

# Lignes directrices cliniques internationales pour la prise en charge de la galactosémie classique : diagnostic, traitement et suivi

## De quoi il s'agit

Un résumé des lignes directrices (angl. «Guideline») pour le diagnostic, traitement et suivi des patients avec galactosémie classique, applicable dans le monde entier, dans la mesure du possible basées sur l'évidence scientifique, pour le reste sur avis d'expert.

## Public cible des Lignes directrices

Médecins, nutritionnistes, psychologues, orthophonistes et autres membres de l'équipe interdisciplinaire impliquée dans la prise en charge des patients avec galactosémie classique.

## Graduation des recommandations

A chaque recommandation est attribuée un degré de recommandation mentionné en titre: ++ (recommandation basée sur de l'évidence), + (peu d'évidence, avis d'expert). Le degré de recommandation est basé sur l'évidence disponible; par définition elle est à discrétion lorsqu'elle est basée sur un avis d'expert.

## Recommandations

Pour des informations plus détaillées, le contexte ainsi que des informations supplémentaires, veuillez lire la version complète de ces Lignes directrices. A défaut de précision, le consensus atteint pour les recommandations était 100%.

## Remarque

Ces Lignes directrices incluent l'évidence disponible jusqu'en octobre 2015. Une révision est prévue dans les dix ans.

## Le Réseau des Galactosémies (GalNet)

Lindsey Welling, Laurie E. Bernstein, Gerard T. Berry, Alberto B. Burlina, Francois Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grünewald, Cynthia S. Gubbels, Ina Knerr, Philippe Labrune, Johanna H. van der Lee, Anita MacDonald, Elaine Murphy, Pat A. Portnoi, Katrin Öunap, Nancy L. Potter, M. Estela Rubio-Gozalbo, Jessica B. Spencer, Inge Timmers, Eileen P. Treacy, Sandra C. Van Calcar, Susan E. Waisbren, Annet M. Bosch

# Recommandations

## *Diagnostic*

### **Recommandation #1 (+)**

Les cliniciens devraient confirmer le diagnostic de la galactosémie classique en mesurant l'activité enzymatique GALT dans les globules rouges (absence ou diminution significative), et/ou l'analyse du gène GALT. L'analyse génétique seule est suffisante pour confirmer le diagnostic si les variations trouvées sont référencées comme pathologiques dans une base de donnée (Calderon et al. 2007; [http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)) et que chacun des parents biologiques est porteur d'une variation.

### **Recommandation #2 (avis d'expert, +)**

Les cliniciens devraient traiter les patients qui ont une activité enzymatique GALT dans les globules rouges inférieure à 10 % et/ou des variations pathologiques dans les deux allèles du gène GALT, incluant p.S135L, avec un régime pauvre en galactose. Il n'y a pas assez d'évidence pour conclure à un traitement ou non chez les patients avec activité enzymatique résiduelle GALT de 10 à 15%.

### **Recommandation #3 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons de ne pas traiter les personnes avec la variante Duarte.

## *Régime alimentaire*

### **Recommandation #4 (++)**

Les cliniciens devraient commencer immédiatement un régime pauvre en galactose (p.ex. aliment pour nourrisson au soja, hydrolysate de caséine ou élémentaire).

### **Recommandation #5 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons de traiter les patients atteints de galactosémie classique par un régime à vie, pauvre en galactose éliminant uniquement les sources de lactose et de galactose provenant des produits laitiers, mais autorisant le galactose provenant d'autres sources contenant très peu de galactose. Selon cette définition, nous acceptons de petites quantités de galactose présentes dans certains fromages à longue maturation et la caséine. L'état actuel de la recherche, ne permet pas de faire de recommandation spécifique sur la quantité de galactose autorisée en fonction de l'âge du patient.

### **Recommandation #6 (+)**

Nous recommandons d'autoriser dans le régime pour la galactosémie classique tous les types de fruits, de légumes, de légumineuses, de produits à base de soja non fermenté, de fromages à longue maturation (avec une teneur en galactose inférieure à 25 mg/100 g), et les additifs alimentaires caséinate de sodium ou de calcium sans restriction de quantité. Bien que contenant davantage de galactose, tous les produits à base de soja fermenté peuvent être autorisés en petites quantités par repas.

### **Recommandation #7 (+)**

Nous recommandons d'évaluer chaque année l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D en mesurant les niveaux de plasma total 25-OH-vitamine D. Si nécessaire, des suppléments de calcium et de vitamine D seront prescrits, en suivant les recommandations pour la population générale en fonction de l'âge des patients.

## Suivi biochimique

### Recommandation #8 (++)

Pendant la première année de vie du patient, les cliniciens devraient mesurer le taux de Gal-1-P dans les globules rouges au moment du diagnostic, puis après 3 et 9 mois de régime pauvre en galactose.

### Recommandation #9 (avis d'expert, +)

Nous recommandons de mesurer une fois par année le taux de Gal-1-P dans les globules rouges, après la première année de vie et jusqu'à ce qu'un taux individuel de base soit établi.

### Recommandation #10 (avis d'expert, +)

Nous recommandons de mesurer le taux de Gal-1-P dans les globules rouges en cas d'apport augmenté de galactose et de suspicion d'intoxication.

### Recommandation #11 (avis d'expert, +)

L'utilité clinique de mesures répétées du galactitol dans le sang ou l'urine est limitée.

## Complications à long terme

### Développement cognitif

#### Recommandation #12 (++)

Les cliniciens devraient procéder à une évaluation du quotient du développement (QD) et du quotient intellectuel (QI) des patients pour avoir une mesure validée des capacités cognitives.

Ces évaluations devraient avoir lieu au minimum :

**À l'âge de 2 à 3 ans:** Pour évaluer le développement de la parole et du langage et le développement moteur suffisamment tôt en vue d'une intervention précoce. On utilisera un test standardisé comme les *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID) ou un instrument équivalent.

**À l'âge de 4 à 5 ans:** Pour évaluer l'aptitude à la scolarisation et les besoins d'ergothérapie et d'orthophonie. On utilisera un test standardisé comme l'échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et l'école primaire (WPPSI) ou un instrument équivalent.

**À l'âge de 8 à 10 ans:** Pour évaluer le développement cognitif, des domaines spécifiques de forces et de faiblesses ainsi que les besoins en thérapies spécialisées. On utilisera un test standardisé comme l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (WISC) ou un instrument équivalent.

**À l'âge de 12 à 14 ans:** Pour évaluer le développement cognitif et des domaines spécifiques de forces et de faiblesses ainsi que les besoins en thérapies spécialisées. On utilisera un test standardisé comme l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (WISC) ou un instrument équivalent.

**À l'âge de 15 ans et plus:** Selon besoins et questions spécifiques.

(Envisagez de combiner ces évaluations avec un examen de dépistage de la parole et du langage, recommandation #15, et l'examen de dépistage du développement psychosocial, recommandation #21).

#### Recommandation #13 (avis d'expert, +)

Lorsqu'une évaluation formelle n'est pas possible ou s'il faut des évaluations supplémentaires entre deux tests, nous recommandons d'utiliser un questionnaire parent/enfant validé, comme le *Adaptive Behavior Assessment System*, ABAS (système d'évaluation du comportement adaptatif) ou un instrument équivalent.

#### **Recommandation #14 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons une évaluation des fonctions exécutives, si réalisable en clinique, avec une attention particulière à la vitesse de traitement et la perception visuelle de l'espace. Pour les enfants (de 8 à 10 ans), comme premier dépistage, on utilisera p.ex. le *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, BRIEF (Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives) et, pour les jeunes adultes (18 à 20 ans), le *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, CANTAB (batterie de tests neuropsychologiques automatisée de Cambridge), le *Amsterdam Neuropsychological Task program* (ANT) ou un instrument équivalent.

### **Parole et langage**

#### **Recommandation #15 (++)**

Tous les enfants atteints de galactosémie classique devraient faire l'objet d'un dépistage du retard de la parole et du langage aux âges suivants : 7 à 12 mois, 2 ans, 3 ans et 5 ans (à combiner de préférence avec le dépistage de troubles cognitifs, recommandation #12). Si les enfants ont un retard de développement ou un développement limite de la parole et du langage, il est conseillé de procéder à une évaluation complète.

#### **Recommandation #16 (avis d'expert, +)**

Dans l'évaluation complète de la parole et du langage, nous recommandons d'inclure un dépistage de l'audition, une brève évaluation de la communication pré-langagière (avant l'âge de 2 ans), une évaluation des compétences langagières, expressives, réceptives et pragmatiques; une évaluation des fonctions structurelles, des fonction motrices (observation de la respiration, du timbre, de la voix, de l'articulation) et de l'intelligibilité du langage pour tous les enfants n'atteignant pas les étapes qui correspondent à leur âge. Nous recommandons également une évaluation cognitive en cas de suspicion de problème.

#### **Recommandation #17 (avis d'expert, +)**

Pour les enfants n'ayant pas atteint les étapes langagières qui correspondent à leur âge, nous recommandons un traitement basé sur les directives pour la population générale en cas de troubles du langage, de la parole et de la voix. Pour favoriser le développement langagier du bébé et de l'enfant en bas âge, la thérapie devrait commencer pendant la première année de vie et inclure le modelage et l'entraînement de la communication gestuelle. Dans la deuxième année de vie, un environnement ludique est recommandé pour le développement langagier. Dès la deuxième année de vie de l'orthophonie individuelle devrait commencer centrée sur des répétitions intensives d'un petit nombre d'objectifs; cette thérapie devrait se poursuivre aussi longtemps que nécessaire tout au long des années préscolaires et de l'école primaire. Il faudrait aussi viser les déficits respiratoire, phonatoire et les troubles du timbre.

### **Complications neurologiques**

#### **Recommandation #18 (++)**

Les cliniciens devraient dépister les complications neurologiques des patients atteints de galactosémie classique par un examen clinique à partir de l'âge de 2 à 3 ans. Ce dépistage devrait inclure un examen clinique pour ataxie, tremblements, dysmétrie et dystonie. Si un déficit neurologique spécifique se manifeste, il est opportun d'en surveiller l'évolution avec une échelle adaptée. Nous suggérons d'examiner les patients adultes une fois par année et d'enregistrer l'évolution du déficit. Les patients pédiatriques devraient être contrôlés plus fréquemment (tous les 6 mois) dans le but d'identifier des problèmes neurologiques potentiellement modifiables.

### **Recommandation #19 (+)**

Nous recommandons de demander aux patients ou à leurs proches s'il y a eu début de crises épileptiques ou similaire depuis la consultation précédente et, le cas échéant, d'effectuer un EEG.

### **Recommandation #20 (avis d'expert, +)**

Nous ne recommandons pas d'imagerie du cerveau et de la moelle épinière de routine dans le suivi des patients atteints de galactosémie classique. Si des patients ont des symptômes et des signes neurologiques significatifs et progressifs, une imagerie peut se justifier (1) pour déterminer si une deuxième cause est présente ou (2) pour déterminer avec plus de précision l'évolution et la progression d'anomalies neuroradiologiques chez certains patients.

## **Développement psychosocial**

### **Recommandation #21 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons de rechercher des déficits psychosociaux chez les enfants avec galactosémie classique, incluant les troubles du spectre autistique, les problèmes d'intégration sensorielle, la dépression, l'anxiété, à l'aide de questionnaires standardisés comme le *Behaviour Assessment System for Children, Second Edition*, BASC-2 (Système d'évaluation du comportement pour enfants) en anglais ou un outil équivalent dans d'autres langues. Nous recommandons d'effectuer un dépistage à l'âge de 2 ans en combinaison avec la recherche de retards de la parole et du langage (voir la recommandation #15) et de combiner ce dépistage avec les tests du développement aux âges de 4-5 ans, 8-10 ans et 12-14 ans (voir recommandation #12).

### **Recommandation #22 (+)**

Nous recommandons de rechercher des problèmes de santé mentale chez les patients adultes à l'aide de questionnaires validés qui incluent une évaluation rapide de la dépression et de l'anxiété, comme les NIH PROMIS Questionnaires (instruments d'évaluation informatisés de l'Institut National de la Santé Américain), Beck Anxiety Inventory, BAI, Beck Depression Inventory, BDI ou un instrument équivalent. Pour les patients adultes, nous recommandons de discuter de leur situation sociale, de travail et/ou de formation, le degré de satisfaction dans les relations sociales, de l'intimité sexuelle lors de visites ambulatoires et, si nécessaire, d'avoir recours à des spécialistes.

### **Recommandation #23 (avis d'expert, +)**

Nous ne recommandons pas de faire des évaluations de routine de la qualité de vie (*Health-Related Quality of Life, HRQoL*).

## **Endocrinologie / Fertilité**

### **Recommandation #24 (++)**

Avec les filles atteintes de galactosémie classique, il convient de faire un examen pour hypogonadisme hypergonadotrope, si, à l'âge de 12 ans, elles ont des caractères sexuels secondaires insuffisants ou si, à l'âge de 14 ans, elles n'ont pas de menstruations régulières. L'examen devrait inclure le dosage de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et le 17-beta-oestradiol.

### **Recommandation #25 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons d'examiner le taux de FSH, la croissance et la maturité psychosociale de chaque fille afin de déterminer l'âge auquel il convient de débuter le traitement. Pour induire la puberté, on commencera par une petite dose d'œstrogènes qu'on augmentera progressivement; par la suite ce traitement sera complété par une progestérone cyclique pour des menstruations régulières. Nous recommandons d'avoir recours à un spécialiste en endocrinologie pédiatrique.

**Recommandation #26 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons de ne pas utiliser l'hormone anti-müllérienne (AMH) et l'échographie des ovaires pour le suivi de routine puisque ces examens n'ont pas démontré leur fiabilité quant à la prédiction du développement pubertaire ni de la fertilité.

**Recommandation #27 (avis d'expert, +)**

Nous ne recommandons pas de faire de suivi endocrinien pour la variante Duarte puisqu'il n'y a pas d'évidence d'une atteinte des ovaires.

**Recommandation #28 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons aux filles et aux femmes atteintes de galactosémie classique qui ont atteint la puberté et ont des périodes menstruelles régulières de se faire contrôler une fois par année pour des anomalies menstruelles, des aménorrhées secondaires et des symptômes d'insuffisance ovarienne précoce (IOP). Des changements dans les règles ou des symptômes d'IOP devraient inciter à contrôler le taux de FSH. Il n'est pas utile de mesurer l'hormone anti-müllérienne pour déterminer quelles femmes auront une IOP, mais cette mesure peut s'avérer utile pour identifier les femmes qui risquent une IOP imminente quand celle-ci n'est pas détectable. L'échographie pelvienne ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) ne sont pas recommandées sauf s'il y a d'autres indications cliniques.

**Recommandation #29 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons aux femmes avec de l'hypogonadisme hypergonadotrope ou une insuffisance ovarienne précoce de se faire conseiller quant aux possibilités de reproduction et aux moyens d'agir en cas de menstruations irrégulières. Il faudrait initier un traitement de substitution hormonale en cas de début d'aménorrhée secondaire pour réduire les risques d'ostéoporose et d'autres complications liées à l'insuffisance ovarienne précoce.

**Recommandation #30 (++)**

Nous recommandons de consulter un endocrinologue spécialiste de la reproduction pour les femmes qui désirent une grossesse et qui n'ont pas pu concevoir de manière naturelle, ou pour les femmes qui demandent des conseils supplémentaires sur les différents traitements de l'infertilité, dont le don d'ovocyte.

**Recommandation #31 (avis d'expert, +)**

Nous recommandons de donner des conseils sur les méthodes de contraception aux femmes qui ne souhaitent pas de grossesse. Tandis que des contraceptifs combinés oraux ou transdermiques peuvent aider à régulariser le cycle menstruel, à protéger les os et à atténuer les bouffées de chaleur; ils n'assurent pas toujours une contraception fiable pour les femmes qui ont un taux très élevé de FSH. Un stérilet intra-utérin semble offrir la sécurité contraceptive la plus grande.

**Recommandation #32 (avis d'expert, +)**

Il n'est pas toujours possible de préserver la fertilité. En l'état actuel, les techniques de préservation de la fertilité ne sont pas encore utilisées couramment dans la pratique quotidienne. Nous recommandons de proposer des techniques de préservation de la fertilité uniquement dans un cadre de recherche scientifique avec l'approbation d'un comité d'éthique, pour filles avec galactosémie classique en âge pré-pubertaire précoce.

**Recommandation #33 (+)**

Pour les hommes avec galactosémie classique, nous ne recommandons pas de suivi endocrinologique de routine.

## Santé osseuse

### Recommandation #34 (++)

Les cliniciens devraient mesurer la densité minérale osseuse (DMO) par une absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA), adaptée à l'âge.

### Recommandation #35 (avis d'expert, +) (consensus : 93 %)

Nous recommandons de faire une DMO à partir de 8 à 10 ans. Si une diminution de la densité osseuse est démontrée ( $Z\text{-score} \leq -2.0$ ), un suivi est conseillé, selon les directives pédiatriques actuelles pour la santé osseuse.

Si la densité osseuse n'est pas diminuée, nous recommandons d'effectuer une nouvelle absorptiométrie à rayons X en double énergie une fois la puberté achevée. Nous recommandons de répéter cet examen tous les 5 ans et de commencer un traitement selon les recommandations FRAX de l'OMS.

### Recommandation #36 (+)

Nous recommandons de faire une évaluation complète du régime alimentaire, le cas échéant d'optimiser l'apport de calcium, de contrôler et si nécessaire de compléter la vitamine D, d'évaluer le status hormonal, d'envisager une thérapie de substitution hormonale, de même que d'encourager des exercices physiques réguliers et de contrôler des problèmes orthopédiques et des fractures cliniquement significatives, pour tous les patients atteints de galactosémie classique. Des suppléments de vitamine K pourraient être bénéfiques en combinaison avec un apport suffisant de calcium et de vitamine D, mais ses effets ne sont actuellement pas suffisamment démontrés pour en recommander l'utilisation systématique.

### Recommandation #37 (avis d'expert, +)

Actuellement, il n'y a pas assez d'évidence scientifique pour justifier le dosage systématique des marqueurs du turnover osseux chez les patients atteints de galactosémie classique.

## Cataracte

### Recommandation #38 (++)

Au moment du diagnostic, les cliniciens devraient envoyer tous leurs patients atteints de galactosémie classique chez un ophtalmologue pour exclure une cataracte.

### Recommandation #39 (+)

Nous recommandons un suivi ophtalmologique pour les patients qui ont une cataracte, jusqu'à sa résolution complète.

### Recommandation #40 (+)

Nous recommandons un examen ophtalmologique pour tous les patients qui ne suivent pas de régime.

Traduction: Stéphane Martin, revue par: Charlotte Chambru et Christel Tran