

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Glycogénose de Type III

Février 2021

Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Clinique	3
3. Paraclinique	3
4. Confirmation diagnostique	3
5. Évolution et complications	4
6. Prise en charge	4
7. Prise en charge en urgence	6
8. Situations particulières	6
9. Suivi des patients	7
10. Conseil génétique	7
11. Informations et contacts utiles	7

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Introduction

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 néoglucogenèse. La glycogénose de type III est une maladie autosomique récessive rare. Sa prévalence est estimée à une naissance sur 100 000.

2. 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.

3. Paraclinique

Les patients présentent des hypoglycémies de jeûne plutôt court accompagnées d'une cétose et d'une hypolactacidémie. On note également une hypertriglycéridémie, 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.

4. 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 9 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'enzym1.

Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010 Jul;12(7):446–63.

2. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>

3. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2019;27(3):349–52.

4. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.

e débranchante (amylo-1,6-glycosidase) 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 glycogénoses hépatiques : type I, VI ou IX (voir Annexe 7).

5. 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.

6. 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 néoglucogenèse, 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, oeufs 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 hyperprotéidique, hypoglucidique et normocalorique ainsi que du bêta-hydroxy-butyrate de sodium (corps cétoniques de synthèse) seront généralement prescrits pour améliorer l'atteinte cardiaque.

Sur le plan musculaire, la prise en charge dépendra du bilan musculosquelettique. Des séances de kinésithérapie travailleront les déficits propres à chaque patient et des exercices spécifiques à la pathologie devront être proposés. L'ergothérapie peut s'avérer nécessaire en cas de déficits fonctionnels (déficits dans les gestes de motricité fine, adaptation à la conduite automobile, positionnement d'un éventuel fauteuil roulant, etc.). Un suivi en médecine physique et rééducation pourra être utile (coordination de la rééducation, semelles orthopédiques, releveurs de pieds, etc.).

Sur le plan hépatique, la transplantation du foie peut s'avérer nécessaire en cas de cirrhose décompensée ou d'hépatocarcinome. Elle corrigera les symptômes métaboliques mais n'aura en revanche aucun effet sur les atteintes musculaires et cardiaques.

Une prise en charge psychologique pourra être nécessaire car cette pathologie a fréquemment des conséquences sur l'équilibre psychologique et émotionnel des patients. Par ailleurs, des difficultés cognitives peuvent exister et un bilan neuropsychologique permettra alors d'orienter la prise en charge et les adaptations nécessaires à l'école ou sur le lieu de travail. Comme toute maladie chronique débutant dans l'enfance, la transition enfant-adulte doit être préparée et faite de la façon la plus sereine possible pour éviter la rupture du suivi et favoriser l'observance future des patients adultes.

Sur le plan médico-social, la GSD III fait partie des maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé de la liste des Affections de Longue Durée (ALD) définies par l'article L 324 du Code de la Sécurité Sociale. En fonction de leur degré d'atteinte 12 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.

7. 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.

8. 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 oestrogènes 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.

9. 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.

10. 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.

11. Informations et contacts utiles

<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 Béchère : 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)