour éviter les taux trop bas (qui peuvent altérer la croissance fœtale). Un suivi échographique et nutritionnel sera également organisé.

► La surveillance des taux de Phé

Le contrôle de phénylalaninémie sur buvard est réalisé une à deux fois par semaine et adressé au laboratoire du centre de suivi, qui doit pouvoir rendre les résultats dans un délai bref, afin de pouvoir adapter rapidement le régime. L'objectif est d'obtenir une phénylalaninémie la plus stable possible, entre 120 et 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL] tout au long de la grossesse.

Les résultats devront être obtenus rapidement afin d'adapter le régime dès que le taux de Phé est trop élevé (diminution du nombre de parts pour éviter le risque d'EFP) ou trop bas (augmentation du nombre de parts pour éviter un retard de croissance intra-utérin lié à une carence en Phé).

Les taux de Phé vont naturellement diminuer à la fin du second trimestre de grossesse en raison de la maturation du foie fœtal qui va métaboliser la Phé circulante. Il sera donc nécessaire d'augmenter progressivement les apports de Phé jusqu'à la fin de la grossesse. L'absence de l'augmentation des apports de Phé pendant le troisième trimestre de grossesse chez une femme PCU doit faire suspecter le diagnostic de PCU chez le fœtus.

► **Le suivi échographique**

Un suivi par des échographies à la recherche de signes de RCIU, de malformations sera réalisé dès le début de la grossesse (T1) puis à 18-22 SA (T2). Un suivi plus rapproché, et par un échographiste de référence, sera réalisé si l'équilibre métabolique est précaire ou s'il y a une suspicion de malformation.

► **Le suivi nutritionnel**

L'état nutritionnel de la femme PCU en période préconceptionnelle et pendant la grossesse a une influence significative sur le développement du fœtus et de l'enfant. Il faudra donc éduquer les femmes à la gestion de leur régime. Un bilan biologique nutritionnel devra être réalisé avant la grossesse et de façon trimestrielle pendant la grossesse.

Les apports en phénylalanine

Les apports en Phé seront variables en fonction de la sévérité de la PCU. Ils seront semblables à la tolérance en Phé déterminée pendant l'enfance pour obtenir un contrôle métabolique strict. Les apports en Phé initiaux seront de 300 à 770 mg /j selon la sévérité de la PCU avec une quantité minimale de Phé de 300 mg/j. Ces apports sont à adapter en fonction des contrôles métaboliques. A partir de 20 semaines d'aménorrhée, il conviendra d'augmenter les apports en Phé par paliers de 50 à 100 mg, sans délai, si les taux de Phé sont inférieurs à 120 $\mu\text{mol/L}$ [2 mg/dL]. Les apports en acides aminés seront ajustés en fonction de l'évolution de l'apport en protéines naturelles.

Les besoins protéiques

Il est recommandé d'augmenter les apports en protéines pendant toute la durée de la grossesse, même hors PCU.

Chez la femme PCU il est recommandé d'apporter des équivalents protéiques journaliers pour un apport protéique total $\geq 70\text{g/j}$ (protéines naturelles + acides aminés).

Les besoins énergétiques

Une insuffisance d'apports énergétiques entraîne un risque de catabolisme et donc d'augmentation des taux de Phé.

Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids (surtout au premier trimestre de grossesse) en optimisant les apports énergétiques à base de produits hypoprotéiques et de suppléments énergétiques.

Les apports énergétiques doivent être adaptés à la prise de poids maternel qui doit être de 10 à 14 kg en moyenne pendant la grossesse.

Les suppléments nutritionnelles

Comme pour toute femme désirant une grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être prescrite avant et pendant les 12 premières semaines de grossesse et ce, quel que soit l'apport en acides aminés.

Un apport suffisant en DHA est souhaitable pendant la grossesse (200mg/j). Cette supplémentation pourra être effectuée via le choix de mélanges d'acides aminés contenant du DHA voire par supplémentation spécifique si la patiente ne prend pas un mélange d'AA contenant du DHA.

Un dosage des nutriments devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois.

Les dosages recommandés sont NFS plaquettes, ferritine, zinc, sélénium, acide folique, vitamine B12, homocystéine totale plasmatique et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique. Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

La supplémentation en tyrosine

De nombreuses équipes supplémentent systématiquement les femmes enceintes en tyrosine. Les apports en Tyr doivent être au minimum de 6g/jour. Cette quantité est apportée par les acides aminés si la quantité journalière prescrite est bien prise (1g Tyr/10 g AA). Une supplémentation en Tyr (préparation hospitalière) pourra néanmoins être prescrite si les apports liés aux mélanges d'AA sont inférieurs à 6 g/j et en cas de taux bas de Tyr sur la chromatographie des AA plasmatiques réalisée le matin à jeun.

4.5.1 Les nausées et les vomissements du début de grossesse

Chez la femme PCU, la survenue de nausées et de vomissements doit être prise en charge car ils réduisent la prise d'AA et les apports énergétiques entraînant une perte de poids et une dégradation de l'équilibre métabolique. Si les consignes diététiques ne suffisent pas, il faut envisager une hospitalisation et une nutrition entérale sur SNG. La prescription de traitements antiémétiques non toxiques devra être envisagée dans les tableaux de vomissements sévères.

4.5.2 La prise en charge des grossesses non planifiées

En cas de grossesse non planifiée et de taux de Phé élevés, le risque d'EFPP est élevé et devra être expliqué à la patiente et une consultation auprès d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal devra être organisée. En cas de poursuite de la grossesse, il faudra réduire les apports en Phé en urgence, en évitant la perte de poids, pour atteindre les taux cibles le plus rapidement possible.

Les patientes doivent être vues en urgence dans les 24 heures, avec une mesure du taux de Phé avant tout traitement, pour initier immédiatement un traitement diététique d'urgence (70 g/j d'équivalents protidiques par les AA) puis une reprise des apports en Phé lorsque le taux cible sera atteint. La difficulté de reprendre en urgence un régime strict peut nécessiter une aide à domicile voire une hospitalisation. Les produits spéciaux (mélanges d'AA et produits hypoprotidiques) devront être fournis à la patiente en urgence en attendant que la prise en charge sociale et que les commandes puissent être faites en urgence.

4.5.3 L'accouchement et l'allaitement

► L'accouchement

L'accouchement se fera avec une prise en charge obstétricale classique, en encourageant les femmes à poursuivre leur régime hypo-protidique habituel hors période de grossesse (objectifs

PHE < 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL]), ou à reprendre leur traitement par BH4 après l'accouchement s'il avait été interrompu (en dehors de l'allaitement), pour éviter le rebond des taux de Phé et favoriser un meilleur équilibre émotionnel pendant le post-partum.

► L'allaitement

Les enfants non PCU de mère PCU peuvent métaboliser la Phé contenue dans le lait maternel. En Europe, en l'absence de données publiées, le BH4 est contre-indiqué pendant l'allaitement. Etant donné que l'utilisation du BH4 est autorisée pendant l'allaitement par l'AMM aux USA et qu'aucune donnée négative n'a été publiée, la poursuite du traitement par BH4 chez les femmes PCU allaitantes est recommandée par le groupe d'experts français sur la PCU.

D'un point de vue nutritionnel, pendant l'allaitement, il convient d'augmenter les apports énergétiques (500 à 650 Kcal/j pendant les 6 premiers mois) et protidiques (15g /j par rapport à la grossesse).

Enfin, il est nécessaire d'apporter un soutien nutritionnel et émotionnel, à toutes les patientes PCU pendant l'allaitement, qu'elles aient choisi ou non de continuer le régime

4.5.4 Le suivi de l'enfant après l'accouchement

Les enfants issus de grossesse bien suivies, avec régime préconceptionnel et équilibre optimal pendant la grossesse ne nécessitent, à priori, aucun suivi particulier. Néanmoins, étant donné l'absence de suivi longitudinal de ces enfants, un suivi régulier associant un examen clinique et une évaluation neuropsychologique pourront être proposés.

Après les grossesses, notamment pour les grossesses non programmées ou si l'équilibre métabolique n'était pas optimal, il est recommandé de faire suivre les enfants dans un centre spécialisé en raison des risques malformatifs (examen clinique et échographies abdominale, cardiaque et transfontanellaire) et neurologiques (difficultés cognitives).

4.5.5 Les grossesses et le traitement par BH4

Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du BH4 pendant la grossesse. Il est stipulé dans le RCP que l'utilisation du BH4 ne sera envisagée pendant la grossesse que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.

Donc, dans le RCP, le BH4 peut être utilisé pendant la grossesse si :

- La femme est connue comme sensible au BH4 (génotype, résultats du test de charge en BH4)
- La femme ne parvient pas à atteindre les taux cibles de Phé avec un régime limité en Phé (échec du traitement diététique seul) avant voire en cours de grossesse

Néanmoins, comme les études publiées ont montré l'efficacité et l'absence de toxicité du BH4 pendant la grossesse, le BH4 peut être maintenu s'il est débuté avant la conception et qu'il permet, chez une patiente au statut répondeur, de maintenir un équilibre métabolique et nutritionnel optimal, à la dose minimale efficace. De plus, il permet une augmentation des protéines naturelles dans l'alimentation, ce qui est bon pour le développement nutritionnel fœtal.

4.6 Qualité de vie

Les index de qualité de vie représentent un autre marqueur important de la prise en charge. Ce paramètre concerne l'adaptation scolaire, professionnelle, sociale et familiale. La passation du questionnaire conçu pour évaluer spécifiquement la qualité de vie dans la phénylcétonurie (questionnaire PKU-QOL©) est recommandée en parallèle de l'évaluation neuropsychologique.

Annexe 1. Modalités pratiques de réalisation du test au BH4.

► Objectifs du test.

- Faire le diagnostic néonatal des porteurs d'une anomalie du métabolisme du BH4 ou d'un déficit en DNAJC12.
- Identifier les patients PCU sensibles au BH4

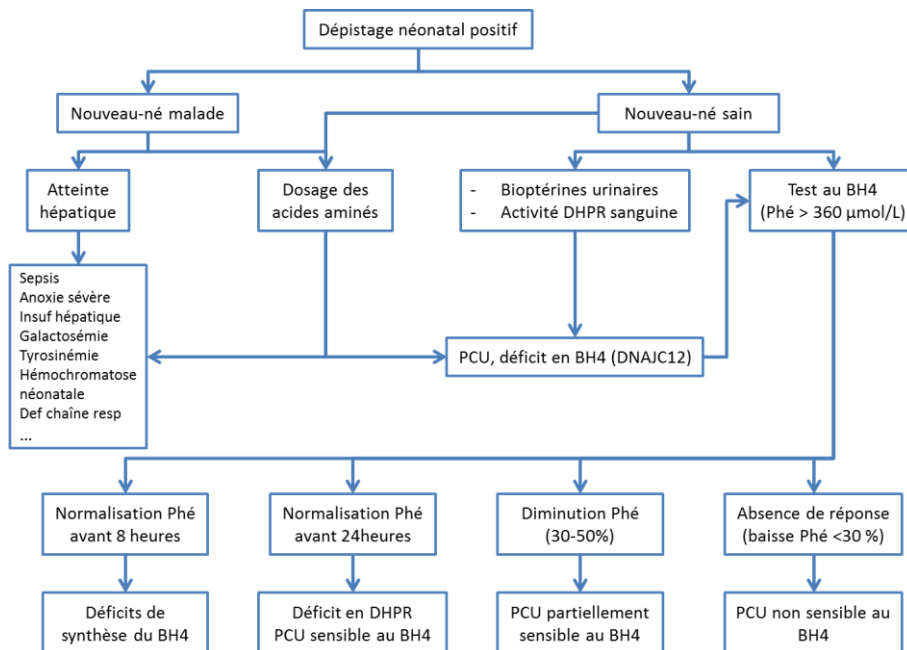
► Modalités des tests au BH4

- Test néonatal :
 - Charge orale d'une dose unique de 20 mg/kg de BH4 chez un enfant dont le taux de Phé est $> 360 \mu\text{mol/L}$ ou 6.0 mg/dL avant la mise sous régime
 - - Préparation du BH4 : un comprimé de Kuvan (100 mg) dans 10 ml de lait et donner 2mL/kg.
 - Dosage de la Phé aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h
- Test tardif :
 - Le test ne doit être réalisé que chez les patients ayant une indication à être traités (taux sans traitement supérieur à $360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) jusqu'à l'âge de 12 ans ou supérieur à $600 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) après 12 ans).
 - Le test doit être réalisé chez les patients dont le génotypage ne permet pas de déterminer à lui seul la sensibilité ou non du patient à la saproptérine (Kuvan[®]) (génotypage non fait, présence d'au moins une mutation non BH4 sensible ou de sensibilité inconnue).
 - - Si les taux sont supérieurs aux valeurs cibles pour l'âge, un test de charge au BH4 (20 mg/kg/j) sera réalisé sur une période de 15 jours.
 - Si les taux de Phé sont dans les valeurs désirées pour l'âge, un essai thérapeutique sera réalisé avec une dose de 20 mg/kg/j en augmentant progressivement les apports en Phé jusqu'à dépasser les taux désirés pour l'âge afin de déterminer la tolérance maximale sous traitement.
 - Dosage de la Phé aux temps suivants (h) : 0, 4, 8, 12, 24h le premier jour puis tous les jours le matin à jeûn pendant une semaine et à J14 .

► Interprétation

- En période néonatale, une normalisation avant le temps 8 heures doit faire suspecter une anomalie du métabolisme du BH4
- Une baisse du taux de Phé à des valeurs $< 360 \mu\text{mol/L}$ [6 mg/dL] ou $< 600 \mu\text{mol/L}$ [10mg/dL] après 12 ans doit faire envisager un traitement par BH4.
- Une baisse du taux de Phé de plus de 30% du taux initial sans normalisation définit une sensibilité partielle au BH4. L'intérêt du traitement par BH4 devra être évaluée au cas par cas en fonction de l'âge de l'enfant, de l'intensité de la réponse et de l'objectif thérapeutique qui dépend de l'âge du patient.
- Une absence de baisse du taux de Phé, ou une baisse de moins de 30% du taux initial définit la non sensibilité au BH4.

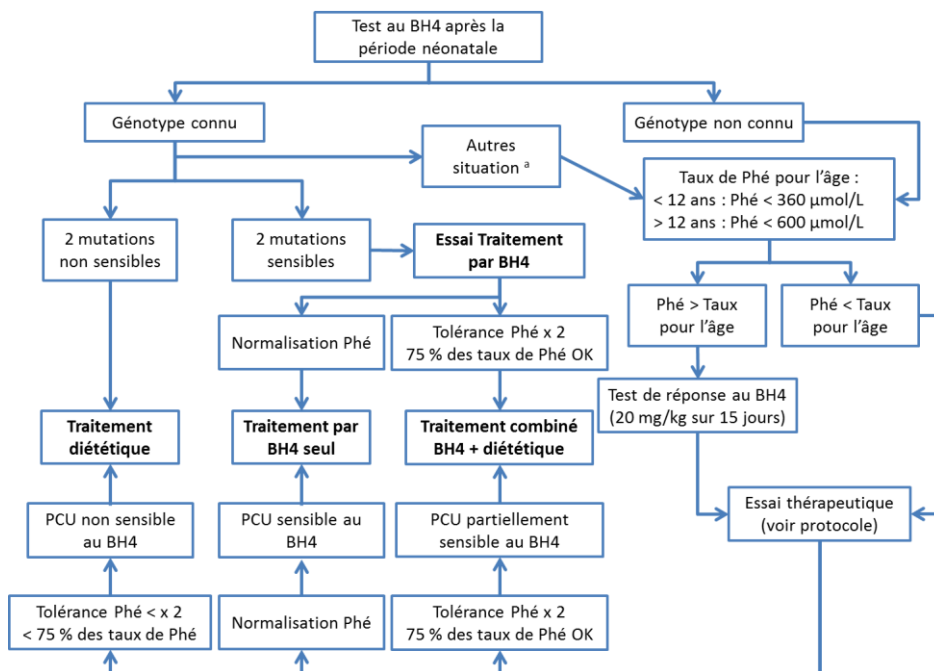
Annexe 2. Conduite à tenir devant un dépistage néonatal positif pour hyperphénylalaninémie



Légende :

- Insuff hépatique : insuffisance hépatique
- Déf chaîne resp : déficit de la chaîne respiratoire

Annexe 3. Réalisation et interprétation du test de charge au BH4 après la période néonatale



a : autre situation : génotype inconnu ou présence d'une seule mutation sensible

Annexe 4 : Listes des mélanges d'acides aminés et des produits hypoprotidiques remboursables (ordonnances AGEPS avril 2018)

AGEPS – AGENCE GENERALE DES EQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTE
LISTE DES PRODUITS DE SANTE DISPONIBLES A L'AGEPS
DANS LE CADRE D'UNE PHÉNYLCETONURIE

MELANGE D'ACIDES AMINES

ADD-INS NUTRICIA
NOPHENYL 8+ TARANIS LACTALIS
NOPHENYL ENFANTS TARANIS LACTALIS
NOPHENYL NOURRISONS TARANIS LACTALIS
PHENYL FREE 1 MEAD JOHNSON BMS
PHENYL FREE 2 MEAD JOHNSON BMS
PHENYL-FREE 2 HP MEAD JOHNSON BMS
PHLEXY 10 AGRUMES NUTRICIA
PHLEXY 10 FRUITS TROPICAUX NUTRICIA
PHLEXY 10 POMMES CASSIS NUTRICIA
PKU 2 MIX MILUPA NUTRICIA
PKU 2 SHAKE CHOCOLAT MILUPA NUTRICIA
PKU 2 SHAKE FRAISE MILUPA NUTRICIA
PKU 3 SHAKE CAFE MILUPA NUTRICIA
PKU ANAMIX INFANT NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR CHOCOLAT NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR NON AROMATISE NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR ORANGE NUTRICIA
PKU ANAMIX JUNIOR VANILLE NUTRICIA
PKU COOLER 15 ORANGE VITAFLO
PKU COOLER 15 ROUGE (FRAMBOISE VANILLE VITAFLO)
PKU COOLER 15 VIOLET (RAISIN) VITAFLO
PKU EXPRESS NEUTRE VITAFLO
PKU GEL NEUTRE VITAFLO
PKU LOPHLEX LQ 10 ORANGE NUTRICIA
PKU LOPHLEX LQ 10 TROPICAL NUTRICIA
XP MAXAMUM NON AROMATISE NUTRICIA
XP MAXAMUM ORANGE NUTRICIA

PRODUITS ENERGETIQUES SANS PROTEINES

DUOCAL Poudre SUPER SOLUBLE NUTRICIA
ENERGIVIT Poudre NUTRICIA
MAXIJUL Poudre SUPER SOLUBLE NUTRICIA
PAUSE DESSERT SAVEUR CAMEL TARANIS LNS 125G
PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE TARANIS LNS 125G
PFD1 MEAD JOHNSON BMS

LISTE DES ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES (1/2)

ANIMAL PASTA LOPROFIN NUTRICIA 500G
AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)
AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)
AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)
AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)
BISCOTTES TARANIS LNS 250G
BISCUITS CAMEL SANAVI LNS 125G
BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G
BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G
BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G
BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G
CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN NUTRICIA 500G
CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)
CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)
CEREALES LOOPS LOPROFIN NUTRICIA 375G
CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G
CERECAL + VANILLE LNS 400G
COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G
COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G
COUSCOUS TARANIS LNS 500G
CRACKERS HERBES LOPROFIN NUTRICIA 150G
CRACKERS NATURE LOPROFIN NUTRICIA 150G
DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)
DALIA Poudre TARANIS LNS 400G
FARINE MIX LOPROFIN NUTRICIA 500G
FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN NUTRICIA 500G
LASAGNE LOPROFIN NUTRICIA BT 250G
MAGIC MIX PICOT LNS 300 G
MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)
PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)
PAIN TRANCHE LOPROFIN NUTRICIA 400G
PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G
PENNE MACARONI LOPROFIN NUTRICIA 500G
PETITS GOUTERS ECLATS CAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G
PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)
RIZ LOPROFIN NUTRICIA 500G
SEMOULE TARANIS LNS 500G
SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G
SNOPRO LOPROFIN NUTRICIA TETRA (27 X 200ML)
SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G
SPAGHETTI LOPROFIN NUTRICIA 500G
SUBSTITUT DE BLANC D'ŒUF LOPROFIN NUTRICIA 100G
SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)
SUBSTITUT D'ŒUFS LOPROFIN NUTRICIA 250G
TAGLIATELLES LOPROFIN NUTRICIA 250G
TOASTS SANAVI LNS 200G

VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)

VITAMINES

FRUITIVITS SACHETS VITAFLO

PHLEXYVITS COMPRIMÉS NUTRICIA

PHLEXYVITS SACHETS NUTRICIA

SERAVIT PEDIATRIQUE BT NUTRICIA

Annexe 5 : Exemple d'ordonnance type pour la prescription des aliments hypoprotidiques

NOM ET PRENOM DU PATIENT :	AGE :	TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE:	SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR:
DATE:	POIDS :		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR : fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES

PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES	Quantités par mois	Unités
246158 PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423 CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G		BT
245995 PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990 CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G		BT
245984 BISCOFFES TARANIS LNS 250G		BT	245945 BISCOFFES CARAMEL SANAVI LNS 125G		BT
248701 TOASTS SANAVI LNS 200G		BT	245947 BISCOFFES FRAISE SANAVI LNS 125G		BT
234821 CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	248200 BISCOFFES PERTES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G		BT
234838 CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	247450 BISCOFFES SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G		BT
246020 SNACKYBILLES EMMENTAL TARANIS LNS (1 sachet) 40G		SC	245951 BISCOFFES SABLES TARANIS LNS 120G		BT
243492 SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	245986 COOKIES PERTES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G		BT
238084 FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	289886 LASAGNE LOPROFIN BT 250G		BT
245994 MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	242911 CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
248741 SUBSTITUT D'OEUFS LOPROFIN SHS 250G	2X	SC	245993 CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)		BT
218609 SUBSTITUT DE BLANC D'OEUF LOPROFIN SHS 100G		BT	248609 PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS(4X4) 130G		BT
243568 ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	245569 CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G		BT
249117 COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	243866 PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)		BT
245987 COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	218443 VITA B/WI BARRÉ CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X	BT
234790 PUSILJI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	242725 DALJA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X	FL
245944 PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	245999 DALJA POUFRE TARANIS LNS 400G		BT
234784 PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	247879 SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X	FL
234778 RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	218414 AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246019 SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	218420 AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
246021 SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218383 AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
234761 SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218437 AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X	SC
248808 TAGLIAT ELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	245958 MAGIC MIX PCOF LNS 500 G		BT
248891 PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4X	UN	248832 CERECAL + VANILLE LNS 400G		BT
248599 PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4X	UN			

Aliments hypoprotidiques : traitement pour 1 mois- AR : fois

Octobre 2017

Annexe 6. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr François Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital d'enfants, Vandœuvre-les Nancy

Groupe de rédaction et de pilotage

Dr Jean-Baptiste Arnoux. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Mme Murielle Assoun, Diététicienne, Unité Transversale d'Education Thérapeutique, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker, Paris

Dr Magalie Barth, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU Angers

Dr Aline Cano, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone Enfants, Marseille
Mme Marie Canton, Neuropsychologue, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandœuvre-les Nancy
Dr Sybil Charrière, Service d'endocrinologie et centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL Lyon
Dr David Cheillan, Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est. Groupement Hospitalier Est – Hospices Civils de Lyon. Lyon
Pr François Feillet, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois Enfant, Vandœuvre-les Nancy
Dr Alain Fouilhoux, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL, Lyon
Pr François Labarthe, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Tours
Pr François Maillot, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Tours
Dr Nadia Meddour, Pharmacienne, AGEPS, Paris
Dr Karine Mention, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Pr Loïc de Parscau, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU Morvan, Brest
Mme Annick Perrier, Diététicienne, Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme, HCL, Lyon
Mme Carole Rousseau, Diététicienne, Hôpital Trousseau, Paris

Groupe de lecture

Dr P Broue. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse.

Mme Marie Devaux. Association des feux follets.

Dr Claire Douillard. Service d'Endocrinologie. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. CHU de Lille.

Dr C Dumesnil. Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme. Service de Pédiatrie. Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1, rue de Germont. 76000, Rouen.

Mr L François. Diététicien. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Hôpital Robert Debré. Paris.

Pr V Gajdos. Service de pédiatrie. Hôpital Antoine-Béclère. Clamart.

Dr C Gay, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme. Service de Pédiatrie. CHU - Hôpital Nord, Saint Priest en Jarez.

Dr Manuel Schiff. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme. Hôpital Robert Debré. Paris.

Annexe 7. Références

- Recommendations on the dietary management of Phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68(3):426-7.
- Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. *Journal Officiel*;13 octobre 2000:16250-4.
- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperPhénylalaninémie. *Arch Pediatr* 2005;12(5):594-601.
- Agostoni C, Verduci E, Fiori L, Riva E, Giovannini M. Breastfeeding rates among hyperPhénylalaninemic infants. *Acta Paediatr* 2000;89(3):366-7.
- Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood Phenylalanine levels in patients with Phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(3):414-21.
- Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. A study of bone turnover markers in prepubertal children with Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2004;163(3):177-8.
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Bilan d'activité 2016. Paris: AFDPHE; 2016.
- Bell S M, Wendt D J, Zhang Y, Taylor T W, Long S, Tsuruda L, et al. Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *PLoS one* 2017;12:e0173269.
- Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperPhénylalaninémias: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77(4):304-13.
- Bilder D A, Kobori J A, Cohen-Pfeffer J L, Johnson E M, Jurecki E R, Grant M L. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Molecular genetics and metabolism* 2017;121:1-8.
- Blau N. Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU. *J Inher Metab Dis* 2008;31(1):2-3.
- Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):158-63.
- Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Molecular genetics and metabolism* 2010;99:109-15.
- Boot E, Hollak C E M, Huijbregts S C J, Jahja R, van Vliet D, Nederveen A J, et al. Cerebral dopamine deficiency, plasma monoamine alterations and neurocognitive deficits in adults with phenylketonuria. *Psychological medicine* 2017:1-12.
- Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for Phenylalanine level control in Phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158(1):46-54.
- Burgard P. Development of intelligence in early treated Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S74-S79.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with Phenylketonuria and elevated serum

- Phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):700-7.
- Cerone R, Schiaffino MC, Fantasia AR, Perfumo M, Birk Moller L, Blau N. Long-term follow-up of a patient with mild tetrahydrobiopterin-responsive Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2004;81(2):137-9.
- Chen L, Woo SL. Complete and persistent Phenotypic correction of Phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine Phenylalanine hydroxylase cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(43):15581-6.
- Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Revue neurologique* 2014;170:280-7.
- Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Glycomacropptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2017;30:515-23.
- de Groot M J, Hoeksma M, Reijngoud D J, de Valk H W, Paans A M, Sauer P J, van Spronsen F J. Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet journal of rare diseases* 2013;8:133.
- Demirdas S, van Spronsen F J, Hollak C E M, van der Lee J H, Bisschop P H, Vaz F M, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Annals of nutrition & metabolism* 2017;70:111-21.
- Desviat LR, Pérez B, Bèlanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2):157-62.
- Dolan BEK R, Bekins C, Schuett V. Diet Intervention Guidelines for Adults with Untreated PKU <http://pkunews.org/adults/guide.htm> 1998.
- Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *International journal of endocrinology and metabolism* 2014;12:e16061.
- Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal Phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr* 2004;163(9):540-6.
- Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, et al. Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008;84(9):561-7.
- Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of sapropterin in patients with Phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(12):817-25.
- Feillet F, Muntau A C, Debray F G, Lotz-Havla A S, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez M B, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:753-62.
- Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in Phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150(6):627-30.
- Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of BH4-responsiveness in Phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. *Mol Genet Metab* 2005;86 Suppl 1:S67-S74.
- Garcia M I, Araya G, Coo S, Waisbren S E, de la Parra A. Treatment adherence during childhood in

- individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Molecular genetics and metabolism reports* 2017;11:54-8.
- Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected Phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2003;47(Pt 2):146-52.
- Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Seyedin BF, Aledavood AR, Seyed S, et al. Prevalence of classical Phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *J Inherit Metab Dis* 2009;[Epub ahead of print].
- Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and Phenylethylamine a harmful compound in Phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83(4):337-40.
- Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 2014;112:9-16.
- Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:103-24.
- Grosse SD. Late-treated Phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child development*. 2010;81(1):200-11.
- Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated Phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(6):697-712.
- Holmgren G, Blomquist HK, Samuelson G. Positive effect of a late introduced modified diet in an 8-year-old pku child. *Neuropaediatrie*. 1980;11(1):76-9.
- Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with Phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):47-53.
- Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1523-9.
- Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldberg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the Phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with Phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 1999;67(2):148-55
- Koch R. Maternal Phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics* 2008;122(6):1367-8.
- Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for Phenylketonuria. *J Pediatr* 2014; 164: 895–99 e2.
- Keil S, Anjema K, van Spronsen F J, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013;131:e1881-8.
- Kor D, Yilmaz B S, Bulut F D, Ceylaner S, Mungan N O. Improved metabolic control in tetrahydrobiopterin (BH4), responsive

- phenylketonuria with sapropterin administered in two divided doses vs. a single daily dose. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM 2017;30:713-8.
- Lammardo A M, Robert M, Rocha J C, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2013;110 Suppl:S1-5.
- Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New Engl J Med* 1980;303:1202-8.
- Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 2007;92(4):287-91.
- Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric Res* 2001;49:636-42.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of Phenylalanine concentration in patients with Phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370(9586):504-10.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for Phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(3):179-86.
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):299-303.
- MacDonald MJ, D'Cunha GB. A modern view of Phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol* 2007;85(3):273-82.
- Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J of Inherit Metab Dis* 2007;30:198-201.
- Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with Phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood Phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):700-5.
- Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood Phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):153-8.
- Mazzola P N, Karikas G A, Schulpis K H, Dutra-Filho C S. Antioxidant treatment strategies for hyperphenylalaninemia. *Metabolic brain disease* 2013;28:541-50.
- McHugh et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011 ;13 :230-254.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with Phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):202-8.
- Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild Phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;347(26):2122-32.
- Muntau A C, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, et al. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in

- PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12:47.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972-82.
- Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Molecular genetics and metabolism reports* 2016;8:103-10.
- Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall S K, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology* 2017;31:255-67.
- Pey AL, Ying M, Cremades N, Velazquez-Campoy A, Scherer T, Thöny B, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat Phenylketonuria. *J Clin Invest* 2008;118(8):2858-67.
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block Phenylalanine transport into brain tissue in patients with Phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103(8):1169-78.
- Pinto A, Almeida M F, Ramos P C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, et al. Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Oct;71(10):1230-1234.
- Posner J, Gorman D, Nagel BJ. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid Phenylketonuria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(2):228-30.
- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:374-82.
- Rocha J C, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Molecular genetics and metabolism* 2013;110 Suppl:S18-24.
- Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall S K, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology* 2017;31:242-54
- Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *Journal of neurology* 2014;261:2446-8.
- Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatrics* 2000;136:57-61.
- Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, et al. Variability of blood-brain ratios of Phenylalanine in typical patients with Phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(3):276-84.
- Sanford M, Keating GM. Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperPhenylalaninaemia. *Drugs* 2009;69(4):461-76.
- Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, et al. A different approach to treatment of Phenylketonuria: Phenylalanine degradation with recombinant Phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(5):2339-44.
- Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G,

- et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr* 2004;93(12):1596-600.
- Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
- Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *American journal of public health*. 1985;75(1):39-42.
- Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with Phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3983-7.
- Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S70-S73.
- Scriver C, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency 2008. <http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/abstract/part8/ch77>.
- Sitta A, Barschak AG, Deon M, Barden AT, Biancini GB, Vargas PR, et al. Effect of short- and long-term exposition to high Phenylalanine blood levels on oxidative damage in Phenylketonuric patients. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(3):243-7.
- Tansek M Z, Groselj U, Kelvisar M, Kobe H, Lampret B R, Battelino T. Long-term BH4 (sapropterin) treatment of children with hyperphenylalaninemia - effect on median Phe/Tyr ratios. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : *JPEM* 2016;29:561-6.
- Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J of Inherit Metab Dis* 2012;35:993-9.
- Thöny B, Ding Z, Martínez A. Tetrahydrobiopterin protects Phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett* 2004;577(3):507-11.
- Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with Phenylketonuria. *European journal of pediatrics*. 2000;159 Suppl 2:S145-8.
- Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult Phenylketonuria outcome and management. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104 Suppl:S26-30.
- Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan Adult Maternal Paediatric European registry (KAMPER®) multinational observational study: baseline and 1-year data in phenylketonuria patients responsive to sapropterin. *JIMD Rep*. 2015;23:35-43.
- van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of Phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068-77.
- van Spronsen F J, van Wegberg A M, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch A M, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;5:743-56.
- van Vliet D, Bruinenberg V M, Mazzola P N, van Faassen M H, de Blaauw P, Kema I P, et al. Large

- Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. *PLoS one* 2015;10:e0143833.
- van Wegberg A M J, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch A M, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12:162.
- Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with Phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;100(3):229-33.
- Viall S, Ayyub O, Raspberry M, Lyons K, Ah Mew N. "Mild" hyperphenylalaninemia? A case series of seven treated patients following newborn screening. *Molecular genetics and metabolism* 2017;122:153-5.
- Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, Shifrin H, Allred E, Azen C, et al. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal Phenylketonuria: the Maternal PKU Collaborative Study. *JAMA* 2000;283(6):756-62.
- Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in Phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 63–70.
- Waisbren S E, Prabhu S P, Greenstein P, Petty C, Schomer D, Anastasoie V, et al. Improved Measurement of Brain Phenylalanine and Tyrosine Related to Neuropsychological Functioning in Phenylketonuria. *JIMD reports* 2017;34:77-86.
- Waisbren S E, Rohr F, Anastasoie V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD reports* 2015;21:23-33.
- Wang L, Gamez A, Archer H, Abola EE, Sarkissian CN, Fitzpatrick P, et al. Structural and biochemical characterization of the therapeutic *Anabaena variabilis* Phenylalanine ammonia lyase. *J Mol Biol* 2008;380(4):623-35.
- Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD001507.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Güttler F, Harms E, et al. Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonPhenylketonuria hyperPhenylalaninemia. *Pediatr Res* 1997;42(3):378-84.
- Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldmann R, Grenzebach M, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated Phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(6):693-705.
- Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with Phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(5):487-96.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier Phenylalanine transport determines clinical outcome in Phenylketonuria. *Ann Neurol* 2001;50(4):463-7.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier Phenylalanine transport in siblings with classical Phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(6):431-6.
- Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R, Sawicka-Powierza J, Chrobot A, Didycz B, et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge

and attitudes to the daily diet - multi-centre study. *Nutrition & metabolism* 2017;14:57.

Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-75.

Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et des associations de patients

Centres de référence

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : Dr Dries Dobbelaere, clinique de pédiatrie Hopital Jeanne-de-Flandre
centre hospitalier universitaire, Lille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme :
Coordonnateur : Dr Nathalie Guffon, département de pédiatrie, hôpital
Mère-enfants, Hospices civils de Lyon.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme : Coordonnateur : Pr Brigitte Chabrol,
service de neurologie pédiatrique, CHU La Timone Enfants, Assistance publique - hôpitaux de
Marseille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur Pr P de Lonlay, Unité fonctionnelle métabolisme
Pôle 1 Pédiatrie générale et multidisciplinaire, hôpital Necker - Enfants Malades, hôpitaux de
Paris.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur Dr M Schiff, Neurologie pédiatrique et maladies métaboliques. Pôle de
pédiatrie médicale. Hôpitaux de Paris - Hôpital Robert Debré

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur, Dr P Broué, Equipe médicale de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et
maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants- CHU Toulouse.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur, Pr F Labarthe, service de pédiatrie R, CHRU de Clocheville
49 Boulevard Béranger, Tours

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : Pr François Feillet, service de médecine infantile, centre hospitalier
universitaire Brabois, service de médecine infantile I, Vandœuvre- les-Nancy

Centres de compétence

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr G Morin, Service de Génétique, CHU Amiens-Picardie, Site Sud. Avenue
René Laennec-Salouël-D408. 80054, Amiens.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr M Barth, Département de biochimie et génétique. CHU Angers. 4, rue
Larrey, 49933, Angers

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Altuzarra, Service de médecine pédiatrique, CHRU de Besançon,
Hôpital Jean Minjot, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr D Lamireau, Service de Pédiatrie Médicale, CHU de Bordeaux,, GH Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076, Bordeaux ;

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr L de Parscau, service de pédiatrie et de génétique médicale, CHU Hôpital Morvan, 5 avenue Foch, 29609, Brest

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr A Arion. Service de Pédiatrie, CHU Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14000, Caen.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr F Huet, service de Pédiatrie, CHU de Dijon, 14, rue Paul Gaffarel, 21079, Dijon

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr G Besson, Service de Neurologie, Hôpital Nord CHU 38. Boulevard de la chantourne. 38700, La Tronche.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr A Bedu. Service de Pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant. 8, avenue Dominique Larrey, 87000, Limoges,

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr Alice Kuster. Service de Pédiatrie, CHU de Nantes, site Hôtel-Dieu. 1, Place Alexis-Ricordeau 44000 Nantes

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr B Gilbert-Dussardier, Service de Génétique Médicale, CHU de Poitiers. 2, rue de la Milétrie,CS 90577, 86000, Poitiers.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Pr N Bednarek, Service de pédiatrie B; CHU de Reims - American Memorial Hospital; 49 Rue Cognacq Jay; 51092 Reims

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr Léna Damaj, Service de Pédiatrie. CHU de Rennes, Hôpital Sud. 16, boulevard de Bulgarie. 35203, Rennes.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Dumesnil, Service de Pédiatrie. Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1, rue de Germont. 76000, Rouen.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr C Gay, Service de Pédiatrie. CHU - Hôpital Nord, avenue Albert Raimond, 42270, Saint Priest en Jarez.

Centre de compétences des maladies héréditaires du métabolisme
Coordonnateur : Dr MT Abi-Warde, service de neuropédiatrie, CHU Hautepierre de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg

Annexe 9. Associations de patients

Association de patients : « Les Feux Follets »

« Association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de la phénylcétonurie, Maladies Métaboliques Héritaires nécessitant un traitement diététique »

1043, rue de la Vacquerie, 59230, Moncheaux

Tél. : 06 98 97 31 31

Mél : lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org

Site internet : www.phénylcétonurie.org

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Chemin de Rizolle, 63450 CHANONAT

Tél et fax: 04 73 87 56 44

TYROSINÉMIE TYPE 1 (HT-1)



PROCOLE
NATIONAL DE
DIAGNOSTIC ET DE
SOINS

1^{ère} publication : septembre 2022



Table des matières

1	Liste des abréviations	5
2	Synthèse à destination du médecin traitant	8
3	Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1	Objectifs :	10
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3	Introduction : Physiopathologie de la tyrosinémie type I	10
3.4	Circonstances de découverte : Présentation clinique	12
3.4.1	Signes cliniques au diagnostic	12
3.4.2	Signes cliniques et biologiques : atteinte d'organes	12
3.4.2.1	Hépatiques	12
3.4.2.2	Néphrologiques	14
3.4.2.3	Signes neurologiques	15
3.4.2.4	Signes osseux	16
3.4.2.5	Signes ophtalmologiques	16
3.4.2.6	Signes cardiologiques	16
3.4.3	Confirmation diagnostique	16
3.4.3.1	Confirmation diagnostique : métabolique	16
3.4.3.2	Confirmation diagnostique : génétique	17
3.4.4	Annonce diagnostique	18
4	Prise en charge thérapeutique	18
4.1	Objectifs	18
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3	Prise en charge thérapeutique en phase aiguë	19
4.3.1	Traitement médicamenteux spécifique: nitisinone	19
4.3.1.1	Généralités	19
4.3.1.2	Mise en route du traitement médicamenteux en urgence	19
4.3.2	Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et de ses complications	20
4.3.2.1	Définition de l'IHA et généralités	20
4.3.2.2	Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire	20
4.3.2.3	Traitements symptomatiques de l'IHA	21
4.3.3	Traitement spécifique de la tubulopathie	21
4.3.4	Traitement diététique	21
4.3.4.1	Objectifs et principes du traitement diététique des patients atteints de tyrosinémie	21
4.3.4.2	Mise en place du régime contrôlé en tyrosine en phase aiguë	23
4.4	Prise en charge thérapeutique au long cours	24
4.4.1	Traitement médicamenteux spécifique : nitisinone	24
4.4.2	Traitement au long cours néphrologique	24
4.4.3	Traitement diététique	25
4.4.3.1	Les méthodes d'apprentissages du régime	25
4.4.3.2	Les principales étapes de la vie	26
4.4.4	Place de la Transplantation Hépatique	27
4.4.4.1	Indications	27
4.4.4.2	Suivi après transplantation hépatique (TH)	27
5	Suivi	28

5.1	Objectifs	28
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
5.3	Suivi par organes	28
5.3.1	Suivi hépatique	28
5.3.1.1	Dépister précocement les lésions évocatrices de CHC	28
5.3.1.2	Conduite à tenir en cas de lésions suspectes :	29
5.3.2	Suivi néphrologique	30
5.3.3	Suivi ophtalmologique	30
5.3.4	Suivi cardiologique	30
5.3.5	Crises pseudo-porphyriques aiguës	31
5.3.6	Suivi neurologique et neuropsychologique	31
5.3.7	Soutien psychologique et suivi	32
5.4	Suivi du traitement diététique	32
5.5	Suivi biologique	32
5.5.1	Les complications liées à la pathologie	33
5.5.2	Les conséquences du régime	33
5.5.3	L'équilibre métabolique	33
5.5.4	La compliance au traitement : le dosage de la nitisinone	33
5.6	Suivi radiologique	34
6	<i>Prise en charge à l'âge adulte : particularités</i>	34
6.1	Diététique	35
6.2	Contraception orale	36
7	<i>Grossesse</i>	36
7.1	Grossesse d'une femme atteinte de tyrosinémie de type I	36
7.1.1	Information générale sur la grossesse, la fertilité et la sexualité	36
7.1.2	Conseil génétique	37
7.1.3	Cibles du traitement pendant la grossesse	38
7.1.4	Prise en charge diététique	39
7.1.5	Surveillance de la croissance fœtale	40
7.1.6	Allaitement (Contre-indication)	40
7.1.7	Suivi du nouveau-né d'une mère atteinte de tyrosinémie de type I	40
7.2	Grossesse d'une femme enceinte d'un enfant suspect de tyrosinémie de type I	41
7.2.1	Conseil génétique	41
7.2.2	Prise en charge à la naissance d'un nouveau-né suspect	41
8	<i>Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie</i>	41
9	<i>Qualité de vie</i>	42
10	<i>Recours aux associations de patients</i>	43
11	<i>La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales</i>	43
11.1	La scolarisation	43
11.2	La vie professionnelle	43
11.3	Les démarches psychosociales	43
12	<i>Les voyages</i>	44

13	<i>La transition enfant/adulte</i> -----	44
14	<i>Le dépistage néonatal</i> -----	45
14.1	<i>Intérêt du dépistage néonatal de la tyrosinémie type I</i> -----	45
14.2	<i>Techniques de dépistage</i> -----	45
14.3	<i>Prise en charge des nouveaux nés dépistés</i> -----	45
14.3.1	Les examens biologiques -----	46
14.3.2	Comment interpréter les résultats : -----	46
14.3.3	Surveillance-----	48
	<i>Annexe 1. Fiche de demande de biochimie MHM</i> -----	50
	<i>Annexe 2. Coordonnées des centre de référence, compétence et associations</i> -----	52
	<i>Annexe 3. Traitement médicamenteux : Nitisinone</i> -----	53
	<i>Annexe 4. Stades cliniques et électroencéphalographiques de l'encéphalopathie hépatique</i> 54	
	<i>Annexe 5. Prise en charge des complications spécifiques de l'IHA</i> -----	55
	<i>Annexe 6. Exemples de régime diététique en fonction de l'âge</i> -----	57
	<i>Annexe 7. Les 3 Catégories d'aliments du régime</i> -----	61
	<i>Annexe 8. Tableau de suivi</i> -----	62
	<i>Annexe 9. Certificat urgence</i> -----	64
	<i>Annexe 10. Arbre décisionnel du dépistage néonatal</i> -----	66
	<i>Annexe 11. Arbre décisionnel de la prise en charge au dépistage néonatal</i> -----	67
	<i>Annexe 12. Liste des participants</i> -----	68
	<i>Annexe 13. Références bibliographiques</i> -----	69

1 Liste des abréviations

A	Adénine
AA	Allaitement artificiel
AAH	Allocation adulte handicapé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AFP	Alpha-foetoprotéine sérique
ALAT	Alanine aminotransférases
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AM	Allaitement maternel
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
ASAT	Aspartate aminotransférases
AVS	Assistante de vie sociale
BU	Bandelette urinaire
C	Cytosine
CAAp	Chromatographie des Acides aminés plasmatiques
CAAu	Chromatographie des Acides aminés urinaire
CAF	Caisse d'allocation familiale
CAO	Chromatographie des Acides Organiques urinaires
CHC	Carcinome hépato cellulaire
Cm	Centimètre
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CRDN	Centre régional de dépistage néonatal
Cu	Cuivre
DADFMS	Denrées alimentaires destinées à des Fins médicales spéciales
δ-ALAu	Acide delta-aminolévulinique urinaire
DAN	Diagnostic anténatal
DGP	Diagnostic génétique pré-implantatoire
DHA	Acide gras oméga 3 DHA
DPN	Diagnostic prénatal
DM	Dextrine Maltose
DMO	Densitométrie osseuse
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EEG	Electro encéphalogramme
EFSA	European food safety authority
EH	Encéphalopathie hépatique
EP	Equivalent protidique
ETP	Eduction thérapeutique du patient
FAAH	Fumarylacétoacétate hydrolase
FAH	Gène codant pour la Fumarylacétoacétate hydrolase
FE	Fraction excrétée
G	Gramme
G	Guanine
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse
G2M	Groupe des Maladies Métaboliques
GGT	Gamma GT
GTTK	Gradient transtubulaire de K
H	Heures

HAS	Haute Autorité de Santé
HT-1	Tyrosinémie type I
HTIC	Hypertension intra crânienne
HNF	Hyperplasie nodulaire et focale
IHA	Insuffisance hépatocellulaire aiguë
INR	International normalized ratio
IRM	Imagerie à résonance magnétique
J	Jours
Kcal	Kilocalorie
Kg	Kilogramme
L	Litres
LC-MS-MS	Chromatographie en phase liquide - Spectrométrie de masse en tandem
MAA	Mélange d'acides aminés
MAAI	Maleylacetoacetate isomerase deficiency
NASH	Stéato-hépatite non alcoolique
mg	Milligramme
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MHM	Maladies héréditaires du Métabolisme
min	Minutes
ml	Millilitres
NE	Nutrition entérale
NFS	Numération formule sanguine
NN	Néonatal
NP	Nutrition parentérale
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione = nitisinone
1-25 OHD et 25- OHD	Hydroxy vitamine D
P	Protéines
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PAI	Projet accueil individualisé
PAL	Phosphatases alcalines
PALF	Pediatric acute liver failure
PEC	Prise en charge
pH	Potentiel hydrogène
PMI	Protection maternelle infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
Phe	Phénylalanine
PTH	Parathormone
RNP	Références Nutritionnelles pour la Population
S/	Sans
SA	Succinylacétone
Se	Sélénium
SFDN	Société Française de Dépistage Néonatal
SFEIM	Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme
T	Thymine
TDHA	Trouble du déficit de l'attention
TDM	Tomodensitométrie
TH	Transplantation hépatique
TP	Taux de prothrombine
Tx	Taux
Tyr	Tyrosine
VMO	Vitamines, minéraux, oligoéléments
Zn	Zinc

μ	Micro
%	Pourcent

2 Synthèse à destination du médecin traitant

La tyrosinémie héréditaire de type I (HT-1) est une maladie autosomique récessive rare touchant le catabolisme de l'acide aminé tyrosine. Elle est due à un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Cette maladie se manifeste habituellement par l'association d'une atteinte hépatique, rénale et cérébrale pouvant coexister chez un même patient.

Les premiers symptômes débent dans la majorité des cas avant l'âge de 6 mois par une insuffisance hépatique aiguë associée à une atteinte rénale. Plus rarement, les premiers symptômes sont notés à un âge plus tardif au-delà de l'âge de 1 an, pouvant associer une cirrhose, une insuffisance hépatique, une atteinte tubulaire rénale et un rachitisme hypophosphatémique. Tous les enfants atteints de tyrosinémie de type I présentent un risque élevé de carcinome hépato cellulaire (CHC), qui peut, rarement, être le symptôme révélateur.

Les éléments biologiques d'orientation sont une diminution du taux de prothrombine (TP), une diminution de l'ensemble des facteurs de la coagulation et de l'albumine, liée à l'insuffisance hépatocellulaire, et non corrigée par l'administration de vitamine K, une augmentation très importante des phosphatases alcalines, une augmentation modérée des transaminases, une thrombopénie et une anémie (δ ALA étant un inhibiteur de la synthèse de l'hème), et une élévation majeure de l'alpha-fœtoprotéine sérique (AFP). On peut également observer des signes de tubulopathie avec une phosphaturie et une glycosurie.

L'échographie hépatique montre souvent un foie hétérogène avec des zones hyperéchogènes de stéatose, un aspect multinodulaire pouvant être interprété comme un foie d'allure tumorale. Des signes d'hypertension portale peuvent être présents au diagnostic. L'échographie abdominale peut aussi retrouver des anomalies extra-hépatiques, notamment rénales, telles qu'une néphromégalie, une néphrocalcinose, un cortex rénal hyperéchogène.

Le diagnostic spécifique est confirmé par la présence de succinylacétone (SA) dans les échantillons d'urine prélevés avant tout traitement.

Le traitement consiste à associer la nitisinone et un régime alimentaire strict contrôlé en phénylalanine (précurseur de la Tyrosine).

Le traitement par nitisinone doit être débuté dès que le diagnostic de tyrosinémie de type I est porté. La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 prises par jour chez les enfants de moins de 20 kg. L'efficacité du traitement par nitisinone est jugée sur la concentration de la succinylacétone urinaire qui doit être rapidement normalisée (habituellement < 24 heures) (c'est-à-dire obtenir soit un taux indétectable, soit un taux dans les valeurs normales pour le laboratoire). Lors de l'instauration de la nitisinone, en phase d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence d'amélioration après une semaine de traitement à une posologie de 1 mg/kg/j, la posologie peut être augmentée à 2 mg/kg/j. En l'absence d'amélioration à cette posologie le recours à une transplantation hépatique devra être discuté.

La prise en charge nutritionnelle et le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I doivent être assurés par une équipe médicale et diététique spécialisée dans la prise en charge de la tyrosinémie de type I en collaboration avec le médecin traitant, l'équipe médicosociale, médico psychologique, ... Le but du traitement est de maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans des « limites admises et définies par les experts » (non toxiques \leq à 400 μ mol/L), tout en assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante et les besoins d'entretien nécessaires chez l'adulte. Ainsi, chaque patient atteint de tyrosinémie de type I a sa propre tolérance en tyrosine. Elle est définie par la quantité journalière maximale de protéines naturelles (Phe/Tyr) que le patient peut consommer, tout en maintenant une tyrosinémie dans la cible (\leq à 400 μ mol/L).

Après une période initiale de surveillance fréquente, les patients stables sont suivis tous les 3 mois la première année par un dosage des acides aminés plasmatiques, de SA urinaire, de nitisinone et d'AFP.

Si la situation est stable, une échographie abdominale et un taux d'AFP sont réalisés tous les 6 mois et une IRM abdominale de manière annuelle, plus fréquemment en cas d'anomalie radiologique et/ou de ré-ascension ou de non normalisation du taux d'AFP.

Si un carcinome hépatocellulaire est suspecté par l'imagerie et/ou en raison d'une élévation de l'alpha-fœtoprotéine, la transplantation hépatique est discutée.

Cette maladie sera ajoutée prochainement au panel du dépistage néonatal en France.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs :

Les objectifs principaux seront de :

- Evoquer et confirmer le diagnostic à partir des signes cliniques et biologiques
- Evaluer la gravité du patient (réanimation)
- Définir la prise en charge thérapeutique symptomatique et spécifique d'urgence
- Etablir le niveau métabolique de contrôle souhaité
- Etablir le protocole de surveillance

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence et de compétence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme ou de la Filière Foie
- Pédiatres réanimateurs
- Pédiatres hépatologues
- Pédiatres néphrologues
- Pédiatres neurologues
- Ophtalmologues
- Biologistes
- Radiologues
- Généticiens
- Pharmaciens
- Pédiatres, médecins traitants, PMI
- Infirmier, psychologue, assistant social et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient

3.3 Introduction : Physiopathologie de la tyrosinémie type I

La tyrosinémie héréditaire de type I (HT-1) est une maladie rare touchant le catabolisme de l'acide aminé tyrosine, due à un déficit de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH) codée par le gène *FAH* (Grompe 2001). Cette enzyme est l'étape terminale du catabolisme de la tyrosine.

C'est une maladie autosomique récessive entraînant une insuffisance hépatique avec des comorbidités rénales et neurologiques, et un risque à long terme de carcinome hépatocellulaire.

3.4 Circonstances de découverte : Présentation clinique

3.4.1 Signes cliniques au diagnostic

Il existe différentes formes selon l'âge de début (Chakrapani, Gissen, et McKiernan 2012) :

- **Une forme aiguë**, la plus fréquente, révélée après les 15 premiers jours de vie et avant l'âge de 12 mois. Elle correspond à une insuffisance hépatique aiguë, plus sévère si elle débute avant 2 mois, et un déficit des fonctions de synthèse hépatique. Il n'existe pas de forme symptomatique avant 15 jours de vie.
- **Une forme subaiguë**, plus frustre, révélée après l'âge de 6 mois. Cette forme s'associe à certains de ces signes cliniques : atteinte hépatique plus modérée, un retard de croissance, une hépato-splénomégalie, une coagulopathie, un rachitisme hypophosphatémique, et des signes neurologiques comme des crises pseudo porphyriques.
- **Une forme chronique** révélée après l'âge de 6 mois par une atteinte hépatique et/ou rénale, et des troubles neurologiques comme des crises pseudo porphyriques. Un foie cirrhotique est souvent déjà présent au diagnostic.

	Forme aiguë (< 12 mois)	Forme subaiguë (après 6 mois)	Forme chronique (après 6 mois)
Progression	Rapide	Rapide	Lente
Espoir de survie sans traitement	0-1 an	0-1 an	0-10 ans
Symptômes caractéristiques	Insuffisance hépatique Hépatomégalie Syndrome hémorragique	Insuffisance hépatique Hépatomégalie Ecchymoses faciles Rachitisme Ralentissement de la croissance pondérale Crise aiguë pseudo-porphyrique	Cirrhose Rachitisme Tubulopathie Retard de croissance staturopondérale Crise aiguë pseudo-porphyrique
Principale cause de décès	Insuffisance hépatique Hémorragies récidivantes	CHC Insuffisance hépatique	CHC Crise pseudo-porphyrique

Tableau 1 | D'après Morrow et Tanguay 2017 (Morrow et Tanguay 2017)

3.4.2 Signes cliniques et biologiques : atteinte d'organes

3.4.2.1 Hépatiques

La tyrosinémie de type I se manifeste habituellement par l'association d'atteintes de 3 organes, pouvant coexister chez un même patient : hépatique, rénale et neurologique (de Laet et al. 2013) (Scott 2006).

Dans certaines situations moins fréquentes, la présentation clinique initiale peut être dominée par une tubulopathie ou par une crise pseudo-porphyrique, mais dans ces situations, il existe toujours une atteinte hépatique associée et de sévérité variable (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001) (G. A. Mitchell et Yang 2017).

Le diagnostic est exceptionnellement réalisé chez l'adulte (F. J. van Spronsen et al. 1994) (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001) (G. A. Mitchell et Yang 2017).

En l'absence de screening néonatal, la tyrosinémie héréditaire de type 1 se présente souvent par une insuffisance hépatocellulaire aiguë dès les premières semaines de vie et s'accompagne d'ascite, de vomissements, d'un ictère (souvent modéré et à prédominance de bilirubine non conjuguée) et parfois de saignements digestifs. Sur le plan biologique, les transaminases et Gamma-GT (GGT) sont peu élevées mais les PAL et l'AFP sont très élevées, l'insuffisance hépatocellulaire est profonde (Mayorandan et al. 2014a). Les malades peuvent avoir une odeur caractéristique de « chou bouilli ». L'échographie abdominale montre un foie nodulaire ainsi qu'une néphrocalcinose.

- **Formes aiguës (ou subaiguës)**

Une insuffisance hépatique sévère peut débuter dans les 12 premiers mois. Les patients présentent alors une hépatomégalie souvent ferme, de volume modéré avec une ascite, des œdèmes et parfois une splénomégalie dans un contexte de difficultés alimentaires, vomissements et d'irritabilité (Morrow et Tanguay 2017). Les signes habituels d'encéphalopathie hépatique ne sont pas perceptibles à cet âge (Zellos et al. 2022). Hyperbilirubinémie et ictère sont souvent modestes ou inexistants au début pour se majorer plus tardivement (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

Les transaminases et les GGT sont souvent peu élevées ce qui contraste avec l'effondrement des facteurs de la coagulation (non corrigé par l'administration de vitamine K), l'hypoalbuminémie et l'élévation importante de l'AFP et des phosphatases alcalines. Ce dernier paramètre reflète la tubulopathie de Fanconi toujours associée avec hyperphosphaturie, hyperamminoacidurie, glycosurie, hypophosphatémie et rachitisme vitamino-résistant (Maiorana et al. 2014).

L'absence d'hyperbilirubinémie ne doit pas exclure une tyrosinémie de type I. Inversement une insuffisance hépatique modérée avec ictère rapidement progressif va plutôt contre une tyrosinémie de type I (Halac, Dubois, et Mitchell 2017). L'hypoglycémie peut être en rapport avec l'insuffisance hépatique et/ou un hyperinsulinisme associé.

Cette insuffisance hépatique évolue rapidement et peut conduire au décès dans les 12 premiers mois de vie. Certains patients ont une progression subaiguë avec des symptômes similaires à la forme aiguë mais une progression plus lente révélant la maladie après 6 mois (F. J. van Spronsen et al. 1994).

- **Formes chroniques**

Cette présentation correspond aux formes découvertes après l'âge de 6 mois. Le tableau clinique est dominé par un retard de croissance et les conséquences de la tubulopathie. Dans cette forme, l'atteinte hépatique est plus progressive, marquée par une hépatomégalie irrégulière et ferme (cirrhose) avec des signes d'hypertension portale. Mais des épisodes d'insuffisance hépatique peuvent survenir dans un contexte d'infection ou d'autre stress. Des épisodes aigus de crise neurologique pseudo-porphyrique peuvent aussi révéler ou compliquer la maladie. Certains auteurs ont pu noter une hypotonie en rapport avec une neuropathie périphérique. Quelques rares patients ont une évolution prolongée au cours de laquelle la cirrhose et la tubulopathie se développent insidieusement jusqu'à la fin de l'adolescence (G. A. Mitchell et Yang 2017) (Halac, Dubois, et Mitchell 2017). Histologiquement, les lésions de cirrhose sont initialement micronodulaire puis coexistent des aspects macronodulaires pour évoluer vers une cirrhose macronodulaire (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

- **Bilan biologique**

Le bilan biologique sanguin de routine montre :

- Une diminution du taux de prothrombine (TP), de l'ensemble des facteurs de la coagulation (le facteur V diminue en dernier) non corrigée par l'administration de vitamine K, et de l'albumine liée à l'insuffisance hépatocellulaire.
- Une augmentation très importante des PAL (qui contraste avec une activité GGT normale ou peu augmentée) et modérée des transaminases.
- Une thrombopénie et une anémie (δ -ALA inhibiteur de la synthèse de l'hème)
- Une élévation majeure de l'alpha-foetoprotéine sérique (AFP).
- On peut également observer des signes de tubulopathie avec hypophosphatémie, phosphaturie et glycosurie (cf 2.4.2.2)

- **Imagerie**

L'échographie hépatique montre souvent un foie hétérogène avec des zones hyperéchogènes de stéatose, le foie peut être d'aspect multinodulaire, cirrhotique, pouvant être interprété comme un foie d'allure tumorale. Des signes d'hypertension portale peuvent être présents au diagnostic. L'échographie abdominale peut aussi retrouver des anomalies extra-hépatiques : reins (néphromégalie, néphrocalcinose, cortex rénal hyperéchogène), pancréas (hypertrophie/hyperéchogénicité du pancréas) (Halac, Dubois, et Mitchell 2017).

Dans les formes plus avancées, les radiographies osseuses montrent des signes de rachitisme.

- **Diagnostics différentiels d'IHA aiguë du nouveau-né**

Les différentes causes d'insuffisance hépatique en pédiatrie sont très diverses et peuvent varier en fonction de l'âge et l'origine géographique. Elles regroupent les pathologies d'origine infectieuse, métabolique, toxique, dysimmunitaire, maligne ou vasculaire, avec une prédominance de maladies métaboliques chez le nourrisson (Zellos et al. 2022).

Chez le nouveau-né et le nourrisson ces causes se répartissent comme suit :

- Causes métaboliques 1/4 des cas (R. H. Squires et al. 2006) (Durand et al. 2001)
- Causes non métaboliques 1/3 des cas
- Hémochromatose néonatale 10% des cas (Sundaram et al. 2011) (Durand et al. 2001)
- Cause indéterminée 1/4 des cas (R. H. Squires et al. 2006) (Durand et al. 2001) (Di Giorgio et al. 2017) (Sundaram et al. 2011)

Les principales causes métaboliques sont la galactosémie (24%), les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale (23%), les tyrosinémies (14%) puis les déficits du cycle de l'urée (6%), les déficits d'oxydation des acides gras et la maladie de Niemann Pick C (3%) puis de très nombreuses autres causes. Parmi les causes non métaboliques, on note les infections (HSV1/2, entérovirus) (44%), l'ischémie (26%), les atteintes immuno-hématologiques (lymphohistiocytose, leucémie) (14%), les causes toxiques (paracétamol) (10%) et autres (insuffisance surrénalienne, auto-immunes, vasculaires, insuffisance hépatique aiguë récurrente (NBAS)...) 7%.

Le diagnostic différentiel d'une tyrosinémie de type I est discuté selon l'âge et le type de présentation : insuffisance hépatocellulaire, atteinte hépatique avec cirrhose ou carcinome hépatocellulaire, atteinte tubulaire rénale, crises pseudo-porphyriques...

3.4.2.2 Néphrologiques

Les signes néphrologiques sont variables et dépendent en grande partie de l'âge au diagnostic. Les principales anomalies sont une tubulopathie qui peut être associée à un rachitisme hypophosphatémique, une néphromégalie, une néphrocalcinose. Dans les formes diagnostiquées après l'âge de 6 mois, les symptômes rénaux peuvent être le signe d'appel diagnostique en dehors de l'atteinte hépatique.

- **Tubulopathie**

Il s'agit d'une tubulopathie proximale, de type syndrome de Fanconi. Elle peut survenir plus tardivement, dans les formes subaiguës ou chroniques, et être révélée par un rachitisme hypophosphatémique avec déformation osseuse, un retard de croissance ou des épisodes de déshydratation. Les principales anomalies constatées sont une hypokaliémie, une hypophosphatémie, une hypocalcémie, une acidose métabolique tubulaire rénale, une glycosurie, une hyperphosphaturie, une hypercalciurie, une protéinurie de faible importance, tubulaire ou mixte, et une amino-acidurie.

- **Néphromégalie**

Le diagnostic de néphromégalie peut être fait en raison de douleurs abdominales, d'un inconfort digestif, d'une distension abdominale, d'une constipation, de la palpation d'une masse abdominale ou fait sur une échographie réalisée pour une autre raison, en cas d'atteinte hépatique notamment. Elle est souvent observée après l'âge de 6 mois. La néphromégalie est hyperéchogène, avec néphrocalcinose possible.

- **Biologie rénale**

La biologie sanguine et urinaire, réalisée le jour même, recherchera des signes de tubulopathie, ainsi que des anomalies pouvant orienter vers les diagnostics différentiels.

Biologie sanguine :

- Gaz du sang (pH, bicarbonates)
- Urée, créatinine, glycémie
- Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
- Acide urique
- Calcium, phosphore, magnésium, calcium ionisé
- PTH, 25 OHD, 1-25 OHD
- Protidémie, albuminémie
- Carnitine libre et totale

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- pH, osmolarité urinaire
- Sodium (FE sodium), potassium (GTTK), chlorure
- Acide urique
- Phosphaturie et taux de réabsorption du phosphate : $[1 - (\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphates sériques} \times \text{créatinine urinaire})] \times 100$
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Magnésium
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie, $\beta 2$ microglobulinurie
- Chromatographie des acides aminés urinaires

- **Imagerie**

Echographie rénale – On y recherche une néphromégalie bilatérale, hyperéchogène, une néphrocalcinose.

Radiographie – Des radiographies osseuses du poignet et du thorax sont recommandées en cas de tubulopathie (hypophosphatémie notamment), afin de rechercher des signes de rachitisme.

- **Diagnostiques différentiels néphrologiques**

Les principaux diagnostics différentiels, d'un point de vue néphrologique, sont toutes les maladies entraînant un syndrome de Fanconi avec des signes de tubulopathie proximale, par exemple : cystinose, glycogénose, galactosémie, cytopathie mitochondriale, fructosémie, acidose tubulaire distale, maladie de Dent, syndrome de Lowe, certains médicaments ou intoxications.

Les néphromégalias hyperéchogènes peuvent avoir des étiologies variées : tumeurs rénales, polykystoses rénales autosomiques récessives ou dominantes en fonctions de l'âge, dysplasies rénales, néphronophtise, oxaloses primitives...

3.4.2.3 Signes neurologiques

Les enfants de plus de 6 mois non traités par nitisinone peuvent développer des crises neurologiques aiguës s'apparentant à une crise porphyrique aiguë. Ces crises peuvent être déclenchées par un facteur infectieux et durer jusqu'à une semaine. Elles entraînent douleurs abdominales, douleurs neuropathiques, opisthotonos, confusion, crise convulsive et neuropathie périphérique aiguë. La neuropathie a une présentation et une évolution progressive ascendante similaire à un syndrome de Guillain-Barré d'évolution rapide allant jusqu'à une tétraparésie flasque avec paralysie diaphragmatique et nécessité de ventilation assistée (G. Mitchell et al. 1990). Ces crises évoluent rarement jusqu'au décès (F. J. van Spronsen et al. 1994). Aujourd'hui, ces crises ne surviennent que chez des patients qui interrompent leur traitement par nitisinone de manière prolongée (plus d'une semaine) (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020).

3.4.2.4 Signes osseux

Les signes cliniques osseux sont liés à l'atteinte rénale (atteinte tubulaire proximale), se traduisant par des signes de rachitisme, plutôt visibles dans les formes subaiguës et chroniques.

Les signes de rachitisme sont présents (déformations osseuses, signes radiologiques et biologiques avec élévations des phosphatases alcalines) avec valeur sanguine de 25(OH) vitamine D non déficitaire.

Il est ainsi important de rechercher une tyrosinémie de type I devant tout tableau de rachitisme hypophosphatémique.

3.4.2.5 Signes ophtalmologiques

Un examen ophtalmologique initial est recommandé.

Les signes ophtalmologiques sont des signes d'atteinte de la cornée en lien avec l'élévation du taux de tyrosine plasmatique. Les signes cliniques sont des signes de kératite avec douleurs, photophobie, larmoiement, rougeur. Ces manifestations peuvent apparaître dès que les taux de tyrosine plasmatique sont supérieurs à 600 µmol/L. Ces manifestations régressent avec la diminution du taux de tyrosine plasmatique.

3.4.2.6 Signes cardiologiques

La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique prédominant sur le septum a été rapportée (Arora et al. 2006). Elle est dans la majorité des cas asymptomatique et résolutive avec la mise en place de la nitisinone et du régime ou suite à une transplantation hépatique.

3.4.3 Confirmation diagnostique

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude métabolique et génétique du patient.

3.4.3.1 Confirmation diagnostique : métabolique

La fumaryl acétoacétase hydrolase (FAAH) intervient dans le catabolisme de la tyrosine et son déficit au niveau hépatique et rénal est associé à l'accumulation en amont de maleyl acétoacétate, de fumaryl acétoacétate et, par condensation de ces métabolites à la production de composés toxiques, le succinylacétoacétate et la succinylacétone (SA). L'accumulation de SA inhibe la delta-aminolévulinate-hydratase (porphobilinogène synthase) entraînant l'accumulation en amont d'acide delta-aminolévulinique (δ -ALA). Les métabolites toxiques produits (SA et δ -ALA) sont éliminés dans les urines.

L'orientation diagnostique peut s'effectuer à partir de la chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp) et de la chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu) prélevées avant tout traitement, lequel peut négativer les paramètres en quelques heures.

La CAAp montre en général une forte élévation de la tyrosine, de la méthionine et de la phénylalanine témoin de l'atteinte hépatique. Toute augmentation de la tyrosine plasmatique justifie la réalisation d'une CAOu à la recherche de SA.

La CAAu traduit l'atteinte tubulaire (hyperaminoacidurie).

La CAOu, montre une excrétion massive des dérivés 4-OH-phényl-lactique et 4-OH-phényl-pyruvique, 4-OH phényl-acétique, la présence de N-Acétyl-Tyrosine et N-Lactyl-Tyrosine et détecte la SA sans la quantifier.

La présence de SA et de ses métabolites est pathognomonique de la tyrosinémie de type I.

La SA doit être quantifiée dans les urines, par spectrométrie de masse après séparation chromatographique (GC-MS, LC-MS-MS).

Les modalités d'envoi et les laboratoires spécialisés sont cités dans l'annexe 1.

A ce jour, 1 cas de tyrosinémie « silencieuse » avec absence de SA et des autres métabolites a été publiée (Blackburn et al. 2016).

En cas de forte suspicion sur des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et en l'absence de SA, une étude génétique doit être proposée.

L'élévation de la δ -ALA dans les urines est également un reflet de l'accumulation de SA et est associée aux crises pseudo-porphyriques, mais ce paramètre n'est pas spécifique de la tyrosinémie de type I et ne doit pas être mesuré isolément.

La mesure de l'activité FAAH (biopsie hépatique, fibroblastes, lymphocytes) n'est plus réalisée en France actuellement.

3.4.3.2 Confirmation diagnostique : génétique

- **Mutations du gène FAH : biologie moléculaire**

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique à transmission autosomique récessive par déficit enzymatique de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH), qui intervient dans le catabolisme de la tyrosine. Le déficit en fumaryl acétoacétate hydrolase est lié à des mutations du gène *FAH*.

Le gène *FAH* codant la FAAH contient 14 exons codants et est situé sur le chromosome 15.

Plus d'une centaine de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été identifiées à ce jour. Certaines mutations sont des mutations fréquentes du fait d'un effet fondateur selon les zones géographiques. Les 2 mutations les plus fréquemment identifiées en France sont la c.554-1G>T (51% ; Europe du sud/Afrique du nord) et la c.1062+5G>A (7% France ; 86% Canada). En France, 42 % des mutations sont donc des mutations privées (29% de mutations faux sens, 10% de mutations non-sens ou d'épissage non fréquentes et 1% de délétions d'un ou plusieurs exons).

Dans la littérature, il n'est pas mis en évidence de corrélation entre le type de mutation et l'expression phénotypique de la maladie.

Il a été rapporté un variant pseudo déficient du gène *FAH* (c.1021C>T ; p.(Arg341Trp)). Les patients porteurs de ce variant et d'un variant pathogène en trans éliminent des concentrations modérées de SA dans les urines et restent asymptomatiques sans traitement (Yang et al. 2018).

- **Diagnostic génétique**

La présence de SA dans les urines signe le diagnostic de tyrosinémie type I. Le diagnostic moléculaire sera réalisé par la recherche de mutations bi-alléliques sur le gène de la fumaryl-acétoacétate hydrolase (FAAH).

Pour réaliser ce test génétique, il est nécessaire de réaliser un prélèvement sanguin (tube EDTA) pour le cas index et ses deux parents. Cette étude est indispensable pour pouvoir proposer un conseil génétique et un diagnostic prénatal ou préimplantatoire aux familles.

La transmission de la maladie est autosomique récessive avec un risque de 25% de récurrence à chaque grossesse d'un couple ayant eu un premier enfant atteint. Dans la mesure où il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype, la maladie peut se présenter sous des formes différentes (aigüe ou chronique) au sein d'une même famille (6). Il est donc indispensable de proposer un dépistage de cette pathologie dans la fratrie du cas index afin de pouvoir proposer une prise en charge la plus précoce possible.

- **Diagnostic prénatal**

Avant d'envisager un diagnostic prénatal, il est nécessaire qu'une consultation de conseil génétique ait été préalablement réalisée chez le cas index et chez ses deux parents. La proposition d'un diagnostic prénatal est discutable depuis l'amélioration du pronostic sous nitrofurantoin. La décision doit donc être discutée au cas par cas avec les familles, en lien avec un CPDPN. La détection de mutations sur l'ADN fœtal est réalisée à partir d'une biopsie de trophoblastes ou d'une ponction de liquide amniotique (Rafati et al. 2016).

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) peut également être proposé pour les couples à risque.

3.4.4 Annonce diagnostique

L'annonce diagnostique se fait en plusieurs étapes : d'abord lors de la suspicion, puis au moment de la confirmation (présence de SA urinaire). Il convient d'insister sur le caractère traitable de la maladie tout en laissant entrevoir 1) le risque (faible) de non réponse immédiate à la nitisinone et le recours à la transplantation hépatique d'urgence, 2) la possibilité du recours à la transplantation hépatique à moyen/long terme en cas de nodules hépatiques avec ré-ascension de l'AFP et 3) les complications à long terme et en particulier les difficultés neuropsychologiques.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Etablir le protocole de prise en charge des patients atteints de tyrosinémie de type I en phase aiguë puis en chronique sur le plan médicamenteux et diététique
- Définir les niveaux de contrôle métabolique souhaités
- Préciser les indications de transplantation hépatique
- Définir la prise en charge des patients adultes
- Organiser la prise en charge des grossesses chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I
- Organiser la prise en charge d'un nouveau-né atteint à la naissance (DAN)

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence et de compétence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme (cf liste en annexe 2)
- Pédiatres réanimateurs
- Hépatologues pédiatres et d'adultes
- Néphrologues pédiatres et d'adultes
- Neurologues pédiatres et d'adultes
- Ophtalmologues
- Biologistes
- Radiologues
- Généticiens
- Pharmaciens
- Gynécologues Obstétriciens
- Psychologues, neuropsychologues
- Chirurgiens greffeurs/ équipe greffe hépatique
- Pédiatres, médecins traitants, médecins scolaires, PMI
- Infirmier et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien...
- Assistant social
- Médecins d'adulte greffeur et hépatologues pour suivi après transition (+/- métaboliciens adultes)

4.3 Prise en charge thérapeutique en phase aiguë

4.3.1 Traitement médicamenteux spécifique: nitisinone

4.3.1.1 Généralités

Le traitement spécifique de la tyrosinémie de type I est actuellement la nitisinone = 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (nom commercial ORFADIN® et génériques). Les médicaments à base de nitisinone disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour l'utilisation dans la tyrosinémie de type I chez l'adulte et l'enfant (quel que soit l'âge).

La nitisinone est un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la fumarylacétoacétate-hydrolase sur la voie catabolique de la tyrosine (permettant la transformation du 4-OH-phénylpyruvate en acide homogentisique). L'inhibition de cette enzyme permet d'éviter l'accumulation des métabolites toxiques (maleylacétoacétate, fumarylacétoacétate puis succinylacétone) et ainsi l'apparition des manifestations de la maladie.

Cependant, cette inhibition entraîne également une accumulation de tyrosine potentiellement toxique sur le plan oculaire, cutané, et neuropsychologique. Ainsi, le traitement par nitisinone doit être associé à un régime alimentaire pauvre en tyrosine et en phénylalanine (la phénylalanine étant un précurseur de la tyrosine) c'est-à-dire un régime hypoprotidique de façon à ce que la concentration plasmatique en tyrosine soit maintenue à des valeurs acceptables.

Le traitement par nitisinone permet de prévenir et traiter les complications néphrologiques (tubulopathie proximale, néphropathie chronique), osseuses (rachitisme hypophosphatémique), neurologiques (crise neurologique aiguë) de la maladie. Sur le plan hépatique, le traitement par nitisinone prévient et traite le plus souvent l'insuffisance hépatocellulaire mais peut ne pas empêcher le développement d'un CHC essentiellement dans les formes de diagnostic tardif.

4.3.1.2 Mise en route du traitement médicamenteux en urgence

Le traitement par nitisinone doit être débuté dès que le diagnostic de tyrosinémie de type I est porté. La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 prises par jour chez les enfants de moins de 20 kg. (Cf annexe 3)

L'efficacité du traitement par nitisinone est jugée sur la valeur de la succinylacétone urinaire qui doit être normalisée (c'est-à-dire soit un taux indétectable soit un taux dans les valeurs normales pour le laboratoire). La réponse au traitement (négativation de la SA) est habituellement rapide (< 24 heures).

Si la succinylacétone reste détectable, il faut s'assurer de la bonne observance du traitement. Si la bonne observance est certaine, la posologie de nitisinone devra être augmentée en sachant que la posologie de 2 mg/kg/jour est considérée comme la posologie maximale utilisable.

L'amélioration des autres anomalies biologiques est plus lente : l'amélioration de la fonction hépatique (facteur V) peut prendre en moyenne une semaine, avec normalisation des fonctions de synthèse entre 3 semaines et un mois. La correction des anomalies en lien avec l'atteinte rénale (acidose métabolique, hypophosphorémie, hyperaminacidurie) peut prendre plusieurs semaines, la normalisation de l'alpha-foetoprotéine va prendre plusieurs mois (la demi vie de l'AFP est d'environ 3 semaines)

Ainsi, lors de l'instauration de la nitisinone en phase d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence d'amélioration après une semaine de traitement à une posologie de 1 mg/kg/j la posologie peut être augmentée à 2 mg/kg/j. En l'absence d'amélioration à cette posologie le recours à une greffe devra être discuté.

Le taux de survie des nourrissons traités par nitisinone et régime est supérieur à celui des nourrissons traités par TH (Paradis et al. 1990) (Yandza, Gauthier, et Valayer 1994).

4.3.2 Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et de ses complications

4.3.2.1 Définition de l'IHA et généralités

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA) du nouveau-né et du nourrisson est caractérisée par un désordre multi-systémique avec altération sévère des fonctions hépatiques associée ou non à une encéphalopathie hépatique (EH). Le tableau d'insuffisance hépatique résulte des conséquences multi-viscérales de la dysfonction sévère des fonctions de synthèse et de détoxification du foie. Elle est responsable d'une mortalité >70% en l'absence de prise en charge spécifique et/ou de transplantation hépatique.

Le groupe anglo-saxon *Pediatric Acute Liver Failure* (PALF) utilise la définition suivante : (Zellos et al. 2022) (J. E. Squires et al. 2022)

- TP (Prothrombine Time) \geq à 15 secondes ou INR (international normalized ratio) \geq à 1.5, TP < 50% non corrigé par l'administration parentérale de vitamine K1, en présence d'une encéphalopathie hépatique (EH) ou un TP (Prothrombine Time) \geq à 20 secondes ou INR \geq à 2, TP < 30 % non corrigé par l'administration parentérale de vitamine K1, avec ou sans encéphalopathie hépatique.
- Anomalies de la biologie hépatique
- Absence d'atteinte hépatique antérieure connue.

En pédiatrie certaines causes d'IHA entraînent peu ou pas d'ictère et il faudra être vigilant chez le nouveau-né et le nourrisson, l'EH peut être tardive et/ou difficile à diagnostiquer et devenir létale en quelques heures en particulier chez le jeune enfant.

L'EH a été gradée en 4 stades cliniques et 5 stades électriques qui ont une valeur pronostique (Devictor et al. 1992) (cf Annexe 4).

L'IHA est une urgence médicale dont la gravité est liée au risque évolutif vers une forme sévère qui compromet le pronostic vital. Dans ces cas les plus sévères, sans réponse au nitroglucose, la transplantation hépatique (TH), quand elle est possible, peut constituer le seul traitement efficace.

En cas d'IHA, la démarche diagnostique doit être conduite en urgence et doit être d'emblée exhaustive afin d'identifier le plus rapidement les causes traitables et celles qui contre-indiquent la transplantation hépatique.

4.3.2.2 Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire

La prise en charge en réanimation a pour but de limiter les dysfonctions d'organes secondaires à l'IHA jusqu'à la récupération spontanée ou la transplantation hépatique (Zellos et al. 2022) (J. E. Squires et al. 2022).

- **Présentation clinique – généralités :**

La symptomatologie est non spécifique chez le nouveau-né et peut se résumer à une simple irritabilité, une altération de l'état général, un retard de croissance, des vomissements ou un refus d'alimentation. L'ictère est souvent modéré ou absent dans les IHA d'origine métabolique ou toxique. Les hypoglycémies sévères quant à elles témoignent d'une altération du métabolisme du glucose et peuvent entraîner des malaises et/ou des convulsions. La présence d'un syndrome hémorragique, le plus souvent d'origine digestive, est un critère de gravité (Tissières et al. 2008). L'hémodynamique peut être altérée précocement avec hypotension par effondrement des résistances vasculaires systémiques. L'encéphalopathie hépatique (EH) peut être absente, même en situation d'IHA sévère, ou se développer en quelques heures, quelques jours ou quelques semaines par rapport au début de l'IHA. Les signes d'EH sont non spécifiques chez le nouveau-né et nourrisson et peuvent se limiter à un changement de comportement précédant l'installation du coma.

- **Prise en charge en unités de soins intensifs**

L'IHA est une situation médicale extrêmement critique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire en réanimation (réanimateur, hépatologue, métabolicien...) et l'entrée en contact avec une équipe pratiquant la transplantation hépatique. L'aggravation rapide menaçant le pronostic vital est imprévisible. Les enfants présentant des signes d'IHA doivent être transférés en unités de soins intensifs dès que le TP et facteur V sont < 50%. Une prise en charge précoce permet de prévenir et/ou de traiter les complications possibles (syndrome

hépatorénal, EH, œdème cérébral, HTIC, saignements, infections, défaillance multi-viscérale) en espérant une récupération rapide et/ou une transplantation hépatique.

Une surveillance régulière est nécessaire : clinique de façon horaire, biologique toutes les 6 heures (TP et biologie hépatique complète) et un EEG à l'admission.

En cas de dégradation clinique et/ou biologique, le patient sera transféré dans un centre de transplantation.

Les traitements spécifiques de l'IHA sont détaillés dans l'annexe 5.

4.3.2.3 Traitements symptomatiques de l'IHA

Quelques consignes sont importantes à retenir de manière générale dans la prise en charge des IHA :

- Arrêt alimentaire initial
- Arrêt immédiat de tout médicament susceptible d'entraîner ou d'aggraver les troubles de la conscience
- Abstention initiale de perfusion de plasma frais congelé en l'absence de syndrome hémorragique ou de réalisation de gestes invasifs
- Restriction hydrique 2 ml/kg/h
- Eviter l'hyponatrémie pour éviter l'aggravation de l'œdème cérébral
- Prescription d'Inhibiteur de la pompe à protons
- Surveillance de l'équilibre acido-basique
- Maintien d'apports glucidiques autour de 15 mg/kg/min pour prévenir l'hypoglycémie
- Corriger l'hypophosphatémie (qui peut être profonde), l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie
- Assurer des apports caloriques adéquats par NE ou NP avec des apports protidiques entre 0.5 et 1g/kg/j après 24-48 h d'arrêt des protéines
- Eviction du lactose, galactose et du fructose
- Antibiothérapie IV si suspicion d'infection (bétalactamines) en association avec le Fluconazole
- Traitement par Aciclovir en cas de cytolysé importante (si doute initial sur HSV)

4.3.3 Traitement spécifique de la tubulopathie

Le traitement de la tubulopathie sera symptomatique avec supplémentation des différentes pertes en sodium, potassium, phosphore, bicarbonates pour atteindre des valeurs dans les normes.

Une hyperhydratation sera mise en place dès que possible, selon l'atteinte hépatique, pour réduire la néphrocalcinose. Celle-ci sera si possible per os et adaptée au poids, à l'âge du patient et aux pertes hydriques du patient, elle durera plusieurs semaines à plusieurs mois.

Le traitement curatif efficace de la tubulopathie et de l'atteinte rénale est la mise en place du traitement par nitisinone. La tubulopathie est le plus souvent réversible en quelques semaines avec le traitement par nitisinone et ce d'autant plus qu'il est mis en place précocement.

On diminuera ensuite progressivement les doses de supplémentation en s'adaptant aux ionogrammes.

4.3.4 Traitement diététique

4.3.4.1 Objectifs et principes du traitement diététique des patients atteints de tyrosinémie

La prise en charge nutritionnelle et le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I doivent être assurés par une équipe médicale et diététique spécialisée.

Objectifs

Le but du traitement est de maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans des « limites admises et définies par les experts » non toxiques, tout en assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante durant l'enfance et la couverture des besoins nutritionnels chez l'adulte.

Les objectifs du traitement diététique pour les patients atteints de tyrosinémie de type I consistent à :

- Maintenir des taux plasmatiques de tyrosine dans les limites fixées grâce à une limitation des apports en protéines, pourvoyeurs de tyrosine (Tyr) et phénylalanine (Phe), son précurseur
- Compléter les apports nutritionnels, avec une supplémentation par un mélange d'acides aminés dépourvus de Phe et Tyr afin d'assurer les besoins protéiques minimum. Ces mélanges contiennent le plus souvent les micronutriments (**VMO** = vitamines, minéraux, oligoéléments et éléments traces)
- Favoriser un anabolisme permanent en maintenant un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au poids, à l'activité physique/sportive et à la situation clinique du patient.

Les principes du traitement diététique

La tyrosine est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire uniquement apporté par l'alimentation, l'organisme n'étant pas capable de le synthétiser. Il est essentiellement le produit de la dégradation de la phénylalanine, son précurseur.

Les taux circulants de tyrosine reflètent un équilibre entre les apports alimentaires en protéines naturelles (contenant Phe et Tyr), l'anabolisme protéique et le catabolisme. Les taux plasmatiques de tyrosine et de phénylalanine, peuvent être équilibrés, en limitant les apports alimentaires de ces 2 acides aminés aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique.

Définir la tolérance

Chaque patient atteint de tyrosinémie de type I a sa propre tolérance en tyrosine. Elle est définie par la quantité journalière maximale de protéines naturelles (Phe/Tyr) que le patient peut consommer, tout en maintenant une tyrosinémie dans la cible (\leq à 400 $\mu\text{mol/L}$).

Les éléments du traitement diététique

Les protéines naturelles

- La phénylalanine et la tyrosine sont contenues dans toutes les protéines naturelles en proportions variables selon leur origine animale ou végétale. Pour contrôler l'équilibre métabolique d'un patient atteint de tyrosine type I, les aliments riches en protéines et donc en Phe et Tyr sont exclus de l'alimentation.
- L'apport indispensable de tyrosine sera assuré par les aliments les moins riches en protéines. Il s'agit essentiellement de lait infantile pendant les premiers mois de vie, remplacé par des légumes, pommes de terre et fruits puis les produits laitiers à teneur faible en protéines et portionnés. L'idéal étant de maintenir un apport de protéines d'origine animale de 50% car de meilleure qualité nutritionnelle.
- Cet apport protidique, aussi restreint soit-il, doit être réparti tout le long de la journée, pour favoriser son utilisation dans des conditions physiologiques optimales.

Les mélanges d'acides aminés (MAA) ou équivalents protidiques (EP) :

- L'exclusion des aliments riches en protéines expose à des carences en divers nutriments tels que les autres acides aminés essentiels, certaines vitamines, minéraux et oligoéléments qui sont associés aux protéines animales.
- Pour atteindre le besoin total recommandé en protéines pour l'âge, l'alimentation du patient atteint de tyrosinémie de type I devra donc être complétée par l'utilisation de MAA qui, en dehors de la Phe et Tyr, contiennent tous les autres acides aminés essentiels dans des proportions proches de celles des protéines de référence (lait de femme, œuf).
- La somme de l'équivalent protéique fourni par le MAA et des protéines naturelles doit couvrir, au minimum, les Références Nutritionnelles pour la Population (RNP) recommandées en fonction de l'âge (« EFSA Dietary reference values for the EU », s. d.).
- Les apports d'équivalents protéiques peuvent être adaptés en fonction du bilan biochimique, de la croissance et du développement de chaque patient, en particulier pendant l'enfance et l'adolescence.

- La composition en acides aminés, glucides, lipides, calories, vitamines, minéraux, oligoéléments varie d'un mélange à l'autre. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en trois ou quatre prises au moment des repas.
- Ils se présentent sous différentes formes : poudres ou liquides prêts à l'emploi. Ils sont variables dans leur texture et leur goût, que l'on peut modifier éventuellement à l'aide d'arômes artificiels.
- Cette diversité de présentations permet d'adapter leurs choix en fonction de l'âge et des goûts de chaque patient, afin d'améliorer l'observance thérapeutique.
- Ces produits sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), régis en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000, en application du 22 février 2019.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'Assurance Maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

Les aliments hypoprotidiques

- Pour assurer l'anabolisme, un apport énergétique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré par des aliments ne contenant pas ou peu de protéines. C'est-à-dire certains produits constitués de sucres et/ou des graisses naturelles, mais aussi des aliments diététiques hypoprotidiques manufacturés répondant à la législation des DADFMS.
- Ces aliments sont indispensables pour compléter l'apport énergétique du patient, tout en aidant à l'observance, en se rapprochant d'une alimentation normale.
- Ils sont présentés sous forme d'aliments courants tels que substituts de lait, de fromage, de pain, de farines, de biscuits, de pâtes, de riz, de chocolat et d'œufs ...
- Ils se présentent sous forme d'aliments dont la teneur en protéines est inférieure à 10% de la teneur en protéines du même aliment naturel.
- Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides, ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Les autres produits diététiques pharmaceutiques et médicaments à visée nutritionnelle

Les produits énergétiques glucidiques, lipidiques et glucido-lipidiques, avec ou sans ajout de micronutriments sont utilisés pour l'enrichissement des biberons et des préparations consommées *per os*, si nécessaire dans la petite enfance (Annexe 6).

Il existe des formules complètes de vitamines-minéraux-oligoéléments (VMO) qui sont réservées aux traitements des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) à régimes et leur composition est adaptée pour couvrir les besoins suivant l'âge des patients. Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul nutritionnel pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non compliance à la prise d'un MAA, et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

En cas de déficit d'apport constaté lors du suivi (bilan nutritionnel ou biologique), le micronutriment déficitaire doit être supplémenté spécifiquement.

La prise en charge et la prescription des MAA, des aliments hypoprotidiques et autres produits diététiques doivent être réalisées par des équipes spécialisées, qui connaissent parfaitement leur composition.

4.3.4.2 *Mise en place du régime contrôlé en tyrosine en phase aiguë*

La quantité de protéines naturelles tolérée par le patient doit être définie au fil des semaines.

La sévérité du régime est fonction de la tolérance en tyrosine du patient, et le contrôle biochimique doit être strict toute la vie (taux plasmatique de Tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$)

Il apporte le maximum de protéines naturelles tolérées par le patient (médecine personnalisée). Cet apport variera en fonction de l'âge, de la croissance, et de la stabilité métabolique.

L'apport protidique total (protéines naturelles et MAA) définit le besoin minimum en dessous duquel les patients risquent une dénutrition protéique.

En phase aiguë:

Au moment de la découverte de la maladie, un régime hypoprotidique est mis en place, en raison de l'insuffisance hépatocellulaire. Puis, rapidement après le diagnostic et la mise sous traitement médicamenteux par nitisinone, on reprendra par paliers les protéines naturelles et on introduira les mélanges d'acides aminés (MAA) pour atteindre les besoins protidiques nécessaires pour l'âge.

L'introduction des protéines naturelles se fait par le biais du lait maternel ou d'une préparation pour nourrisson en augmentant progressivement les quantités sous contrôle des taux plasmatiques de tyrosine (taux cible \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$).

Cet apport sera complété par un mélange d'acides aminés dépourvus des précurseurs toxiques afin de couvrir les besoins nutritionnels.

L'allaitement maternel est possible et même recommandé, il peut être maintenu soit en complément, soit en alternance avec des biberons de mélange d'acides aminés.

En cas d'hypoglycémie persistante après correction de l'insuffisance hépatocellulaire (en relation probablement avec un hyperinsulinisme) on pourra enrichir l'alimentation en DM et limiter le temps de jeûne.

4.4 Prise en charge thérapeutique au long cours

4.4.1 Traitement médicamenteux spécifique : nitisinone

La posologie initiale recommandée est de 1 mg/kg/j. Il est recommandé d'administrer la dose en une fois par jour. Toutefois, les données concernant les patients ayant un poids corporel $<$ à 20 kg étant limitées, il est recommandé de fractionner la dose quotidienne totale en deux administrations par jour chez ces patients.

Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 2 mg/kg/j notamment si les taux de succinylacétone urinaire ne sont pas convenablement contrôlés dès lors que la prise régulière du traitement est certaine.

La posologie à poursuivre tout au long de la vie est variable. Chez les enfants, il est recommandé de maintenir une posologie de 1 mg/kg/j. Cependant, l'utilisation d'une posologie inférieure tout en permettant le maintien d'un bon contrôle biologique (c'est-à-dire obtenir un taux de succinylacétone soit indétectable, soit dans les valeurs usuelles pour le laboratoire) est souvent possible chez les adolescents et les adultes (Chinsky et al. 2017). Ainsi des posologies de 0,55 mg/kg/j ont été utilisées tout en permettant un bon contrôle de la maladie. Il est ainsi recommandé de rechercher la posologie minimale en nitisinone permettant de conserver un bon équilibre biologique.

Certaines équipes adaptent la posologie du traitement en réalisant un dosage sanguin de nitisinone. Les concentrations plasmatiques en nitisinone recommandées sont comprises entre 35 et 60 $\mu\text{mol/L}$ (Chinsky et al. 2017), quel que soit le moment du prélèvement car sa $\frac{1}{2}$ vie est longue (52 heures).

4.4.2 Traitement au long cours néphrologique

Le plus souvent, la tubulopathie (dans les 3 mois) et l'atteinte rénale (néphromégalie et néphrocalcinose dans les 4 à 5 ans en fonction du degré de sévérité au diagnostic) disparaissent (ou régressent) une fois le traitement par nitisinone mis en place. Le traitement de la tubulopathie sera donc symptomatique, avec supplémentation des différentes pertes en sodium, potassium, phosphore, bicarbonates pour atteindre des valeurs dans les normes. On diminuera ensuite progressivement les doses de supplémentation en s'adaptant aux ionogrammes, pour les arrêter quand cela est possible.

4.4.3 Traitement diététique

En pratique, pour contrôler les apports en tyrosine, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. Annexe 7). Schématiquement, les trois catégories d'aliments seront les suivantes :

Les aliments interdits, de par leur teneur élevée en protéines: il s'agit des viandes, poissons, œufs, laits, certains féculents et produits céréaliers, légumineuses, fruits oléagineux, les produits laitiers à teneur élevée en protéines (fromage à pâte dure et molle)

Les aliments à contrôler : ces aliments apportent la quantité tolérée de protéines indispensable pour le maintien de la synthèse protéique. Ils devront être pesés. Il s'agit principalement du lait infantile, des produits laitiers à teneur pauvre en protéines*, des légumes, des pommes de terre, du riz et des fruits dans la petite enfance. On peut utiliser des systèmes de parts en grammes de protéines pour faciliter le calcul des menus, en prenant comme référence le consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM en 2009.

*Ces aliments pourront être complétés, en fonction de l'âge et de la tolérance, par des produits laitiers portionnables : fromages fondus à moins de 2 g de protéines/unité puis les laitages à moins de 4 g de protéines/unité pour les plus grands.

Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.

Les aliments à consommation libre, du fait de l'absence ou de leur faible apport de protéines (*inférieur ou égal à 0.5%*) : matières grasses autorisées, produits sucrés et certains produits vegan, auxquels sont ajoutés les aliments hypoprotidiques.

Leur consommation ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition.

Remarque : tout aliment contenant du L-aspartyl-L-phénylalanine méthylester (aspartame = E951) est interdit chez les petits, et plutôt déconseillé chez les plus grands. Par contre, la présence d'aspartame dans un médicament n'est pas une contre-indication formelle si ce médicament est indispensable à la bonne santé du patient.

4.4.3.1 Les méthodes d'apprentissages du régime

Le système de parts ou de grammes de protéines

1 part de protéines équivaut à 1 g ou 2 g de protéines selon les centres et des tables de quantités de légumes et pommes de terre correspondantes, sont expliquées et remises aux familles.

Une formation sur la lecture de l'étiquetage nutritionnel est effectuée auprès des familles et/ou du patient.

Un contrôle du régime par le système de calcul avec les parts de protéines, facilite l'observance et la variété des menus compte-tenu de la législation actuelle, qui oblige les industriels à noter la teneur en protéines/100g d'aliments, dans les produits transformés, issus de l'agro-alimentaire.

Remarque :

On peut également contrôler l'apport en tyrosine en prescrivant des régimes quantifiés en phénylalanine.

L'éducation au contrôle des apports en protéines naturelles, se fait grâce au système de parts de phénylalanine à 20 mg/part, correspondant à un poids d'aliment donné. On utilise des mêmes outils que dans la phénylcétonurie. A noter qu'arriver à l'adolescence et compte tenu de l'augmentation de la tolérance protidique, il est plus facile pour le patient de compter en gramme de protéines, il faudra convertir le régime calculé initialement en parts de phénylalanine et expliquer aux familles le nouveau calcul du régime en protéines.

Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de déterminer les apports nutritionnels du patient. Ces apports devront éviter toute carence ou catabolisme, mais aussi les excès de nutriments.

4.4.3.2 Les principales étapes de la vie

- **La diversification alimentaire**

Entre 4 à 6 mois, l'introduction des légumes et des fruits, entraîne une diminution des quantités de lait infantile/maternel apportées par le régime, pour ne pas dépasser la tolérance en tyrosine du patient. Les apports énergétiques sont progressivement complétés par les matières grasses autorisées, les aliments hypoprotidiques puis les produits sucrés autorisés.

Il est essentiel de ne jamais faire goûter d'aliments interdits aux enfants afin de prévenir le risque que ces derniers puissent y prendre goût.

Cette règle claire et stricte doit être respectée pour que l'enfant puisse adhérer pleinement à son régime (cf. annexe 6).

- **L'enfance**

L'enfance est une période où le contrôle métabolique doit être maintenu de façon stricte. Les parents pèsent les aliments naturels autorisés. L'objectif est de tendre vers un équilibre entre les protéines animales et végétales. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en protéines (Phe et Tyr), mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et à la croissance. Les apports en tyrosine (ou protéines naturelles) doivent être progressivement augmentés tant que les taux de tyrosine sanguins restent dans la fourchette recommandée pour l'âge ($\leq 400 \mu\text{mol/L}$) On recherchera la tolérance maximale en tyrosine du patient.

Les MAA devront être poursuivis en adaptant leurs formats et leurs quantités à l'âge et aux besoins nutritionnels du patient. Cette prise reste nécessaire car les apports en protéines naturelles ne correspondent pas aux apports protidiques recommandés pour l'âge, et permettent d'assurer une croissance optimale et l'absence de carences nutritionnelles.

Le rôle du diététicien est de s'assurer et d'optimiser la bonne compliance du régime. Il va accompagner et répondre aux questions pratiques des parents et/ou de l'enfant en leur donnant par exemple des recettes avec les aliments hypoprotidiques, en organisant des ateliers de cuisine, ... La gamme des aliments « vegan » souvent pauvres en protéines et d'accès facile sera proposée aux parents et/ou de l'enfant afin de diversifier les propositions alimentaires (cf Annexe 6).

- **L'adolescence**

La poursuite du régime et de la prise de MMA restent nécessaires à l'adolescence pour maintenir des taux de tyrosinémie $\leq 400 \mu\text{mol/L}$.

L'adolescence constitue un moment-clé dans la prise en charge du patient atteint de tyrosinémie de type I. Pendant cette période fragile de la vie, l'observance au régime est difficile à tenir de par les possibles écarts de consommation d'aliments riches en protéines, l'arrêt partiel, voire total de la consommation des MAA...

Le rôle du diététicien/ne est d'accompagner l'adolescent pour manger « **comme les autres** », **se rapprocher de l'alimentation de ses pairs**, et de lui donner des astuces pour faciliter le quotidien (trouver des éléments de motivation à la poursuite du régime : sport, qualité de la peau et des cheveux...), tout en le rendant autonome et participatif.

La difficulté à maintenir un régime continu à cet âge, en lien avec l'absence de signes cliniques à court terme peut nécessiter une aide psychologique qui pourra être proposée à l'adolescent et à sa famille en cas de difficulté à maintenir les taux de tyrosine plasmatique dans la cible.

Dans certains cas, l'augmentation des apports protidiques, qui reste modérée, permet de remplacer les pesées de légumes, de pommes de terre et de fruits par des repères sur des quantités visuelles ou en référence à des unités ménagères (assiette, bol, verre, cuillère à soupe...), en augmentant les quantités de lait ou de laitages (ce qui permet d'avoir des protéines d'origine animale qui sont de meilleure qualité nutritionnelle que les protéines d'origine végétale) et de petites quantités de produits céréaliers. Ces méthodes peuvent permettre une meilleure observance.

- **A l'âge adulte**

Le régime est à vie, il ne doit pas se relâcher à l'âge adulte, même si celui-ci est de plus en plus confronté à des difficultés pour maintenir son régime strict, notamment à l'extérieur de son domicile (travail, voyages, restauration...) ainsi que dans l'autonomisation de sa prise en charge.

L'adulte doit être capable d'évaluer visuellement ce qu'il peut manger en aliments autorisés, sans les peser systématiquement lorsqu'il n'est pas chez lui. Il doit pouvoir avoir avec lui des aliments hypoprotidiques (biscuits salés et/ou sucrés, biscottes...) ou des produits sucrés autorisés (boissons sucrées autorisées, etc...) pour compléter ses apports énergétiques.

La prise du mélange d'acides aminés est toujours indispensable et doit être fractionnée sur la journée.

Sa tolérance en tyrosine n'augmente plus puisque sa croissance est terminée mais l'objectif de tyrosinémie reste le même ($\leq 400 \mu\text{mol/L}$). L'adulte doit continuer son suivi de manière rigoureuse. Les femmes auront un suivi plus régulier si une grossesse est envisagée (cf chapitre : prise en charge à l'âge adulte et grossesse).

4.4.4 Place de la Transplantation Hépatique

4.4.4.1 Indications

Dans le cadre de la tyrosinémie de type I, la TH doit être réservée aux cas pour lesquels l'instauration du traitement par nitisinone reste inefficace pour restaurer une fonction hépatique normale en cas d'insuffisance hépatique aiguë (Arnon et al. 2011) ou en cas de suspicion de CHC ou de CHC avéré chez des patients déjà en cours de traitement (régime + nitisinone).

Une méta analyse reprenant les données de la base UNOS sur 125 patients ayant reçu une TH pour tyrosinémie de type I entre 1987 et 2008 indique un âge moyen de 2,5 ans au moment de la TH et montre une survie à 5 ans de 90% (Arnon et al. 2011).

La TH restaure la fonction hépatique rapidement après la chirurgie, corrige le facteur V > 50% à la fin de la première semaine post greffe en l'absence de complications liées à la greffe elle-même, et réduit le risque de CHC (Liu et al. 2020) avec un taux de survie excellent en particulier chez les patients déjà traités par nitisinone (P. McKiernan 2017).

La qualité de vie des patients est considérablement améliorée après la transplantation avec disparition du rachitisme après une période de suivi de 6 mois et aucune douleur ni fracture osseuse constatée (Liu et al. 2020), sans régime. Après la TH, l'AFP se normalise dans les 3 mois (Karaca et al. 2019), le taux de tyrosinémie plasmatique se normalise également et la fonction rénale se normalise dans la grande majorité des cas.

4.4.4.2 Suivi après transplantation hépatique (TH)

- Après la TH, l'excrétion urinaire et le taux plasmatique de SA diminuent mais ne sont pas complètement supprimés, probablement par la poursuite de la production rénale (Maiorana et al. 2014). De plus, un taux normal bas d'activité de Porphobilinogène synthétase suggère que la SA est active (Bartlett et al. 2013).
- Les conséquences à long terme de cette excrétion persistante de SA ne sont pas documentées, et pourraient entraîner une tubulopathie, une HTA, ou d'autres manifestations rénales après une greffe hépatique efficace (Herzog et al. 2006) (Pierik et al. 2005) (Arnon et al. 2011).
- Pour cette raison, certains auteurs ont suggéré la poursuite du traitement par nitisinone après la TH afin de contrôler la production rénale de succinylacétone et protéger la fonction rénale à long terme. Mais cette question est encore débattue et il n'y a pas de preuve formelle de cette hypothèse ni de consensus sur la nécessité de poursuivre de petites doses de nitisinone après la TH (Chinsky et al. 2017).
- De ce fait, une surveillance de l'équilibre métabolique (consultation et évaluation biologique) et un screening des complications rénales doivent être réalisés régulièrement de façon annuelle chez les patients transplantés (cf suivi rénal) (Chinsky et al. 2017)
- Il convient de prendre en compte également la toxicité rénale des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus (Shoemaker et al. 1992) (Pierik et al. 2005).

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Définir les modalités de surveillance clinique biologique et radiologique du contrôle métabolique et de l'équilibre nutritionnel
- Surveiller l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement
- Vérifier la tolérance et l'observance thérapeutique
- Dépister les complications éventuelles nutritionnelles, hépatiques, neurologiques

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale est coordonnée par les médecins référents des centres de référence des MHM et/ou les hépatologues pédiatres selon les centres, et des diététiciens spécialisés

- Praticiens et diététiciens des centres de référence et des centres de compétence des Maladies héréditaires du Métabolisme (cf liste en annexe 2)
- Pédiatres réanimateurs
- Hépatologues pédiatres et adulte
- Néphrologues pédiatres et adulte
- Neurologues pédiatres et adulte
- Biologistes
- Généticiens
- Pharmaciens
- Radiologues
- Gynécologues Obstétriciens
- Psychologues, neuropsychologues
- Ophtalmologues
- Chirurgiens greffeurs/ équipe greffe hépatique
- Pédiatres, médecins traitants, médecins scolaires, PMI
- Infirmier et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien...
- Assistant social

5.3 Suivi par organes

A chaque consultation, on vérifiera la croissance staturo-pondérale, la taille du foie, et on recherchera les signes cliniques de carence protidique.

5.3.1 Suivi hépatique

5.3.1.1 *Dépister précocement les lésions évocatrices de CHC*

Le risque de CHC dans les tyrosinémies de type I est très supérieur à celui observé dans les autres causes de cirrhose de l'enfant ou de l'adulte (Vinayak et al. 2017). Lorsque le traitement de la tyrosinémie de type I se résumait à un régime, le risque de développer un CHC était > 37% avec un pic d'incidence entre 4 et 5 ans (Weinberg, Mize, et Worthen 1976) (F. J. van Spronsen et al. 1989). Avec le développement de la transplantation hépatique, l'introduction de la nitisinone puis du dépistage néonatal, le risque de cancer a considérablement diminué (Larochelle et al. 2012). Le risque de survenue de CHC chez les enfants recevant de la nitisinone avant l'âge de 1 mois est estimé à 1% (Mayorandan et al. 2014a) (Khanna et Verma 2018). Cependant les patients

traités par nitisinone restent à risque de développer un CHC, surtout si le traitement a été débuté tardivement (van Ginkel et al. 2017) (Koelink et al. 2006) (Francjan J. van Spronsen et al. 2005). Pour les enfants débutant le traitement par nitisinone après l'âge de 1 mois, le risque varie en fonction de l'âge de début et est multiplié de 2 à 12 en fonction des facteurs de risques associés (Cross sectional studies 2014). En effet, quel que soit l'âge de révélation ou la forme clinique, tous les patients ont un foie cirrhotique ou pré-cirrhotique au moment du diagnostic (Francjan J. van Spronsen et al. 2005) (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001).

Aujourd'hui, la découverte d'un CHC se fait dans la très grande majorité des cas au cours de la surveillance des patients atteints de tyrosinémie de type I traités, plutôt que devant des symptômes abdominaux avec une cachexie.

La surveillance doit comporter une **échographie abdominale** et un dosage de **l'alpha-foetoprotéine (AFP) trimestriels** les premières années puis semestriels et une IRM abdominale annuelle.

L'étude de l'évolution cinétique des taux d'AFP peut suggérer le développement d'un CHC lorsque la décroissance de l'AFP est trop lente, si les taux s'équilibrent au-dessus de 10 ng/ml ou si on observe un rebond durant le suivi des patients.

Habituellement, après le début d'un traitement par nitisinone, l'AFP suit une courbe de décroissance exponentielle pour parvenir à des taux < 10 ng/ml en 1 an (Koelink et al. 2006) (Vinayak et al. 2017).

Les CHC bien différenciés sont les tumeurs habituellement rencontrées (Vinayak et al. 2017) même s'il est possible d'observer exceptionnellement un hépatoblastome (nobili) ou des tumeurs à contingent mixte CHC/hépatoblastome (Vinayak et al. 2017).

L'apparition d'un nouveau nodule en échographie chez un patient traité par nitisinone avec une AFP stable doit faire suspecter l'apparition d'un CHC (van Ginkel et al. 2017).

L'imagerie permet de détecter la présence de nodules, qui peuvent correspondre histologiquement à un nodule malin parmi des nodules de régénération et des nodules dysplasiques (adénome) dans un parenchyme hépatique cirrhotique.

La sensibilité de l'IRM pour la détection des nodules malins, même si elle est meilleure que celle de l'échographie, n'est pas parfaite allant de 89-100% en fonction des études. La détection et la caractérisation d'un nodule sont d'autant plus difficiles s'il est de petite taille (< 1-2 cm) au sein d'un parenchyme très remanié.

L'aspect typique d'un CHC est celui d'une masse spontanément en hypersignal sur les séquences T2, avec une restriction de la diffusion et un rehaussement artériel marqué avec un lavage précoce au temps veineux portal après injection de Gadolinium. La même sémiologie de rehaussement est observée en scanner après injection de produit de contraste iodé ou en échographie de contraste. L'échographie de contraste est encore peu étudiée chez l'enfant. Elle permet d'étudier la cinétique de rehaussement d'un nodule cible mais contrairement à l'IRM ou au scanner, elle ne permet pas l'analyse de l'ensemble du foie au cours de la même injection.

5.3.1.2 Conduite à tenir en cas de lésions suspectes :

Il n'existe pas de recommandations sur la nécessité de confirmation histologique du diagnostic chez l'enfant (Khanna et Verma 2018).

Lorsque la lésion est radiologiquement évocatrice, la réalisation d'une biopsie de confirmation diagnostique n'est pas recommandée chez un patient cirrhotique (Khanna et Verma 2018).

Lorsque les lésions restent suspectes mais de nature indéterminée, il faut répéter les examens d'imageries, varier les techniques avec contraste pour discuter une biopsie dirigée afin d'étayer le diagnostic. Dans ce cas, il est souhaitable de réaliser dans le même temps une biopsie du parenchyme non « suspect » afin d'évaluer le « degré » de dysplasie dans le parenchyme hépatique.

En cas de tumeur abordable chirurgicalement, l'exérèse d'un nodule dans des conditions carcinologiquement saines peut permettre de confirmer un diagnostic.

Le traitement des hépatoblastomes est différent de celui des CHC et suit des protocoles spécifiques (Ranganathan, Lopez-Terrada, et Alaggio 2020) (Sindhi et al. 2020).

Chez l'enfant, la transplantation du foie est reconnue comme le traitement de choix des CHC, quelle que soit la taille ou le nombre des tumeurs. Les critères de Milan utilisés pour poser les indications de transplantation hépatique dans les CHC de l'adulte ne sont pas applicables à l'enfant (Baumann et al. 2018) (Angelico et al. 2018). Les traitements par chimiothérapie ou radiologie interventionnelle (radiofréquence, embolisation ou chimiothérapie intra-artérielle) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant.

5.3.2 Suivi néphrologique

Le pronostic rénal est bon une fois que le traitement par nitisinone est mis en place, mais la récupération peut ne pas être totale en cas de traitement introduit tardivement.

Le suivi veillera à dépister les complications rénales suivantes :

- *L'hypertension artérielle*
Elle est plus rare et peut être observée lors de crises neurologiques aiguës, souvent associée à une hyponatrémie.
- *L'insuffisance rénale chronique*
Elle est une complication plus tardive, constatée en cas de forme évolutive, non traitée. Elle peut être secondaire à une glomérulosclérose, à une fibrose interstitielle avec une atrophie tubulaire et/ ou des tubes dilatés, des lésions kystiques, ou à une néphrocalcinose. Il peut ainsi arriver que le rein évolue vers l'insuffisance rénale en cas d'atteinte rénale ancienne ou bien de non compliance au traitement, et il faudra surveiller l'apparition d'une HTA. Il est conseillé de faire un bilan rénal et une échographie rénale tous les ans et en cas d'anomalie persistante ou réapparaissante et de mettre en place un suivi néphrologique annuel.
- En cas de tubulopathie: une densitométrie osseuse (DMO) pourra être réalisée pour évaluer la minéralisation osseuse.

A noter, une publication rapporte la réapparition de signes de tubulopathie proximale au cours d'une grossesse (Äärelä et al. 2020).

La surveillance biologique se fera avec un bilan sanguin et urinaire complet (cf Biologie rénale au diagnostic chapitre 3.4.2.2) annuel jusqu'à normalisation complète des signes de tubulopathie et/ou néphrocalcinose puis se fera de façon plus allégée annuellement ensuite.

Biologie rénale allégée :

Biologie sanguine :

- Créatinine, glycémie
- Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
- Acide urique
- Calcium, phosphore
- Protidémie

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines des 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

5.3.3 Suivi ophtalmologique

Le but est de repérer des dépôts cornéens témoins d'une éventuelle non compliance au régime.

La recherche clinique de ces manifestations doit être systématique. L'examen à la lampe à fente peut être proposé systématiquement chaque année ou être réservé aux patients symptomatiques et aux patients à risque (c'est-à-dire avec des taux élevés de tyrosine plasmatique).

5.3.4 Suivi cardiologique

En l'absence de cardiomyopathie au diagnostic, aucun enfant traité n'en a développé. Il n'est donc pas nécessaire de réaliser de suivi cardiologique.

5.3.5 Crises pseudo-porphyriques aiguës

Les crises neurologiques aiguës ne surviennent dans l'évolution que chez des patients qui ont interrompu le traitement par nitisinone de manière prolongée pendant une à plusieurs semaines (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020). L'accumulation aiguë des métabolites toxiques entraîne une neuropathie ascendante progressive aiguë d'évolution rapide allant jusqu'à la paralysie diaphragmatique. Ces crises peuvent s'accompagner de poussée hypertensive et d'hyponatrémie. Le traitement consiste en une reprise rapide du traitement par nitisinone à forte dose (2 mg/kg/j), du régime hypoprotidique avec optimisation des apports caloriques et un traitement symptomatique avec surveillance en soins continus. Certaines équipes ont rapporté l'intérêt d'un traitement par hème arginine (9) en cas de signes de gravité : formes hyperalgiques ne cédant pas au traitement symptomatique, formes avec symptômes neurologiques centraux, sensitivo-moteurs, psychiatriques ou en cas d'hyponatrémie. La récupération de ces crises est longue (plusieurs semaines) et parfois incomplète.

5.3.6 Suivi neurologique et neuropsychologique

Les différentes étapes du développement psychomoteur sont habituellement franchies sans décalage dans les trois premières années de vie chez les patients dépistés dès la période néonatale (P. J. McKiernan, Preece, et Chakrapani 2015).

Chez les patients non dépistés, 20% présentent un retard des acquisitions (Mayorandan et al. 2014b).

Depuis la mise en place du traitement par nitisinone et ses conséquences sur l'amélioration du pronostic, il a été observé des difficultés d'apprentissages chez 35% des patients (Masurel-Paulet et al. 2008) ainsi qu'un quotient intellectuel bas voire une diminution progressive du quotient intellectuel avec l'âge prédominant sur le QI verbal (Bendadi et al. 2014) (van Ginkel et al. 2016) (Thimm et al. 2012) (García et al. 2017) (van Ginkel et al. 2019). Les déficits de l'attention (TDHA) et de la mémoire de travail sont particulièrement rapportés, sans en connaître les causes exactes (taux de tyrosine plasmatique élevé ?, taux de Phe effondré ?, nitisinone ?) (Barone et al. 2020) (Pohorecka et al. 2012).

Compte tenu des risques de difficultés d'apprentissage et de troubles du comportement, une évaluation neuropsychologique sera proposée aux grandes étapes de la scolarité à tous les patients afin de dépister des difficultés éventuelles, d'orienter le patient et sa famille vers une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, etc.). Il permet également de mettre en place des aides pour la scolarisation (auxiliaire de vie scolaire, adaptation de la scolarité).

Une évaluation neuropsychologique pourra être réalisée systématiquement avant l'entrée en CP, 6^{ème} et 2^{nde}.

Le but est de repérer tôt d'éventuelles difficultés même minimales afin de mettre en place des aides.

Les patients sont particulièrement à risque de développer des difficultés de mémoire de travail, des fonctions exécutives (van Ginkel et al. 2016) et des troubles de l'attention (Barone et al. 2020) (K. van Vliet et al. 2019). Une évaluation de l'efficacité intellectuelle et une évaluation exhaustive du fonctionnement exécutif sont recommandées : échelles de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS), tests exécutifs et questionnaire BRIEF (Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives), dans leurs versions actualisées et adaptées à l'âge du patient. Le dépistage des TDHA (Trouble du déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité) pourra être complété par le questionnaire de Conners.

Parmi les hypothèses concernant la survenue de ces complications, le taux élevé de tyrosine ou une carence en phénylalanine ont été évoqués. Le maintien des taux de tyrosine et phénylalanine dans les valeurs souhaitées pourrait limiter la survenue de ces complications (Barone et al. 2020) (de Laet et al. 2013) (K. van Vliet et al. 2019) (van Ginkel et al. 2017) (D. van Vliet et al. 2015).

5.3.7 Soutien psychologique et suivi

La contrainte du régime hypoprotidique peut entraîner des difficultés d'insertion sociale.

Des troubles du comportement et des relations ainsi que des manifestations d'anxiété et de dépression ont été rapportées chez certains patients entraînant un retentissement sur la qualité de vie des patients et de leurs familles (Campbell et al. 2018) (K. van Vliet et al. 2019). L'accompagnement par un psychologue est donc souhaitable pour les patients et leurs accompagnants.

5.4 Suivi du traitement diététique

Il s'agit d'éducation thérapeutique centrée sur l'observance et la tolérance du régime.

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimal, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme.

Les consultations diététiques régulières ont pour objectifs :

- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime en :
 - Evaluant précisément les prises alimentaires afin de chiffrer les apports nutritionnels
 - Repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en acides aminés, en énergie et de la couverture en VMO
 - Suivant les paramètres anthropométriques (à l'aide de la courbe de croissance pour les enfants)
 - Discutant du déroulement du régime au domicile et de son impact sur la vie familiale
 - Favorisant l'autonomie du patient
 - Répondant aux questions pratiques concernant le régime : informer sur les nouveaux aliments hypoprotidiques du commerce, conseiller des recettes, adapter des menus, échanger diverses astuces, préparer l'organisation pratique de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger...
 - Renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du MAA
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'E.T.P. (si ce n'est pas déjà le cas) pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur la vie sociale.
- Pas d'intérêt de limiter les apports en Phe en cas d'infection.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines sera revue et on pourra réadapter en conséquence le régime.

Entre les consultations, des adaptations diététiques sont souvent nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Elles peuvent être faites par téléphone et mails. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

5.5 Suivi biologique

Le suivi biologique permettra de contrôler l'apparition de complications liées à la pathologie, les conséquences du régime, l'équilibre métabolique et la compliance au traitement (Annexe 8).

5.5.1 Les complications liées à la pathologie

- Paramètres hépatiques :
 - ASAT, ALAT, TP, Facteur V
 - En raison du risque nodulaire, il est recommandé de doser l'AFP au moins tous les mois la première année puis tous les 3 mois et tous les 6 mois après 5 ans sauf si déséquilibre métabolique et modifications radiologiques (Chinsky et al. 2017)
- Paramètres rénaux
Biologie sanguine :
 - Créatinine, glycémie
 - Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline
 - Acide urique
 - Calcium, phosphore
 - Protidémie

Biologie urinaire (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

5.5.2 Les conséquences du régime

- Le bilan nutritionnel vérifiera l'absence d'anémie, de carence : martiale, en vitamine B12, folates, 25OH vitD, en oligo-éléments (Cu, Zn, Se), et en carnitine.
- La CAAP mesurera la concentration en tyrosine avec pour objectif de la maintenir en dessous de 400 $\mu\text{mol/L}$, une concentration en phénylalanine dans les normes pour l'âge et l'absence de carence en acides aminés essentiels.

5.5.3 L'équilibre métabolique

- **La succinylacétone** : l'efficacité du traitement repose sur l'inhibition de la production de la SA, métabolite toxique pour le foie et le rein.
 - Le dosage de SA est réalisé dans les urines.
 - La première miction du matin permet d'obtenir des urines qui ont concentré la SA produite, et ainsi d'avoir une meilleure sensibilité que sur une miction recueillie au cours de la journée.
 - L'objectif est que le taux de SA urinaire soit indétectable ($\text{SA} < 0.1 \mu\text{mol/L}$), soit un taux rapporté à la créatinine $< 0.1 \mu\text{mol/mmol}$ créatinine (Quebec 2017) (Chinsky, 2017).
 - Le dosage sera réalisé au moins tous les 3 mois de 1 à 5 ans puis au moins tous les 6 mois, ou plus souvent en cas de déséquilibre métabolique.
- La CAA plasmatique : Les objectifs de la CAAP sont de vérifier la non accumulation de tyrosine en excès (cible \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$) et l'absence de carence en AA essentiels.

5.5.4 La compliance au traitement : le dosage de la nitisinone

Compte tenu de la demi vie de la nitisinone (52h), les concentrations plasmatiques de nitisinone sont stables quel que soit le rythme d'administration et il vaut mieux privilégier une meilleure compliance avec 1 prise par jour qu'un risque de non observance du traitement avec 2 prises/ jour (chez les adolescents).

La compliance au traitement sera évaluée par le dosage de la nitisinone

- Le dosage plasmatique de la nitisinone (par LC-MSMS) permet de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'ajuster la posologie afin d'obtenir des concentrations plasmatiques de nitisinone entre **35 et 60 µM**, et un taux de SA indétectable (Chinsky et al. 2017).
- Cependant, la plus petite dose de nitisinone permettant de supprimer la production et/ou l'élimination de SA dans le sang ou les urines devra être prescrite (Chinsky et al. 2017).
- Cette dose pourrait être augmentée si les concentrations de SA s'élevaient après s'être assuré d'une bonne compliance du patient au traitement.
- La posologie de la nitisinone pourrait être adaptée de façon à supprimer la détection de SA dans les urines et à normaliser les tests hépatiques et rénaux (Chinsky et al. 2017).
- Un taux effondré de nitisinone correspondra à un défaut de compliance.
- Le dosage de la nitisinone se fera dans l'idéal avant une prise, mais possible à n'importe quel moment de la journée.
- Le dosage se fera tous les 3 à 6 mois les premières années puis tous les 6 mois ou plus souvent en cas de déséquilibre métabolique.

5.6 Suivi radiologique

- Le but est de vérifier l'absence de nodules hépatiques, avec au moins une **échographie abdominale trimestrielle** la première année puis en fonction de la clinique, de la biologie, de l'observance et des lésions radiologiques, tous les 6 mois et une IRM abdominale annuelle ou plus rapprochée si besoin en fonction de l'évolution.
- On réalisera **une DMO** si la tubulopathie est persistante, puis aux âges clés dans le cadre du suivi du régime hypoprotidique au long cours 10 ans, 15 ans et en fonction de la clinique à l'âge adulte.

6 Prise en charge à l'âge adulte : particularités

- **Le traitement doit être maintenu à vie.**

L'évolution de la tyrosinémie type I à l'âge adulte, notamment depuis que la nitisinone est utilisée, est mal connue et insuffisamment décrite dans la littérature. Aucune étude de cohorte n'a été publiée à ce jour. En ce qui concerne le contrôle métabolique, une tyrosinémie un peu plus élevée est tolérée à partir de l'âge de 12 ans. Cette attitude ne repose cependant sur aucun résultat d'études prospectives. Compte tenu de la sévérité de cette maladie et des incertitudes pronostiques, il semble prudent d'appliquer chez l'adulte les mêmes objectifs thérapeutiques que chez l'enfant et par conséquent de proposer :

- De maintenir la tyrosinémie \leq à 400 µmol/L et la phénylalaninémie $>$ 30 µmol/L, prélevés sur un rythme semestriel, même si ces résultats sont parfois difficiles à obtenir chez les adolescents et les adultes.
- D'avoir des objectifs de concentration plasmatique en nitisinone de 35-60 µmol/L
- Nous recommandons de :
 - Doser au moins tous les 6 mois la nitisinone plasmatique
 - Doser des précurseurs des porphyrines (δ -ALAU)
 - Doser l'alpha-foetoprotéine
 - D'avoir des objectifs thérapeutiques de SA urinaire indétectable (SA $<$ 0.1 µmol/L), soit un taux rapporté à la créatinine $<$ 0.1 µmol/mmol créatinine (Quebec 2017) (Chinsky, 2017).
 - Suivi hépatologique : consultation et échographie et/ou IRM régulier (fréquence en fonction de la situation clinique).

A l'âge adulte, il est très important d'insister sur l'importance de l'observance diététique et de la prise de nitisinone qui ne doit pas être interrompue. En effet, en cas d'interruption du traitement par nitisinone, il existe un risque de crises neurologiques aiguës « pseudo-porphyriques ». Les crises neurologiques aiguës ne surviennent que chez des patients ayant interrompu le traitement par nitisinone de manière prolongée pendant une à plusieurs semaines (Honar et al. 2017) (Schlump et al. 2008) (Dawson et al. 2020). Bien qu'à ce jour aucun cas d'IHA n'ait été rapporté à l'arrêt du traitement, on peut craindre une aggravation de l'atteinte hépatique à court ou moyen terme.

Le suivi à l'âge adulte doit être adapté. On peut recommander un rythme de consultation au moins semestriel (avec un bilan hépatique, métabolique) et un bilan nutritionnel annuel de retentissement qui doit être le même que chez l'enfant.

Dans la mesure où l'on ne sait pas si la nitisinone prévient l'atteinte hépatique de la tyrosinémie de type I ou si elle ne fait que la retarder, il est primordial d'avoir en plus du suivi métabolique un suivi hépatologique régulier, clinique et par imagerie : échographie ou IRM. Pour les mêmes raisons, il est prévisible que la transplantation hépatique, pour insuffisance hépatique ou CHC, devienne un problème spécifique de l'âge adulte.

- **Dépistage du CHC et tyrosinémie de type I**

Dans la tyrosinémie de type I, le CHC peut survenir avec ou sans cirrhose. Néanmoins, on dispose de peu ou pas de données objectives sur le suivi des patients atteints de tyrosinémie de type I à l'âge adulte. Lorsque la cirrhose est constituée, et sous réserve d'une bonne observance thérapeutique et diététique, elle est rarement évolutive, exposant peu le patient aux complications d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale. C'est avant tout la maladie métabolique elle-même qui est à l'origine du développement tumoral. Ce risque est élevé chez les patients ayant reçu un traitement après l'âge de 2 ans et chez les patients non observants au traitement par nitisinone. Dans la mesure où il n'y a pas d'étude spécifique pour la tyrosinémie de type I, le dépistage du CHC par imagerie peut se baser sur les recommandations des sociétés savantes qui préconisent la mise en œuvre d'un dépistage périodique du CHC chez les patients atteints de cirrhose et ceux sans cirrhose à haut risque de développer une telle tumeur.

L'échographie abdominale est l'élément majeur du dépistage qui doit être réalisée par un opérateur expérimenté. En l'absence d'argument scientifique objectif, une **périodicité semestrielle** est recommandée. La mise en évidence échographique d'une lésion hépatique focale de petite taille impose une confirmation diagnostique par imagerie en coupe avec injection (IRM et/ou TDM) voire par une biopsie dirigée. En effet, l'échographie détecte aujourd'hui des nodules de petite taille (1 cm de diamètre voire moins) qui ne correspondent à un CHC que dans moins de 50% des cas. Il faut souligner le fait que l'intérêt clinique du dépistage du CHC sur la survie des patients cirrhotiques est resté longtemps débattu. Néanmoins, une étude prospective menée à Taiwan de 2008 à 2010 a montré une réduction de mortalité de 31% à 1 an (Yeh et al. 2014). La modélisation de Mourad et al (Mourad et al. 2014) suggère un bénéfice de survie de 31 mois chez les patients atteints de cirrhose soumis à un dépistage échographique périodique. A l'inverse de la cirrhose d'étiologie plus courante (alcool, virus, NASH), le dosage de l'AFP sérique a une valeur prédictive importante d'émergence du CHC dans la tyrosinémie de type I. **Son dosage doit être couplé au dépistage échographique semestriel.** Une valeur d'AFP supérieure à la normale qui stagne en plateau ou qui augmente progressivement doit conduire à un bilan d'imagerie en coupe y compris en cas d'échographie normale afin de ne pas méconnaître une forme infiltrante diffuse de CHC (Koelink et al. 2006).

6.1 Diététique

Le traitement doit être poursuivi à vie et le régime ne doit pas être élargi.

L'observance du régime hypoprotidique au quotidien est rendue plus difficile avec le temps et les contraintes du patient (au travail, vacances avec les amis, différentes fêtes familiales ou amicales...) (cf Annexe 6).

6.2 Contraception orale

Les complications hépatiques des contraceptifs oraux œstro-progestatifs sont liées à leur fraction œstrogénique représentée par l'éthinylestradiol. Au fil des années, la teneur en éthinylestradiol a considérablement diminué passant de 150 µg dans les années 1960 à 15 à 20 µg pour les pilules de dernière génération. De même, le taux de progestatif de synthèse a diminué de 5 à 10 fois et de nouveaux composés ont permis de réduire les effets secondaires androgéniques.

L'adénome hépatocellulaire est rare et majoritairement observé chez la femme jeune sous contraceptif. Il comporte 2 risques évolutifs : l'hémorragie dans 20 % des cas et la transformation maligne dans 5 à 10 % des cas. Le risque d'adénome est lié à la durée du traitement hormonal et la teneur en estrogènes (Barthelmes et Tait 2005). En cas d'adénome, l'arrêt de la pilule contraceptive est recommandé.

Chez les patientes atteintes de tyrosinémie de type I, il n'y a pas de sur-risque connu par rapport à la population générale en ce qui concerne le risque thromboembolique, la cholestase, l'HNF ou l'hémangiome, sous contraception.

Chez les jeunes femmes atteintes de tyrosinémie de type I, aucune donnée spécifique n'est disponible. On admet que les risques induits par la pilule contraceptive sont probablement superposables à ceux observés dans la population générale. On appliquera les mêmes précautions qu'en cas d'hépatopathie chronique en privilégiant les progestatifs seuls, par voie orale ou sous cutanée (Implant), voire une pilule oestroprogestative microdosée si les progestatifs ne sont pas tolérés (saignements permanents ou spotting).

Dans tous les cas, les autres méthodes contraceptives peuvent également être proposées : dispositif Intra Utérin au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique (préservatif masculin ou féminin), dispositifs spermicides

7 Grossesse

7.1 Grossesse d'une femme atteinte de tyrosinémie de type I

7.1.1 Information générale sur la grossesse, la fertilité et la sexualité

Les questions relatives à la vie sexuelle, la fertilité, la contraception, l'hérédité de la maladie, la grossesse et l'allaitement doivent être abordées à l'adolescence. Peu de grossesses ont été rapportées dans la littérature chez des femmes atteintes de tyrosinémie de type I.

Tout projet de grossesse doit donc être discuté avant son début effectif, avec un spécialiste de la tyrosinémie de type I, afin d'expliquer aux futurs parents l'état des connaissances actuel sur les grossesses de femmes atteintes de tyrosinémie de type I.

Seules 5 grossesses de femmes atteintes de tyrosinémie de type I ont été décrites, souvent des grossesses partiellement suivies médicalement. Au vu des risques hépatiques et neurologiques en cas d'arrêt du traitement, la nitisinone était systématiquement poursuivie au cours des grossesses (Garcia Segarra et al. 2010) (Vanclooster et al. 2012) (Åärelä et al. 2020) (Medina MF et al, medical genetics, 2020).

A partir de l'analyse de la littérature, les points suivants peuvent cependant être soulignés :

1. Sur le plan gynécologique, il n'est pas rapporté de problème de fertilité secondaire à la tyrosinémie de type I ou son traitement.
2. Sur le plan obstétrical, la tyrosinémie de type I n'est pas une condition qui a un impact connu sur les comorbidités des grossesses, sur la voie d'accouchement ou sur ses complications. La prise en charge de la patiente par l'équipe de la maternité sera la même que pour une grossesse de la population générale, avec cependant une attention plus importante sur les échographies fœtales anténatales par

une équipe obstétricale d'un centre expert de DAN et un suivi métabolique plus attentif par l'équipe experte de la tyrosinémie de type 1.

3. Sur le plan fœtal, les données de la littérature sont insuffisantes quant à l'existence d'un risque d'embryofœtopathie. L'éventuel risque pourrait être la conséquence soit de l'hypertyrosinémie, soit de l'hypophénylalaninémie, soit du passage au fœtus de la nitisinone.

Les études sur la nitisinone chez l'animal ont pu montrer : chez le lapin, que des doses 2.5 fois plus fortes que la dose maximale humaine (2 mg/kg/j) induisent un risque de malformation sur le fœtus (hernie ombilicale, gastroschisis). Des doses 25 à 125 fois les doses maximales humaines chez la rate allaitante réduisent le poids des rats et induisent des lésions cornéennes (Summary of product characteristics Orfadin; <http://www.ema.europa.eu>). Par ailleurs, chez l'humain, il a été montré que la nitisinone et la tyrosine traversent la barrière placentaire puisque les nouveau-nés de mère atteinte de tyrosinémie de type I traitées par nitisinone ont, à la naissance un taux sanguin de nitisinone comparable à celui de leur mère et une tyrosinémie environ 2 fois plus élevée que chez leur mère (Vancloooster et al. 2012) (Kassel, Sprietsma, et Rudnick 2015).

Au moins 10 grossesses pour 5 patientes ont été décrites chez des mères ayant une tyrosinémie de type 2 (déficit en tyrosine amino-transférase), maladie liée exclusivement à l'hypertyrosinémie induite par le déficit enzymatique. Le devenir du nouveau-né semble lié au niveau de tyrosinémie maternelle pendant la grossesse. Quatre grossesses pour lesquelles les mères avaient des taux de tyrosine entre 1300 et 1650 µmol/L furent décrites : deux enfants sont nés avec un retard de croissance intra-utérin et une microcéphalie, tandis que les deux autres ont développé un retard psychomoteur dont un associé à une épilepsie. Inversement, la description de 6 grossesses chez 3 mères ayant des tyrosinémies discrètement augmentées (< 232 µmol/L), retrouve des enfants nés eutrophes avec un périmètre crânien normal, et dont le développement fut évalué par la suite comme normal. De cette expérience de la tyrosinémie de type 2, il est supposé une toxicité de l'hypertyrosinémie sur le développement cérébral du fœtus, sans pour autant pouvoir définir un seuil à cette toxicité (Cerone et al. 2002) (Fois et al. 1986) (Francis, Kirby, et Thompson 1992).

Les grossesses rapportées de femmes atteintes de tyrosinémie de type I sont rares (5 cas dans la littérature) et présentaient souvent des tyrosinémies supérieures aux recommandations chez l'enfant (> 400 µmol/L), mais inférieures à ce qui est observé chez les patientes avec une tyrosinémie de type 2 (< 1000 µmol/L). D'autres cas sont connus des rédacteurs du PNDS (cas personnels, posters, avis d'experts). Plusieurs naissances modérément prématurées ont été décrites. Les paramètres à la naissance sont dans les normales, avec une tendance à un poids et un PC de naissance dans les valeurs basses de la normale (3-25^{ème} percentile). Deux enfants ont présenté une malformation : agénésie du vermis cérébelleux chez l'un et une dilatation pyélocalicielle chez l'autre. Le devenir psychomoteur à moyen et long terme des enfants au-delà de la première année de vie n'est pas décrit sauf chez 2 enfants : 1 enfant avec hyperactivité et troubles de l'attention à l'âge de 7 ans, 1 enfant avec tyrosinémie de la mère entre 200 et 400 µmol/l pendant la grossesse, tyrosinémie du nouveau-né à 788 µmol/l et qui va bien à 5 ans (QI normal à 111) (Garcia Segarra et al. 2010) (Kassel, Sprietsma, et Rudnick 2015) (Vancloooster et al. 2012) (Åärelä et al. 2020) (Medina MF et al, medical genetics, 2020).

Sur le plan nutritionnel : le fœtus a un besoin d'anabolisme protidique élevé, d'autant plus que la grossesse est évoluée et qu'il grossit. Pour d'autres amino-acidopathies (leucinoase, phénylcétonurie), il est connu que la tolérance en protéine augmente au cours de la grossesse. L'analyse de la littérature ne permet pas d'étendre cette observation aux grossesses dans le cadre de la tyrosinémie de type I, probablement du fait du passage transplacentaire de la nitisinone.

Sur le plan de la tyrosinémie de type I, la grossesse est une situation à risque de déséquilibre du traitement et de la maladie. Un suivi plus régulier clinique et biologique doit être institué.

7.1.2 Conseil génétique

- Pour une mère atteinte de tyrosinémie de type I non apparentée à son conjoint (le statut porteur de mutation du conjoint n'étant pas connu), la probabilité à chaque grossesse d'avoir un enfant avec une tyrosinémie de type I est de l'ordre de 1/350. Ce niveau de risque sera discuté en consultation de génétique qui sera à proposer de manière systématique avant le projet de grossesse.

- Pour une mère atteinte de tyrosinémie de type I, avec un conjoint apparenté, le risque de transmission est plus important et nécessite une consultation de génétique.
- Enfin, si les deux parents sont atteints de tyrosinémie de type I, ils ne pourront transmettre à leur enfant que des allèles mutés et leurs enfants seront donc obligatoirement atteints de tyrosinémie de type I.

7.1.3 Cibles du traitement pendant la grossesse

Comme énoncés plus haut, la littérature ne fournit encore que des informations parcellaires, sur des exposés de cas isolés. Elle ne permet donc pas d'établir des recommandations avec un grade de confiance suffisant. La présence d'anomalies relevées chez certains nouveau-nés et l'absence de données sur le devenir à long-terme des enfants issus de ces grossesses invitent cependant à la prudence, et à proposer un cadre de suivi à ces grossesses (Chinsky et al. 2017) (Francjan J. van Spronsen et al. 2017) avec des dosages :

- **De la tyrosine et de la phénylalanine** : il est proposé d'optimiser le contrôle métabolique dès avant la conception afin de maintenir **des taux plasmatiques dans les objectifs thérapeutiques chez l'enfant, tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$ et phénylalanine $>$ 30 $\mu\text{mol/L}$, prélevés sur un rythme au moins mensuel, durant toute la durée de la grossesse.** L'objectif sera d'éviter la survenue de taux élevés de tyrosine pendant la grossesse, potentiellement fœto-toxiques, mais également d'éviter les taux trop bas de tyrosine et de phénylalanine, acides aminés essentiels dont la carence pourrait altérer la croissance fœtale.
- **De la nitisonone plasmatique** : les objectifs sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse (35-60 $\mu\text{mol/L}$). A noter que des variations de concentration ont été notées au cours de grossesses, nécessitant des adaptations de dose à la hausse ou à la baisse. Nous recommandons de doser la nitisonone plasmatique au moins à chaque trimestre.
- **De la succinylacétone urinaire** indétectable (SA $<$ 0.1 $\mu\text{mol/L}$), soit un taux rapporté à la créatinine $<$ 0.1 $\mu\text{mol/mmol}$ créatinine (Quebec, 2017) (Chinsky, 2017) : les objectifs thérapeutiques restent les mêmes qu'en dehors de la grossesse.
De l'alpha-foetoprotéine ($<$ 15 ng/mL) : l'élévation habituelle de l'alpha-foetoprotéine sérique maternelle (AFP) pendant toute grossesse, empêchera d'utiliser, durant cette période, ce paramètre de surveillance de la tyrosinémie de type I. A noter que cette élévation de l'AFP chute brutalement en toute fin de grossesse pour retrouver rapidement après l'accouchement des taux dans les normales. Les dosages doivent rester à 14 SA : $<$ 70ng/ml et à 20 SA : $<$ 200ng/ml.

6.1.3 Une surveillance nutritionnelle et échographique

Un suivi biologique à visée nutritionnelle devra être réalisé avant la grossesse, en début de grossesse, et au minimum tous les trois mois. Les dosages recommandés sont :

- NFS, plaquettes,
- Ferritine,
- Magnésium, Zinc, sélénium,
- Folates, vitamine B12,
- Calcium, phosphore, 25OH D
- Carnitine libre et totale
- Homocystéine totale plasmatique
- Et, si possible, l'acide méthylmalonique (MMA) plasmatique, reflet fonctionnel d'une carence en vitamine B12
- Albumine, préalbumine

Des suppléments nutritionnels seront prescrits au cas par cas en fonction des déficits mis en évidence.

La surveillance échographique sera réalisée au moins tous les 6 mois et de façon plus rapprochée si besoin.

7.1.4 Prise en charge diététique

Dans la mesure du possible, il faut anticiper un désir de grossesse car la patiente devra réajuster son régime (si les taux sont supérieurs à 400 $\mu\text{mol/L}$) avec une alimentation hypoprotidique stricte afin d'assurer les taux plasmatiques de tyrosine $\leq 400 \mu\text{mol/L}$ avant le début de la grossesse et protéger ainsi le fœtus d'une intoxication.

Les objectifs de tyrosinémie $< 400 \mu\text{mol/L}$, nécessiteront de reprendre des aliments hypoprotidiques et un mélange d'acides aminés chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I les ayant arrêtés dans leur quotidien hors grossesse.

- **Apports en protéines, apports en acides aminés**

Les apports protidiques minimaux de la population générale sont de 0.83 g de protéine/kg/j hors grossesse, ils seront couverts par l'association de protéines naturelles et d'un mélange d'acides aminés (van Wegberg et al. 2017).

Pour une grossesse dans la population générale, l'EFSA 2017-2019 et l'ANSES 2019 recommandent d'augmenter les apports quotidiens en protéines de + 9 g/j au 2^{ème} trimestre et de + 28 g/j au 3^{ème} trimestre (EFSA 2017-2019, ANSES 2019).

Pour la tyrosinémie de type I, l'adaptation des apports azotés au fil de la grossesse se fera sur le calcul des besoins minimaux pour le terme de la grossesse, sur les taux de tyrosine plasmatique ainsi que des autres acides aminés essentiels sur des CAA plasmatiques.

La tolérance initiale en protéines naturelles est généralement de 20 à 25 g par jour à laquelle on ajoute entre 0.5 g à 0.6 g d'AA/kg /j (soit 0.4 à 0.5 g d'EP/kg/j).

L'adaptation des apports azotés se fera grâce à la surveillance mensuelle des taux de tyrosine plasmatique permettant ou non l'augmentation des protéines naturelles.

Si les résultats de CAAp montrent une carence, elle devra être corrigée par une augmentation du mélange d'acides aminés.

L'anabolisme étant variable selon les patientes, il est difficile de fixer des recommandations.

Les données limitées de la littérature ne permettent pas d'observer d'augmentation de tolérance en protéines au cours du 3^{ème} trimestre comme il est observé dans d'autres aminoacidopathies (phénylcétonurie, leucinose). Cela pourrait s'expliquer par le passage transplacentaire de la nitrosinone qui empêche ici l'épuration fœtale de l'acide aminé accumulé.

- **Les besoins énergétiques**

Une insuffisance d'apports énergétiques favorise une élévation des taux de tyrosine. Il faudra donc veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids, surtout au premier trimestre de grossesse, en optimisant les apports énergétiques à base d'aliments hypoprotidiques manufacturés qui ont été souvent diminués voire supprimés à l'âge adulte.

Les recommandations générales sont celles de toute grossesse classique :

- Les apports énergétiques quotidiens doivent augmenter de + 70 Kcal au 1^{er} trimestre, + 260 Kcal au 2^{ème} trimestre, + 500 Kcal au 3^{ème} trimestre.
- La prise de poids maternel conseillée est de 10 à 14 kg en moyenne pendant la grossesse (maximum + 10 kg pour les patientes avec un IMC > 25).

En ce qui concerne les nausées, il faut conseiller un fractionnement des prises alimentaires, un report des prises alimentaires selon les périodes de la journée où les nausées sont moins présentes. La prise d'antiémétique est souvent nécessaire.

- **Micronutriments et surveillances nutritionnelles**

Pendant la grossesse, il est recommandé d'assurer :

- Des apports en DHA de 200 mg/j (*via* un mélange d'acides aminés contenant du DHA ou par une supplémentation spécifique).
- Une supplémentation en acide folique (400 µg/j ; ou 5mg/j si diabète ou obésité), prescrite avant et pendant les 12 premières semaines, comme toute grossesse de la population générale, et ce, en plus des apports en folates contenus dans le mélange d'acides aminés.
- Une supplémentation en fer doit être facilement prescrite en cas de carence.

7.1.5 Surveillance de la croissance fœtale

Des taux trop bas de tyrosine et de phénylalanine, ou trop élevés de tyrosine plasmatique, pourraient avoir des conséquences sur la croissance fœtale, de même que toute autre carence survenant dans le cadre d'un régime non optimal. Il est recommandé de réaliser des échographies anténatales selon le rythme usuel de surveillance dans la population générale pour une grossesse classique (T1 entre 11 à 13 semaines d'aménorrhées; T2 entre 22-24 semaines d'aménorrhées; T3 entre 31-33 semaines d'aménorrhées). Cependant cette surveillance échographique sera réalisée dans un centre expert de DAN et rapprochée en cas d'élévation des taux de tyrosine.

7.1.6 Allaitement (Contre-indication)

Par précaution, l'allaitement est contre-indiqué chez les femmes atteintes de tyrosinémie de type I traitées par nitisinone, mais pourrait être envisagé en cas de nouveau-né atteint.

La tyrosinémie maternelle en elle-même n'est pas une contre-indication à l'allaitement, bien qu'il n'y ait pas de données sur la composition en tyrosine et phénylalanine du lait des femmes atteintes de tyrosinémie de type I. Il n'y a pas de données, chez l'humain, sur un passage de la nitisinone dans le lait maternel. Cependant, chez le rat, il a été observé des effets indésirables chez les « ratons » exposés à la nitisinone *via* le lait maternel (faible prise de poids et lésions de cornée).

7.1.7 Suivi du nouveau-né d'une mère atteinte de tyrosinémie de type I

- **Prise en charge en période néonatale**

Un examen clinique attentif doit être réalisé à la naissance pour dépister une malformation (liée à la nitisinone, au taux élevé de Tyr, et/ou à la carence en Phe).

La tyrosine et la nitisinone traversent la barrière placentaire. Il a donc été observé sur le sang de cordon et au cours des premiers jours de vie une élévation de la tyrosinémie chez le nouveau-né pouvant dépasser 1000 µmol/L, à la naissance. Cette hypertyrosinémie transitoire régresse rapidement (en quelques semaines) et le bénéfice d'un régime hypoprotidique chez ces nouveau-nés ne semble pas justifié (Chinsky et al. 2017).

De même, le dosage sanguin de la nitisinone chez le nouveau-né est proche de celui de sa mère à la naissance, et décline rapidement ensuite au cours des jours suivant pour ne plus être détectable à un mois.

La réalisation d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques et d'un dosage de la nitisinone à la naissance pourront être proposés, mais ces constatations biologiques transitoires ne devraient pas avoir de conséquence clinique aiguë et ne changeront pas la prise en charge de l'enfant.

Pour connaître le statut du nouveau-né vis-à-vis de la tyrosinémie de type I, on dosera la SA urinaire de façon hebdomadaire associé à la nitisinone pendant le premier mois de vie, pour en vérifier la négativité persistante (négatif initialement par action de la nitisinone maternelle), associé à l'étude génétique du gène *FAH*.

- **Étapes du neuro développement (2 ans, 4, 8 et 14 ans)**

Ces nouveau-nés doivent être suivis comme tous les autres enfants ; le développement neurocognitif de ces enfants est décrit comme normal. Cependant, le recul est actuellement insuffisant pour pouvoir juger du neurodéveloppement à long terme.

Il est conseillé de maintenir un suivi biométrique (périmètre crânien notamment) et du neuro-développement aux grandes étapes de l'enfance et de l'adolescence.

7.2 Grossesse d'une femme enceinte d'un enfant suspect de tyrosinémie de type I

7.2.1 Conseil génétique

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique autosomique récessive très rare, de prévalence proche de 1/125 000 en Europe centrale.

Pour un couple sain ayant déjà un enfant ayant une tyrosinémie de type I, la transmission de la maladie étant autosomique récessive, le risque pour toute nouvelle grossesse que le fœtus soit atteint de tyrosinémie de type I est de ¼.

7.2.2 Prise en charge à la naissance d'un nouveau-né suspect

- Si le nouveau-né est suspect en raison d'un cas index familial sans DAN, on peut doser **en urgence** la Succinylacétone dans les premières urines et réaliser la biologie moléculaire sur sang de cordon ou sur un prélèvement à J3 (Larochelle et al. 2012) et débiter une alimentation normale (AM ou AA) pendant les 48-72 premières heures en attendant les **résultats** du dosage en **urgence**. Il faut savoir répéter l'examen dans les 24-48 h quel que soit le résultat. On n'attendra pas le résultat du dépistage néonatal du programme national de dépistage sur le test de Guthrie réalisé à J3 (reçu à J10). En effet, la SA chez un nouveau-né atteint est détectable dans le liquide amniotique et la SA est également augmentée dans le sang de cordon (Hostetter et al. 1983).
- Si le nouveau-né est atteint de tyrosinémie de type I, avec un diagnostic fait en anténatal après un cas index, la prise en charge consistera à la mise en route du régime limité en protéines associé à un mélange d'acides aminés ainsi que de la nitisinone 1 mg/kg/j dès la naissance.
 - En cas d'allaitement maternel, les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait maternel dont la composition en Phe en fonction de l'âge de l'enfant est connue des diététiciens, associés (en alternance ou dans le même temps) à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 prises pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j).
 - En cas d'alimentation artificielle : les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait infantile 1^{er} âge, associés à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 biberons pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j).

8 Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

Les patients et les parents (famille) seront informés et formés à la connaissance :

- Du régime hypoprotidique
- De la préparation et de la prise de la nitisinone
- Du rôle majeur du traitement médicamenteux à ne jamais interrompre
- De l'importance d'avoir en leur possession leur certificat d'urgence (cf Annexe 9) et le protocole de traitement de la crise neurologique aiguë
- De devoir toujours informer leur équipe métabolique référente en cas d'évènement intercurrent et de décider ensemble des mesures à prendre (modifier le régime à domicile, hospitalisation, et suivi régulier de l'état clinique du patient chez lui ou dans un centre hospitalier de proximité).

L'information et l'éducation des patients, parents et famille doivent se faire de façon soutenue et rapprochée par une équipe métabolique et pluridisciplinaire. Une évaluation régulière des connaissances des patients et/ou des parents sera réalisée au cours du suivi.

Le régime hypoprotidique strict comme traitement principal de cette maladie transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte.

L'éducation et la formation sont réalisées initialement auprès de l'entourage familial proche, des aidants familiaux, puis du patient lui-même, dès que son âge le permet ; ce sont des éléments indissociables de son parcours de soins, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie.

Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents dans un premier temps, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant, puis très progressivement le patient, par l'acquisition de compétences d'auto-soins (savoir/savoir-faire/faire) et de compétences d'adaptation (savoir-être).

Il associe information et activités sur les thématiques suivantes :

- Les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines, le catabolisme des acides aminés
- Les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'une méthode d'apprentissage pour gérer les apports quotidiens de phénylalanine ou de protéines, le rôle des mélanges d'acides aminés sans Tyr et Phe et des aliments hypoprotidiques
- Le certificat médical d'urgence : mécanisme de la maladie, importance du traitement, carte patient, de ne jamais arrêter la nitisinone, le traitement des crises neurologiques aiguës, des évènements intercurrents +++
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime et la gestion de leurs stocks à domicile
- Les complications potentielles de la maladie
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
- L'insertion scolaire puis professionnelle
- L'aspect génétique, pour les parents, la planification d'une future grossesse
- La contraception et la planification d'une future grossesse pour les patientes et leurs conjoints
- La nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes
- L'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, filière G2M, tous à l'école,...) et en donnant les coordonnées des associations de patients (Ensemble contre la tyrosinémie, Les enfants du Jardin...)

9 Qualité de vie

Les maladies héréditaires du métabolisme ont un retentissement majeur sur la vie quotidienne des patients et de leur famille (Zeltner et al. 2017). L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients

et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie (Ouattara et al. 2022)(Cano PHRC 2020).

L'impact de la maladie peut être plus important pour la famille que pour le patient si le patient est jeune. Ainsi, la capacité de la famille à accepter la maladie peut avoir un impact sur la qualité de vie du patient (Jamiolkowski et al. 2016).

10 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur www.orpha.net.

Pour la tyrosinémie de type I, il existe une association spécifique : « Ensemble contre la Tyrosinémie » et d'autres associations de patients atteints de Maladies héréditaires du métabolisme à régime ... Les Feux Follets, Les Enfants du Jardin.

11 La scolarisation, la vie professionnelle et les démarches psychosociales

11.1 La scolarisation

Les enfants devront bénéficier d'un Projet Accueil individualisé (PAI) spécifiant leur régime strict en ayant le plus souvent recours aux paniers-repas.

La scolarité sera adaptée au développement de l'enfant avec si besoin mise en place d'un accompagnement par une AVS, l'intervention d'un service de soins ou une scolarisation spécialisée adaptée en fonction de la situation de l'enfant.

11.2 La vie professionnelle

En fonction de l'atteinte neurologique associée, ou non, une demande d'allocation adulte handicapé (AAH) est réalisée sur accord de la personne atteinte de tyrosinémie de type I. Cette AAH donne accès aux emplois protégés.

11.3 Les démarches psychosociales

Le diagnostic de tyrosinémie de type I conduira systématiquement à une demande d'ALD (classification 17^{ème} maladie), et à un entretien avec une assistante sociale afin d'élaborer si besoin et avec l'accord du patient un dossier à fournir à la MDPH (demande d'Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), (AAH)) ou à la CAF pour une demande d'allocation journalière de présence parentale (AJPP)...

12 Les voyages

Les patients devront informer l'équipe métabolique de la planification du voyage et être en possession du certificat médical en français et traduit s'il s'agit d'un voyage à l'étranger.

Le centre de référence de proximité du lieu de vacances sera contacté par l'équipe métabolique, et devra recevoir le certificat médical récemment mis à jour ainsi que le traitement et le régime habituel du patient. Les coordonnées du centre et le nom du médecin référent (équipe) à contacter seront transmises aux patients.

Les patients ou parents du patient devront être porteurs d'une carte patient spécifiant leur pathologie, les principes du traitement et les numéros nécessaires (équipe métabolique référente), la prise en charge en urgence des crises porphyriques aiguës.

Les patients ou parents partiront avec leurs produits diététiques (MAA, produits hypo-protidiques), et les traitements médicamenteux en quantité suffisante pour la durée du séjour, en rappelant l'absolue nécessité de ne jamais arrêter le traitement médicamenteux par la nitisinone et de bien anticiper les ordonnances. **Il existe une procédure dérogatoire autorisant les pharmaciens à dispenser plus d'un mois de traitement aux patients amenés à se rendre à l'étranger pour une durée supérieure à 1 mois.**

le médecin doit mentionner sur l'ordonnance son accord pour la délivrance d'une quantité de traitement en une seule fois dans le cadre d'un départ à l'étranger : « Accord pour délivrance en une seule fois pour départ à l'étranger d'une durée de X mois » et le patient doit faire une demande de prise en charge auprès du service médical de sa Cpm en lui adressant la prescription médicale comportant l'accord du médecin et une attestation sur l'honneur précisant les renseignements suivants

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant, envisagé avec l'équipe métabolique référente, et en fonction des capacités d'accueil du centre (possibilité de cuisiner sur place, menus adaptés, infirmiers présents).

13 La transition enfant/adulte

Cette pathologie nécessite un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des guidelines spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborés (Chabrol et al. 2018)

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune le médecin adulte et le pédiatre, le/la diététicien(ne), la psychologue et l'assistante sociale, suivis ensuite de consultation en secteur adulte sont rapportés et réalisés dans certains centres avec succès (Vom Dahl 2014).

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique ou métabolique (Watson 2000). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique.

La transition est un moment difficile pour le patient avec un fort risque de perte d'observance thérapeutique voire de perte de vue complète.

Certains centres ont développé un soin particulier à cette phase de transition avec de bons résultats cliniques (Chabrol et al. 2018)

Un obstacle à cette transition peut être représenté par la difficulté à trouver un correspondant en milieu adulte (hépatologue, néphrologue, neurologue, diététicien, métabolicien...). Il s'agit d'une maladie héréditaire rare du métabolisme dont le traitement par la nitisinone n'est disponible que depuis les années 1990. Cette notion peut expliquer le petit nombre de patients ayant atteints l'âge adulte et, en conséquence, la méconnaissance de cette maladie en milieu adulte.

Le devenir à long terme de cette pathologie n'étant pas bien caractérisé, une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie. Des recommandations de bonnes pratiques pour une transition réussie sont disponibles sur le site internet de la filière G2M.

14 Le dépistage néonatal

14.1 Intérêt du dépistage néonatal de la tyrosinémie type I

La tyrosinémie type I remplit la majorité des critères de Wilson & Jungner (Wilson et Jungner, 1968) : c'est une maladie grave, son histoire naturelle est connue, il existe un test de dépistage acceptable pour la population, peu coûteux, un test diagnostique et surtout un traitement. Elle a de ce fait été retenue par la HAS (2020) pour élargir le panel des maladies métaboliques dépistées chez le nouveau-né dès 2023.

Le dépistage néonatal de la tyrosinémie de type I permet la prévention des complications de la maladie si le diagnostic, le traitement par nitisinone et le régime sont débutés pendant le premier mois de vie (Russo, Mitchell, et Tanguay 2001), et ce pour les 20 premières années au moins (Larochelle et al. 2012) (Québec NTBC Study Group et al. 2017). Il a été démontré dans l'étude de Mayorandan et al. (2014), que les complications sont d'autant plus réduites que le traitement est débuté tôt.

14.2 Techniques de dépistage

Seul le dosage de la succinylacétone (SA), métabolite qui s'accumule suite au déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH, EC 3.7.1.2) permet d'atteindre les objectifs de sensibilité et spécificité requis pour le dépistage de cette maladie rare (1/100 000 au niveau mondial) mais grave (Allard et al. 2004) (Sander et al. 2006) (la Marca et al. 2008) (Turgeon et al. 2008). En effet, de nombreux cas de faux négatifs ont été rapportés en utilisant comme marqueur le taux de tyrosine (Priestley et al. 2020).

Le dosage est possible en spectrométrie de masse en tandem selon une méthode qui sera identique pour tous les laboratoires français (Chromsystems MassChrom® Acides aminés et acylcarnitines sur sang séché (sans dérivation)). Il se fera sur la même pastille de sang séché que celle utilisée pour le dosage des acides aminés et des acylcarnitines marqueurs des autres maladies incluses dans le programme de dépistage français. Il nécessitera néanmoins une extraction et un étalon interne spécifiques ainsi que la transformation de la SA en son hydrazone correspondante.

Les seuils décisionnels rapportés dans la littérature sont très variables et dépendent des techniques employées (Stinton et al. 2021). Le seuil qui sera utilisé en France a été validé par les commissions biologiques avant la mise en place du dépistage, et seront accessibles sur le site de la SFDN et de CNCNDN. Le seuil utilisé en France est rapporté dans l'algorithme de dépistage en annexe (cf annexe 10).

Par cette technique de dépistage, les diagnostics de tyrosinémie de type II et III ne pourront être posés car ne sont pas associés à une augmentation de la SA (Yang et al. 2018) (Yang et al. 2017).

Des formes exceptionnelles et atypiques de tyrosinémie type I peuvent se révéler plus tardivement sans être dépistées par le test néonatal car n'excrétant pas de SA (Cassiman et al. 2009).

14.3 Prise en charge des nouveaux nés dépistés

La prise en charge des nouveaux nés dépistés sera réalisée en fonction de l'organigramme validé par le CNCNDN, la SFEIM et le groupe dépistage Néonatal de la Filière G2M, accessible sur les sites correspondants à la mise en route du dépistage (Annexe 11).

En cas de taux sanguin de SA supérieur au seuil défini, le médecin référent, prévenu par le CRDN, contacte la famille pour organiser une hospitalisation dans un centre de référence ou de compétence dans les 24 heures suivant le résultat (< J15), en vérifiant l'état clinique de l'enfant par téléphone.

L'enfant est hospitalisé en hospitalisation conventionnelle, une explication est donnée aux parents, l'enfant sera examiné à la recherche d'une hépatomégalie et/ou de signes d'insuffisance hépatocellulaire.

Dès l'admission, les prélèvements pour évaluer le retentissement hépato rénal et pour la confirmation diagnostique seront réalisés, et envoyés en urgence, en prévenant le laboratoire spécifique, et l'équipe soignante vérifiera la bonne réception des prélèvements par le ou les laboratoire(s), notamment spécialisé (SA et CAOu).

14.3.1 Les examens biologiques

Les examens biologiques consistent en :

Pour évaluer le retentissement hépato rénal :

- NFS, plaquettes
- Bilan de coagulation facteur I, II, V, VII, VII, IX, X, XI (100 % des dépistés ont une coagulopathie à la confirmation)
- ASAT, ALAT, Bilirubine, γ GT, Phosphatases Alcalines
- Glucose, ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, albumine, calcémie, phosphorémie
- Alpha-foetoprotéine

Les examens biologiques de confirmation (obligatoires, avant traitement) sur de **nouveaux prélèvements** consistent à prélever :

- 1) La SA sur **urines** (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre) : **les résultats doivent être obtenus au maximum 48 h-72h après l'arrivée du prélèvement au laboratoire.**
- 2) La CAOu (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre)
- 3) Le δ ALAu (miction, volume minimal 2 ml, à conserver au frais et **à l'abri de la lumière**)
- 4) La CAAp (1 microtube hépariné) envoyer 250 μ L de plasma hépariné congelé si l'analyse est réalisée dans un autre centre.

NB : si l'ensemble des analyses urinaires est réalisé dans le même laboratoire, le volume d'urine requis peut être réduit.

Le nouveau-né poursuit son alimentation habituelle jusqu'aux résultats.

14.3.2 Comment interpréter les résultats :

- **Situation 1** : si le bilan de coagulation est strictement normal, en prenant en compte le niveau de la SA sur le Guthrie de J3, le taux de l'AFP et de δ ALAu (selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation), on garde l'enfant en surveillance et on répète le bilan de coagulation tous les jours jusqu'aux résultats des examens de confirmation, en expliquant aux parents cette phase de surveillance avec bilan de coagulation normal, donc sans retentissement sur la fonction hépatique.
 - **L'alimentation habituelle est maintenue**
 - **Surveillance clinique en hospitalisation et bilan de coagulation quotidien**
On attendra la confirmation diagnostique (taux de SA dans les urines) pour débiter le traitement (si la SA urinaire est présente) ou réfuter le diagnostic (absence de SA urinaire), en contrôlant tous les jours le bilan de coagulation en attendant le taux de la SA.
 - **Lors de la surveillance si le bilan de coagulation se perturbe, le traitement sera débuté, comme décrit dans la situation 2.**
- **Situation 2** : si le bilan de coagulation du jour est anormal selon les normes pour l'âge du laboratoire même s'il ne s'agit que d'un facteur (en dehors du facteur IX), prenant en compte le niveau d'élévation de la SA à J3, le taux de l'AFP et de δ ALAu (selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation)
 - le traitement médicamenteux et diététique sera débuté **sans attendre les résultats des examens spécialisés de confirmation** (SAu) (obtenus dans les 48 h suivant leur arrivée au laboratoire), après avoir prévenu le laboratoire de l'envoi et vérifié que les prélèvements sont bien arrivés au laboratoire.
- **Prise en charge de l'enfant suspect et/ou malade** : Ainsi, pour tout enfant ayant eu un dépistage positif à J3 par la SA

- Avec un bilan de coagulation anormal lors de l'entrée en hospitalisation
- Ou si le bilan de coagulation normal à l'entrée se perturbe lors du suivi quotidien
- Sans attendre le taux de la SA de confirmation
- Le traitement est débuté en urgence :

Le traitement associé :

- **Nitisonone (NTBC) 1 mg/kg/j** en 2 prises sous forme d'une suspension buvable 1ml=4 mg, à donner seul ou avec un peu de lait avec la seringue graduée, ou gélules de 2 mg à diluer dans de l'eau ou du lait puis donner à la seringue si forme suspension non disponible (dose multiple de 2, ex : poids 3.5 kg : 2mg x2 /j).
 - Le produit doit être disponible en stock dans les pharmacies centrales des hôpitaux des centres de référence et de compétence
 - La dose sera à :
 - Augmenter à 2 mg/kg/j en cas de non réponse biologique dans les jours suivants la mise en route du traitement
 - Adapter pour négativer le taux de la SA (normalement en 24 h)
 - La surveillance se fera par un contrôle biologique à 48 h de la première dose de nitisonone et à 7 jours (bilan de coagulation, SAu, CAAp)
 - Il faudra discuter la transplantation hépatique en cas de non réponse à la prise en charge médicale à 1 semaine (ictère, Bilirubine totale > 100 µmol/L, encéphalopathie, IHA sévère), ce qui sera peu probable dans le contexte du dépistage néonatal.
 - On surveillera le taux de la nitisonone plasmatique, en attendant une semaine après chaque modification de posologie pour ce dosage.
- Et le régime hypoprotidique géré par les diététiciens spécialisés, consistant en :
 - Un arrêt de l'alimentation actuelle de l'enfant pour permettre un arrêt des protéines naturelles pendant 48 h, remplacées par un mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, pour permettre une baisse du taux plasmatique de tyrosine.
 - L'alimentation du nouveau-né sera réalisée par la mise en route d'un mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr à la dose de 2g/kg/j pendant 48 h pour permettre le sevrage en tyrosine.
 - Exemple en annexe diététique (cf annexe 6)
 - Si l'enfant est allaité, on accompagnera la maman avec une conseillère en lactation pour qu'elle puisse entretenir sa lactation, tirer son lait et reprendre l'allaitement partiel au décours du sevrage
 - Après 48 h de sevrage, les protéines naturelles apportant 200 mg de Phe /j seront réintroduites dans l'alimentation selon le schéma suivant:
 - En cas d'allaitement maternel, les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait maternel dont la composition en Phe en fonction de l'âge de l'enfant est connue des diététicien/nes, associés (en alternance ou dans le même temps) à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 prises pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j)
 - Exemple d'alimentation d'un nouveau-né allaité (Cf annexe 6)

- En cas d'alimentation artificielle : les apports en protéines naturelles (initialement 4 g/j soit 200 mg de Phe/j) seront apportés sous forme de lait infantile 1^{er} âge, associés à un apport de 1-1.5 g/kg/j de mélange d'acides aminés sans Phe et Tyr, répartis en 8-9 biberons pour couvrir les apports hydriques adaptés à l'âge (90 ml/kg/j les premiers jours) et évoluant pour le volume avec l'âge de l'enfant (130-150 ml/kg/j)
- Exemple d'alimentation d'un nouveau-né alimenté au lait artificiel (Cf annexe 6)
- Quel que soit le mode d'alimentation, un ajustement ionique (supplémentation) et hydrique éventuel sera nécessaire en fonction de l'existence ou non d'une tubulopathie.
- L'adaptation des apports en Phe se feront en fonction du niveau de tyrosine et de phénylalanine mesurés sur la CAAP réalisée à 48 h, puis à 1 semaine de la mise en route du traitement, puis 1/semaine le premier mois, puis 1/mois la première année, avec pour taux cible une concentration en tyrosine \leq à 400 $\mu\text{mol/L}$ et une concentration en Phe dans la norme pour l'âge.

Quand le diagnostic est confirmé, par un taux de SA urinaire élevé obtenu avant J15, l'hospitalisation initiale permettra en plus de la mise en route en urgence du traitement médicamenteux et diététique :

1. De connaître l'équipe soignante par plusieurs visites du pédiatre, des diététiciens, des puéricultrices, coordonnateurs, psychologues, assistante sociale
2. La réalisation d'une échographie abdominale
3. La réalisation du prélèvement pour la biologie moléculaire *FAH* de l'enfant et de ses parents avec consentement envoyé au laboratoire de biologie moléculaire dont dépend le service, sans retarder la prise en charge
4. Un dépistage de la fratrie (SAu)
5. La programmation d'examen ophtalmologique à distance (dans le mois)
6. Une éducation de la famille à la prise des traitements (préparation de la nitisinone, lieu d'approvisionnement), et à la réalisation du régime
7. La demande d'ALD 17 avec fiche de renseignements cliniques +/- MDPH et AJPP
8. De transmettre les coordonnées des associations de patients.

14.3.3 Surveillance

La surveillance se fera selon les recommandations suivantes lors de consultations cliniques initialement rapprochées :

- Examen clinique détaillé et élaboration des courbes de croissance
- Suivi diététique rapproché
- Un suivi biologique en dosant : (Cf annexe 8)
 - ASAT, ALAT, GGT, TP, facteur V 1/mois les trois premiers mois puis /3 mois la première année
 - CAAP : notamment Tyr et Phe
 - 48-72h
 - 1/semaine le premier mois puis 1/mois les trois premiers mois puis au moins /3 mois
 - SAu à 1 semaine puis /mois les trois premiers mois puis /3 mois,
 - δALAu /3mois
 - Dosage de la nitisinone /3 mois
 - Alpha-foeto-protéine /3mois

- Bilan nutritionnel /an

- Un suivi radiologique :
 - Echo abdominale /3-6 mois
 - IRM abdominal /1 an dont le rythme dépendra des lésions radiologiques, du taux d'AFP et de la compliance
 - DMO à 6 ans, 12 ans, 18 ans

- Evaluation neuropsychologique aux âges clés (CP, 6ème, seconde)

- Une évaluation multidisciplinaire (métabolique, hépatologique + /- si nécessaire néphrologique) : /1an.

Annexe 1. Fiche de demande de biochimie MHM

IP/NIP : NOM : Prénom : DDN : / / Sexe : H F	ETIQUETTE SERVICE Code Hôpital UH	Nom : Prénom : Fonction : Tel : /Service:	<b style="color: red;">Préleveur <b style="color: red;">A remplir obligatoirement Nom : Poste Tel :
SERVICE DE BIOCHIMIE - Pr P. THEROND MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME Accueil: 12605 Dr P.H. BECKER (13567), Dr P. GAIGNARD (13565), Dr E. LEBIGOT (12929), Dr A. SPRAUL (13522).		BICETRE 12/19 - 2017	

Pas de résultats Cyberlab

EXPLORATION METABOLIQUE à visée:

Suivi thérapeutique Diagnostique Recherche de :

Cycle Points Redox

(Ammoniémie, glucose, lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides gras libres, carnitine)

Transport dans la glace <30min après le prélèvement

A jeun | 1 Macro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4
 Dernier repas à 20h la veille ou préciser:

1h après petit-déjeuner |
 5 minutes avant repas | 1 Macro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4
 1h après repas |

Nutrition parentérale Garrot Prélèvement difficile

URINES

Echantillon des urines de la nuit

Transport dans la glace < 30 min après le recueil

Succinylacétone *
 Acide d-aminolévulinique *
 Lactate *

Totalité d'une miction urinaire

Transport dans la glace < 30 min après le recueil

Galactose avant repas lacté *
 Galactose après repas lacté *

SANG

Tube EDTA VIOLET

Transport dans la glace < 30 min après le prélèvement

	A Jeun	PréP	PostP
Ammoniémie **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acides Gras Libres **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carnitine **	<input type="checkbox"/>		

Tube FluoOxa GRIS

Glucose	A Jeun	PréP	PostP
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cycle glucose/lactate

5 min avant repas
 après repas 30 min / 60 min
 avec Maizena ○ / sans Maizena ○

Tube avec HClO4 +4°C

Remplir jusqu'au trait
Transport dans la glace

Lactate	A Jeun	PréP	PostP
Pyruvate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Corps cétoniques:

Acétoacétate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-hydroxybutyrate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BILE

Transport dans la glace * < 30 min après le prélèvement

Acides Biliaires
 Phospholipides
 Cholestérol

Papier Buvard

Recherche Galactosémie
 Spot-test Uridyltransférase
 Si patient transfusé contacter le laboratoire

Tube HepLi VERT

Recherche galactosémie
 Spot-test Uridyltransférase
 Si patient transfusé contacter le laboratoire

Galactose-1-phosphate
 Phénylbutyrate (Ammonaps) **
 NTBC (Orfadin) **

Posologie :

Poids :

LCR

Tube avec HClO4 +4°C

Remplir jusqu'au trait
Transport dans la glace

Lactate - Pyruvate LCR

ETIQUETTE LABORATOIRE

Dessachage

Hôpitaux extérieurs :
 * transport des urines/biles congelées
 ** transport du plasma congelé

Vert

Violet

Gris

Sang HClO4

LCR HClO4

Urine

Bile

Erreur volume remplissage HClO4
 Prélèvement arrivé dans la glace
CADRE RESERVE AU LABORATOIRE

Si non congelé, acheminement de tous les prélèvements <6h

Pour les hôpitaux extérieurs (si délai >6h) : acheminement des prélèvements congelés

Si les prélèvements sont congelés ils peuvent attendre plus de 24h avant d'être acheminés.

Pour les hôpitaux extérieurs à Bicêtre :

- Prélèvement sanguin pour dosage de la nitisinone :
 - Tube héparinate de lithium (vert) 3ml. Centrifuger, aliquoter le plasma dans 2 tubes puis congeler à -20°C. Acheminement du plasma congelé au laboratoire.
 - Préciser avec la demande l'heure de prise du traitement par Orfadin, la posologie et l'heure de prélèvement.
- Prélèvement urinaire pour succinylacétone et D-ALA:
 - Urines de 12h si possible, ou échantillon 10 ml. Congeler à -20°C. Acheminement des urines congelées au laboratoire.

Coordonnées du laboratoire:

Laboratoire de Biochimie niveau 3

Hôpital Bicêtre – APHP-Université Paris Saclay

78 rue du général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre

Tél : 01 45 21 26 05 / Fax : 01 45 21 35 74

Annexe 2. Coordonnées des centre de référence, compétence et associations

Les centres prenant en charge les patients atteints de tyrosinémie de type I sont les suivants :

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie
CR - Hôpital Jeanne de Flandre - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries
CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François
CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr DE LONLAY Pascale
CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Dr MOCHEL Fanny
CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre
CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie
CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles
CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia
CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine
CC - CHU Brest - Dr DE SACAZE Elise
CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina
CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric
CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard
CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline
CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile
CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe
CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe
CC - CHU Reims - Dr BEDNAREK Nathalie
CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léna
CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Aline
CC - CHU Poitiers - Dr LE GUYADER Gwenaël
CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie
CC - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire
CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu
CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr WICKER Camille

Ensemble contre tyrosinémie : [La Tyrosinémie : accueil - \(ensemblecontrelatyrosinemie.fr\)](http://ensemblecontrelatyrosinemie.fr)

Les enfants du jardin : [Accueil](#) | [Les enfants du jardin](#)

Annexe 4. Stades cliniques et électroencéphalographiques de l'encéphalopathie hépatique

<i>Stades ou Types</i>	<i>Niveau de Conscience</i>	<i>Personnalité et signes cognitifs</i>	<i>Signes Neurologiques</i>	<i>Anomalies EEG</i>
<i>I</i>	Inversion du rythme du sommeil Fatigue	Troubles de la concentration Confusion légère Irritabilité	Troubles de la coordination Apraxie Finger tremor (trouble de l'écriture)	Activité polyrythmique (5Hz). Réactivité EEG
<i>II</i>	Léthargie	Désorientation Amnésie	Flapping tremor Hypo-réflexie Dysarthrie	Activité lente thêta- delta prédominante (3-4Hz) Réactivité inconstante
<i>III</i>	Somnolence Confusion	Désorientation Agressivité	Flapping tremor Hyper-réflexie Signe de Babinski Rigidité musculaire	Activité lente Delta monomorphe (1-3Hz). Pas de réactivité
<i>IV</i>	Coma	Aucun	Décérébration Convulsions	Tracé déprimé (<1Hz) Amplitude décroissante Pas de réactivité
<i>V</i>				EEG quasi plat ou plat

D'après Devictor (Devictor et al. 1992)

Annexe 5. Prise en charge des complications spécifiques de l'IHA

(R. H. Squires et al. 2006) (Zellos et al. 2022)

- **Dysfonction cardiovasculaire**

L'IHA est associée à un processus inflammatoire avec augmentation de la production de cytokines qui a comme conséquence une vasodilatation avec baisse de la TA moyenne. Si l'hypotension persiste un soutien par vasoconstricteurs devient indispensable. La norépinephrine semble la molécule la plus adaptée selon les données de la littérature adulte (Steiner 2004, Stravitz 2007). Une surveillance par échocardiographie permet d'évaluer les fonctions systoliques et diastoliques.

- **Atteinte respiratoire aiguë**

En cas d'IHA il est souvent nécessaire d'avoir recours à l'intubation endotrachéale soit en cas d'EH pour protéger les voies respiratoires soit en cas de défaillance respiratoire, secondaire à un sepsis, une hémorragie pulmonaire ou un SDRA (Khemani 2015). Le groupe PALF rapporte que 41% des patients nécessitent un support ventilatoire dans le cadre des IHA. Dans ces situations, la ventilation mécanique doit prendre en compte la balance bénéfice risque entre les lésions pulmonaires induites versus la protection neurologique dans l'HTIC. L'hyperventilation peut être nécessaire pour pallier à l'accentuation des signes d'HTIC.

- **Insuffisance surrénale**

Il n'y a pas de données pédiatriques permettant de définir l'incidence de l'insuffisance surrénale ou d'établir des recommandations spécifiques pour sa prise en charge. De manière générale il est admis l'adjonction de stéroïdes en cas d'instabilité hémodynamique résistante aux catécholamines.

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale aigüe a été observée chez 45 % des patients adultes atteints d'IHA (Tujios 2015), elle est identifiée comme facteur de mauvais pronostic avec une diminution de la survie comparée au groupe sans insuffisance rénale. L'incidence exacte de l'insuffisance rénale chez les patients pédiatriques n'est pas connue mais le groupe PALF rapporte qu'environ 10% des patients nécessitent une hémofiltration sans préciser l'incidence de l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale peut être secondaire à l'hypovolémie, à la nécrose tubulaire, au sepsis ou à la néphrotoxicité médicamenteuse. On pense que le mécanisme est similaire au syndrome hépatorénal observé dans les maladies chroniques du foie (Moore 2013). La prévention de l'insuffisance rénale repose sur l'éviction des médicaments néphrotoxiques, le maintien d'une pression artérielle normale avec maintien d'une perfusion rénale normale.

- **Infections et syndrome de réponse inflammatoire (SIRS)**

Le foie assure de multiples fonctions immunitaires. Les patients en IHA sont exposés au risque d'infections secondaires inhérentes à la dysfonction des mécanismes immunitaires hépatiques. Une étude rétrospective du King's college de 887 adultes présentant une IHA, a observé un SIRS chez 56.8% des patients (Rolando 2000). On note une corrélation directe entre l'importance du SIRS et la mortalité des patients mais aussi une association entre le SIRS et l'aggravation de l'EH (Vaquero 2003). Le recours à un traitement antibiotique et antifongique préventif pendant 14 jours semble améliorer la survie des enfants présentant une IHA (Godbole 2011).

- **Encéphalopathie hépatique, œdème cérébral et HTIC**

Les patients doivent être installés dans une pièce calme avec la tête surélevée à 30°, éviter les stimulations excessives. Les signes d'EH doivent être recherchés de façon régulière par l'examen neurologique, l'EEG et pris en charge afin d'éviter l'évolution vers l'œdème cérébral et l'HTIC (doppler transcrânien). L'intubation endotrachéale peut devenir nécessaire pour protéger les voies aériennes devant l'aggravation de l'EH ou pour la réalisation de gestes invasifs. L'hyperammoniémie est traitée dans un premier temps par la réduction des apports protidiques et des médicaments hypoammoniémants, une suppléance hépatique extra corporelle à partir de plusieurs systèmes (échange plasmatisque, dialyse à l'albumine, système MARS (molecular absorbent recirculating system)), peut avoir un intérêt. Elle a pour fonction essentielle la détoxification et permet de passer un cap en attendant la récupération rapide des fonctions hépatiques ou d'attendre une TH dans de meilleures

conditions. Une hémofiltration de type CVVHDF (continuous venovenous hemodialysis and filtration) à haut débit permet également la détoxification des molécules toxiques et des cytokines pro-inflammatoires permettant ainsi une amélioration neurologique et hémodynamique. L'hypothermie thérapeutique ainsi que la réduction de l'ammoniémie permettent de contribuer à la diminution de l'œdème cérébral.

Annexe 6. Exemples de régime diététique en fonction de l'âge

- **Au dépistage**

AU DEPISTAGE : sevrage de 48 h à adapter selon les résultats biologiques

Nourrisson ayant 10 jours de vie

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime sans protéines naturelles (0 mg de Phe) et avec 8 g d'EP / jour

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 60 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (8 g équivalent protidique soit 2.3g/kg/j)
- 360 ml d'eau mesurée (soit 400 ml volume fini)

A répartir en 10 biberons de 40 ml soit 115 ml/kg/j et 275 kCal soit 78.6 kCal/kgKcal

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

AU DEPISTAGE : à l'arrêt du sevrage

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime à 4.3 g de protéines naturelles (200 mg de Phe) et avec 4.2 g d'EP / jour

Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec lait artificiel :

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 32 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (4.2 g équivalent protidique soit 1.2g/kg/j)
- 45 g de lait artificiel (4.3 g de protéines naturelles dont 200 mg phe soit 1.2g/kg/j)
- 430 ml d'eau mesurée (soit 480 ml volume fini)

A répartir en 8 biberons de 60 ml apportant 372 kCal soit 106 kCal/kgKcal - 8.5 g Protéines totales soit 2.41 g/kg/jour.

Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec allaitement maternel :

Estimation préalable du volume bu par 24 h = **8 tétées d'environ 45-50 ml de lait maternel.**

Avant chaque tétée pour réguler la prise de lait maternel au sein de la mère, le nouveau-né devra boire **15 ml de biberon contenant lait infantile spécifique dépourvu de Phe et Tyr.**

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 27 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (3.5 g équivalent protidique)
- 110 ml d'eau mesurée (soit 120 ml volume fini)

A répartir en 8 biberons de 15 ml - 124Kcal (35.4kcal/kg/j).

On estimera ainsi que la prise moyenne est de 385 ml de lait maternel en 8 tétées /24 h soit 4.3 g de protéines totale dont 200 mg de Phe.

L'apport TOTAL estimé sera de 390 Kcal kCal soit 11.4 kCal/kg/jour– 8 g Protéines totales (2.2 3 g/kg/j) dont 200 mg de Phe et 3.5 g équivalent protidiques (1g/kg/jour).

- **Patient de 9 mois**

POIDS Poids : 8kg 500

Taille : 71 cm

Régime à 8g de protéines naturelles par jour (= 400mg Phe) + 12g AA/ jour (= 10g d'EP)

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 80g de tyr anamix infant d'un MAA sans Phe et Tyr (= 12g AA soit= 10g d'EP)
- 37g de lait 1er âge (= 3,5g protéines soit= 10.5 parts de Phe)
- 470ml d'eau mesurée (soit 550ml d'eau au total)

Petit déjeuner : un biberon de 250ml

Déjeuner :

- 2,5 g de protéines (ou 5,5 part de Phe) sous forme de pomme de terre et légumes + 10ml d'huile ou beurre
- 1 compote sans sucre ajouté ou fruit (=0,5g protéine = 1 part de Phe)

Goûter :

- 1 compote sans sucre ajouté ou fruit (=0,5g protéine = 1 part de Phe)
- Un biberon de 150ml

Dîner :

- 1g de protéine (ou 2 parts de Phe) sous forme de pomme de terre et légumes
- Un biberon de 150ml

- **Exemple de régime à 12 g de protéines (5 g de protéines lactières et 7 g de protéines végétales) 26 g d'acides aminés et 1500 kcal selon les RNP (Efsa 2017) pour un enfant de 4 ans et demi.**

Poids : 17 kg

Taille : 103 cm

Petit déjeuner :

- 1 bol de lait avec 150 ml d'eau + 5 mesures d'un MAA sans Phe ni Tyr (4 g AA)
- + 100 ml de lait croissance apportant 1 g de protéines
- + poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique ou farine hypo
- 2 biscottes hypoprotidiques* ou 1/2 pain hypoprotidique + beurre + confiture

Déjeuner :

- 100 g de pommes de terre en purée apportant 2g de protéines
- + 1 mélange d'AA (6 g AA)
- + Légumes verts apportant 1 g de protéines (50 à 60g en moyenne)
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- +/- pâtes hypoprotidiques* + beurre
- 1 portion de fromage fondu à 2g de protéines
- 1 compote ou 1 fruit

Goûter :

- 2 à 3 biscuits hypoprotidiques*
- 1 verre de boisson sucrée autorisée ou jus de pomme + 100 ml de mélange d'AA (10 g AA)
- 100g de cocktail de fruits ou compote/fruit 0.5 g de protéines

Dîner :

- Pâtes ou riz hypoprotidiques* + beurre/huile d'olive et sauce tomate
- Légumes verts crus ou cuits, apportant 3 g de protéines (150 à 180 g en moyenne)

- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 mélange d'AA (6 g AA)
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines
- Dessert à base de lait de coco 0.5 g de protéines

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

- **Exemple de régime de croisière à 15 g de protéines (7 g de protéines lactières et 8 g de protéines végétales ou 350 à 400 mg de PheHE) , 36 g d'acides aminés et 2200 kcal selon les RNP (EAfsa 2017) pour un enfant de 12 ans**

Poids : 36 kg

Taille : 145 cm

Petit déjeuner :

- 100 ml de lait entier apportant 3 g de protéines
- +complété avec du lait hypoprotidique * (0.5 g de protéines ou ½ parts de PHE)
- + Poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique
- 1 pain hypoprotidique* + beurre
- 1 mélange d'acides aminés

Déjeuner :

- 100 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée ou 65g de riz cuits apportant 2 g de protéines ou respectivement 100 à 80 mg de Phe (= 5 à 4 parts) assaisonnées normalement-
- Légumes verts apportant 2 g de protéines ou 70 mg de Phe (= 3.5 parts) soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexes)

Complété par une petite assiette de pâtes hypoprotidiques*

- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit (en moyenne (0,5g protéine = 1 part de Phe) 0.5 g de protéine ou 1 part de PHE)

Goûter :

- 6 biscuits hypoprotidiques*
- 1 verre de boisson sucrée autorisée ou jus de pomme

Dîner :

- 100 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée.. ou 65g de riz cuits apportant 2 g de protéines ou respectivement 100 à 80 mg de Phe (= 5 à 4 parts) assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 2 g de protéines ou 70 mg de Phe (= 3.5 parts) soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?
- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile

- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit (0,5g protéine = 1 part de Phe)1 compote ou 1 fruit (en moyenne 0.5 g de protéine ou 1 part de Phe)
- 1 mélange d'acides aminés

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

- **Exemple de régime de croisière à 22 g de protéines (11 g de protéines lactières et 11 g de protéines végétales), 36 g d'acides aminés et 2000 kcal selon les RNP (E Afsa 2017) pour un adulte**

Poids : 62 kg

Taille : 172 cm

Petit déjeuner :

- 150 ml de lait ½ écrémé apportant 5 g de protéine complété avec du lait hypoprotidique *
- + poudre de chocolat pour petit déjeuner non hypoprotidique
- 1 pain hypoprotidique* + beurre + confiture
- 1 mélange d'acides aminés

Déjeuner :

- 150 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée..
- ou 100 g de riz cuits apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 2 g de protéines
- soit 120 g (poids moyen)
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?+ Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- 1 portion de fromage fondu à 2 g de protéines
- tartiné sur du pain hypoprotidique*
- 1 compote ou 1 fruit soit

Goûter :

- Biscuits du commerce apportant 2 g de protéines
- + Compléter par 3 biscuits hypoprotidiques*
- + 1 verre de boisson sucrée ou jus de pomme autorisée

Dîner :

- 150 g de pommes de terre cuisinées sous forme de frites, purée..
- ou 100 g de riz cuits apportant 3 g de protéines assaisonnées normalement
- Légumes verts apportant 1 g de protéines
- soit 60 g (poids moyen)
- + Assaisonnement : épices, aromates, sel, poivre...
- + Beurre ou huile
- (Voir liste des parts de légumes annexe)
- soit voir liste des parts de légumes annexe ?

- 1 produit laitier à 4 g de protéines
- 1 compote ou 1 fruit
- 1mélange d'acides aminés

* Aliments diététiques spécifiques hypoprotidiques

Annexe 7. Les 3 Catégories d'aliments du régime

ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS A CONTROLER aliments apportant les protéines naturelles	ALIMENTS SANS CONTROLE teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations	ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES DADFMS à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
<i>Car trop riches en protéines</i>	<i>Ils apportent la tolérance protidique</i>	<i>Contribuent à la couverture des RNP énergétiques</i>	<i>Contribuent à la couverture des RNP énergétiques</i>
Tous les fromages à pâtes molles et pâtes cuites > 10 g de protéines/100g, Laitages > 4 g de protéines/unité	Lait infantiles Fromage fondu Laitages à moins de 4 g de protéines/unité à partir de l'adolescence	Certains « fromages vegan » (teneur protidique < 0.5g) Certaines boissons et certains desserts végétaux à teneur protidique < 0.5g/100g	Substituts de fromages Substituts de lait liquide/poudre Substitut de laitage
Viandes, poissons, œufs, charcuteries	Les légumes frais, surgelés et en conserves au naturel	Beurre et matières grasses à tartiner. Toutes les huiles.	Substituts de viandes Substituts de poissons Substituts d'œufs en poudre Substituts de blanc d'œuf en poudre
Blé et dérivés : pain, farine, pâtes, couscous...	Féculeux : pomme de terre et riz (variable selon les tolérances et les âges, équipe dépendante)	Sucre, confiture, gelée, miel, pâte de fruits, sorbets, bonbons sans gélatine et sans aspartame	Substituts : pain, biscottes, crackers Farine, pâtes, semoule et riz Préparation pour pâtisserie (gâteau, gaufres, crêpes ...)
Légumes secs	Les fruits frais, surgelés, en conserve, au sirop, en compote	Jus de fruits <0.5g/100g Eaux plates et gazeuses, boissons sucrées sans aspartame	Biscuits sucrés, substitut de chocolat Pâtes à tartiner hypoprotidique Céréales pour petit déjeuner Céréales infantiles
Fruits secs et oléagineux	Mayonnaise Crème fraîche		
Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits	<i>A l'adolescence certains biscuits ordinaires peuvent être autorisés sous réserve de la teneur en protéines (max 2 à 3 g protéines/jour)</i>	Epices, herbes et aromates Aide culinaire ou produits du commerce à teneur protidique < à 0.8g/100g	
Bonbons contenant de la gélatine, chocolat Boissons contenant de l'aspartame			Mélange glucidolipidique : Energivit, PFD1, Duocal

Annexe 8. Tableau de suivi

Examens	Diagnostic sur SC	Diagnostic par DNN	Premier mois	Première année	Jusque 5 ans	Jusque fin adolescence	adulte
Biologie générale : NFS Plaquettes				1 /3 mois	1/an	/an	
Biologie hépatique ASAT ALAT GGT PAL Bilirubine	X	X	1	/3 mois	/an	/an	/an
TP Facteur V	X	Facteurs I, II, V, VII, I,IX, X,XI	1	/3 mois	/an	/an	/an
AFP	X	X	1	/mois pdt 3 mois puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie rénale			1fois/an		/an	/an	/an
Gaz du sang	X	X					
Urée, créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline	X	X		créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline			
Acide urique	X	X		X			
Calcium, phosphore, magnesium, calcium ionisé	X	Uniquement calcium et phosphore		Uniquement calcium et phosphore			
PTH, 25 OHD, 1-25 OHD	X						
Protidémie, albuminémie	X			Protidémie			
Carnitine libre et totale	X						
Urines	X*	X		/an**	/an**	/an**	/an**
CAAp	X	X	/semaine	/mois pdt 3 mois puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
SAu (Plus rapproché si déséquilibre métabolique)	X	X	A 1 semaine puis à 1 mois	/mois pendant 3 mois Puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
δALAu	X	X	A 1 mois	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/an
Nitrosone Dosage supplémentaire si doute sur compliance et augmentation taux de SA			1 semaine après chaque changement de dose	/mois puis /3 mois ou si modification de dose	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie nutritionnelle ***				A 1 an	/an	/an	/an
Echo abdo (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)		X	Initiale au diagnostic	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/6 mois
IRM (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)				Imagerie de départ la première année	/1an	/an	/an
DMO						10 – 15 ans	Sur signes appel

* **Biologie urinaire initiale** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- pH, osmolarité urinaire
- Sodium (FE sodium), potassium (GTTK), chlorure
- Acide urique
- Phosphaturie et taux de réabsorption du phosphate : $[1 - (\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphates sériques} \times \text{créatinine urinaire})] \times 100$
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Magnésium
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie, $\beta 2$ micro globulinurie
- Chromatographie des acides aminés urinaires

** **Biologie urinaire de suivi** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie

*** **Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :**

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH
- 25 OH vitamine D
- Vitamine B12 sérique, si taux bas doser AMM urinaire et homocystéine totale plasmatique
- Ferritine,
- Zinc et sélénium sériques
- Folates intra-érythrocytaires
- Carnitine totale et libre

Tyrosinémie de type I

Risque aigu en cas d'inobservance du traitement par Nitison® (Orfadin®)
En dehors de cette situation : pas de risque aigu chez les patients traités.

Etiquette

1 PHYSIOPATHOLOGIE

Cette pathologie N'EST PAS à risque de coma ou de décompensation métabolique aiguë chez les patients correctement traités

Il s'agit d'un déficit d'une enzyme sur la voie de dégradation de la tyrosine, avec une toxicité hépatique (insuffisance hépatique, cirrhose, risque au long cours de carcinome hépato-cellulaire) et rénale (tubulopathie proximale). Le diagnostic est réalisé dans les premiers mois de vie devant une insuffisance hépatique ou plus précocement par dépistage néonatal.

Cette maladie nécessite:

- Un traitement médicamenteux indispensable : NTBC ou Orfadin (Nitison®) à la dose de 1 à 2mg/kg/j per os
- Un régime diététique hypo-protidique strict avec des apports contrôlés en tyrosine et substitut d'acides aminés. Ce régime exclut totalement de l'alimentation viande, poisson, œufs, ainsi que d'autres aliments riches en protéines.

Il est important que ce régime soit poursuivi, y compris en cas d'hospitalisation, mais il n'y a aucun risque aigu de décompensation en cas d'erreur diététique isolée, ou d'interruption du régime.

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation: donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon: PFD1® / Energivit® / Duocal® : 1 cuillère mesure pour 30 mL d'eau (0,7 Kcal/ml)

2 EN CAS D'HOSPITALISATION OU DE PATHOLOGIE INTERCURRENTTE

Il est indispensable de s'assurer que le traitement par Orfadin® est régulièrement pris, sans interruption récente, et de le poursuivre (si doute sur la compliance: doser NTBC, Succinylacétone et D-Ala urinaire – cf modalités au verso)

En cas d'interruption de traitement par Orfadin, risque de crise aiguë « pseudo-porphyrique » rare mais grave. La symptomatologie initiale est insidieuse, débute souvent après quelques semaines d'arrêt parfois déclenchée par un épisode infectieux banal : asthénie, agitation et psychose, anorexie, vomissements, douleurs abdominales avec hyponatrémie et parfois auto-mutilation, HTA, tachycardie. Ensuite, le tableau clinique se complète de paresthésies douloureuses et d'une polyneuropathie motrice ascendante de type « pseudo-Guillain Barré » avec hyperextension, paralysie des extrémités (tétraparésie) et du diaphragme (paralysie respiratoire), convulsions puis décès par asphyxie. Ces manifestations régressent en quelques semaines après reprises du NTBC. Cette situation requiert ventilation artificielle, analgésie (morphine), correction hyponatrémie, et apport énergétique (perfusion glucosée), bêta-bloquants, clonazepam, diazepam. Un traitement par hème arginate (Normosang) doit être envisagé (contact centre français des porphyries (<https://www.porphyr.net/contact/>)). Voir le protocole d'urgence détaillé pour la prise en charge d'une crise aiguë porphyrique.

3 CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- Aspirine et AINS sont contre-indiqués. Tous les autres traitements peuvent être donnés.
- Toutes les vaccinations sont préconisées.
- En cas de chirurgie : pas de précaution particulière. Pas de contre-indication aux anesthésiants, en dehors d'une crise aiguë pseudo-porphyrique (cf ci-dessus)

NE JAMAIS ARRÊTER LE TRAITEMENT PAR NTBC (Orfadin) Y COMPRIS EN CAS DE MISE A JEUN. Ce traitement n'existe que Per Os, pas de forme IV disponible.

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

MODALITES DE PRELEVEMENT ET D'ENVOI DES PRELEVEMENTS POUR DOSAGE DU NTBC, Succinylacétone et D-ALA urinaire

- Prélèvement sanguin pour dosage du NTBC:
 - Tube héparinate de lithium (vert) 3ml. Centrifuger, aliquoter le plasma dans 2 tubes puis congeler à -20°C. Acheminement du plasma congelé au laboratoire.
 - Préciser avec la demande l'heure de prise du traitement par orfadin, la posologie et l'heure de prélèvement.
- Prélèvement urinaire pour succinylacétone et D-ALA:
 - Urines de 12h si possible, ou échantillon 10 ml. Congeler à -20°C. Acheminement des urines congelées au laboratoire.

Coordonnées du laboratoire:
 Laboratoire de Biochimie niveau 3
 Hôpital Bicêtre – APHP-Université Paris Saclay
 78 rue du général Leclerc
 94275 Le Kremlin Bicêtre
 Tél : 01 45 21 26 05 / Fax : 01 45 21 35 74

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

A compléter par chaque service

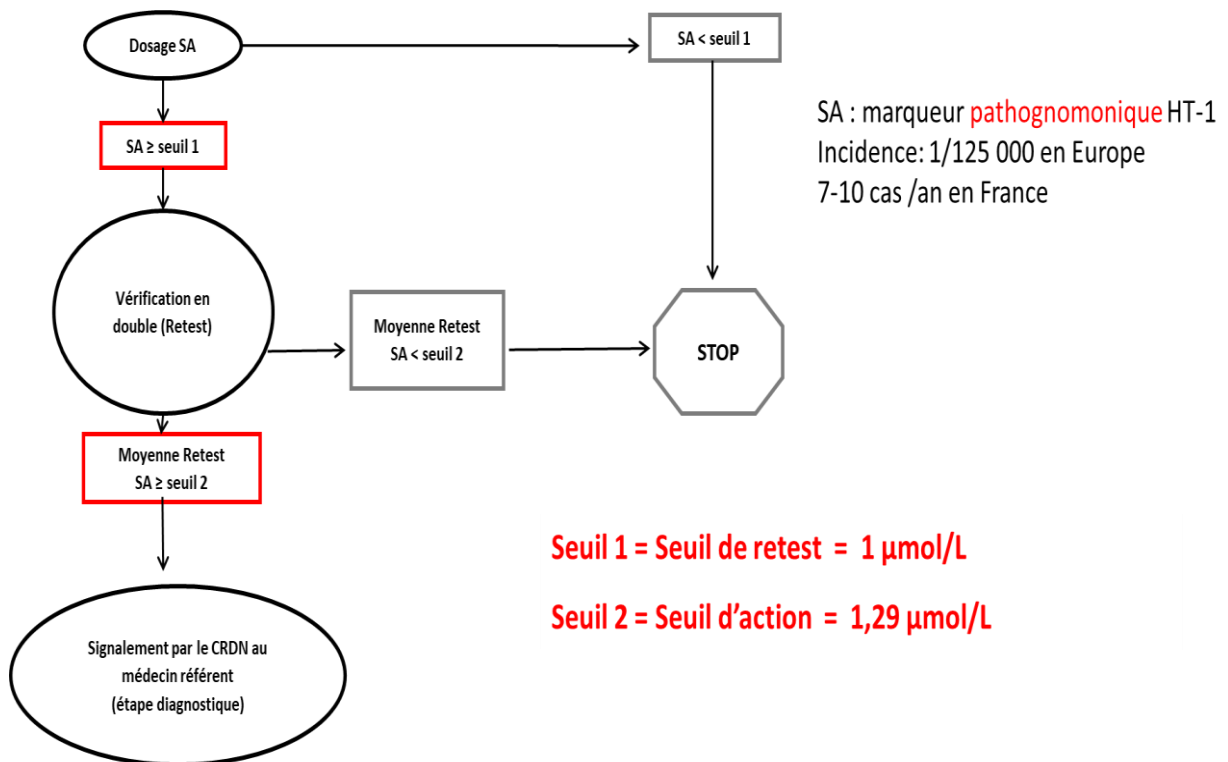
La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

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

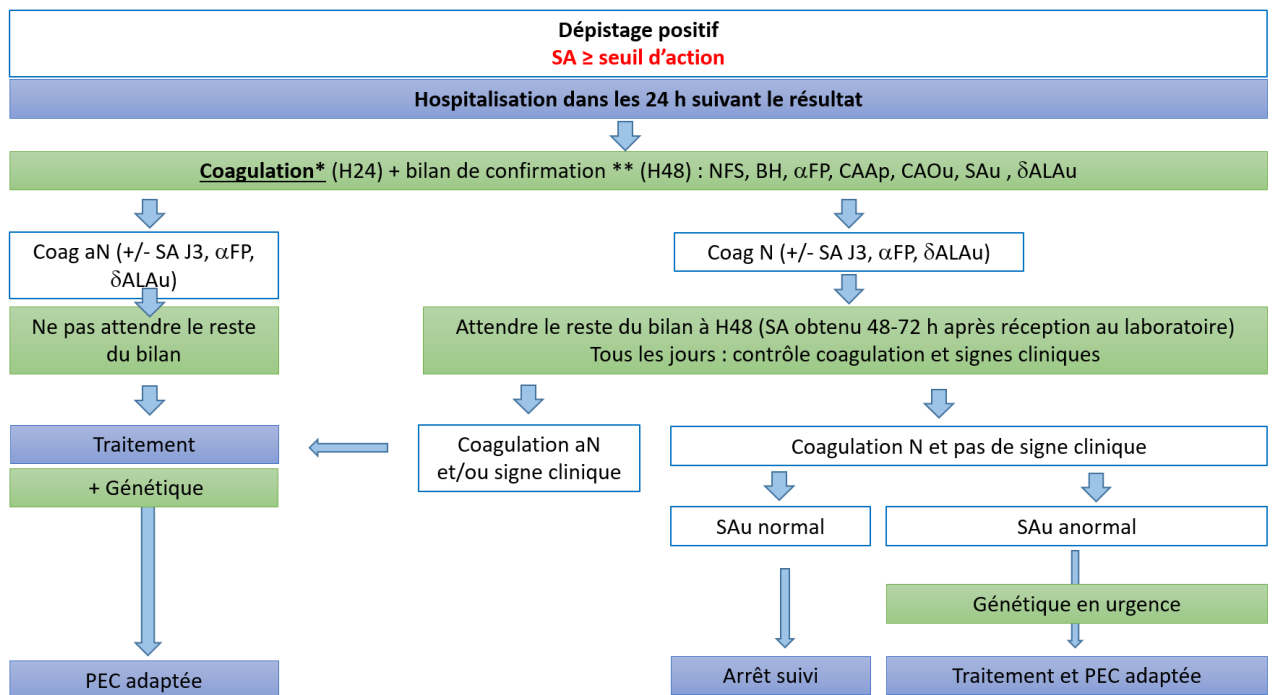
Certificat remis le

Dr

Annexe 10. Arbre décisionnel du dépistage néonatal (proposition Commission biologie 2022)



Annexe 11. Arbre décisionnel de la prise en charge au dépistage néonatal



* Bilan de coagulation : Facteurs I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI

** Bilan de confirmation : cs paragraphe ci-dessous

Coag N = normale et Coag aN = anormale

Les examens biologiques de confirmation (obligatoires, avant traitement) sur de **nouveaux prélèvements** consistent en :

- 1) SA **urinaire** (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre) : **les résultats doivent être obtenus au maximum 48h-72H après l'arrivée du prélèvement au laboratoire**
- 2) CAOu (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre)
- 3) δ-ALA u (miction, volume minimal 2 ml, à conserver au frais et **à l'abri de la lumière**)
- 4) CAAP (1 microtube hépariné, envoyer 250 µL de plasma hépariné congelé si l'analyse est réalisée dans un autre centre)

NB : si l'ensemble des analyses urinaires est réalisé dans le même laboratoire, le volume d'urine requis peut être réduit.

De rares cas de faux positifs (mild HyperSA : MHSA) pourront évoquer un pseudo déficit en FAAH (Yang et al. 2018) avec des taux de SA entre 3 et 5 fois la normale, sans déficit de la fonction hépatique à la naissance nécessitant un suivi sans traitement, ou un déficit en Maleylacetoacetate isomerase deficiency (MAAI) (Yang et al. 2017) avec un niveau de SA au diagnostic 10 à 100 fois moins élevé qu'un patient atteint de tyrosinémie de type I, ne nécessitant pas de traitement mais une surveillance. Ces diagnostics rares d'élimination seront confirmés par les résultats de l'étude génétique demandée dès la suspicion diagnostique et la mise en route du traitement. La prise en charge sera adaptée dans un second temps.

Annexe 12. Liste des participants

La rédaction de ce PNDS a été coordonnée par le Dr Karine Mention, Pédiatre métabolicien, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Lille, LILLE

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Karl Barange, hépatologue adulte, CHU Toulouse, TOULOUSE
- Dr Magalie Barth, pédiatre métabolicien, CHU Angers, ANGERS
- Mme Claire Belloche, diététicienne, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS.
- Dr Pierre Broué, hépatologue, CHU Rangueil, TOULOUSE
- Dr Laurène Dehoux, néphrologue, CHU Necker-Enfants Malades, PARIS
- Mme Aline Dernis, diététicienne, CHU Lille, LILLE
- Dr Anne-Frédérique Dessein, biologiste, CHU Lille, LILLE
- Mme Sandrine Dubois, diététicienne, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS.
- Dr Alain Fouilhoux, pédiatre métabolicien, CHU Lyon, LYON
- Dr Stéphanie Franchi Abella, radiologue, Necker, AP-HP, PARIS
- Dr Muriel Girard, hépatologue pédiatre, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Dalila Habes, hépatologue pédiatre, Bicêtre, AP-HP, PARIS
- Pr Francois Maillot, métabolicien adulte, CHU Tours, TOURS
- Dr Gilles Renom, biologiste, CHU Lille, LILLE
- Dr Charlotte Samaille, néphropédiatre, CHU de Lille, LILLE
- Pr Manuel Schiff, pédiatre métabolicien, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, PARIS
- Dr Aude Servais, néphrologue adulte, Necker, AP-HP, PARIS
- Dr Anne Spraul, biologiste, Bicêtre, AP-HP, PARIS
- Mme Joëlle Wenz, diététicienne, Bicêtre, AP-HP, PARIS

Relecteurs (ordre alphabétique)

- Dr Cécile Acquaviva, biologiste, CHU Lyon, LYON
- Dr Jean-Meidi Alili, pharmacien, Filière G2M, CHU-Necker Enfants Malades, Paris
- Pr Sybil Charrière, endocrinologue-nutritionniste métabolicien, CHU Lyon, LYON
- Dr Claire Douillard, endocrinologue métabolicien, CHU Lille, LILLE
- Pr Frédéric Gottrand, gastro-pédiatre, CHU Lille, LILLE
- Dr Thao Nguyen-Khoa, biologiste responsable du Centre Régional de Dépistage Néonatal – Ile de France, PARIS
- Mr William Peret, diététicien, CHU de Bordeaux, BORDEAUX
- Dr Dominique DEBRAY, gastro-entérologue, CHU-Necker Enfants Malades, Paris
- Association Les enfants du jardin
- Association Ensemble contre la tyrosinémie

Annexe 13. Références bibliographiques

- Äärelä, Linnea, Pasi I. Nevalainen, Kalle Kurppa, et Pauliina Hiltunen. 2020. « First Scandinavian Case of Successful Pregnancy during Nitisinone Treatment for Type 1 Tyrosinemia ». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 33 (5): 661-64. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0540>.
- Allard, Pierre, André Grenier, Mark S. Korson, et Thomas H. Zytovicz. 2004. « Newborn Screening for Hepatorenal Tyrosinemia by Tandem Mass Spectrometry: Analysis of Succinylacetone Extracted from Dried Blood Spots ». *Clinical Biochemistry* 37 (11): 1010-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006>.
- Angelico, Roberta, Silvia Trapani, Michele Colledan, Umberto Cillo, Tullia Maria De Feo, et Marco Spada. 2018. « Higher Retransplantation Rate Following Extended Right Split-Liver Transplantation: An Analysis from the Eurotransplant Liver Follow-up Registry ». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 24 (6): 849-50. <https://doi.org/10.1002/lt.25035>.
- Arnon, Ronen, Rachel Annunziato, Tamir Miloh, Melissa Wasserstein, Hiroshi Sogawa, Monique Wilson, Frederick Suchy, et Nanda Kerkar. 2011. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia Type I: Analysis of the UNOS Database ». *Pediatric Transplantation* 15 (4): 400-405. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x>.
- Arora, N., O. Stumper, J. Wright, D. A. Kelly, et P. J. McKiernan. 2006. « Cardiomyopathy in Tyrosinaemia Type I Is Common but Usually Benign ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29 (1): 54-57. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0203-5>.
- Barone, Helene, Yngve T. Blikrud, Irene B. Elgen, Peter D. Szigetvari, Rune Kleppe, Sadaf Ghorbani, Eirik V. Hansen, et Jan Haavik. 2020. « Tyrosinemia Type 1 and Symptoms of ADHD: Biochemical Mechanisms and Implications for Treatment and Prognosis ». *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 183 (2): 95-105. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32764>.
- Barthelmes, Ludger, et Iain S. Tait. 2005. « Liver Cell Adenoma and Liver Cell Adenomatosis ». *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 7 (3): 186-96. <https://doi.org/10.1080/13651820510028954>.
- Bartlett, David C., Mary Anne Preece, Elisabeth Holme, Carla Lloyd, Phil N. Newsome, et Patrick J. McKiernan. 2013. « Plasma Succinylacetone Is Persistently Raised after Liver Transplantation in Tyrosinaemia Type 1 ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 36 (1): 15-20. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9482-1>.
- Baumann, Ulrich, René Adam, Christophe Duvoux, Rafael Mikolajczyk, Vincent Karam, Lorenzo D'Antiga, Christophe Chardot, et al. 2018. « Survival of Children after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma ». *Liver Transplantation* 24 (2): 246-55. <https://doi.org/10.1002/lt.24994>.
- Bendadi, Fatiha, Tom J. de Koning, Gepke Visser, Hubertus C. M. T. Prinsen, Monique G. M. de Sain, Nanda Verhoeven-Duif, Gerben Sinnema, Francjan J. van Spronsen, et Peter M. van Hasselt. 2014. « Impaired Cognitive Functioning in Patients with Tyrosinemia Type I Receiving Nitisinone ». *The Journal of Pediatrics* 164 (2): 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.001>.
- Blackburn, Patrick R., Raymond D. Hickey, Rebecca A. Nace, Nasra H. Giama, Daniel L. Kraft, Andrew J. Bordner, Roongruedee Chaiteerakij, et al. 2016. « Silent Tyrosinemia

- Type I Without Elevated Tyrosine or Succinylacetone Associated with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma ». *Human Mutation* 37 (10): 1097-1105.
<https://doi.org/10.1002/humu.23047>.
- Campbell, Hailey, Rani H. Singh, Eric Hall, et Nadia Ali. 2018. « Caregiver Quality of Life with Tyrosinemia Type 1 ». *Journal of Genetic Counseling* 27 (3): 723-31.
<https://doi.org/10.1007/s10897-017-0157-9>.
- Cassiman, David, Renate Zeevaert, Elisabeth Holme, Eli-Anne Kvittingen, et Jaak Jaeken. 2009. « A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4 (décembre): 28. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-28>.
- Cerone, R., A. R. Fantasia, E. Castellano, L. Moresco, M. C. Schiaffino, et R. Gatti. 2002. « Pregnancy and Tyrosinaemia Type II ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25 (4): 317-18. <https://doi.org/10.1023/a:1016558510123>.
- Chabrol, B., P. Jacquin, L. Francois, P. Broué, D. Dobbelaere, C. Douillard, S. Dubois, et al. 2018. « Transition from Pediatric to Adult Care in Adolescents with Hereditary Metabolic Diseases: Specific Guidelines from the French Network for Rare Inherited Metabolic Diseases (G2M) ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie*, juin, S0929-693X(18)30115-5.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.05.009>.
- Chakrapani, Anupam, Paul Gissen, et Patrick McKiernan. 2012. « Disorders of Tyrosine Metabolism ». In *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, édité par Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, et John H. Walter, 265-76. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2_18.
- Chinsky, Jeffrey M, Rani Singh, Can Ficicioglu, Clara D M van Karnebeek, Markus Grompe, Grant Mitchell, Susan E Waisbren, et al. 2017. « Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations ». *Genetics in Medicine* 19 (12).
<https://doi.org/10.1038/gim.2017.101>.
- Dawson, Charlotte, Radha Ramachandran, Samreen Safdar, Elaine Murphy, Orlando Swayne, Jonathan Katz, Philip N. Newsome, et Tarekegn Geberhiwot. 2020. « Severe Neurological Crisis in Adult Patients with Tyrosinemia Type 1 ». *Annals of Clinical and Translational Neurology* 7 (9): 1732-37. <https://doi.org/10.1002/acn3.51160>.
- Devictor, D., L. Desplanques, D. Debray, Y. Ozier, A. M. Dubousset, J. Valayer, D. Houssin, O. Bernard, et G. Huault. 1992. « Emergency Liver Transplantation for Fulminant Liver Failure in Infants and Children ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 16 (5): 1156-62.
- Di Giorgio, A., A. Sonzogni, A. Piccichè, G. Alessio, E. Bonanomi, M. Colledan, et L. D'Antiga. 2017. « Successful Management of Acute Liver Failure in Italian Children: A 16-Year Experience at a Referral Centre for Paediatric Liver Transplantation ». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 49 (10): 1139-45. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.05.026>.
- Durand, P., D. Debray, R. Mandel, C. Baujard, S. Branchereau, F. Gauthier, E. Jacquemin, et D. Devictor. 2001. « Acute Liver Failure in Infancy: A 14-Year Experience of a Pediatric Liver Transplantation Center ». *The Journal of Pediatrics* 139 (6): 871-76.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119989>.
- « EFSA Dietary reference values for the EU ». s. d.
- Fois, A., M. Cioni, P. Balestri, G. Bartalini, R. Baumgartner, et C. Bachmann. 1986. « Biotinidase Deficiency: Metabolites in CSF ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 9 (3): 284-85. <https://doi.org/10.1007/BF01799663>.

- Francis, D. E., D. M. Kirby, et G. N. Thompson. 1992. « Maternal Tyrosinaemia II: Management and Successful Outcome ». *European Journal of Pediatrics* 151 (3): 196-99. <https://doi.org/10.1007/BF01954383>.
- Freese, D. K., M. Tuchman, S. J. Schwarzenberg, H. L. Sharp, J. M. Rank, J. R. Bloomer, N. L. Ascher, et W. D. Payne. 1991. « Early Liver Transplantation Is Indicated for Tyrosinemia Type I ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 13 (1): 10-15. <https://doi.org/10.1097/00005176-199107000-00002>.
- García, María Ignacia, Alicia de la Parra, Carolina Arias, Miguel Arredondo, et Juan Francisco Cabello. 2017. « Long-Term Cognitive Functioning in Individuals with Tyrosinemia Type 1 Treated with Nitisinone and Protein-Restricted Diet ». *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 11 (juin): 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.016>.
- García Segarra, N., S. Roche, A. Imbard, J. F. Benoist, M. O. Grenèche, A. Davit-Spraul, et H. Ogier de Baulny. 2010. « Maternal and Fetal Tyrosinemia Type I ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 33 Suppl 3 (décembre): S507-510. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9569-8>.
- Ginkel, Willem G. van, Rianne Jahja, Stephan C. J. Huijbregts, Anne Daly, Anita MacDonald, Corinne De Laet, David Cassiman, et al. 2016. « Neurocognitive Outcome in Tyrosinemia Type 1 Patients Compared to Healthy Controls ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0472-5>.
- Ginkel, Willem G. van, Rianne Jahja, Stephan C. J. Huijbregts, et Francjan J. van Spronsen. 2017. « Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 111-22. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_10.
- Ginkel, Willem G. van, Iris L. Rodenburg, Cary O. Harding, Carla E. M. Hollak, M. Rebecca Heiner-Fokkema, et Francjan J. van Spronsen. 2019. « Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1 ». *Paediatric Drugs* 21 (6): 413-26. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00364-4>.
- Grompe, M. 2001. « The Pathophysiology and Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Seminars in Liver Disease* 21 (4): 563-71. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19035>.
- Halac, Ugur, Josée Dubois, et Grant A. Mitchell. 2017. « The Liver in Tyrosinemia Type I: Clinical Management and Course in Quebec ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 75-83. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_6.
- Hegarty, Robert, Nedim Hadzic, Paul Gissen, et Anil Dhawan. 2015. « Inherited Metabolic Disorders Presenting as Acute Liver Failure in Newborns and Young Children: King's College Hospital Experience ». *European Journal of Pediatrics* 174 (10): 1387-92. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2540-6>.
- Herzog, Denise, Steven Martin, Sophie Turpin, et Fernando Alvarez. 2006. « Normal Glomerular Filtration Rate in Long-Term Follow-up of Children after Orthotopic Liver Transplantation ». *Transplantation* 81 (5): 672-77. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000185194.62108.a7>.
- Holme, E., et S. Lindstedt. 2000. « Nontransplant Treatment of Tyrosinemia ». *Clinics in Liver Disease* 4 (4): 805-14. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70142-2](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70142-2).
- Honar, Naser, Nader Shakibazad, Zahra Serati Shirazi, Seyed Mohsen Dehghani, et Soroor Inaloo. 2017. « Neurological Crises after Discontinuation of Nitisinone (NTBC) Treatment in Tyrosinemia ». *Iranian Journal of Child Neurology* 11 (4): 66-70.
- Hostetter, M. K., H. L. Levy, H. S. Winter, G. J. Knight, et J. E. Haddow. 1983. « Evidence for Liver Disease Preceding Amino Acid Abnormalities in Hereditary Tyrosinemia ».

- The New England Journal of Medicine* 308 (21): 1265-67.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198305263082105>.
- Jamiolkowski, Dagmar, Stefan Kölker, Esther M. Glahn, Ivo Barić, Jiri Zeman, Matthias R. Baumgartner, Chris Mühlhausen, et al. 2016. « Behavioural and Emotional Problems, Intellectual Impairment and Health-Related Quality of Life in Patients with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39 (2): 231-41. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9887-8>.
- Karaca, Can A., Cahit Yilmaz, Rasim Farajov, Zaza Iakobadze, Sema Aydogdu, et Murat Kilic. 2019. « Live Donor Liver Transplantation for Type 1 Tyrosinemia: An Analysis of 15 Patients ». *Pediatric Transplantation* 23 (6): e13498.
<https://doi.org/10.1111/ptr.13498>.
- Kassel, Rachel, Laurie Sprietsma, et David A. Rudnick. 2015. « Pregnancy in an NTBC-Treated Patient with Hereditary Tyrosinemia Type I ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60 (1): e5-7.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a27463>.
- Khanna, Rajeev, et Sanjeev Verma. 2018. « Pediatric hepatocellular carcinoma ». *World Journal of Gastroenterology* 24 (septembre): 3980-99.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>.
- Koelink, C. J. L., P. van Hasselt, A. van der Ploeg, M. M. van den Heuvel-Eibrink, F. A. Wijburg, C. M. A. Bijleveld, et F. J. van Spronsen. 2006. « Tyrosinemia Type I Treated by NTBC: How Does AFP Predict Liver Cancer? » *Molecular Genetics and Metabolism* 89 (4): 310-15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.07.009>.
- Laet, Corinne de, Carlo Dionisi-Vici, James V. Leonard, Patrick McKiernan, Grant Mitchell, Lidia Monti, Hélène Ogier de Baulny, Guillem Pintos-Morell, et Ute Spiekercötter. 2013. « Recommendations for the Management of Tyrosinaemia Type 1 ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (janvier): 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-8>.
- Larochelle, Jean, Fernando Alvarez, Jean-François Bussièrès, Isabelle Chevalier, Louis Dallaire, Josée Dubois, Frédéric Faucher, et al. 2012. « Effect of Nitisinone (NTBC) Treatment on the Clinical Course of Hepatorenal Tyrosinemia in Québec ». *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (1-2): 49-54.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.022>.
- Liu, Yuan, Yi Luo, Lei Xia, Bi Jun Qiu, Tao Zhou, Ming Xuan Feng, Feng Xue, et al. 2020. « Living-Donor Liver Transplantation for Children with Tyrosinemia Type I ». *Journal of Digestive Diseases* 21 (3): 189-94. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12846>.
- Maiorana, A., M. Malamisura, F. Emma, S. Boenzi, V. M. Di Ciommo, et C. Dionisi-Vici. 2014. « Early Effect of NTBC on Renal Tubular Dysfunction in Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Molecular Genetics and Metabolism* 113 (3): 188-93.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.021>.
- Marca, Giancarlo la, Sabrina Malvagia, Elisabetta Pasquini, Marzia Innocenti, Maira Rebollido Fernandez, Maria Alice Donati, et Enrico Zammarchi. 2008. « The Inclusion of Succinylacetone as Marker for Tyrosinemia Type I in Expanded Newborn Screening Programs ». *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM* 22 (6): 812-18. <https://doi.org/10.1002/rcm.3428>.
- Masurel-Paulet, A., J. Poggi-Bach, M.-O. Rolland, O. Bernard, N. Guffon, D. Dobbelaere, J. Sarles, H. Ogier de Baulny, et G. Touati. 2008. « NTBC Treatment in Tyrosinaemia Type I: Long-Term Outcome in French Patients ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31 (1): 81-87. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0793-1>.

- Mayorandan, Sebene, Uta Meyer, Gülden Gokcay, Nuria Garcia Segarra, Hélène Ogier de Baulny, Francjan van Spronsen, Jiri Zeman, et al. 2014a. « Cross-Sectional Study of 168 Patients with Hepatorenal Tyrosinaemia and Implications for Clinical Practice ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (août): 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>.
- . 2014b. « Cross-Sectional Study of 168 Patients with Hepatorenal Tyrosinaemia and Implications for Clinical Practice ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (août): 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>.
- McKiernan, P. J., Mary Anne Preece, et Anupam Chakrapani. 2015. « Outcome of Children with Hereditary Tyrosinaemia Following Newborn Screening ». *Archives of Disease in Childhood* 100 (8): 738-41. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306886>.
- McKiernan, Patrick. 2017. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinaemia Type 1 in the United Kingdom ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 85-91. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_7.
- McKiernan, Patrick J. 2006. « Nitisinone in the Treatment of Hereditary Tyrosinaemia Type 1 ». *Drugs* 66 (6): 743-50. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666060-00002>.
- Mitchell, G., J. Larochelle, M. Lambert, J. Michaud, A. Grenier, H. Ogier, M. Gauthier, J. Lacroix, M. Vanasse, et A. Larbrisseau. 1990. « Neurologic Crises in Hereditary Tyrosinemia ». *The New England Journal of Medicine* 322 (7): 432-37. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002153220704>.
- Mitchell, Grant A., et Hao Yang. 2017. « Remaining Challenges in the Treatment of Tyrosinemia from the Clinician's Viewpoint ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 205-13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_19.
- Morrow, Geneviève, et Robert M. Tanguay. 2017. « Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1 ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 9-21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_2.
- Mourad, Abbas, Sylvie Deuffic-Burban, Nathalie Ganne-Carrié, Thibaud Renaut-Vantroys, Isabelle Rosa, Anne-Marie Bouvier, Guy Launoy, et al. 2014. « Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients with Compensated Hepatitis C Virus (HCV)-Related Cirrhosis Aware of Their HCV Status Improves Survival: A Modeling Approach ». *Hepatology* 59 (4): 1471-81. <https://doi.org/10.1002/hep.26944>.
- Murcia, F. J., J. Vazquez, M. Gamez, M. Lopez Santamaria, A. de la Vega, M. C. Diaz, P. Jara, et J. Tovar. 1995. « Liver Transplantation in Type I Tyrosinemia ». *Transplantation Proceedings* 27 (4): 2301-2.
- Ouattara, Abdoulaye, Noemie Resseguier, Aline Cano, Pascale De Lonlay, Jean-Baptiste Arnoux, Anais Brassier, Manuel Schiff, et al. 2022. « Determinants of Quality of Life in Children with Inborn Errors of Metabolism Receiving a Restricted Diet ». *The Journal of Pediatrics* 242 (mars): 192-200.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.11.021>.
- Paradis, K., A. Weber, E. G. Seidman, J. Larochelle, L. Garel, C. Lenaerts, et C. C. Roy. 1990. « Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia: The Quebec Experience ». *American Journal of Human Genetics* 47 (2): 338-42.
- Pierik, L. J. W. M., F. J. van Spronsen, C. M. A. Bijleveld, et C. M. L. van Dael. 2005. « Renal Function in Tyrosinaemia Type I after Liver Transplantation: A Long-Term Follow-Up ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 28 (6): 871-76. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0059-0>.
- Pohorecka, Monika, Marta Biernacka, Anna Jakubowska-Winecka, Marcin Biernacki, Katarzyna Kuśmierska, Agnieszka Kowalik, et Jolanta Sykut-Cegielska. 2012.

- « Behavioral and Intellectual Functioning in Patients with Tyrosinemia Type I ». *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism* 18 (3): 96-100.
- Priestley, Jessica R. C., Hana Alharbi, Katharine Press Callahan, Herodes Guzman, Irma Payan-Walters, Ligia Smith, Can Ficioglu, Rebecca D. Ganetzky, et Rebecca C. Ahrens-Nicklas. 2020. « The Importance of Succinylacetone: Tyrosinemia Type I Presenting with Hyperinsulinism and Multiorgan Failure Following Normal Newborn Screening ». *International Journal of Neonatal Screening* 6 (2): 39. <https://doi.org/10.3390/ijns6020039>.
- Québec NTBC Study Group, Fernando Alvarez, Suzanne Atkinson, Manon Bouchard, Catherine Brunel-Guitton, Daniela Buhas, Jean-François Bussi eres, et al. 2017. « The Qu ebec NTBC Study ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 187-95. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_17.
- Rafati, Maryam, Faezeh Mohamadhashem, Azadeh Hoseini, Somayeh Darzi Ramandi, et Saeed Reza Ghaffari. 2016. « Prenatal Diagnosis of Tyrosinemia Type 1 Using Next Generation Sequencing ». *Fetal and Pediatric Pathology* 35 (4): 282-85. <https://doi.org/10.3109/15513815.2016.1167149>.
- Ranganathan, Sarangarajan, Dolores Lopez-Terrada, et Rita Alaggio. 2020. « Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update ». *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 23 (2): 79-95. <https://doi.org/10.1177/1093526619875228>.
- Russo, P. A., G. A. Mitchell, et R. M. Tanguay. 2001. « Tyrosinemia: A Review ». *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 4 (3): 212-21. <https://doi.org/10.1007/s100240010146>.
- Sander, Johannes, Nils Janzen, Michael Peter, Stefanie Sander, Ulrike Steuerwald, Ute Holtkamp, Bernd Schwahn, Ertan Mayatepek, Friedrich K. Trefz, et Anibh M. Das. 2006. « Newborn Screening for Hepatorenal Tyrosinemia: Tandem Mass Spectrometric Quantification of Succinylacetone ». *Clinical Chemistry* 52 (3): 482-87. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.059790>.
- Schlump, J.-U., C. Perot, K. Ketteler, M. Schiff, E. Mayatepek, U. Wendel, et U. Spiekerkoetter. 2008. « Severe Neurological Crisis in a Patient with Hereditary Tyrosinaemia Type I after Interruption of NTBC Treatment ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31 Suppl 2 (d ecembre): S223-225. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0807-z>.
- Scott, C. Ronald. 2006. « The Genetic Tyrosinemias ». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 142C (2): 121-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30092>.
- Shoemaker, L. R., C. F. Strife, W. F. Balistreri, et F. C. Ryckman. 1992. « Rapid Improvement in the Renal Tubular Dysfunction Associated with Tyrosinemia Following Hepatic Replacement ». *Pediatrics* 89 (2): 251-55.
- Sindhi, Rakesh, Vinayak Rohan, Andrew Bukowinski, Sameh Tadros, Jean de Ville de Goyet, Louis Rapkin, et Sarangarajan Ranganathan. 2020. « Liver Transplantation for Pediatric Liver Cancer ». *Cancers* 12 (3): E720. <https://doi.org/10.3390/cancers12030720>.
- Spronsen, F. J. van, R. Berger, G. P. Smit, J. B. de Klerk, M. Duran, C. M. Bijleveld, H. van Faassen, M. J. Slooff, et H. S. Heymans. 1989. « Tyrosinaemia Type I: Orthotopic Liver Transplantation as the Only Definitive Answer to a Metabolic as Well as an

- Oncological Problem ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 12 Suppl 2: 339-42. <https://doi.org/10.1007/BF03335416>.
- Spronsen, F. J. van, Y. Thomasse, G. P. Smit, J. V. Leonard, P. T. Clayton, V. Fidler, R. Berger, et H. S. Heymans. 1994. « Hereditary Tyrosinemia Type I: A New Clinical Classification with Difference in Prognosis on Dietary Treatment ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 20 (5): 1187-91.
- Spronsen, Francjan J. van, Charles M. A. Bijleveld, Bianca T. van Maldegem, et Frits A. Wijburg. 2005. « Hepatocellular Carcinoma in Hereditary Tyrosinemia Type I despite 2-(2 Nitro-4-3 Trifluoro- Methylbenzoyl)-1, 3-Cyclohexanedione Treatment ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40 (1): 90-93. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00017>.
- Spronsen, Francjan J. van, Margreet van Rijn, Uta Meyer, et Anibh M. Das. 2017. « Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 959: 197-204. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_18.
- Squires, James E., Estella M. Alonso, Samar H. Ibrahim, Vania Kasper, Mohit Kehar, Mercedes Martinez, et Robert H. Squires. 2022. « North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 74 (1): 138-58. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003268>.
- Squires, Robert H., Benjamin L. Shneider, John Bucuvalas, Estella Alonso, Ronald J. Sokol, Michael R. Narkewicz, Anil Dhawan, et al. 2006. « Acute Liver Failure in Children: The First 348 Patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group ». *The Journal of Pediatrics* 148 (5): 652-58. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.051>.
- Stinton, Chris, Hannah Fraser, Julia Geppert, Rebecca Johnson, Martin Connock, Samantha Johnson, Aileen Clarke, et Sian Taylor-Phillips. 2021. « Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots—A Systematic Review of Test Accuracy ». *Frontiers in Pediatrics* 9 (mars): 606194. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.606194>.
- Sundaram, Shikha S., Estella M. Alonso, Michael R. Narkewicz, Song Zhang, Robert H. Squires, et Pediatric Acute Liver Failure Study Group. 2011. « Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure ». *The Journal of Pediatrics* 159 (5): 813-818.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.016>.
- Thimm, Eva, Renate Richter-Werkle, Gudrun Kamp, Bettina Molke, Diran Herebian, Dirk Klee, Ertan Mayatepek, et Ute Spiekerkoetter. 2012. « Neurocognitive Outcome in Patients with Hypertyrosinemia Type I after Long-Term Treatment with NTBC ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (2): 263-68. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9394-5>.
- Tissières, Pierre, Eduardo da Cruz, Walid Habre, Yacine Aggoun, Noury Mensi, Afksendyios Kalangos, et Maurice Beghetti. 2008. « Value of Brain Natriuretic Peptide in the Perioperative Follow-up of Children with Valvular Disease ». *Intensive Care Medicine* 34 (6): 1109-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1025-8>.
- Turgeon, Coleman, Mark J. Magera, Pierre Allard, Silvia Tortorelli, Dimitar Gavrillov, Devin Oglesbee, Kimiyo Raymond, Piero Rinaldo, et Dietrich Matern. 2008. « Combined Newborn Screening for Succinylacetone, Amino Acids, and Acylcarnitines in Dried Blood Spots ». *Clinical Chemistry* 54 (4): 657-64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.101949>.

- Vanckooster, A., R. Devlieger, W. Meersseman, A. Spraul, K. Vande Kerckhove, P. Vermeersch, A. Meulemans, K. Allegaert, et D. Cassiman. 2012. « Pregnancy during Nitisinone Treatment for Tyrosinaemia Type I: First Human Experience ». *JIMD Reports* 5: 27-33. https://doi.org/10.1007/8904_2011_88.
- Vinayak, Rohan, Ruy J. Cruz, Sarangarajan Ranganathan, Ravi Mohanka, George Mazariegos, Kyle Soltys, Geoff Bond, et al. 2017. « Pediatric Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer and Rare Liver Malignancies: US Multicenter and Single-Center Experience (1981-2015) ». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 23 (12): 1577-88. <https://doi.org/10.1002/lt.24847>.
- Vliet, Danique van, Esther van Dam, Margreet van Rijn, Terry G. J. Derks, Gineke Venema-Liefaard, Marrit M. Hitzert, Roelineke J. Lunsing, M. Rebecca Heiner-Fokkema, et Francjan J. van Spronsen. 2015. « Infants with Tyrosinemia Type 1: Should Phenylalanine Be Supplemented? ». *JIMD Reports* 18: 117-24. https://doi.org/10.1007/8904_2014_358.
- Vliet, Kimber van, Willem G. van Ginkel, Rianne Jahja, Anne Daly, Anita MacDonald, Corinne De Laet, Roshni Vara, et al. 2019. « Emotional and Behavioral Problems, Quality of Life and Metabolic Control in NTBC-Treated Tyrosinemia Type 1 Patients ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 285. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1259-2>.
- Wegberg, A. M. J. van, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, et al. 2017. « The Complete European Guidelines on Phenylketonuria: Diagnosis and Treatment ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1): 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- Weinberg, Arthur G., Charles E. Mize, et Howard G. Worthen. 1976. « The Occurrence of Hepatoma in the Chronic Form of Hereditary Tyrosinemia ». *The Journal of Pediatrics* 88 (3): 434-38. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)80259-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)80259-4).
- Wilson, J. M., et Y. G. Jungner. 1968. « [Principles and practice of mass screening for disease] ». *Boletin De La Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau* 65 (4): 281-393.
- Yandza, T., F. Gauthier, et J. Valayer. 1994. « Lessons from the First 100 Liver Transplantations in Children at Bicêtre Hospital ». *Journal of Pediatric Surgery* 29 (7): 905-11. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90013-2).
- Yang, Hao, Walla Al-Hertani, Denis Cyr, Rachel Laframboise, Guy Parizeault, Shu Pei Wang, Francis Rossignol, et al. 2017. « Hypersuccinylacetoemia and Normal Liver Function in Maleylacetoacetate Isomerase Deficiency ». *Journal of Medical Genetics* 54 (4): 241-47. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104289>.
- Yang, Hao, Francis Rossignol, Denis Cyr, Rachel Laframboise, Shu Pei Wang, Jean-François Soucy, Marie-Thérèse Berthier, et al. 2018. « Mildly Elevated Succinylacetone and Normal Liver Function in Compound Heterozygotes with Pathogenic and Pseudodeficient FAH Alleles ». *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 14 (mars): 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.12.002>.
- Yeh, Yen-Po, Tsung-Hui Hu, Po-Yuan Cho, Hsiu-Hsi Chen, Amy Ming-Fang Yen, Sam Li-Sheng Chen, Sherry Yueh-Hsia Chiu, et al. 2014. « Evaluation of Abdominal Ultrasonography Mass Screening for Hepatocellular Carcinoma in Taiwan ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 59 (5): 1840-49. <https://doi.org/10.1002/hep.26703>.
- Zellos, Aglaia, Dominique Debray, Giuseppe Indolfi, Piotr Czubkowski, Marianne Samyn, Nedim Hadzic, Girish Gupte, et al. 2022. « Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: “Acute Liver Failure in Children”: Diagnosis and Initial

Management ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 74 (3): e45-56.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003341>.

Zeltner, Nina A., Markus A. Landolt, Matthias R. Baumgartner, Sarah Lageder, Julia Quitmann, Rachel Sommer, Daniela Karall, et al. 2017. « Living with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism: A Qualitative Analysis of Interviews with Paediatric Patients and Their Parents ». *JIMD Reports* 31: 1-9.
https://doi.org/10.1007/8904_2016_545.

