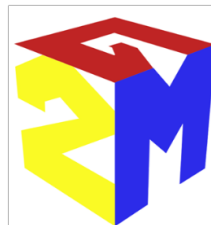


# Protocole National De Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Glycogénose de Type III

### Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M



Groupement  
Maladies Héréditaires du  
Métabolisme

Décembre 2020

<b>Liste des abréviations</b> .....	(Page 7)
<b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	(Page 8)
<b>1. Introduction</b> .....	(Page 14)
<b>1.1. Objectifs du PNDS</b> .....	(Page 14)
<b>1.2. Méthode du PNDS</b> .....	(Page 15)
<b>1.3. Liens d’intérêt</b> .....	(Page 15)
<b>2. Physiopathologie</b> .....	(Page 15)
<b>3. Diagnostic</b> .....	(Page 17)
<b>3.1. Professionnels impliqués</b> .....	(Page 17)
<b>3.2. Tableau clinique</b> .....	(Page 17)
<b>3.2.1. Symptômes métaboliques</b> .....	(Page 17)
<b>3.2.2. Symptômes musculaires</b> .....	(Page 18)
<b>3.2.2.1. Atteinte périphérique</b> .....	(Page 18)
<b>3.2.2.2. Atteinte cardiaque</b> .....	(Page 18)
<b>3.3. Confirmation du diagnostic</b> .....	(Page 19)
<b>3.3.1. Biologie</b> .....	(Page 19)
<b>3.3.1.1. Examens biologiques non spécifiques</b> .....	(Page 19)
<b>3.3.1.2. Examens biologiques spécifiques : activité enzymatique</b> .....	(Page 19)
<b>3.3.2. Diagnostic génétique</b> .....	(Page 20)
<b>3.3.3. Echographie abdominale</b> .....	(Page 21)
<b>3.4. Evaluation initiale</b> .....	(Page 21)
<b>3.4.1. Bilan cardiologique</b> .....	(Page 21)
<b>3.4.1.1. Electrocardiogramme</b> .....	(Page 21)
<b>3.4.1.2. Echographie cardiaque</b> .....	(Page 22)
<b>3.4.1.3. Holter ECG des 24 heures</b> .....	(Page 22)
<b>3.4.1.4. IRM cardiaque</b> .....	(Page 22)
<b>3.4.1.5. Dosages sanguins de peptides natriurétiques cardiaques : BNP                     et NT-proBNP</b> .....	(Page 22)

3.4.2.	<b>Bilan musculaire</b>	.....	(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.	<b>Autres examens</b>	.....	(Page 24)
3.5.1.	<b>IRM musculaire</b>	.....	(Page 24)
3.5.2.	<b>ENMG (Electro-neuro-myogramme)</b>	.....	(Page 24)
3.5.3.	<b>Test d'effort</b>	.....	(Page 24)
3.5.4.	<b>Biopsie musculaire</b>	.....	(Page 24)
3.5.5.	<b>Imagerie hépatique</b>	.....	(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.	<b>Evaluation psychologique</b>	.....	(Page 25)
3.5.7.	<b>Evaluation neuro-psychologique et IRM cérébrale</b>	.....	(Page 25)
3.5.8.	<b>Recherche de troubles de l'oralité</b>	.....	(Page 26)
4.	<b>Diagnostics différentiels</b>	.....	(Page 26)
5.	<b>Complications possibles</b>	.....	(Page 27)
5.1.	<b>Hépatiques</b>	.....	(Page 27)
5.2.	<b>Endocrinologiques et nutritionnelles</b>	.....	(Page 28)
5.3.	<b>Osseuses</b>	.....	(Page 28)
6.	<b>Annonce diagnostique et conseil génétique</b>	.....	(Page 29)
7.	<b>Prise en charge thérapeutique</b>	.....	(Page 29)
7.1.	<b>Objectifs</b>	.....	(Page 29)
7.2.	<b>Professionnels impliqués</b>	.....	(Page 30)
7.3.	<b>Prise en charge métabolique : Régime diététique</b>	.....	(Page 30)
7.3.1.	<b>Principe du traitement diététique</b>	.....	(Page 30)
7.3.2.	<b>Adaptation du choix des aliments</b>	.....	(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. <b>Nutrition pendant le jeûne nocturne</b> .....	(Page 33)
7.3.3.1. <u>NEDC</u> .....	(Page 33)
7.3.3.2. <u>Collations nocturnes</u> .....	(Page 34)
7.3.4. <b>Introduction de l'amidon cru de maïs</b> .....	(Page 34)
7.3.4.1. <u>Quelles quantités et répartition ?</u> .....	(Page 35)
7.3.5. <b>Alimentation hyperprotidique</b> .....	(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. <b>Alimentation de l'adulte</b> .....	(Page 36)
7.3.7. <b>Régime hyperprotidique, hypoglucidique normocalorique pour des patients avec cardiomyopathie</b> .....	(Page 36)
7.3.8. <b>Suivi diététique spécialisé et surveillance</b> .....	(Page 38)
7.3.9. <b>Re-sucrage</b> .....	(Page 38)
7.4. <b>Prise en charge cardiologique</b> .....	(Page 39)
7.4.1. <b>Traitements d'insuffisance cardiaque</b> .....	(Page 39)
7.4.2. <b>Prévention de la mort subite</b> .....	(Page 40)
7.4.3. <b>Corps cétoniques</b> .....	(Page 40)
7.5. <b>Prise en charge musculaire</b> .....	(Page 40)
7.5.1. <b>Kinésithérapie</b> .....	(Page 41)
7.5.2. <b>Ergothérapie</b> .....	(Page 41)
7.5.3. <b>Médecine Physique et Rééducation (MPR)</b> .....	(Page 41)
7.6. <b>Prise en charge des complications hépatiques</b> .....	(Page 42)
7.6.1. <b>Place de la transplantation hépatique</b> .....	(Page 42)
7.7. <b>Education thérapeutique (ETP)</b> .....	(Page 43)
7.8. <b>Transition enfant/adulte</b> .....	(Page 45)
7.9. <b>Prise en charge médico-sociale</b> .....	(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.

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. Dagi 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-butyrates 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 néoglycoséose.

Les premières manifestations cliniques apparaissent dans les premiers mois de vie avec des signes principalement métaboliques à savoir des hypoglycémie de jeûne court sans hyperlactatémie. Les lactates sont bas à jeun ou en hypoglycémie car ils sont utilisés pour la néoglycoséose. 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 néoglycoséose 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).

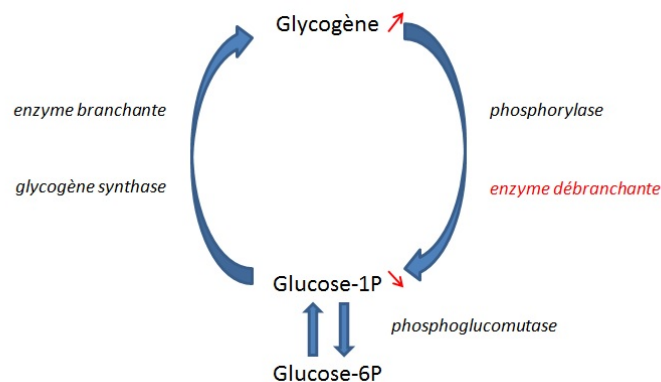


Figure 1. Cycle de synthèse et de dégradation du glycogène et conséquences en cas de déficit en enzyme débranchante

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' $\alpha$ -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 néoglucogénèse). 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 nycthémère. 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 glycoséose 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<sup>er</sup> mois, rythme adapté au temps de jeûne (cycle glycémique). Sinon, tous les laits infantiles, 1<sup>er</sup> puis 2<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> 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***

<b>Agés des patients</b>	<b>Apport en glucose en mg/kg/mn</b>
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 **Maïzena**®, 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 Maïzena. 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 ( $\geq 85$  % 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

	<b><u>A partir de 18 ans</u></b>	Alimentation normo-calorique et adaptée au niveau de l'activité physique et situations de vie
<b><u>Protéines</u></b>	30 % de l'AET	Hyperprotidique
<b><u>Lipides</u></b>	35 % de l'AET	Normo lipidique à Hypo lipidique
<b><u>Glucides</u></b>	35 % de l'AET	Hypoglucidique
<b><u>Micronutriments</u></b>	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 aérobie, 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
<b>SUIVI CLINIQUE</b>		
<b>Examen clinique*</b>	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Entretien diététique</b>	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Evaluation fonctionnelle :</b> Kiné / Ergothérapeute / MPR	Au diagnostic si possible Puis 1x/an	1x/an
<b>Evaluation médico-sociale</b>	Au diagnostic puis à la demande	A la demande
<b>Tests neuropsychologiques</b>	Selon contexte clinique avant orientation scolaire	Selon contexte clinique
<b>SUIVI PARACLINIQUE</b>		
<b>Bilan biologique **</b>	3 fois par an les 3 premières années puis Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Echographie abdominale</b>	Tous les 12 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>IRM hépatique</b>	Annuellement dès l'âge de 10 ans	Annuellement
<b>Ostéodensitométrie</b>	Tous les 5 ans dès l'âge de 10 ans	Tous les 5 ans
<b>ECG</b>	Annuellement	Annuellement
<b>Holter ECG</b>	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
<b>Echocardiographie</b>	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.

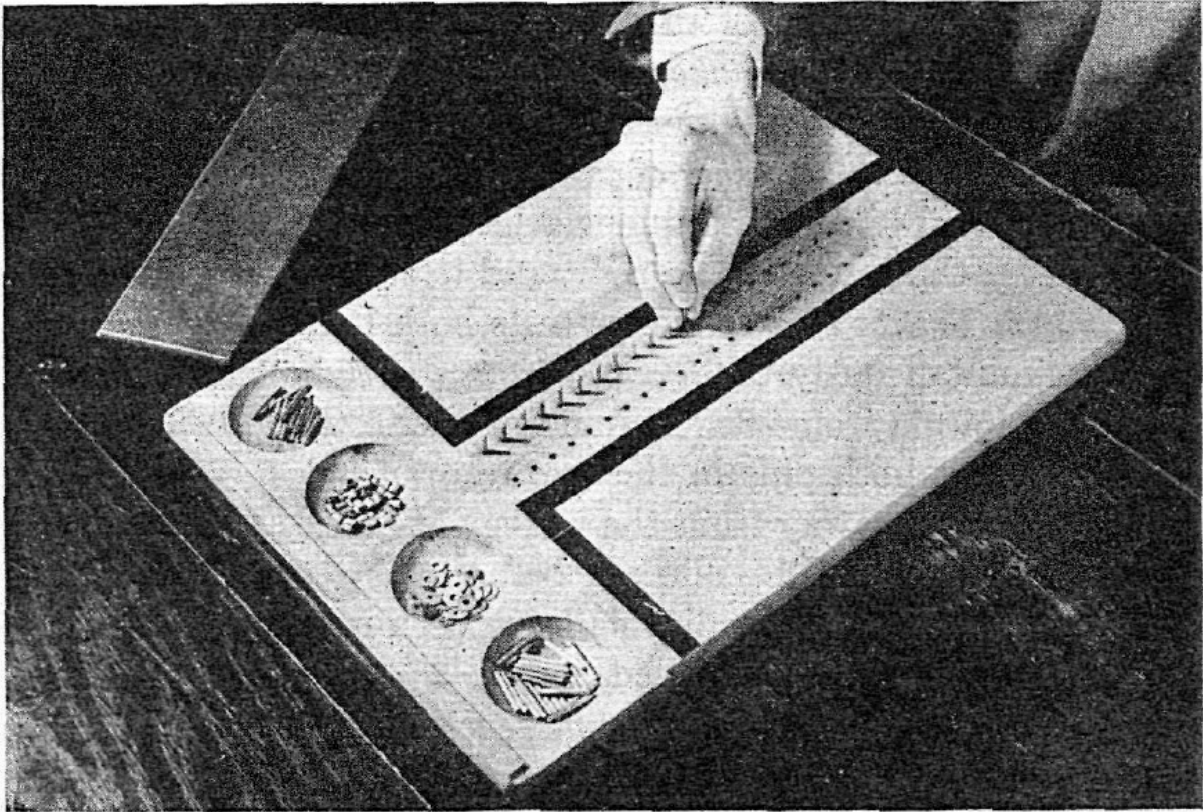


FIG. 1. The Purdue Pegboard.

*(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
<b>GSD type 0</b> Déficit en glycogène synthase	Hypoglycémies avec cétose	Pas d'HMG
<b>GSD type 1</b> 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
<b>GSD type 2</b> 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.
<b>GSD type IV, forme hépatique</b> Maladie d'Andersen, déficit en enzyme branchante	HMG, élévation des ASAT et ALAT	Pas d'hypoglycémies, surcharge en polyglucosan sur la biopsie musculaire
<b>GSD type IV, forme neuro musculaire</b> Maladie d'Andersen, déficit en enzyme branchante	Atteinte musculaire avec élévation des CPK	Hypotonie, atrophie musculaire, insuffisance respiratoire, parfois cardiomyopathie dilatée ou déficit cognitif
<b>GSD type V</b> Maladie de Mac Ardle, déficit en phosphorylase musculaire <b>et type VII</b> Maladie de Tarui, déficit en phosphofructokinase musculaire	Accumulation de glycogène dans le muscle, élévation des CPK	Symptômes survenant à l'effort, rhabdomyolyse
<b>GSD type VI</b> Maladie de Hers, déficit en phosphorylase hépatique	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Pas d'atteinte musculaire
<b>GSD type IX, forme hépatique</b> Déficit en phosphorylase kinase	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie, +/- élévation des CPK	Formes liées à l'X souvent moins sévères.
<b>GSD type XI</b> Sd de Fanconi Bickel, déficit transporteur Glut 2	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Symptômes digestifs, acidose tubulaire rénale
<b>Intolérance héréditaire au fructose</b> 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
<b>Déficit en fructose 1,6 diphosphatase</b>	HMG, élévation ASAT et ALAT, hypoglycémie	Élévation des lactates au jeûne
<b>Maladie hépatique (déficit en alpha 1 antitrypsine, hépatite aigüe, etc)</b>	HMG, élévation ASAT et ALAT	Pas d'hypoglycémie au jeûne
<b>Autres maladies métaboliques de surcharge (Niemann Pick B, Gaucher, etc)</b>	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
<b>0 - 12 mois</b>	Allaitement maternel ou formule 1er puis 2ème âge enrichi en <b>maltodextrines</b> <b>Tétées toutes les 2 - 3 heures</b>	<b>NEDC sur 10 à 12 heures</b>  Energie 50 à 30 % de l'AET <b>Ou</b>	<b>8 à 5 mg de glucose / kg / minute</b>
<b>A partir de 6 mois</b>	Compléter la maltodextrine par des céréales infantiles sans sucre Diversification spécifique de l'alimentation	<b>Tétées toutes les 2 - 3 heures</b> Enrichies avec de la maltodextrine	
<b>1 à 3 ans</b>	3 repas + 2 collations riches en amidon cuit Protéines à chaque repas  <b>Introduction de l'amidon cru</b> <b>Maïzena</b> <b>0.5 g à 1 g / kg après les repas</b>	<b>NEDC sur 10 à 12 heures</b> Energie 40 à 35 % de l'AET  <b>Ou</b> <b>Collations toutes les 4 à 5 heures</b>  <b>Maïzena : 1 g à 1,5 g / kg / prise</b>	<b>6 à 5 mg de glucose / kg / minute</b>
<b>3 à 12 ans</b>	3 repas + 2 collations riches en amidon cuit <b>Augmenter protéines</b>  Introduction poudre de protéines  Amidon cru <b>1 g à 1,5 g / kg après les repas</b>	<b>NEDC sur 8 à 12 heures</b> Energie 35 à 30 % de l'AET <b>Envisager l'arrêt NEDC</b>  A remplacer par <b>Collations toutes les 5 à 7 heures</b>  <b>Amidon cru 1 g à 1,5 g / kg / prise + poudre de protéines</b>	<b>6 à 4 mg de glucose / kg / minute</b>  <b>5 à 3 mg de glucose / kg / minute à partir de 6 ans</b>
<b>Adolescents</b>	3 repas + 1 à 2 collations Riches en protéines <b>diminuer peu à peu l'amidon cru voire arrêt (selon tolérance au jeûne)</b>	<b>NEDC sur 10 - 8 heures (exception)</b> Energie 30 à 25 % de l'AET  <b>Ou</b> <b>+/- Collations toutes les 6 à 8 heures (voire plus selon tolérance au jeûne)</b> <b>Lait + poudre de protéines</b>	<b>3 à 2 mg de glucose / kg / minute</b>
<b>Adultes</b>	<b>Arrêt amidon cru</b>		

## 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<sup>er</sup> puis 2<sup>ème</sup> 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.





## 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](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.

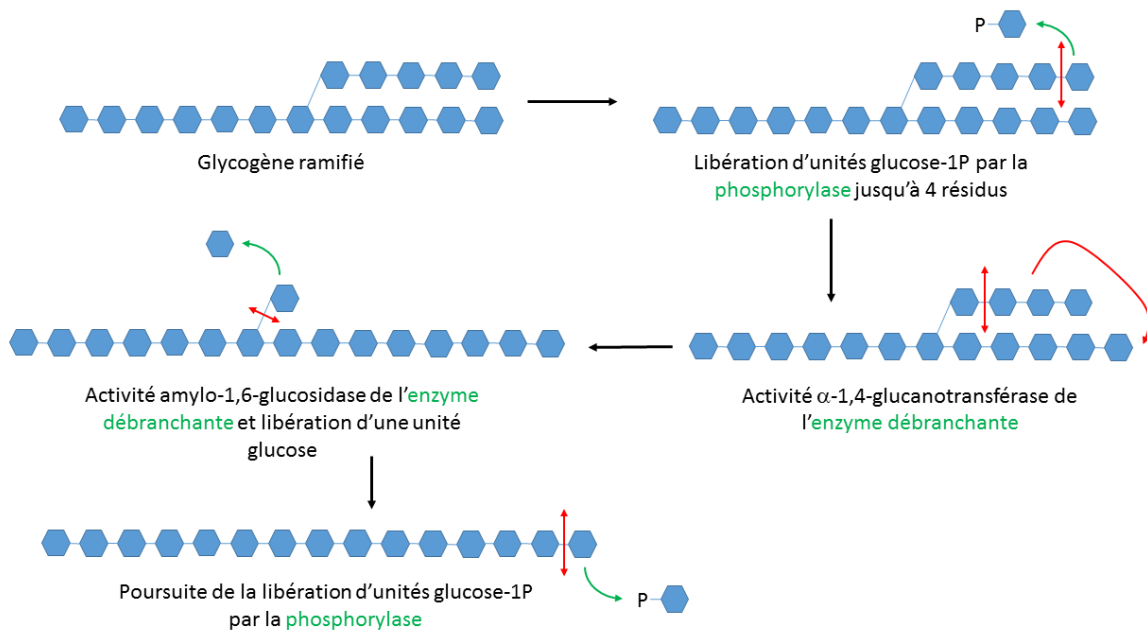
La perfusion doit être poursuivie ainsi jusqu'à ce que l'alimentation par voie orale soit possible en totalité +++

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -1-6. L'activité amylo- $\alpha$ -1,6-glucosidase coupe la liaison 1-6 de ce dernier résidu et libère ainsi une molécule de glucose non phosphorylée.