



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Galactosémie : suivi de la cohorte lilloise de 1974 à 2014

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2014 à 16 heures

Au Pôle Recherche

Par Anne-Sophie GUEMANN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

Monsieur le Docteur André KLEIN

Madame le Docteur Anne-Frédérique POUCHELLE-DESSEIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Dries DOBBELAERE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMH	hormone anti-Müllerienne
CLIS	classe pour l'inclusion scolaire
Da	Dalton
FSH	hormone folliculostimulante
Gal	galactose
Gal-1-P	galactose-1-phosphate
GALE	UDP-galactose 4 épimérase
GALK	galactokinase
GALT	galactose-1-phosphate uridyl transférase
Glc	glucose
Glc-1-P	glucose-1-phosphate
Hb	hémoglobine
IHC	insuffisance hépatocellulaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
k	kilo
l	litre
LH	hormone lutéinisante
mg	milligramme
mmol	millimoles
NC	non connu
QI	quotient intellectuel
SEGPA	section d'enseignement général et professionnel adapté
SHBP	sex hormon binding protein
TDM	tomodensitométrie
U	unité
µg	microgramme
µmol	micromoles

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériel et méthodes.....	9
1. Sujets.....	9
2. Recueil des données	9
A. Description des circonstances de diagnostic pour chaque patient	9
B. Données recueillies pour chaque patient concernant son suivi	10
C. Synthèse du suivi du patient	12
D. Les complications à long terme	12
E. Synthèse des données des patients.....	13
Résultats	15
1. Description de la population	15
2. Circonstances de diagnostic.....	16
3. Suivi des patients.....	19
4. Devenir et complications à long terme	25
5. Facteurs pronostics éventuels	31
Discussion	33
1. Principaux résultats	33
2. Points forts et faibles de l'étude	33
3. Description de la population	34
4. Etat clinique à la naissance	35
5. Suivi clinico-biologique	36
6. Complications à long terme	38
7. Facteurs prédictifs du devenir.....	43
8. Protocole de prise en charge au CHRU de Lille pour étude prospective	45
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	51
Annexes	56
Annexe 1 : Description de la population	56
Annexe 2 : Suivi clinique	60
Annexe 3 : Suivi Biologique	63
Annexe 4 : Résultats dosages biologiques	68
Annexe 5 : Suivi en imagerie.....	73
Annexe 6 : Complications à long terme.....	76

RESUME

La galactosémie, pathologie du métabolisme du galactose due à un déficit de l'enzyme GALT est une pathologie d'intoxication. Les signes néonataux (insuffisance hépatocellulaire, cataracte, septicémie, troubles de la vigilance) sont secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques : le galactose-1-phosphate et le galactitol. Le traitement consiste en un arrêt des apports lactés. Malgré un traitement bien conduit, il existe des complications à long terme concernant essentiellement le devenir cognitif ainsi que le devenir ovarien. Il convient donc de réaliser un suivi multidisciplinaire afin de dépister et de traiter ces complications. L'objectif de l'étude est de décrire le suivi réalisé à Lille et le devenir de la cohorte de 1974 à 2014.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et unicentrique réalisée au CHRU de Lille. Les différents éléments de diagnostic, de suivi et de devenir ont été recueillis dans les dossiers des patients comprenant les courriers de diagnostic, de suivi, ainsi que les résultats des examens complémentaires.

Vingt-six patients ont été inclus. La prévalence calculée dans la région est d'environ 1/167450. Le diagnostic a été posé au 7,7^{ième} jour de vie en moyenne. La majorité des patients (24,6%) ont eu 3 signes d'appel au moment du diagnostic. Ils sont par ordre de fréquence : hépatiques, digestifs, septiques, ophtalmologiques et neurologiques. Le génotype a été connu pour 53,8% des patients. Les génotypes sont: p.Q188R/p.Q188R pour 35,7% des patients, p.Q188R/autre mutation pour 50% et autre/autre pour 14,3%. Les suivis clinico-biologiques et en imagerie ont été inhomogènes sauf concernant les consultations spécialisées en maladies héréditaires du métabolisme. Les complications à long terme ont été par ordre de fréquence : l'insuffisance ovarienne primitive, les troubles du langage, les difficultés psychologiques, l'atteinte rénale à type de tubulopathie, les troubles moteurs, la cataracte persistante. Des hépatomégalies non stéatosiques ont été révélées chez 60% des patients lors de bilans systématiques. Les imageries cérébrales ont été anormales chez 58,3% des patients (atteinte de la substance blanche). Un pic de galactitol a été observé dans 50% des cas.

Un protocole de suivi est proposé afin d'homogénéiser les pratiques et le suivi. Un suivi en imagerie cérébrale est conseillé afin d'évaluer l'évolution des lésions. Des examens complémentaires pourront être réalisés afin de déterminer les causes d'hépatomégalie.

INTRODUCTION

La galactosémie classique est une pathologie autosomique récessive décrite depuis 1908 (1). Son incidence est évaluée entre 1/23000 et 1/44000 en Europe de l'ouest (2–5). Elle est causée par la déficience de l'enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransférase ou GALT. L'enzyme GALT, homodimère comprenant 2 sites actifs, permet le métabolisme du galactose (hexose composant le lactose avec le glucose)(2,6,7). Le galactose provient du lactose par action de la lactase intestinale. Le galactose est l'épimère en 4 du glucose, dont il diffère par la position du résidu – OH au niveau du carbone 4 (7) (Figure 1).

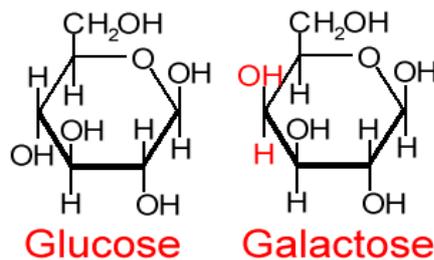


Figure 1 : structure du glucose et du galactose (<http://bioserv.fiu.edu/>)

L'enzyme GALT de 88kDa (8) est présente essentiellement au niveau hépatique mais également au niveau cérébral, ovarien, musculaire, rénal, et, de façon moindre, au niveau testiculaire (7,9). Elle permet la transformation intrahépatique du galactose-1-phosphate en glucose-1-phosphate ainsi que la production d'UDP-galactose (

Figure 2) (1–5,7,10).

L'UDP-galactose entre dans la composition des glycoconjugués (glycolipides et glycoprotéines). Les glycoconjugués interviennent dans les mécanismes de reconnaissance intercellulaire et dans la régulation des informations échangées entre les cellules. De part ces rôles, ils sont donc particulièrement importants dans le système nerveux central ainsi que dans le tissu gonadique (7,9,11,12).

Des voies secondaires du métabolisme du galactose existent mais sont mineures à l'état physiologique (Figure 2). Elles sont :

- production de galactitol à partir du galactose par l'aldose réductase,
- production d'acide galactonique à partir du galactose par la galactose-déshydrogénase,
- production d'UDP-galactose à partir d'UDP glucose par l'UDP galactose 4 épimérase.

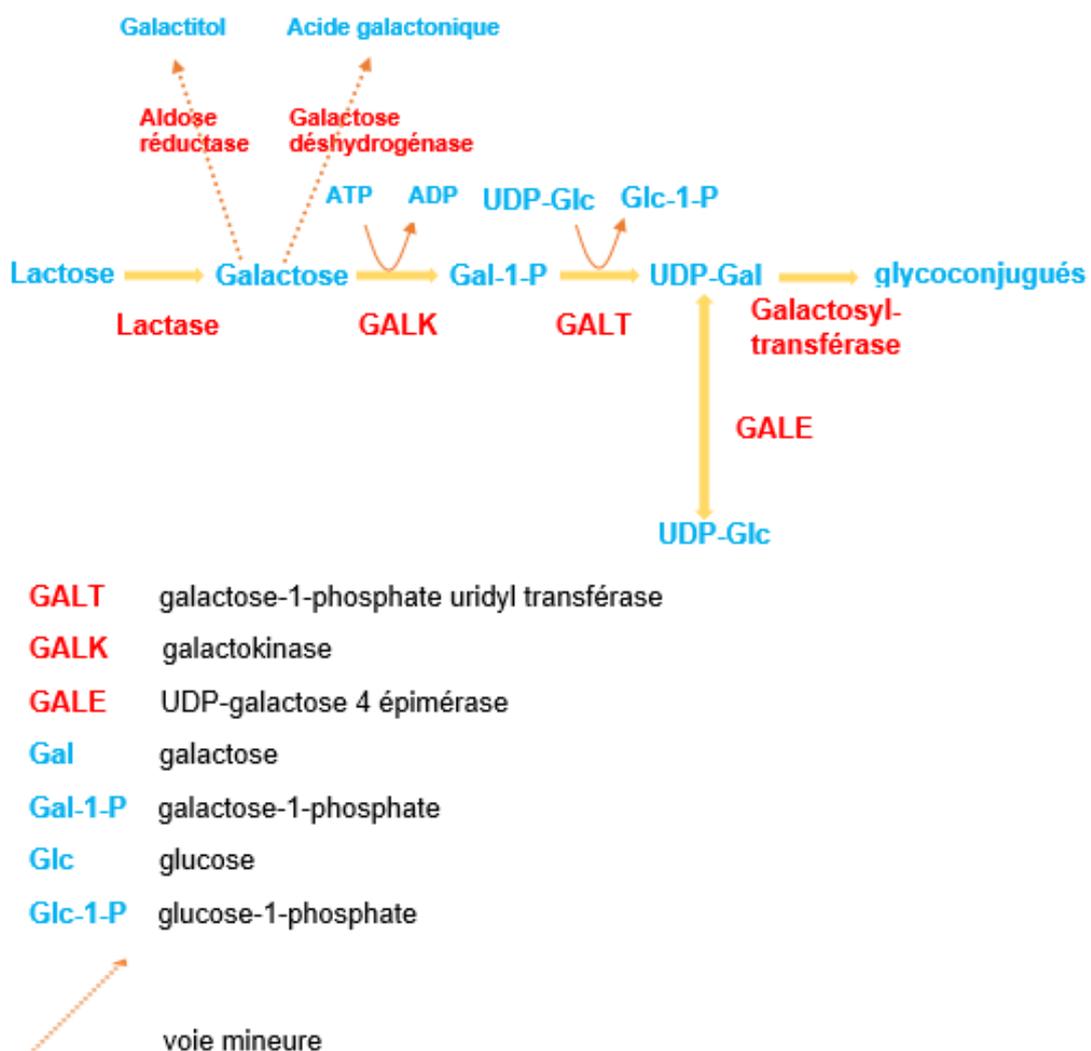


Figure 2 : les voies du métabolisme du galactose(2,7)- voie physiologique du métabolisme du galactose

En cas de déficit de GALT, il existe une augmentation des substrats en amont (galactose-1-phosphate et galactose) et une diminution des produits d'aval (UDP-galactose et glycoconjugués). Enfin, les voies mineures sont augmentées (2,7) (Figure 3).

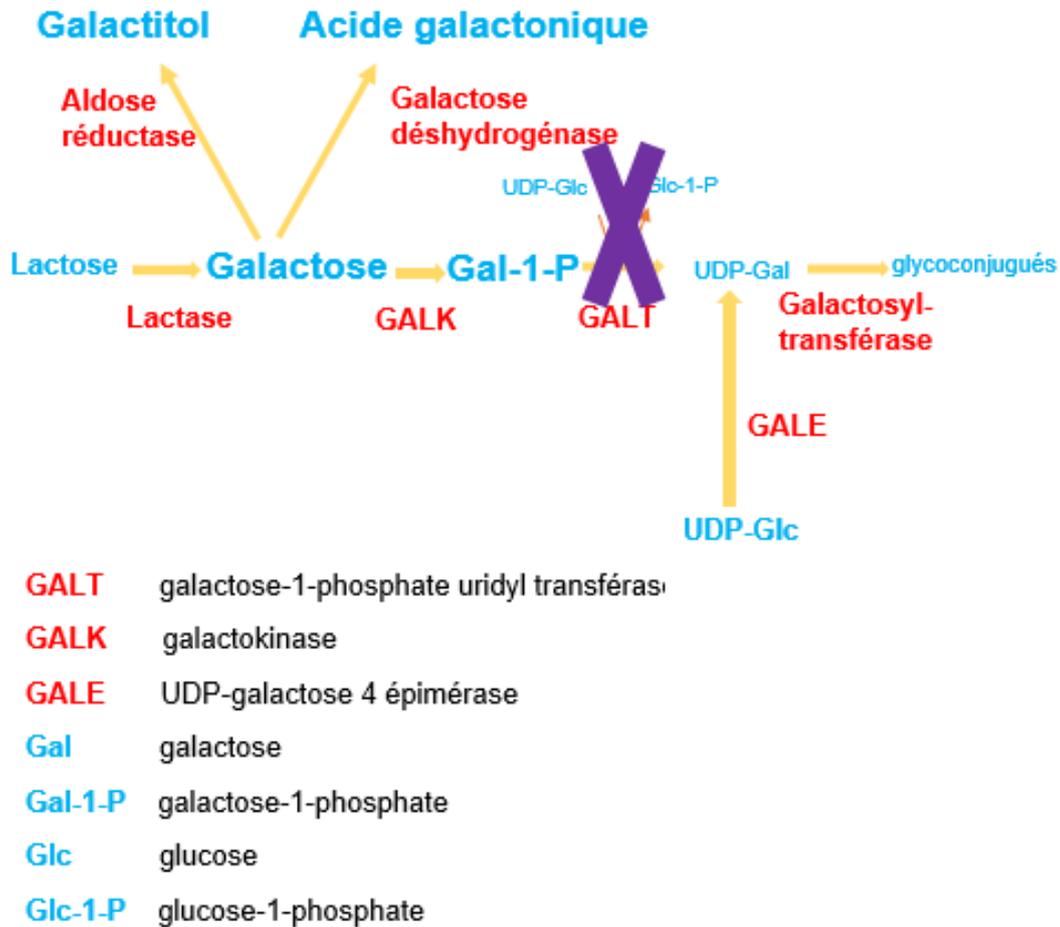


Figure 3 : les voies du métabolisme du galactose(2,7)- voie pathologique du métabolisme du galactose en l'absence de GALT

Le déficit de GALT permet de définir les types de galactosémie : la galactosémie classique a une activité résiduelle enzymatique inférieure à 5%, la forme modérée a une activité résiduelle entre 5 et 15% (1). Il existe également des formes avec variation de l'activité de GALT et phénotype normal : celle de Duarte (D2) avec activité résiduelle diminuée et celle de Los Angeles (D1) avec une mutation inhibitrice couplée à un variant polymorphique augmentant l'activité de GALT (2,5).

Le gène *GALT*, codant pour l'enzyme du même nom, est situé sur le bras court du chromosome 9 (9p13) et a été découvert en 1992. Le gène de 4,3 kilobases comprend 11 exons (2,8,13) (Figure 34).

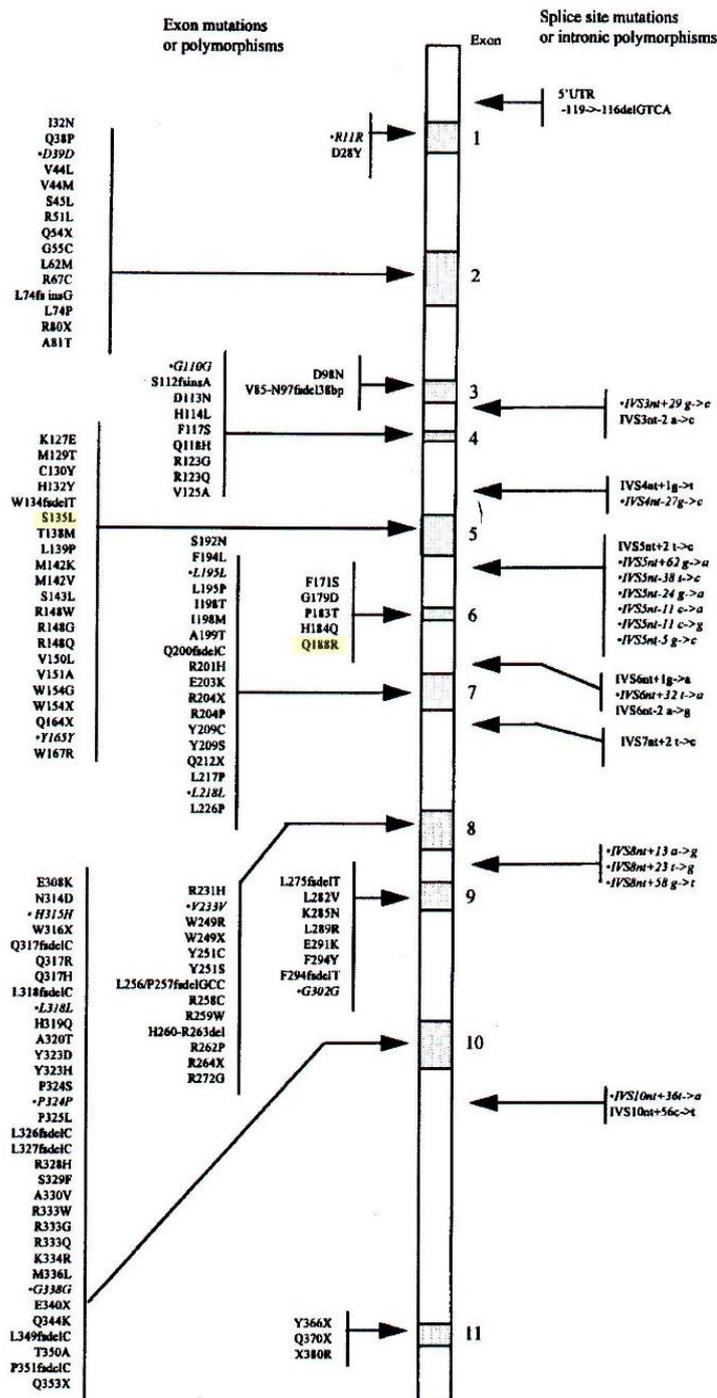


Figure 4 : structure du gène *GALT* (8)

Les anomalies génétiques du gène *GALT* sont préférentiellement des mutations faux-sens (61%), des microdélétions ou des microduplications (10%), des mutations non-sens (9%) et des mutations de sites d'épissage (5%). Ces variations génotypiques entraînent une absence de protéine, un défaut dans sa stabilité ou sa solubilité ou des perturbations de son site catalytique. Plus de 180 mutations ont été découvertes à ce jour. La plus fréquente est p.Q188R pour la population caucasienne (65% en Europe de l'ouest), remplaçant un nucléotide A par un G dans l'exon 6 et se traduisant par le remplacement d'un résidu glutamine par un arginine. Il s'agit d'une mutation au niveau du site catalytique de l'enzyme, dans un site très conservé au cours du temps, qui aboutit à la perte totale de l'activité enzymatique. Les autres sont p.S135L chez les afro-américains et chez les africains (jusqu'à 50%) et p.K285N chez les juifs ashkénazes. On retrouve également de façon moindre la mutation p.N314D chez les africains, les asiatiques et les caucasiens. Il s'agit probablement d'une mutation très ancienne et conservée (2,6–8,13–15).

L'absence de *GALT* entraîne une accumulation de galactose-1-phosphate et de galactitol dès l'introduction du lactose. Les premiers signes apparaissent quelques heures à quelques jours après les premières prises alimentaires.

La symptomatologie aigue comprend (Figure 5):

- des troubles neurologiques : hypotonie axiale et périphérique, hypertension intracrânienne avec pseudotumeurs visualisables à l'IRM, encéphalopathie, troubles de la vigilance et coma lié à l'accumulation intracérébrale de galactitol;
- des troubles gastro-hépatologiques : diminution de la prise alimentaire jusqu'à l'anorexie, vomissements, diminution de la prise pondérale, ictère, hépatosplénomégalie et insuffisance hépatocellulaire (IHC) lié à l'accumulation intrahépatique de galactose-1-phosphate;
- des troubles métaboliques : hypoglycémies, acidose métabolique liés à l'IHC;
- des troubles infectieux : sepsis à *Escherichia Coli* (E.Coli) lié à un défaut d'activité des polynucléaires neutrophiles ;
- des troubles ophtalmologiques : cataracte en goutte d'huile bilatérale liée à l'accumulation intracristalinienne du galactitol, hémorragie intravitréenne lié à l'IHC (1,2,10,13,14,16).

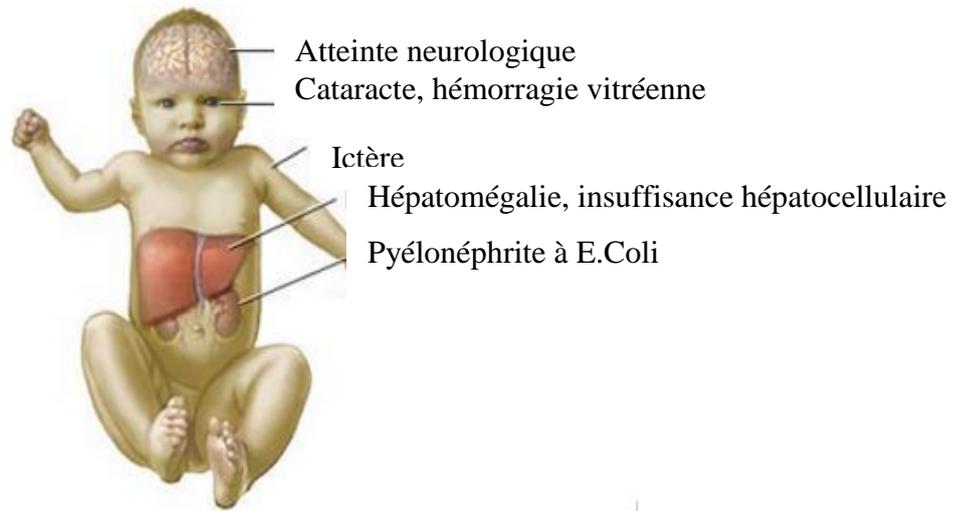


Figure 5 : illustration des symptômes aigus de la galactosémie non traitée

<http://www.articles-lib.com/informations-detaillees-de-galactosemie.html>

Le diagnostic de certitude comprend :

- le dosage du galactose-1-phosphate dans les érythrocytes par méthode fluorimétrique (méthode de référence),
- le dosage de l'activité GALT sur buvard, méthode rapide permettant d'évoquer le diagnostic en quelques heures,
- le dosage de l'activité de GALT (méthode de référence),
- le dosage du galactitol sanguin par chromatographie en phase gazeuse et du galactitol dans les urines par spectroscopie,
- l'étude moléculaire du gène *GALT* (2,13,17–19).

Dès la suspicion de galactosémie, le traitement par régime excluant le galactose est introduit, permettant la réduction des symptômes. Ce régime comprend l'éviction des produits lactés mais également des aliments contenant plus de 20mg de galactose pour 100g d'aliments (exemples : lentilles, tomates fraîches, plats cuisinés). Ce régime est progressivement élargi par la suite (20). Si ce régime n'était pas introduit, l'enfant présenterait un retard de croissance, une cataracte bilatérale, une cirrhose et un retard mental (4).

Longtemps, il a été convenu que le développement neurologique, hépatique, ophtalmologique et que la croissance staturopondérale seraient normaux si ce régime

était mis en place dans les deux premiers mois de vie et si l'observance était correcte (4).

Cependant, dès les années 1970, des complications à long terme ont été rapportées :

- des troubles neurologiques : retard de développement mental avec dyspraxie verbale, dysarthrie, troubles cognitifs, anomalies motrices à type de trémulations et d'ataxie ;
- des troubles psychologiques avec ressenti d'une vie de moindre qualité, des troubles anxiodépressifs ;
- des troubles endocriniens avec hypogonadisme hypergonadotrope et aménorrhée primaire ou secondaire (quelques années de ménarche dans le cas de l'aménorrhée secondaire) ;
- des troubles osseux avec une densité minérale diminuée (1–5,10,13,14,16,21–24).

Un suivi au long cours est donc préconisé du fait de ces complications à long terme. Il est cependant propre à chaque centre et à chaque praticien (5).

L'objectif principal est d'étudier le suivi et le devenir neurologique, social et endocrinien de la cohorte lilloise de patients suivis entre 1997 et 2014. Le métabolisme phospho-calcique sera l'objet d'un travail complémentaire.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique (CHRU Lille).

1. Sujets

Les sujets ont été inclus d'après la définition de leur pathologie « galactosémie » référencée dans le logiciel CEMARA utilisé au sein du CHRU de Lille. Les sujets inclus ont été suivis au sein du service des maladies héréditaires du métabolisme de 1974 à 2014.

2. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé d'après les dossiers cliniques du CHRU de Lille des patients inclus, comprenant :

- les courriers d'hospitalisation,
- les courriers de consultation,
- les résultats des examens complémentaires réalisés au CHRU de Lille,
- quelques courriers de transfert.

Des tableaux de recueil ont été réalisés à l'aide de Microsoft Excel. Les informations recueillies ont été définies d'après le suivi décrit dans d'autres pays mondiaux (5), les complications à long terme décrites et les éléments de surveillance de celles-ci (1-13).

A. Description des circonstances de diagnostic pour chaque patient

Pour chaque patient, un premier tableau Excel concernant les circonstances de diagnostic a été réalisé comprenant :

- le numéro du patient (patients numérotés par ordre croissant d'ancienneté),
- l'année de naissance,
- le sexe,

- les antécédents familiaux de galactosémie,
- l'âge en jour de vie du diagnostic (diagnostic de certitude biologique avec taux de galactose-1-phosphate supérieur à 5mg/100ml d'érythrocytes ou à 0,5 µmol/g Hb soit 130µg/g Hb ou 150 µmol/l soit 39mg/l ou activité enzymatique de GALT inférieure à 5U/L ou à 5% (2,5,25))
- les signes d'appel clinique au moment du diagnostic, classés selon 5 axes :

Atteinte hépatique	Insuffisance hépatocellulaire avec taux de prothrombine (TP) inférieur à 80%, facteur V de coagulation < inférieur à 50% (26), cytolyse hépatique, hépatomégalie, ictère
Atteinte digestive	Diminution de la prise alimentaire, anorexie, vomissements
Atteinte neurologique	Hypotonie, somnolence
Atteinte septique	Sepsis avec preuves bactériologiques
Atteinte ophtalmologique	Cataractes en gouttes d'huile ou hémorragies vitréennes unilatérales ou bilatérales

- les taux initiaux de galactose-1-phosphate en mg/100ml d'érythrocytes ou en µg/g Hb ou en mg/l et l'activité enzymatique initiale de GALT retrouvés à l'aide des systèmes informatiques du centre de biologie et de pathologie du CHRU de Lille,
- le génotype obtenu par la suite.

B. Données recueillies pour chaque patient concernant son suivi

Un deuxième tableau Excel a été réalisé concernant le suivi individuel et le devenir comprenant :

- la date de consultation ou de l'hospitalisation et l'âge correspondant de l'enfant,
- les initiales du médecin consultant, sa spécialité (pédiatre spécialisé en maladies héréditaires du métabolisme, pédiatre spécialisé en gynécologie pédiatrique, endocrinologue adulte, médecin adulte référent spécialisé en

maladies héréditaires du métabolisme, gynécologue adulte), ou le nom du service dans lequel le patient a été hospitalisé (hospitalisation conventionnelle dans le service des maladies héréditaires du métabolisme, hospitalisation programmée de durée déterminée ou hospitalisation de jour),

- le poids, la taille et le périmètre crânien de chaque hospitalisation ou de chaque consultation, exprimés en déviation standard (DS),

- l'existence d'une hépatomégalie, de tremblements fins des extrémités, d'un syndrome cérébelleux,

- la scolarité ou le lieu de travail ou l'inactivité,

- l'existence d'un trouble du langage suivi ou non par un praticien orthophoniste,

- les évaluations des acquisitions psychomotrices par le médecin référent ou par un psychologue,

- l'existence de cataracte ou d'opacification des sutures cristalliniennes,

- les valeurs des taux de galactose-1-phosphate, de GALT, de galactitol (urinaire ou sanguin),

- la normalité ou la perturbation du bilan hépatique (enzymes hépatiques, Gamma-GT, phosphatases alcalines supérieures aux normes du laboratoire), du bilan de coagulation (facteur V, TP à la recherche d'une IHC), du bilan hormonal (insuffisance gonadique avec dosages de l'hormone folliculostimulante FSH et de l'hormone lutéinisante LH supérieures aux normes du laboratoire, de l'hormone anti-Müllérienne HAM, de l'œstradiol (27) et de la testostérone (28) inférieures aux normes du laboratoire), du bilan de tubulopathie (existence d'une glycosurie, d'une protéinurie supérieure à 1 mg/l et d'une β 2microglobulinurie supérieure à 0,35mg/l (29,30))

- la réalisation d'examens complémentaires d'imagerie (âge osseux, ostéodensitométrie), leur normalité ou leur perturbation (échographie abdominale à la recherche d'hépatomégalie, IRM cérébrale à la recherche d'un trouble de la myélinisation et du développement du cortex, spectroscopie à la recherche de pics anormaux de galactitol, de myoinositol, scanner cérébral),

- l'observance du régime dépourvu en galactose.

Ces critères de suivis ont été définis d'après ceux recherchés par Jumbo-Lucioni et al. (2012) (5) et ceux décrits par Walter et al. (1999) (25) et d'après les complications à long terme décrits (2,10).

C. Synthèse du suivi du patient

Le suivi de chaque patient a été synthétisé sous la forme d'un troisième fichier Excel comprenant :

- la fréquence (en mois) du suivi clinique métabolique (en consultation par un médecin référent ou lors d'une hospitalisation),
- la fréquence (en mois) des bilans élargis réalisés lors d'une hospitalisation,
- la fréquence (en mois) des bilans ophtalmologiques,
- la fréquence (en mois) des consultations par un endocrinopédiatre ou en gynécopédiatre, un endocrinologue ou par un gynécologue,
- la fréquence (en mois) des mesures de galactose-1-phosphate, de GALT, de galactitol urinaire, de galactitol sanguin, des bilans hépatiques, des bilans d'hémostase, des bilans endocriniens, des bilans phosphocalciques, des bilans urinaires à la recherche d'une tubulopathie,
- la fréquence (en mois) des échographies hépatiques, de la réalisation d'âge osseux, d'ostéodensitométries et d'imageries cérébrales,
- les valeurs moyennes des taux de galactose-1-phosphate, de GALT, de galactitol urinaire et de galactitol sanguin.

Les suivis ont été synthétisés d'après 5 périodes de la vie du patient (5) : inférieur ou égal à 1 an, supérieur ou égal à 1 an et inférieur à 5 ans, supérieur ou égal à 5 ans et inférieur à 10 ans, supérieur ou égal à 10 ans et inférieur à 20 ans, supérieur ou égal à 20 ans.

D. Les complications à long terme

Pour chaque patient et concernant les mêmes périodes que celles décrites ci-dessus, on a noté:

- l'existence d'un trouble du langage,
- l'existence de difficultés psychologiques,

- l'existence de difficultés scolaires ou de l'intégration sociale,
- l'existence d'un déficit des acquisitions psychomotrices,
- l'existence d'un trouble moteur,
- l'existence de cataracte hors période de diagnostic,
- l'existence d'une insuffisance ovarienne primitive,
- l'existence d'une tubulopathie,
- l'existence d'une hépatomégalie,
- le résultat de l'imagerie cérébrale.

Le suivi cognitif et social pathologique était défini comme étant le suivant :

- trouble du langage notifié par le clinicien, avec éventuelle nécessité d'une prise en charge orthophonique,
- trouble du développement psychomoteur notifié par le clinicien et/ou authentifié par un bilan neuro-développemental réalisé par un psychologue,
- trouble de l'intégration sociale ou scolaire, définie par des redoublements répétés, par l'intégration dans une classe spécialisée de type CLIS (classe pour l'inclusion scolaire) ou SEGPA (section d'enseignement général ou professionnel adapté), par l'échec répété de formations ou de l'intégration dans le milieu professionnel,
- trouble psychologique par des troubles anxieux, dépressifs ou à type d'angoisse notifiés par le clinicien, sans critère de suivi par un psychologue, le suivi pouvant être réalisé au sein du centre de référence et ne pas être notifié.

E. Synthèse des données des patients

Les patients ont été regroupés par la suite en 5 classes suivant leur décennie de naissance : 1974-1984, 1984-1993, 1994-2003, 2004-2014 et enfin 1974-2014 (ensemble des patients suivis).

Concernant les circonstances de diagnostic, ont été définis pour chaque groupe de patient :

- le pourcentage de chaque sexe,
- le jour moyen de vie au diagnostic,
- le nombre de signes d'appel au moment du diagnostic,

- le pourcentage pour chaque classe de symptômes clinico-biologiques présentés,
- les moyennes des premiers dosages de galactose-1-phosphate et de GALT réalisés, dosages confirmant le diagnostic.

Concernant le suivi clinique, biologique et en imagerie, ont été définis pour chaque groupe de patients sur les 5 périodes:

- la moyenne et la médiane ainsi que les écarts types (en mois) des suivis en maladies héréditaires du métabolisme, en endocrinologie, en ophtalmologie,
- la moyenne, la médiane et les écarts types (en mois) des suivis biologiques (taux de galactose-1-phosphate, GALT, galactitol urinaire et sanguin, bilan hépatique biologique, bilan d'hémostase, bilan de tubulopathie avec dosage de protéinurie et/ou dosage de β 2microglobulinurie)
- la moyenne, la médiane et les écarts-types en mois des suivis en imagerie (âge osseux, ostéodensitométrie, échographie abdominale, IRM cérébrale et spectroscopie),
- la moyenne des valeurs de galactose-1-phosphate selon leurs propres unités,
- la moyenne des valeurs de GALT, de galactitol urinaire et sanguin lorsqu'il s'agissait de valeurs quantitatives,
- la présence d'au moins une fois tout au long du suivi d'une atteinte hépatique (clinique, biologique ou lors d'une imagerie), d'une atteinte cérébrale (IRM, spectroscopie), d'une atteinte ophtalmologique (cataracte, opacifications des sutures cristalliniennes), d'une atteinte gonadique, d'une atteinte néphrologique (tubulopathie).

Les médianes et les écarts-types ont été calculées d'après les moyennes des valeurs de chacun des patients avec le programme d'Excel.

Le pourcentage de chaque génotype était calculé.

Toutes les valeurs ont été arrondies à la décimale.

RESULTATS

1. Description de la population

Vingt-six patients ont été inclus de 1974 à 2014:

- 23 avec le terme « galactosémie » au sein du logiciel CEMARA,
- 2 non référencés dans CEMARA, évoqués dans les courriers de leur fratrie (fratrie incluse avec CEMARA),
- 1 diagnostiqué durant la période de rédaction de la thèse.

L'âge moyen des 26 patients est de 17,2 ans (Annexe 1).

Vingt-trois patients ont été suivis dès la naissance au sein du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme du CHRU de Lille. Deux ont été suivis jusqu'à leur enfance dans la région du Nord-Pas-De-Calais par leur pédiatre exclusivement hors du centre de référence et une a été suivie dans un hôpital hors région.

La prévalence calculée est de 26/4 018 644 soit environ 1/167450 (www.insee.fr).

Les données concernant les circonstances de diagnostic ont été complètes dans 22 dossiers. Quatre dossiers ont eu des courriers manquants concernant le diagnostic dont un avec diagnostic et suivi jusque l'âge de 20 ans réalisé dans un hôpital hors de la région du Nord-Pas-De-Calais.

Notre cohorte comporte 12/26 (46,1%) de cas masculins et 14/26 (53,9%) de cas féminins (Tableau 1).

Il existe 5/21 familles ayant plusieurs membres atteints de galactosémie, dont 4/21 sont issus de la même fratrie.

Les parents du patient 23 sont apparentés, de même que ceux de la patiente 26.

2. Circonstances de diagnostic

Le diagnostic a été posé au 7,7ième jour de vie en moyenne (Tableau 1), et toujours avant le premier mois de vie (Annexe 1).

Trois patients (patients 7,10,12) ont été diagnostiqués à J0, leur fratrie comprenant déjà un patient atteint (patients 2,3,8) (Annexe 1). Ils ont été traités par un lait sans lactose dès leur naissance (données non référencées).

La patiente 22 dont un membre de la fratrie (patiente 13) était connu comme étant porteur de galactosémie n'a pas été diagnostiquée ni traitée à la naissance, de même que la patiente 26 ayant un apparenté du deuxième degré atteint (patiente 18, cousine germaine).

Enfin, les données concernant un couple de sœurs (patientes 5 et 9) sont manquantes et les circonstances de diagnostic ainsi que la date de début du traitement sont inconnues.

Concernant le statut clinico-biologique au moment du diagnostic (Annexe 1, Tableau 1, Figure 6),

- pour 4/26 patients (15,4%), le statut était inconnu,
- pour 3/26 patients (11,5%) dont la fratrie était connue comme étant atteinte de galactosémie, aucun signe d'appel n'a été rapporté,
- pour 3/26 patients (11,5%), 1 signe d'appel a été rapporté,
- pour 5/26 patients (19,3%), 2 signes ont été rapportés,
- pour 9/26 patients (34,6%), 3 signes d'appel ont été rapportés,
- pour 2/26 patients (7,7%), 4 signes d'appel ont été rapportés,
- pour 0/26 patients (0%), 5 signes d'appel ont été rapportés.

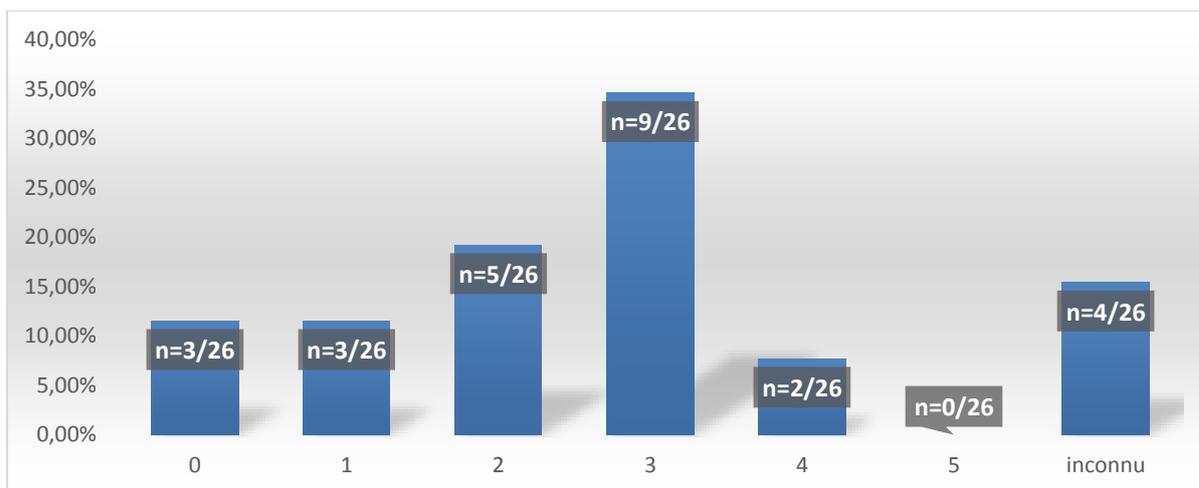


Figure 6 : nombre de signes d'appel clinico-biologiques décrits au moment du diagnostic

Les atteintes prédominantes au diagnostic décrites sont (Figure 7, Tableau 1 et Annexe1):

- Atteinte hépatique 18/22 (81,8%): ictère, cytolyse, cholestase, insuffisance hépatocellulaire,
- Atteinte digestive 13/22 (59,1%) : difficultés de prise alimentaire, anorexie, vomissements,
- Atteinte septique à E.Coli 7/22 (31,8%),
- Atteinte ophtalmologique 5/22 (22,7%): cataracte (80% des atteintes), hémorragie vitréenne (20% des atteintes),
- Atteinte neurologique 5/22 (22,7%) : somnolence, hypotonie.

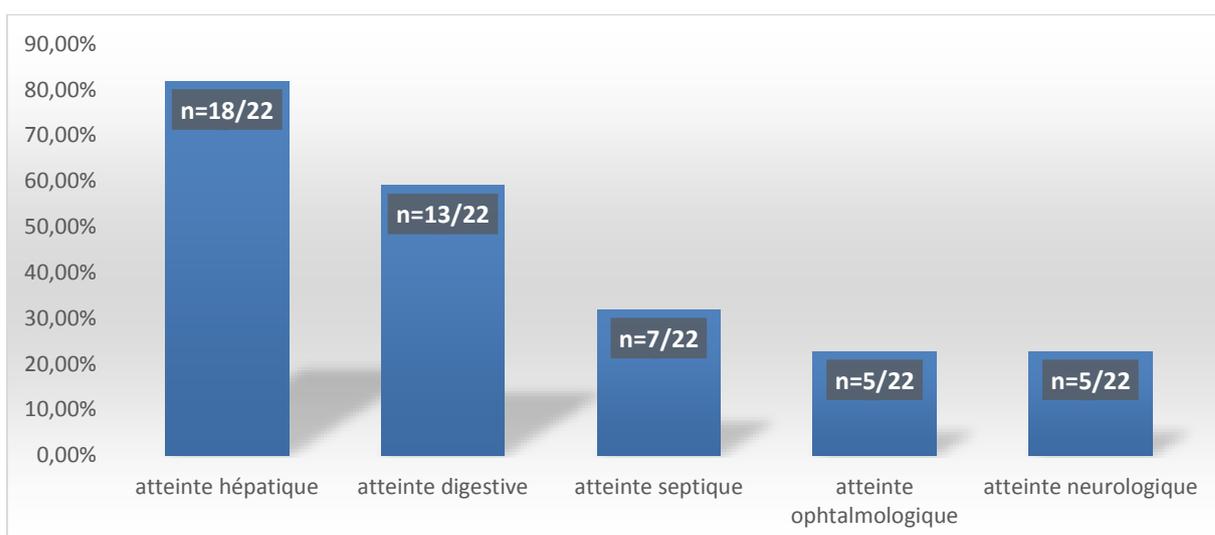


Figure 7 : signes clinico-biologiques décrits au diagnostic

Les taux initiaux de galactose-1-phosphate (gal-1-P) et de l'enzyme GALT permettant d'établir le diagnostic de certitude ont été rapportés pour 12 patients. Les taux initiaux de galactose-1-phosphate et de GALT ont été connus pour 10 patients (Tableau 1, Annexe 1).

Ces taux ont été retrouvés pour les patients nés entre 2001 et 2014.

Le taux moyen de galactose-1-phosphate initial est de 27,7 mg/100ml d'érythrocytes. Le taux de GALT moyen au diagnostic est de 0,7U/l. Pour un patient, le taux de GALT initial n'a pas été incluí dans les données en raison d'une transfusion en culot globulaire récente (donnée non référencée).

Tableau 1 : description de la population

Décennie de découverte	1974-1983	1984-1993	1994-2003	2004-2014	1974-2014
	n=3	n=8	n=8	n=7	n=26
Sexe masculin	n=1 (33,3%)	n=2 (25%)	n=5 (62,5%)	n= 3 (57,1%)	n= 12 (46,1%)
Sexe féminin	n=2 (66,7%)	n=6 (75%)	n= 3 (37,5%)	n= 4 (42,9%)	n=14 (53,9%)
Données exploitables	n=2	n=5	n=8	n=7	n=22
Moyenne de l'âge au diagnostic (en jours)	3	4	7,2	13,6	8,1
Atteinte hépatique au diagnostic	n=2 (100%)	n=3 (60%)	n=6 (75%)	n=7 (100%)	n=18 (81,8%)
Atteinte digestive au diagnostic	n=1 (50%)	n=1 (20%)	n=4 (50%)	n=7 (100%)	n=13 (59,1%)
Atteinte neurologique au diagnostic	n=1 (50%)	n=1 (20%)	n=0 (0%)	n=3 (42,9%)	n=5 (22,7%)
Atteinte septique à E.Coli au diagnostic	n=1 (50%)	n=0 (0%)	n=3 (37,5%)	n=3 (42,9%)	n=7 (31,8%)
Atteinte ophtalmologique au diagnostic	n=1 (50%)	n=1 (20%)	n=2 (25%)	n=1 (14,3%)	n=5 (22,7%)
Taux de gal-1-P au diagnostic	NC	NC	22,1 (n=3)	30,1 (n=7)	27,7 (n=10)
Taux de GALT au diagnostic	NC	NC	0,4 (n=5)	1 (n=5)	0,7 (n=10)

NC : non connu

Gal-1-P : galactose-1-phosphate

Tous les patients ont reçu un régime dépourvu en galactose comprenant les laits AL110 ou O LAC ainsi que les fruits, légumes, viandes, fromages autorisés.

3. Suivi des patients

Concernant le suivi clinique des patients, on observe dans notre étude une grande hétérogénéité concernant la fréquence du suivi métabolique (consultations spécialisées et bilan élargis), des bilans élargis, des consultations ophtalmologiques et endocriniennes (Tableau 2).

Le plus homogène des suivis a été celui métabolique avec 1/22 écart-type supérieur à 10 (/mois). Le suivi moyen de notre cohorte a été :

- Tous les 2,7 mois pour les patients de 1 mois à moins d'1 an,
- Tous les 7,6 mois pour les patients âgés d'au moins 1 an et de moins de 5 ans,
- Tous les 8,3 mois pour les patients âgés d'au moins 5 ans et de moins de 10 ans,
- Tous les 8,6 mois pour les patients âgés d'au moins 10 ans et de moins de 20 ans,
- Tous les 15,8 mois pour les patients âgés de plus de 20 ans.

L'organisation des premiers bilans élargis a progressé avec les décennies (après l'âge de 20 ans pour les patients nés entre 1974 et 1983, entre 10 et 20 ans pour ceux nés entre 1984 et 1993, entre 5 et 10 ans pour ceux nés entre 1994 et 2003 et dès la première année de vie pour ceux nés à partir de 2004).

Le suivi ophtalmologique a été réalisé à tous les âges de la vie des patients suivis au sein du centre de référence du CHRU de Lille. Les moyennes de fréquences sont hétérogènes selon les décennies de naissance et les âges des patients.

Le suivi endocrinien a été réalisé pour 7/12 patientes et pour (7/9 âgées de plus de 8 ans) (Annexe 2). L'âge moyen de début de suivi était de 13,8 ans (données non référencées). Aucun patient mâle n'a eu de suivi par un endocrinologue ou par un endocrino-pédiatre. La fréquence de ce suivi est hétérogène au sein de notre cohorte (Tableau 2). Le dosage des hormones FSH et LH a été réalisé à chaque bilan endocrinien, ce qui n'était pas le cas du dosage de l'hormone anti-Müllerienne : 23/56 bilans soit 41% (données non référencées).

Tableau 2 : suivi clinique

Décennie de découverte		1974-1983			1984-1993			1994-2003			2004-2014			1974-2014			
		médiane	moyenne	Ecart-type													
Fréquence suivi métabolique (en mois)	<1	2,25	2,25	0,6	4,6	4,6	1	3,7	3,3	1,7	1,8	1,6	0,5	3,2	2,7	0	
	1-5	6	6	0	12	14	8,6	4	6,2	8	3,35	3,4	1,3	4,4	7,6	7,5	
	5-10	7,5	14,3	13,6	12	11,7	0,8	4,6	4,8	1,2	5,6	5,2	1,1	5,9	8,3	6	
	10-20	10	11,5	5	10	11,2	6,4	5,1	5,3	1,3				7,7	8,6	5,2	
	>20	20,1	21	6,5	0	12,7	8								16,5	15,8	8,2
Fréquence bilan annuel (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6	4,1	0	0,5	2,5	
	1-5	0	0	0	0	0	0	0	17,1	22,8	20	16,7	9,6	0	10,5	15,8	
	5-10	0	0	0	0	0	0	20	20,3	20,7	12	17,5	11,7	0	10,6	15,9	
	10-20	0	0	0	30	28,4	26,2	16,8	14,3	13,7					12,3	17,4	20,7
	>20	0	80	138,5	28,6	25,4	18,6								21,6	45,9	80,5
Fréquence consultation ophtalmologique (en mois)	<1	1,6	8,2	3,9	0	2,7	5,5	0	1	2,4	0	3,9	5,2	0	3,2	4,6	
	1-5	24	6	8,5	0	12	24	4	6,9	9,4	10,8	9,6	9	4	8,8	12,7	
	5-10	54	20	34,6	60	52,5	15	30	27,1	18	0	8,7	17,5	30	27,5	24,3	
	10-20	15	53,3	11,5	40	27	18,6	17,1	13,5	14					22,8	26	21
	>20	25	80	138,5	0	5,7	12,7								0	33,5	84
Fréquence consultation endocrinologique (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5-10	0	20	34,6	0	0	0	0	12	26,8	0	0	0	0	6,7	19,4	
	10-20	120	80	69,3	0	5,1	6,9	0	7	12,2					0	19,9	40
	>20	0	28	48,5	0	12	29,4								0	17,3	34,5

Le suivi des taux de galactose-1-phosphate a été réalisé régulièrement et de manière homogène pour tous les patients avant l'âge de 1 an avec une moyenne de 4,3/mois. Le suivi a été hétérogène avec des écarts-types importants passé l'âge d'1 an. On observe une tendance à l'homogénéisation du suivi pour les patients nés entre 2004 et 2014 avec des valeurs d'écarts-types plus faibles que pour les autres décennies âgés de plus d'un an (Tableau 3). Les taux de galactose-1-phosphate exprimés en mg/100ml d'érythrocytes (gold standard) sont supérieurs à 5mg/l chez 9/26 patients soit 34,6% (Annexe 4). Le régime dépourvu en galactose a été respecté sans écarts alimentaires (aliments riches en galactose) répétés chez 4/26 patients soit 15,4% (données non référencées).

Les suivis des taux de GALT, de galactitol urinaire et de galactitol sanguin ont été moins réalisés au cours des décennies (Tableau 3).

Les bilans hépatiques et d'hémostase ont été réalisés d'autant plus fréquemment que les décennies de naissance étaient proches de 2014 et que l'âge des patients était jeune (surtout avant l'âge de 5 ans) (Tableau 3).

Ces bilans sont tous normaux, sans signe d'insuffisance hépatocellulaire, de cytolyse hépatique ou de cholestase (données non référencées).

Les bilans endocriniens ont été réalisés de plus en plus précocement selon les décennies :

- Entre 10 et 20 ans pour les patients nés entre 1974 et 1993,
- Entre 5 et 10 ans pour ceux nés entre 1994 et 2003,
- Avant l'âge de 1 an pour ceux nés à partir de 2004 (Tableau 3).

Tous les patients de notre cohorte ont eu un bilan endocrinien au cours de leur suivi (Annexe 4).

Le suivi du bilan phosphocalcique a été réalisé précocement et fréquemment à partir de la décennie 1984-1993 (Tableau 3).

Le bilan urinaire à la recherche de tubulopathie a été réalisé à partir de la décennie 1984-1993 et dès l'âge de 1 an pour la décennie 1994-2003 (Tableau 3).

Tableau 3 : suivi biologique

Décennie de découverte	ans	1974-1983			1984-1993			1994-2003			2004-2014			1974-2014		
		médiane	moyenne	Ecart-type												
Fréquence suivi galactose-1-phosphate (en mois)	<1	0	1,8	2,5	4,6	4,9	3,6	5,5	6,1	4,3	2,2	2,9	1,2	3,7	4,3	3,4
	1-5	0	24	33,9	7,8	9,2	9,4	5	4,9	3,1	4,9	5,6	3,6	5,2	7,2	11
	5-10	0	21,8	33,2	17,5	16,8	12,3	6	8,6	5,6	8,1	8,8	2,3	7,1	15,1	13,9
	10-20	24	15,7	7,7	12	15,9	11,2	5,8	6,9	2,6				9,3	30,9	8,7
	>20	0	25,3	1,4	9,5	16,7	13							24	15,6	10,8
Fréquence suivi en GALT (en mois)	<1	0	0	0	5,5	5,5	6	8,2	7	4,7	0	2,3	4,1	1,5	3,8	5
	1-5	24	24	33,9	0	8	19,6	8,8	8,2	5,2	0	0	0	0	10,2	14,7
	5-10	0	20	34,6	0	18	28,1	15	19,3	22,4	0	0	0	0	16	25,5
	10-20	40	40	69,3	45	37,3	27	0	22	31,8				18	20,7	36,2
	>20	84	41,7	72,2	0	0	0							0	47,8	44,2
Fréquence suivi galactitol urinaire(en mois)	<1	0	0	0	0	2,7	4,6	5,5	6,6	4,6	3,7	3,7	3,8	2,9	1,4	4,3
	1-5	0	24	33,9	0	8	12,4	6,8	7,5	2,7	14	0	7,9	6,8	2,6	12,3
	5-10	60	20	34,6	25	23,3	22,5	10	11,3	4,7	2,2	0,1	17,4	8,7	14,2	18,7
	10-20	24	33,3	30,5	20	26	16,7	7,8	11,3	12,8				18,5	9	18,9
	>20	0	81,9	39,2	36	27,4	26							42,8	0	40,3
Fréquence suivi galactitol sanguin (en mois)	<1	0	0	0	2,75	46	5,4	0	0	0	0	0	0	0	0	3,5
	1-5	0	0	0	6,4	8,1	9	0	0	0	0	0	0	0	10,2	6,1
	5-10	0	40	34,7	15	25	29,5	0	0	0	0	0	0	0	5,5	25,2
	10-20	0	48	63,5	0	2,6	6,8	0	0	0				0	27,2	28,5
	>20	0	0	0	0	0	0							0	21,6	0

Tableau 3 : suivi biologique – suite

Décennie de découverte	ans	1974-1983			1984-1993			1994-2003			2004-2014			1974-2014		
		médiane	moyenne	Ecart-type												
Fréquence suivi du bilan d'hémostase (en mois)	<1	2,75	2,7	3,9	0	0	0	0	2,7	4,6	2,7	2,7	4,2	0	3,3	3,6
	1-5	24	24	33,9	0	16	24,8	6,6	8,3	6,4	6	11,3	12,9	6,6	13,3	17,3
	5-10	0	0	0	0	3,3	8,2	12	25,1	23,8	7,2	13,2	3,2	10,5	10	17,6
	10-20	0	0	0	17,1	32,7	41,6	9,3	9,5	2,5				9,3	11,5	28,2
	>20	0	20,8	36,1	12	18,6	23,7							6	37,9	26,3
Fréquence du suivi du bilan hépatique (GO, TGP, GGT, PAL) en mois	<1	0	0	0	0	3,7	5,7	1,8	2,4	2,8	9,4	4,6	4,5	1,6	1	4,2
	1-5	24	24	33,9	24	24	26,3	6,2	6,8	4,8	8,8	5,6	2,4	6	12,6	18,2
	5-10	0	0	0	0	2,5	6,1	6	21,5	26,3	11,8	8,4	2,4	6	14,4	17,7
	10-20	0	0	0	20	21,2	7,1	6,2	9,5	2,4				7,8	32,4	9,5
	>20	80	75,5	11,4	19	15,4	15							29	70,2	33,8
Fréquence du suivi du bilan endocrinien (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,1	5,4	0	2,3	3,3
	1-5	0	0	0	0	8	19,6	0	0	0	48	3,4	22	0	6,3	21,1
	5-10	0	20	34,6	0	0	0	20	24,3	27	11	14,5	17,7	0	11,1	22,6
	10-20	30	23,3	20,8	15	39,3	54,4	14	27,6	36,7				15	16,7	41,3
	>20	84	150	80,9	22	22,6	17,1							36	17,7	79,7
Fréquence du suivi du bilan phosphocalcique (en mois)	<1	0	0	0	0	1,8	4,5	4,6	4	2,1	2,7	1,9	1,4	1,6	0	2,9
	1-5	0	0	0	0	8	19,6	5	4,6	2,4	6,4	8,4	8,3	4,4	10	11,3
	5-10	0	0	0	13,5	18,2	22,7	7,5	7,9	3,5	12	12,2	4,2	0	14,7	13,7
	10-20	24	28	30,2	15	19,2	0	10	10,3	4,2				12,8	22	13,9
	>20	28	29,1	4,7	10,3	10,9	86							17,7	15,2	11,7
Fréquence du bilan urinaire (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-5	0	0	0	0	0	0	12	16	19,6	16,8	17,2	13,1	0	1,8	14,7
	5-10	0	0	0	0	10	24,5	20	26	25,5	11,8	13,1	3,3	5,5	7,8	21,3
	10-20	0	0	0	30	38,3	41,9	16,5	16,1	15,8				16,5	32,7	30,6
	>20	0	0	0	18	22,8	25,9							0	35,5	23,4

Tableau 4 : suivi en imagerie

Décennie de découverte	ans	1974-1983			1984-1993			1994-2003			2004-2014			1974-2014		
		médiane	moyenn e	Ecart- type												
Fréquence du suivi des échographies hépatiques (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6	4,1	0	0,5	2,4
	1-5	0	0	0	0	0	0	12	20	23,6	20	24,7	19,7	0	13,4	19,4
	5-10	0	0	0	0	0	6	20	26,4	25,3	15	19	11,1	0	13	19,4
	10-20	0	0	0	18	45,4	55,2	19,8	21,3	21,3				7,8	27,1	39,3
	>20	62,5	100,8	124,5	22	31,4	34,9							39,5	57,4	80,1
Fréquence du suivi des âges osseux (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-5	0	0	0	0	0	0	12	20	23,6	21	25,7	19	0	13,7	19,4
	5-10	0	0	0	0	0	0	12	16	21,4	20	21,7	9,7	0	9,9	15,8
	10-20	120	80	69,3	0	30	45,8	16,8	16,7	19				16,8	32,4	44,4
	>20	0	0	0	0	0	0							0	0	0
Fréquence du suivi des ostéodensitométriques (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-5	0	0	0	0	0	0	0	8	19,6	0	11	19,5	0	5,7	15
	5-10	0	0	0	0	0	0	20	22,1	20,8	15	13	9,6	0	10,3	15,9
	10-20	0	0	0	18	24	27	17,3	17,3	16,2				7,8	17	20,9
	>20	168	177,7	58,1	0	15,8	24,9							39,5	76,5	91,3
Fréquence du suivi des imageries cérébrales (en mois)	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	14,7	0	1,8	8
	5-10	0	0	0	0	0	0	0	17,1	29,3	0	9	18	0	7,8	19,6
	10-20	0	20	34,7	0	39,4	56,6	0	31,5	45,9				0	32,7	46,7
	>20	0	80	138,6	0	8,8	19,7							0	35,5	84

Les échographies abdominales à la recherche d'une hépatomégalie, la réalisation d'âge osseux, les ostéodensitométries et les imageries cérébrales ont été réalisées de façon inhomogène quelques soient les décennies de naissance des patients et leurs âges. On observait une tendance à réaliser ces examens plus précocement au fur et à mesure des décennies (Tableau4).

4. Devenir et complications à long terme

On observe les complications à long terme suivantes au sein de la cohorte (classées par fréquence décroissante) (Tableau 5 et figures 8, 9, 10) :

- insuffisance ovarienne primitive,
- troubles du langage pouvant nécessiter la mise en place d'une thérapie orthophonique,
- troubles de la scolarité ou de l'intégration sociale,
- difficultés psychologiques,
- tubulopathie,
- troubles moteurs,
- cataracte dont un cas nécessitait une prise en charge chirurgicale (patient 1),
- déficit psychomoteur.

Pour les patients ayant eu une évaluation psychomotrice connue (patients 1, 2, 7, 10, 13), le quotient intellectuel moyen était de 76,4 (données non référencées).

Tableau 5 : complications à long terme

Décennie	1974-1983	1984-1993	1994-2003	2004-2014	1974-2014
Troubles du langage	2/2 (100%)	4/7 (57,1%)	5/8 (62,5%)	5/5 (100%)	16/22 (72,7%)
Orthophonie	1/2 (50%)	1/7 (14,3%)	3/8 (42,8%)	4/5 (80%)	9/22 (40,1%)
Trouble du développement psychomoteur	2/2 (100%)	1/6 (16,7%)	2/8 (25%)	0/5 (0%)	5/21 (23,8%)
Evaluation neuropsychologique	1/2 (50%)	4/8 (50%)	3/7 (42,8%)	0/5 (0%)	8/22 (36,4%)
Trouble de la scolarité/de l'intégration sociale	3/3 (100%)	4/8 (50%)	5/8 (62,5%)	2/5 (40%)	14/24 (58,3%)
Troubles psychologiques	2/2 (100%)	4/6 (66,7%)	5/8 (62,5%)	1/5 (20%)	12/21 (57,1%)
Troubles moteurs	2/2 (100%)	3/8 (37,5%)	2/8 (25%)	2/5 (40%)	9/23 (39,1%)
Cataracte	3/3 (100%)	2/4 (50%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20%)	7/18 (38,9%)
Insuffisance ovarienne primitive	2/2 (100%)	5/6 (83,3%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	11/12 (91,7%)
Tubulopathie	NC	2/6 (33,3%)	5/8 (62,5%)	2/5 (40%)	9/19 (47,4%)

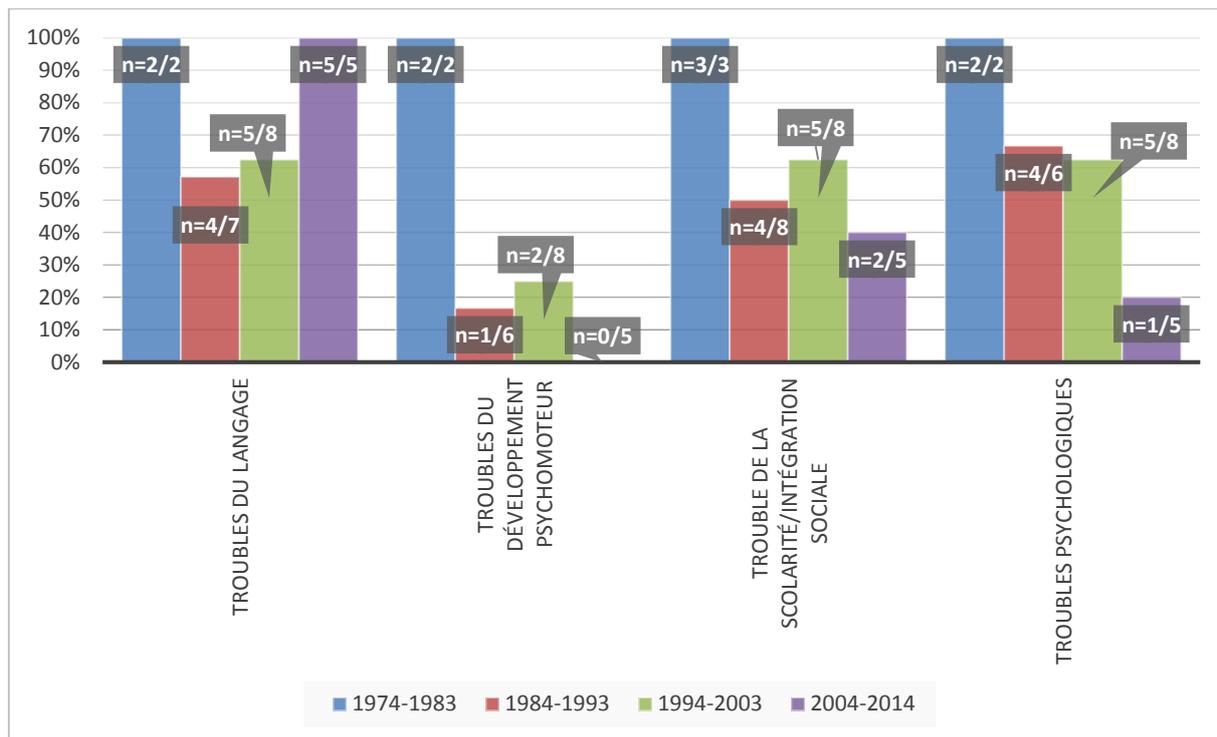


Figure 8 : complications à long terme pour chaque décennie de naissance des patients -1

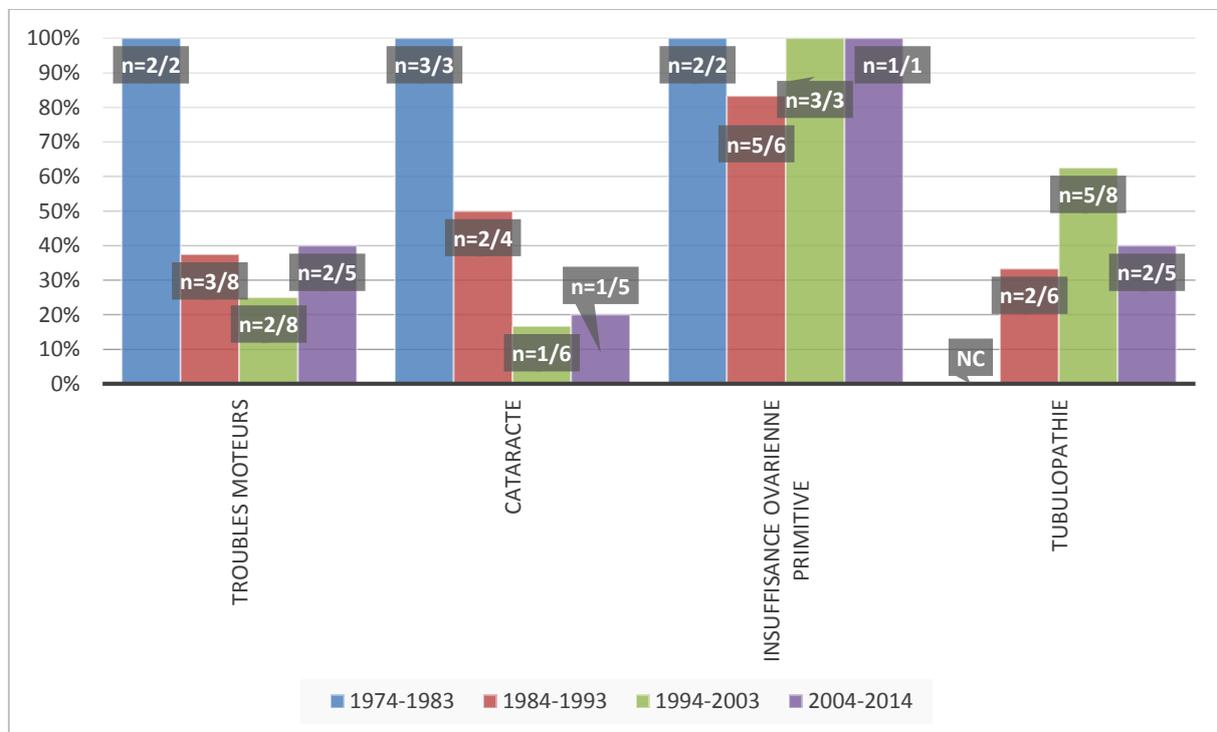


Figure 9 : complications à long terme pour chaque décennie de naissance des patients -2

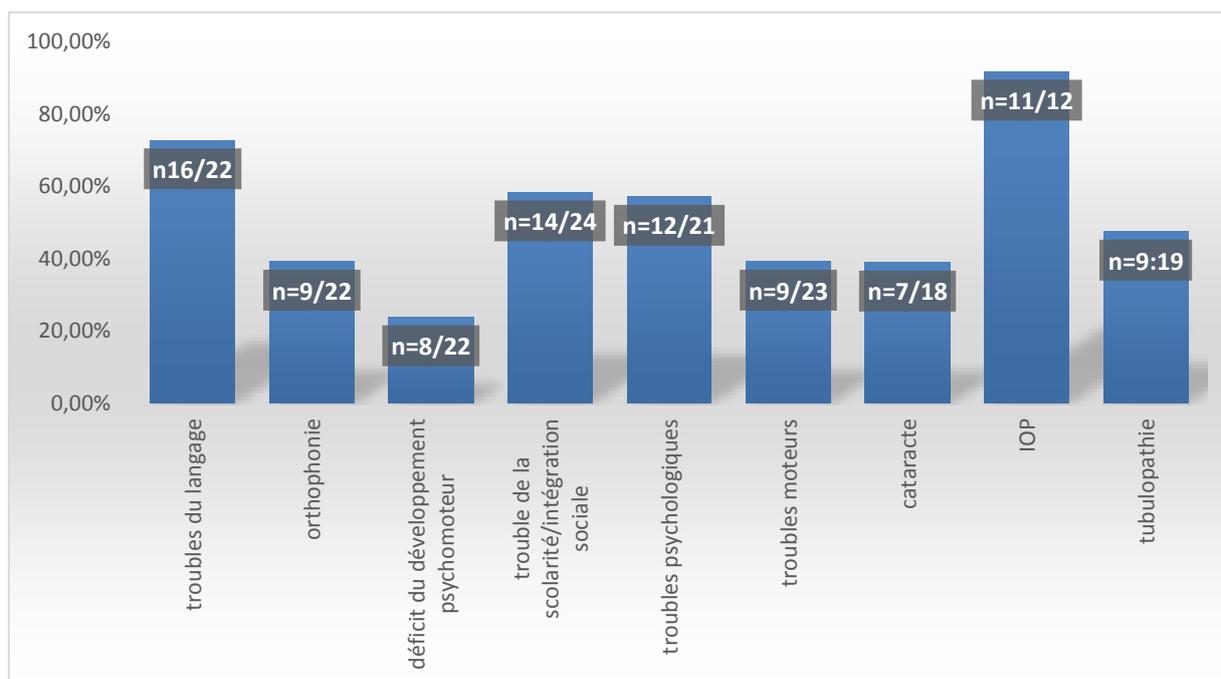


Figure 10 : complications à long terme pour l'ensemble de la cohorte de 1974 à 2014

Une patiente a eu un enfant issu d'une grossesse spontanée à l'âge de 19,5 ans. Aucun dosage hormonal n'a été réalisé précédemment chez cette patiente.

Toutes les autres patientes ont eu une IOP. Une échographie pelvienne a complété le bilan chez 8/9 patientes traitées. Chaque patiente a eu 1,6 échographie pelvienne en moyenne durant son suivi. Le suivi échographique a été très hétérogène en terme de début de suivi et de fréquence. Les patientes ont été traitées pour cette atteinte par un traitement hormonal substitutif. Le traitement substitutif a été institué à 14,7 ans en moyenne (données non référencées).

Tous les patients mâles de plus de deux ans (7/11 prépubères soit 63,6% et 4/11 pubères soit 36,4%) ont eu au moins un dosage sanguin hormonal à la recherche d'une insuffisance gonadique. Les tests n'ont pas retrouvé d'atteinte gonadique. Aucune analyse de sperme n'a été effectuée.

Le patient ayant présenté une hémorragie vitréenne à la naissance a eu une vitrectomie à l'âge de 2,5 mois puis son état est demeuré stable.

Vingt patients ont eu des échographies abdominales au cours du suivi. Douze patients avaient au cours de leur suivi une hépatomégalie échographique non stéatosique (60%) (Annexe 5). Aucun n'avait de cytolysé hépatique, de cholestase ou d'insuffisance hépatocellulaire ni de taux élevés en galactose-1-phosphate (données

non référencées). L'âge moyen de diagnostic est de 9,4 ans (données non référencées). Pour 25% des patients on observe une régression spontanée de l'hépatomégalie (patients 7, 12, 17) (données non référencées).

Aucun patient n'a d'hypotrophie staturopondérale ni de ralentissement de la croissance durant l'enfance (données non référencées).

Le régime a été bien respecté (15,4% des cas avec écarts du régime répétés). Les taux moyens de galactose-1-phosphate sont dans 77,4% des cas conformes aux valeurs attendues.

Par ailleurs, 7/12 (58,3%) patients ont eu une IRM cérébrale anormale (Annexe 5). Les anomalies retrouvées sont :

- Anomalie de la substance blanche chez 6/7 (85,7%) des patients,
- Anomalie des noyaux gris centraux chez 2/7 (28%) des patients,
- Atrophie cérébrale chez 1/7 (14,3%) des patients (Figure 11).

La spectroscopie a été réalisée dans 6/7 (85,7%) des cas. Elle était normale dans 2/6 des cas (33,3%). Un pic de galactitol était présent dans 3/6 des cas (50%) et une diminution du myoinositol dans 1/6 cas (16,7%) (données non référencées) (Figure 11).

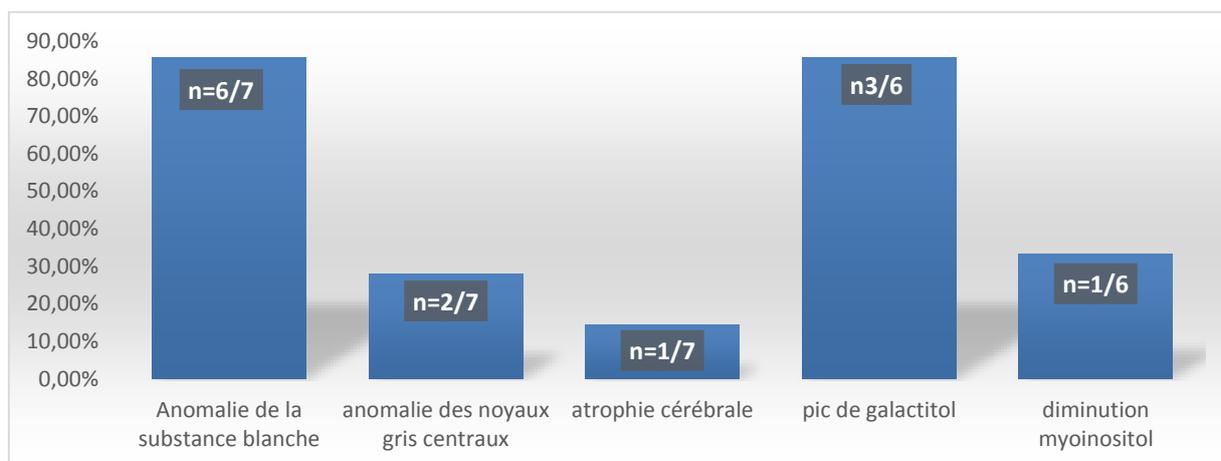


Figure 11 : anomalies retrouvées à l'IRMc

Ces perturbations visibles à l'IRM semblent être plus fréquemment associées aux troubles du langage, psychologiques et de l'intégration scolaire ou sociale (Tableau 6, figure 12).

Tableau 6 : anomalies cognitives associées aux IRM

	IRM cérébrale normale	IRM cérébrale anormale
Troubles du langage	2/3 (66,7%)	6/7 (85,7%)
Troubles psychologiques	0/3 (0%)	6/7 (85,7%)
Troubles de la scolarité/ de l'intégration sociale	3/5 (60%)	5/7 (71,4%)

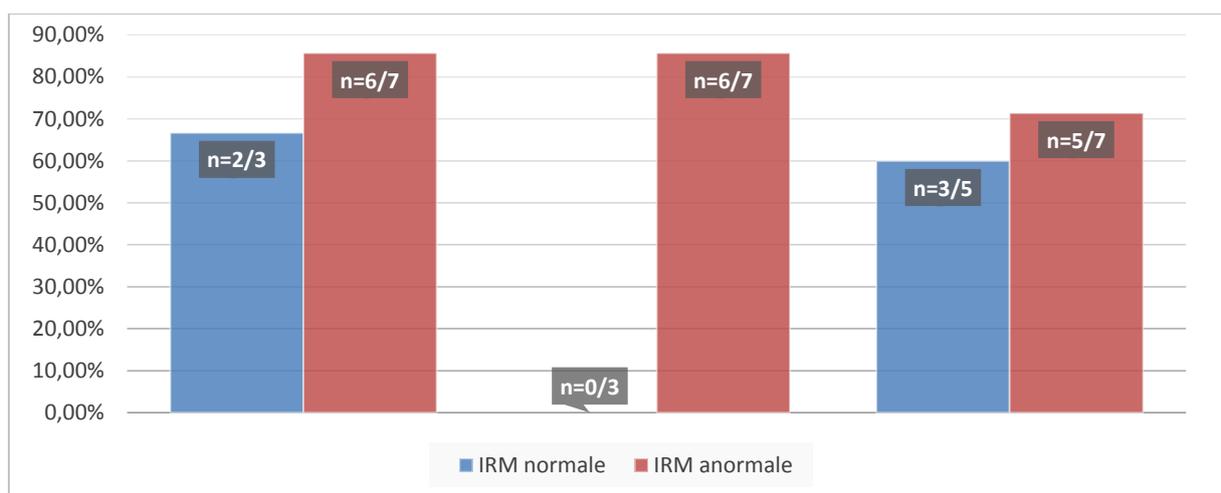


Figure 12 : anomalies cognitives associées aux IRM

Un patient (patient 1) a eu un scanner cérébral normal. Il n'a pas eu d'IRM cérébrale complémentaire (donnée non référencée).

5. Facteurs pronostics éventuels

Le génotype est connu pour 14/26 patients (53,8%). Le génotype est réparti comme suit :

- 5/14 (35,7%) étaient homozygotes pour la mutation pQ188R/pQ188R,
- 7/14 (50%) étaient hétérozygotes composites pQ188R/autre,
- 2/14 (14,3%) avaient deux mutations autre que pQ188R.

Les troubles cognitifs semblent être plus fréquents pour les génotypes autre/autre (Tableau7, Figure13).

Tableau 7 : génotype et troubles cognitifs

	pQ188R/pQ188R	pQ188R/autre	autre/autre
Troubles du langage	n=2/4 (50%)	n=3/6 (50%)	n=1/2 (50%)
Difficultés psychologiques	n=3/5 (60%)	n=4/7 (57,1%)	n=2/2 (100%)
Troubles scolaires/de l'intégration sociale	n=1/4 (25%)	n=2/7 (28,6%)	n=1/1 (100%)

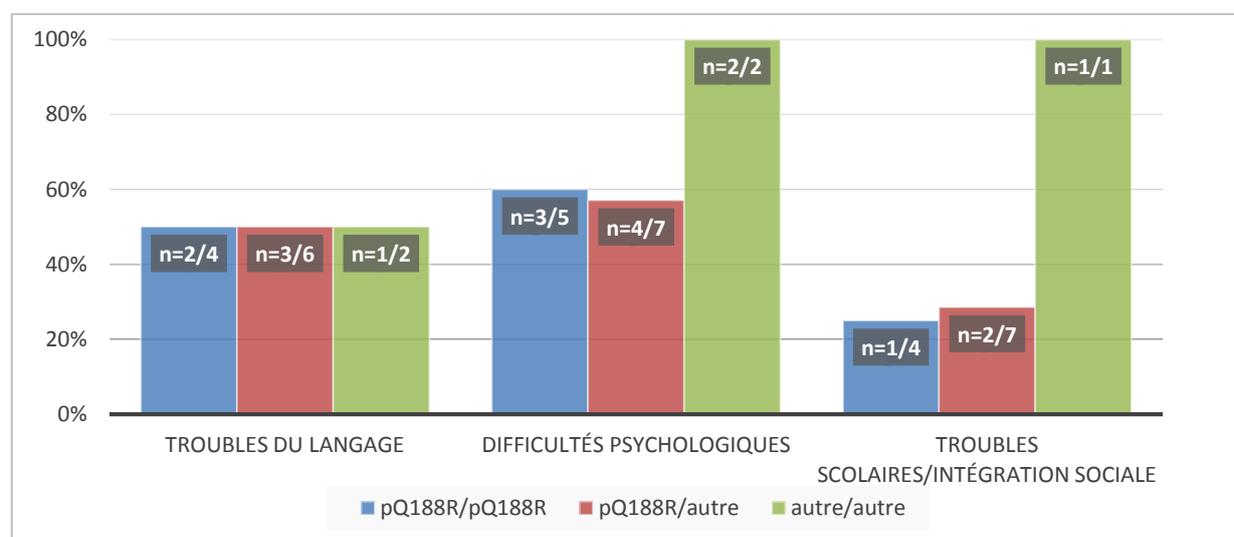


Figure 13 : génotype et troubles cognitifs

Dix patients sont issus d'une fratrie comportant deux atteints (patients 2 et 7 ; 3 et 10 ; 5 et 9 ; 8 et 12 ; 13 et 22). On observe des devenir différents concernant les troubles du langage, les difficultés psychologiques, les troubles scolaires/de l'intégration sociale pour toutes les fratries. Ceux ayant déjà un atteint dans la fratrie semblent avoir un devenir cognitif meilleur (Tableau 8).

Tableau 8 : Devenir cognitif et place dans la fratrie

	1 ^{er} atteint dans la fratrie	2 ^{ème} atteint dans la fratrie
Troubles du langage	4/4 (100%)	1/4 (25%)
Difficultés psychologiques	3/3 (100%)	1/4 (25%)
Troubles de la scolarité/de l'intégration sociale	5/5 (100%)	1/5 (20%)

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Vingt-six patients atteints de galactosémie sont actuellement suivis au sein du centre de référence en maladies métaboliques du CHRU de Lille. Vingt-cinq d'entre eux ont été diagnostiqués au sein de la région et pour 23 de ces patients le suivi a été débuté dès le diagnostic posé par les médecins référents en maladies métaboliques du CHRU. La prévalence calculée est d'environ 1/167450.

Tous les patients suivis ont été diagnostiqués avant le premier mois de vie, au 7,7^{ième} jour de vie en moyenne. Le diagnostic a été suspecté dès l'association de 3 signes d'appel clinico-biologiques pour la majorité d'entre eux (34,6%). Le signe d'appel le plus fréquemment décrit est l'atteinte hépatique (81,8%). Tous ont été diagnostiqués de manière certaine avec la mesure quantitative du galactose-1-phosphate et/ou de l'enzyme GALT.

Le suivi clinico-biologique a été très hétérogène au cours des 4 dernières décennies. Le régime a été bien respecté dans la grande majorité des cas (15,4% avec écarts alimentaires répétés). Les taux moyens de galactose-1-Phosphate ont été pour la majorité dans les valeurs attendues. Des complications à long terme ont été observées: insuffisance ovarienne primitive, difficultés cognitives (prédominant sur le langage), sociales et psychologiques, troubles moteurs, atteinte tubulaire et enfin cataractes. Des hépatomégalies asymptomatiques non stéatosiques et isolées ont été diagnostiquées de manière fortuite au cours des bilans annuels. Les IRM cérébrales ont mis en évidence des anomalies de la substance blanche.

2. Points forts et faibles de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de faible effectif incluse sur une période de 40 ans. En raison du caractère rétrospectif, il existe une perte d'informations. Certains dossiers sont incomplets concernant les circonstances de diagnostic ou le suivi. Le dossier de la patiente 4, suivie au sein d'un centre extérieur au Nord-Pas-De-Calais n'a pu être récupéré, contribuant aux données manquantes.

Certaines valeurs biologiques n'ont pu être répertoriées, étant antérieures à la mise en place du système informatique actuellement (taux initiaux de galactose-1-phosphate et de GALT).

Du fait des faibles effectifs d'informations exploitables, aucun test statistique n'a été réalisé à la recherche de différences significatives dans le suivi ou pour la mise en évidence de facteurs prédictifs d'un devenir cognitif péjoratif.

Cette étude est cependant originale puisqu'elle rapporte sur une durée de 40 ans les différences de prise en charge et de suivi. Elle décrit dans un même temps les circonstances de diagnostic, la population incluse et le devenir neuro-cognitif et social des patients.

3. Description de la population

La prévalence calculée de 26/4 018 644 soit environ 1/167450 (www.insee.fr) est inférieure aux prévalences décrites dans la littérature (environ 1/40000 pour la population mondiale (5), de même qu'aux Pays-Bas (2,4,10), 1/45000 au Royaume Uni (25), 1/47000 aux Etats-Unis d'Amérique (13)). Cette prévalence environ quatre fois inférieure à celles décrites peut être expliquée par une absence de diagnostic connu avant 1974 ou par des patients non suivis par le centre de référence de Lille. Il s'agit également d'une première description de la prévalence de galactosémie dans la région du Nord-Pas-De-Calais.

Les 26 patients suivis au centre de référence des maladies métaboliques de Lille sont en moyenne plus jeunes que ceux décrits pour la population mondiale (âge moyen de 17,2 ans, âges limites de 1,5 mois à 40 ans à Lille, âge moyen mondial décrit par Jumbo et al. de 20 ans, âges limites 1 à 72 ans (5)), permettant de mettre en avant l'hypothèse selon laquelle la prévalence retrouvée est nettement inférieure à celles décrites en raison d'un diagnostic inexistant ou de patients inconnus au sein du centre de référence nés avant 1974.

Parmi les 26 patients, 10 étaient issus de familles comprenant deux patients atteints, 16 sont les seuls atteints dans leur famille. Cinq familles ont plusieurs de leur membres atteints, soient 23,8%, ce qui est proche du pourcentage décrit dans la littérature (26,5% (4)). Une famille comprend deux cousines issues de germains

atteintes de galactosémie. Le couple de parents de la deuxième patiente atteinte étant apparenté. Cette information n'ayant pas été communiquée aux équipes médicales, le dépistage et le régime sans galactose n'avaient pu être réalisés à la naissance. Il s'agit d'une première observation d'enfants apparentés au deuxième degré atteints décrite. Si l'on exclut cette famille d'apparentés n'ayant pu recevoir le régime sans galactose, trois des quatre patients avec un aîné atteint étaient asymptomatiques à la naissance et dans les premiers jours de vie, recevant un lait pauvre en galactose. Ce rapport de patients asymptomatiques à la naissance de 3/26 soit 11,5% est inférieur à celui décrit dans la littérature de 20% (10). Il conviendrait donc de poursuivre l'information génétique au risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse. Tout nouvel enfant issu de la fratrie d'un enfant déjà atteint pourrait alors être traité dès la naissance avant la connaissance des résultats définitifs des dosages en galactose-1-phosphate et en GALT.

4. Etat clinique à la naissance

Les patients symptomatiques à la naissance étaient de 19/26 soit 73%. Ce chiffre est proche de celui de Waggoner et al. (1990) (77,1% (10)). Les signes cliniques décrits par cette équipe (10) sont par ordre de fréquence : l'IHC, les difficultés alimentaires, le sepsis essentiellement à E.Coli et enfin les troubles neurologiques. Notre série décrit le même ordre de fréquence pour ces signes clinico-biologiques.

Les cataractes sont également présentes lors du diagnostic (4,10,31). L'atteinte ophtalmologique à type de cataracte est présente chez 18% des patients dans notre étude. Waggoner et al. (1990) décrivent une atteinte chez 30% de leurs patients et Schweitzer et al. (1993) chez 11% (4,10). Il existe également une atteinte beaucoup plus rare rencontrée chez un patient dans notre étude : l'hémorragie intra-vitréenne (4,5% d'atteinte dans notre cohorte). Cette atteinte a également été déjà décrite de manière sporadique dans la littérature. Elle est liée à l'insuffisance hépato-cellulaire ou à un phénomène de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Elle peut être évitée en cas de diagnostic et de prise en charge précoce. Les séquelles d'une hémorragie intra-vitréenne sont la myopie, l'amblyopie et le décollement de la rétine par traction (32,33). Notre patient avait bénéficié d'une vitrectomie puis son état ophtalmologique était demeuré stable sans l'apparition de complications.

Les deux modes de diagnostic des galactosémies en France sont :

- signes clinico-biologiques d'appel,
- fratrie atteinte et dosage du galactose-1-phosphate et de GALT à la naissance confirmant le diagnostic chez un patient asymptomatique.

En France, le dépistage à la naissance n'est pas réalisé de façon systématique, comme c'est le cas dans de nombreux pays (4,5,10,34). La galactosémie est une pathologie rare, traitable avec un moyen diagnostic réalisable dès la naissance. Waggoner et al. (1990) décrivent un taux de 42,8% de diagnostic réalisé avec le dépistage systématique. Cependant 80% d'entre eux étaient symptomatiques au moment de la confirmation diagnostic du dépistage, nous permettant de nous interroger sur la valeur ajoutée d'un tel dépistage par rapport au diagnostic réalisé sur la clinique seule.

5. Suivi clinico-biologique

L'objectif du suivi au long cours chez les patients atteints de galactosémie est de dépister les complications à long terme afin de proposer un traitement optimal (2,25). Le suivi actuel dans le Nord-Pas-De-Calais est réalisé par des médecins métaboliciens ainsi que par les endocrinopédiatres concernant la fertilité des patients de sexe féminin. Les suivis décrits dans le monde sont réalisés par des médecins métaboliciens, des endocrinopédiatres ou des généticiens (5,25). Le suivi au sein du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme au CHRU de Lille est clinico-biologique, comme cela est également décrit au niveau mondial (5,25). La fréquence du suivi clinico-biologique réalisé à Lille est de 3/mois en moyenne avant <1 an, 7,6/mois de 1 à 5 ans, de 8,4/mois de 5 à 10 ans, de 8,6/mois de 10 à 20 ans et de 15,8/mois au-delà de 20 ans. La fréquence du suivi n'est décrite que jusqu'à 12 ans dans l'étude réalisée par Jumbo et al. (2012). Le suivi actuel réalisé à Lille est proche de celui réalisé au Royaume Uni (Figure 14) (5,25).

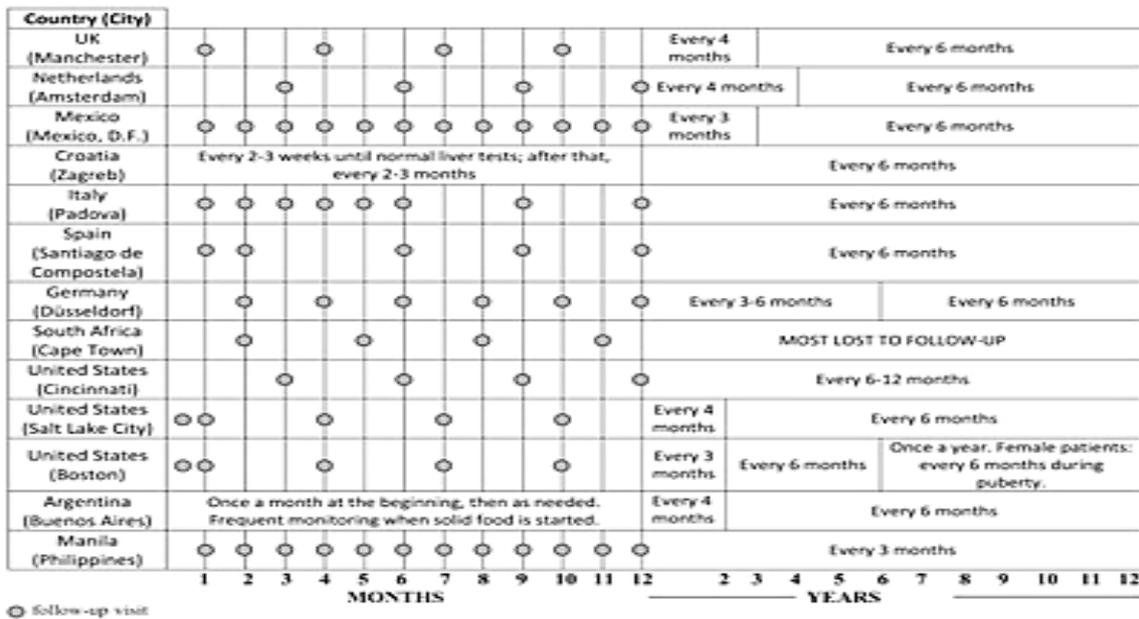


Figure 14 : fréquence du suivi réalisé dans différents centres (5)

Le dosage du taux de galactose-1-phosphate est le gold standard concernant le suivi (2), et celui réalisé le plus fréquemment au sein de notre cohorte. Les moyennes de ces taux sont en dessous des valeurs attendues dans la majorité des cas. Nous n'avons pu réaliser une moyenne pour chaque patient de ses taux de galactose-1-phosphate. En effet, afin de convertir tous les taux en mg/100ml d'érythrocytes, il aurait été nécessaire que nous ayons les taux d'hémoglobines et le volume globulaire moyen correspondant à chaque dosage, ce qui ne pouvait être le cas. Enfin, la méthode actuelle rendant les résultats quantitatifs en mg/100ml d'érythrocytes est plus fiable que les précédentes.

Le régime pauvre en galactose a été bien suivi par les patients de notre cohorte (15,4%). Il s'agit d'un régime non strict incluant les légumes, fruits, viandes et fromages avec une teneur faible en galactose (20). Ces apports élargis (en général à 45mg/j et jusqu'à 600mg/j) augmentent de façon anecdotique de taux de galactose-1-phosphate sanguin, produit essentiellement par voie endogène (environ 1g/jour), ne modifiant pas le devenir à long terme mais permettant une meilleure adhérence au régime du patient (2,35,36). Les taux de galactitol sanguins et urinaires étaient progressivement abandonnés par les cliniciens. En effet, ces taux sont sensibles à la variation interindividuelle et ne correspondent pas aux taux de galactose-1-phosphate, désignés comme gold standard pour le diagnostic et le suivi du patient (2,37,38).

6. Complications à long terme

Des complications à long terme malgré un traitement bien suivi sont décrites depuis 1990 (10). Le niveau cognitif est décrit comme abaissé, avec des quotients intellectuels autour de 70, ne régressant pas au cours du temps (2–4,10,14,16,22,39) comme c'est le cas pour les 5 patients de notre cohorte testés. Cet abaissement du niveau cognitif est associé de manière significative à un retard de langage (dysarthrie et dyspraxie) sans atteinte de l'autonomie (2,3,13,14,16,24). Le niveau cognitif abaissé ainsi que les troubles du langage participent aux difficultés scolaires et professionnelles.

On observe également chez ces patients des difficultés psychologiques : angoisse, dépréciation de l'estime de soi et dépression (2,3,14,22,24). La dépression concerne 39% des patients, l'anxiété 67% (14). Les patients décrivent une altération de leur qualité de vie avec des plaintes fonctionnelles organiques (douleurs abdominales pour les patients âgés de moins de 5 ans) et cognitives (3) mais également liés aux difficultés psychologiques et d'intégration sociale (peu d'amis, relations sentimentales tardives, quasiment jamais mariés, peu de progéniture) (2–4,10,14,22,24,40). Il était difficile dans notre cohorte d'apprécier réellement le retentissement psychologique de la pathologie, le suivi psychologique ne semblant pas régulier (présence d'une psychologue pour l'ensemble des patients suivis au centre de référence de Lille).

L'atteinte neurologique est donc à la fois cognitive, psychologique mais également motrice. Des troubles moteurs à type de tremblements ou d'ataxie sont décrits dans la littérature (2,13,14) et traduisent d'une atteinte du système nerveux central (13,11).

L'insuffisance ovarienne primitive est une complication décrite depuis 1970 (10). Il s'agit d'une pathologie rare dans la population générale (1 à 7/10000 dans la population générale et 13% des patientes consultant pour des problèmes de fertilité) (41) mais fréquente dans le cadre de la galactosémie. Les patientes sont atteintes d'aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 40 ans (41). La littérature décrit une atteinte de plus de 90% des patientes (41,12) (91,7% des femmes dans notre cohorte).

L'insuffisance ovarienne est évaluée par des dosages biologiques (FSH, LH, œstradiol, AMH) et par une échographie des follicules. Les taux de FSH et de LH sont anormalement élevés tandis que les taux d'œstradiol et d'AMH sont bas (9,27,41,12), et ce, dès le 3^{ième} mois de vie(27). L'étude histologique des ovaires de nouveau-nés atteints et décédés de septicémie retrouve un nombre initial de follicules normaux et morphologiquement sains(9,41). Rapidement, on observe lors d'échographies folliculaires une atrésie folliculaire et une fibrose du tissu de soutien(9).

L'AMH est décrite comme le marqueur le plus fiable de la réserve folliculaire car produit par les cellules de la granulosa (41). Il pourrait également s'agir d'un facteur prédictif de bon pronostic de l'état folliculaire en cas de taux supérieur à 0,1ng/ml, tout comme un taux de d'activité de GALT supérieur à 0,4 U/l (27). La date de mise en place du régime et le taux moyen de galactose-1-phosphate ne semblent pas être des facteurs pronostics. En revanche, le génotype pQ188R/pQ188R semble être un facteur de mauvais pronostic (9).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques concernant l'IOP ont été avancées :

- toxicité directe du galactitol sur le tissu ovarien, hypothèse invalidée par l'examen histologique normal de nouveau-nés alors que le taux de galactitol est au plus haut durant la vie fœtale et dans les premiers jours de vie,
- arrêt de la croissance folliculaire par toxicité de l'inosine, produit de dégradation secondaire du galactose-1-phosphate,
- défaut d'apport énergétique au sein de l'ovaire par diminution du taux d'UDP-galactose au sein du tissu,
- défaut d'une glycosylation optimale des cellules composant les follicules et le tissu de soutien au sein de l'ovaire,
- défaut d'une glycosylation optimale concernant la FSH à l'origine d'anomalies de contact entre FSH et son récepteur(9,27,41,12).

Le dosage hormonal de diagnostic d'IOP doit être effectué avant l'âge normal de puberté afin de mettre en place un traitement substitutif. Le traitement substitutif par œstrogène et progestérone doit être introduit entre 11 et 14 ans afin de permettre l'apparition de caractères sexuels secondaires mais également de diminuer le risque d'ostéoporose et de stimuler la croissance (27,41).

Les cas de grossesses spontanées sont rares mais décrites(42). Une patiente de notre cohorte a eu une grossesse spontanément à l'âge de 19 ans. Dans les autres cas, les patientes désirant une grossesse peuvent se voir proposer :

- une stimulation ovarienne (par FSH et œstradiol),
- une cryoconservation d'ovocytes,
- une cryoconservation du tissu ovarien,
- un don d'ovocytes(9,27,41,12,42),

dès lors que l'état folliculaire le permet et que la patiente puisse donner son consentement de façon libre et éclairé.

Aucune de nos patientes n'a eu ces traitements à l'heure actuelle.

L'évaluation endocrinienne chez les patients mâles a été moins réalisée au sein de notre cohorte. Le développement pubertaire est en général normal spontanément (4,10,28). Des perturbations endocriniennes ont pourtant été décrites dans la littérature. En effet Gubbels et al. ((2013) décrivent des taux significativement plus bas chez les patients de testostérone et d'inhibine B. Le taux de SHBG (sex hormone binding protein) est significativement plus élevé par rapport à des contrôles sains. Les taux de FSH et de LH décrits sont normaux ou élevés(9,28,12). La concentration du sperme est significativement plus faible chez les patients atteints dans leur étude, sans qu'il existe un lien avec la date de début de traitement. En revanche, il pourrait exister un lien avec la prise alimentaire de lait de soja, ce qui n'était pas le cas dans notre étude (lait AL110 ou O LAC). Les cas de cryptorchidies rapportés sont significativement plus élevés chez les patients atteints, possiblement par anomalies de glycosylation des protéines intervenant dans la descente testiculaire. La glycosylation est d'autant plus perturbée que la pathologie est déséquilibrée, avant tout régime donc, comme c'est le cas lors de la vie fœtale(28). Aucun cas d'anomalie de développement pubertaire n'a été rapporté au sein de notre cohorte. Aucun patient ne semble avoir eu d'enfants. La cryptorchidie n'a jamais été rapportée. Il conviendrait cependant de réaliser un suivi plus régulier au niveau endocrinien chez les patients mâles avec étude hormonale mais également du sperme avec l'accord du patient, notamment chez ceux désirant un enfant.

Dans notre série, 38,9% des patients ont eu des anomalies ophtalmologiques persistantes à type de cataracte en goutte d'huile. Aucun patient n'a eu de cataracte apparaissant en dehors de la période néonatale. Un seul cas a nécessité une prise en charge chirurgicale, toutes les autres ont régressé spontanément.

La cataracte est une complication à long terme connue et rare : de 4 à 15%. Des cas sporadiques ont été décrits de cécité liés à cette cataracte. La cataracte est liée à l'accumulation de galactose-1-phosphate et de galactitol. Ces deux molécules ont un effet hyperosmotique sur les fibres cristalliniennes aboutissant à l'apparition de la cataracte. La persistance de cataracte a premièrement été expliquée par une compliance faible au régime. Cette hypothèse est aujourd'hui remise en cause par l'équipe de Widger et al. (2010) ne retrouvant pas de différence significative entre le groupe avec compliance parfaite et ceux avec une compliance moindre. Cette étude remet en cause la surveillance régulière et systématique proposée par les différents centres de référence, proposant un assouplissement du suivi sans définition précise des modalités de ce nouveau suivi (4,10,31,33,43). Le suivi ophtalmologique que nous pourrions proposer à Lille comprendrait une surveillance par lampe à fente une fois par an en cas de cataracte sauf en cas d'une apparition d'une gêne clinique, jusqu'à la disparition de celle-ci. Le suivi ophtalmologique ne serait pas mis en place en cas d'absence de cataracte. La surveillance d'une hémorragie vitréenne par lampe à fente, fond d'œil et évaluation de l'acuité visuelle pourrait être mensuelle jusqu'à la stabilisation des lésions ou jusqu'à une prise en charge chirurgicale puis pourrait être annuelle en raison des séquelles décrites.

Soixante pour cent des patients ayant eu des échographies abdominales ont eu une hépatomégalie non stéatosique dont 25% ont régressé spontanément. Cette donnée n'a jamais été décrite auparavant (4,10,13,22). Il conviendrait de réaliser chez ces patients avec hépatomégalie isolée des examens complémentaires afin de préciser l'atteinte hépatique (IRM, biopsie...) (44).

Les patients de notre cohorte ont une croissance staturopondérale normale, comme cela est également décrit dans la littérature (2,4,10,14,22).

Dans notre série, l'IRM cérébrale a été réalisée pour 12 patients. Sept avaient une IRM cérébrale anormale. Plusieurs cas d'IRM anormales chez les patients atteints de galactosémie ont déjà été rapportées dans la littérature (35,45–50). Les anomalies rapportées sont :

- œdème cérébral avec aspect de pseudotumeurs cérébrales lors de la découverte de la pathologie (35,46), probablement dû à un effet osmotique lié à l'accumulation de galactitol (48), produit par la voie de l'aldose réductase (2), et réversible avec l'introduction du régime dépourvu en galactose (48,50),
- hypersignaux de la substance blanche en séquence T2 lié à une souffrance et à un défaut de myélinisation (35,45,46,48),
- atrophie corticale et/ou cérébelleuse (45,48,49).

L'atteinte de la substance blanche ainsi que l'atrophie cérébrale ou cérébelleuse sont progressives, n'apparaissant pas dans les IRM précoces, notamment celles réalisées avant l'âge d'un an (48).

Ces deux dernières anomalies sont celles retrouvées au sein de notre cohorte. Aucune IRM cérébrale n'a été réalisée au moment du diagnostic, ne permettant pas de décrire l'aspect d'œdème cérébral et de pseudotumeurs pouvant exister dans les premiers de jours de vie chez nos patients.

La spectroscopie est actuellement utilisée afin de quantifier différents métabolites intracérébraux de manière non invasive (51). Elle est utilisée à des fins de recherches et de diagnostic chez les patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme (7,36). Un taux élevé de galactitol a été décrit parmi les patients suivis pour une galactosémie, pic n'apparaissant pas dans les autres pathologies héréditaires du métabolisme. Ce taux est constitué de 2 pics (3,67 et 3,74ppm) (48). Il apparaît très élevé dans les premiers jours de vie puis régresse voir disparaît avec le régime dépourvu en galactose (35,45,46,49).

Les patients ayant eu une IRM avec spectroscopie ont un taux élevé en galactitol dans 50% des cas. Chez un patient, on retrouve également un taux diminué de myo-inositol. Ce résultat est également décrit chez les patients atteints de galactosémie, reflétant l'atteinte des cellules gliales (50,51).

L'atteinte de la substance blanche apparaît donc au premier plan tant au niveau de l'imagerie que de la spectroscopie.

Deux autopsies réalisées à l'âge de 25 ans et de 8 ans chez des patients atteints mettent en évidence une atteinte atrophique et sclérotique cérébrale avec nécrose de la substance blanche, ainsi qu'une atrophie corticale et une déplétion de cellules cérébelleuses (13).

L'atteinte de la substance blanche est interprétée comme résultat d'un défaut de myélinisation liée à une glycoconjugaison imparfaite des protéines et des lipides composant les cellules gliales. En effet, l'UDP-galactose entre dans le métabolisme des cérébrosides et des gangliosides par l'action de la cérébroside galactosyltransférase ou CGT. Cette enzyme est inhibée à la fois par un taux trop faible d'UDP-galactose, mais également par un rapport faible d'UDP-galactose/UDP-glucose et par un taux élevé en galactose-1-phosphate. Ces trois conditions sont présentes dans la galactosémie (2,13,11,48).

Les modèles animaux décrivent ainsi une atrophie des fibres myéliniques et une réduction quantitative de 20% (52).

Ces lésions dégénératives se surajoutent à la toxicité cérébrale du galactitol (présent dans les synaptosomes des modèles animaux (13,53)).

Aucune étude prospective ou rétrospective n'a été publiée concernant le pourcentage d'IRM anormales dans le cadre de la galactosémie (2,4,10,13). Peu de cas ont étudiés l'évolution des IRM chez les patients dont les IRM étaient anormales (49). Une IRM avec spectroscopie pourrait être réalisée dans les premiers jours de vie dans une étude prospective afin d'étudier le taux de galactitol intra-cérébral comme possible facteur pronostique du devenir cognitif.

Une étude prospective concernant l'évolution des IRM pourrait être également réalisée afin de définir si l'évolution de l'atrophie ou de l'atteinte de la substance blanche sont des facteurs pronostiques pour le devenir cognitif.

7. Facteurs prédictifs du devenir

Pour les couples frères/sœurs, le pronostic paraît plus péjoratif concernant le devenir cognitif, psychologique et du développement du langage chez les premiers enfants atteints de la fratrie. Cette observation est contradictoire avec celles rapportées par la littérature (10,23,54,55). En effet, ces études n'ont pas rapporté de différence

significative concernant la date d'initiation du régime et le devenir cognitif à long terme. La différence entre ce que nous observons au sein de notre étude peut être expliquée par :

- le faible effectif de notre cohorte et des sujets analysés au sein d'une même fratrie,
- l'attention apportée par le personnel soignant et par les parents aux possibles difficultés rencontrées par les aînés,
- les stratégies mises en place afin d'éviter les mêmes difficultés (orthophonie, auxiliaire de vie scolaire).

Les complications cognitives, sociales et ovariennes concernant les patients atteints de galactosémie ne semblent pas être liées aux taux moyen de galactose-1-phosphate ou à son pic initial, ni à la date d'initiation du régime ou à sa compliance imparfaite. Le dépistage néonatal ne semble pas non plus avoir d'influence quant au pronostic à long terme (23,54,55). Un régime maternel excluant le galactose en cas de grossesse d'un fœtus atteint de galactosémie ne permet pas d'éviter les complications aiguës et chroniques, la production endogène de galactose et l'accumulation de galactitol étant présente dès la vie fœtale (10^{ième} semaine de gestation) (56).

Il existe une contradiction concernant l'association entre devenir cognitif et social et le génotype. En effet, certaines études ne mettent pas en évidence de différence significative (55) tandis que d'autres décrivent un devenir cognitif plus péjoratif en cas de génotype homozygote ou hétérozygote composite pour la mutation pQ188R (8,57). Notre étude concernant le devenir cognitif et social selon le génotype ne semble pas corroborer ces résultats. En effet, le génotype le plus sévère semble être celui composé de deux mutations autre que pQ188R. Ce résultat inattendu semble être dû au faible effectif constituant l'observation.

Actuellement l'hypothèse avancée concernant le mauvais pronostic à long terme est celle d'un déséquilibre entre dérivés galactosylés et glucosylés concernant les glycoconjugués (glycolipides et glycoprotéines) qui interviennent dans le métabolisme cellulaire des cellules du système nerveux central et des cellules ovariennes (8)

8. Protocole de prise en charge au CHRU de Lille pour étude prospective

La prise en charge des patients avec diagnostic certain de galactosémie pourrait s'intégrer au CHRU de Lille au sein d'un protocole comprenant un formulaire à remplir dès le diagnostic posé et un protocole de suivi prospectif avec fiches de recueil de synthèse à envoyer à la fin de la première année, de la cinquième année, de la dixième année, puis tous les dix ans (tableaux 9,10,11,12).

Tableau 9 : exemple de fiche de recueil au diagnostic

Nom du patient		
Prénom du patient		
Date de naissance		
Consanguinité des parents		
Age en jours de vie au diagnostic		
Présence d'un des signes de la catégorie :	1 : atteinte hépatique avec insuffisance hépatocellulaire (TP<80%, facteur V<50%), cytolyse, cholestase, ictère	
	2 : troubles digestifs : diminution de la prise alimentaire, anorexie, vomissement	
	3 : sepsis	
	4 : troubles neurologiques : hypotonie, somnolence, coma	
	5 : troubles ophtalmologiques : cataracte, hémorragie vitréenne	
Taux de galactose-1-phosphate initial		
Taux de GALT initial		
Résultat de l'IRM et de la spectroscopie		

Tableau 10 : calendrier de suivi proposé

	Mois										Ans			
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	5	10	20	>20
Suivi en consultation spécialisée	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	/6 m	/6m	/an	/2 ans
Bilan approfondi (annuel)					●			●		●	/an			/2 ans
Consultation ophtalmologie	Pas de suivi si examen initial normal													
Consultation endocrino-pédiatre										●	/an			
Diététicienne	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	/an			
Psychologue								●		●	/an	Selon la demande du patient		
Bilan neuropsychologique								●		●	/an			
Gal1P	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	/an			
BH	●				●			●		●				
Ca/P								●		●	/an			
FSH, LH, AMH		●			●			●		●	/an			
Bilan urinaire			●		●			●		●	/an			
Echographie hépatique					●			●		●	/an	/2 ans		
Age osseux										●	/an			
ostéodensitométrie										●	/an			
IRMc avec spectroscopie											●		●	

gal1P : galactose-1-phosphate

BH : bilan hépatique comprenant facteur V, TP, transaminases

IRMc : IRM cérébrale

Ca/P : bilan phosphocalcique comprenant calcium sérique et ionisé, phosphore, 25 hydroxyvitamine D, parathormone, ostéocalcine

Bilan urinaire : protéinurie, glycosurie, B2 microglobulinurie, chromatographie des acides aminés urinaires

Ces données pourraient être retranscrites au sein d'un tableau réalisé avec Microsoft Excel tel que :

Tableau 11 : exemple de recueil de suivi du patient

	A	B	C	D	E	F
1	état civil					
2	date de consultation					
3	age					
4	médecin					
5	gal1P (mcg/mg)					
6	poids					
7	taille					
8	PC					
9	traitement					
10	Ca					
11	P					
12	25OHD					
13	ostéocalcine					
14	PTH					
15	ODM					
16	AO					
17	moteur					
18	langage					
19	scolaire					
20	imagerie neuro					
21	tanner					
22	HAM					
23	FSH					
24	LH					
25	BHC					
26	Echo abdo					
27	CAAU					
28	Proteinurie					
29	B2microgburie					
30	ophtalmo					
31	autre					

Tableau 12 : exemple de fiche de recueil de suivi

Nom, prénom, date de naissance	
Bilan des : (âge)	
Examen clinique (hépatomégalie, retard de croissance staturopondérale)	
Retard de langage (oui/non)	
Prise en charge orthophonique (oui/non)	
Evaluation psychométrique (oui/non)	
Déficience psychomotrice (QD, QI)	
Scolarité (normale, redoublement, classes spécialisées)	
Difficultés psychologiques (dépression, troubles anxieux, angoisse généralisée, dépréciation personnelle)	
Prise en charge psychologique (oui/non)	
Insuffisance gonadotrope	
Cataracte (oui/non)	
Tubulopathie (oui/non)	
Résultats d'IRM cérébrale	
Résultats d'échographie hépatique	

CONCLUSION

La galactosémie est une pathologie autosomique récessive par déficit du métabolisme en galactose. Sa symptomatologie aigüe est curable (traitement étiologique avec arrêt des apports lactés et symptomatique). Malgré une prise en charge optimale, des complications à long terme apparaissent : troubles du langage, difficultés psychologiques, difficultés d'apprentissage et sociales, insuffisance gonadique et hépatomégalie. L'apparition, malgré un régime bien suivi, de ces complications, nécessite un suivi régulier et à long terme clinique, biologique, et en imagerie. Ce suivi était jusqu'à présent très inhomogène, sauf concernant les consultations par un médecin référent en maladies métaboliques dans les premières années de vie. Il paraît donc nécessaire de réaliser ce suivi de manière plus régulière afin d'optimiser la prise en charge du patient. On pourra réaliser une nouvelle étude prospective quant au devenir exact du patient (cognitif, hépatomégalie) et définir de nouveaux facteurs pronostiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Laetitia L.C. Prestoz Klaus G. Petry. Un siècle d'étude de la galactosémie. médecine/sciences. 2000 juin-juillet;16(6-7):785–92.
2. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2006 Jul 11;29(4):516–25.
3. Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HSA, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. Pediatrics. 2004 May;113(5):e423–428.
4. Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. Eur. J. Pediatr. 1993 Jan;152(1):36–43.
5. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. J. Inherit. Metab. Dis. 2012 Nov;35(6):1037–49.
6. Tang M, Facchiano A, Rachamadugu R, Calderon F, Mao R, Milanese L, et al. Correlation assessment among clinical phenotypes, expression analysis and molecular modeling of 14 novel variations in the human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. Hum. Mutat. 2012 Jul;33(7):1107–15.
7. Holton JB, Walter JH, Tyfield L. galactosemia. the metabolic and molecular bases of inherited disease. eighth edition. p. 1553–87.
8. Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas LJ 2nd, Strobl W, et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. Hum. Mutat. 1999;13(6):417–30.
9. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvet P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. Hum. Reprod. Update. 2006 Oct;12(5):573–84.
10. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. J. Inherit. Metab. Dis. 1990;13(6):802–18.
11. Lebea PJ, Pretorius PJ. The molecular relationship between deficient UDP-galactose uridyl transferase (GALT) and ceramide galactosyltransferase (CGT) enzyme function: a possible cause for poor long-term prognosis in classic galactosemia. Med. Hypotheses. 2005;65(6):1051–7.
12. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PPCA, Wodzig WKWH, Land JA. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. Hum. Reprod. Update. 2010 Apr;16(2):177–88.

13. Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr. Neurol.* 2005 Sep;33(3):153–61.
14. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012 Mar;35(2):279–86.
15. Riehman K, Crews C, Fridovich-Keil JL. Relationship between genotype, activity, and galactose sensitivity in yeast expressing patient alleles of human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2001 Apr 6;276(14):10634–40.
16. Hoffmann B, Wendel U, Schweitzer-Krantz S. Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011 Apr;34(2):421–7.
17. Cangemi G, Barco S, Barbagallo L, Di Rocco M, Paci S, Giovannini M, et al. Erythrocyte Galactose-1-phosphate measurement by GC-MS in the monitoring of classical galactosemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012 Feb;72(1):29–33.
18. Wehrli SL, Berry GT, Palmieri M, Mazur A, Elsas L 3rd, Segal S. Urinary galactonate in patients with galactosemia: quantitation by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr. Res.* 1997 Dec;42(6):855–61.
19. Ning C, Segal S. Plasma galactose and galactitol concentration in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency galactosemia: determination by gas chromatography/mass spectrometry. *Metab. Clin. Exp.* 2000 Nov;49(11):1460–6.
20. Association des familles galactosémiques de France. guide de l'alimentation des patients atteints de galactosémie. SFEIM;
21. Brassier A, Boyer O, Valayannopoulos V, Ottolenghi C, Krug P, Cosson MA, et al. Renal transplantation in 4 patients with methylmalonic aciduria: a cell therapy for metabolic disease. *Mol. Genet. Metab.* 2013 Oct;110(1-2):106–10.
22. Komrower GM, Lee DH. Long-term follow-up of galactosaemia. *Arch. Dis. Child.* 1970 Jun;45(241):367–73.
23. Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur. J. Pediatr.* 2003 Dec;162 Suppl 1:S50–53.
24. Gubbels CS, Maurice-Stam H, Berry GT, Bosch AM, Waisbren S, Rubio-Gozalbo ME, et al. Psychosocial developmental milestones in men with classic galactosemia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011 Apr;34(2):415–9.
25. Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch. Dis. Child.* 1999 Jan;80(1):93–6.
26. M. Afanetti, E. Gonzales, P. Tissières. Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2012;7(2):1-8 [Article 4-060-B-10].

27. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadaway KA, Epstein MP, et al. Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Jul;98(7):E1257–1265.
28. Gubbels CS, Welt CK, Dumoulin JCM, Robben SGF, Gordon CM, Dunselman GAJ, et al. The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013 Sep;36(5):779–86.
29. Dominique Joly. Protéinurie. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 1998:1-3 [Article 1-1420].
30. Talbotec C, Charbit M, Deschaux M, Gagnadoux M-F, Goulet O, Ricour C, et al. Évaluation de la fonction rénale chez l'enfant en nutrition parentérale cyclique prolongée. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2004 Mar;18(1):43–8.
31. Widger J, O'Toole J, Geoghegan O, O'Keefe M, Manning R. Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Apr;33(2):129–32.
32. Takci S, Kadayifcilar S, Coskun T, Yigit S, Hisimi B. A rare galactosemia complication: vitreous hemorrhage. *JIMD Rep.* 2012;5:89–93.
33. Laumonier E, Labalette P, Morisot C, Mouriaux F, Dobbelaere D, Rouland JF. [Vitreous hemorrhage in a neonate with galactosemia. A case report]. *J Fr Ophtalmol.* 2005 May;28(5):490–6.
34. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. A brief overview of galactosemia newborn screening in the United States. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2014 Mar 22 [cited 2014 May 11]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-014-9694-7>
35. Berry GT, Hunter JV, Wang Z, Dreha S, Mazur A, Brooks DG, et al. In vivo evidence of brain galactitol accumulation in an infant with galactosemia and encephalopathy. *J. Pediatr.* 2001 Feb;138(2):260–2.
36. Bosch AM, Bakker HD, Wenniger-Prick LJM de B, Wanders RJA, Wijburg FA. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch. Dis. Child.* 2004 Nov;89(11):1034–6.
37. Palmieri M, Mazur A, Berry GT, Ning C, Wehrli S, Yager C, et al. Urine and plasma galactitol in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency galactosemia. *Metab. Clin. Exp.* 1999 Oct;48(10):1294–302.
38. Hutchesson AC, Murdoch-Davis C, Green A, Preece MA, Allen J, Holton JB, et al. Biochemical monitoring of treatment for galactosaemia: biological variability in metabolite concentrations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999 Apr;22(2):139–48.
39. Schadewaldt P, Hoffmann B, Hammen H-W, Kamp G, Schweitzer-Krantz S, Wendel U. Longitudinal assessment of intellectual achievement in patients with classical galactosemia. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):e374–381.

40. Bhat M, Haase C, Lee PJ. Social outcome in treated individuals with inherited metabolic disorders: UK study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005;28(6):825–30.
41. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010 Oct 27;34(2):357–66.
42. Menezo YJR, Lescaille M, Nicollet B, Servy EJ. Pregnancy and delivery after stimulation with rFSH of a galactosemia patient suffering hypergonadotropic hypogonadism: case report. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2004 Mar;21(3):89–90.
43. Beigi B, O’Keefe M, Bowell R, Naughten E, Badawi N, Lanigan B. Ophthalmic findings in classical galactosaemia--prospective study. *Br J Ophthalmol.* 1993 Mar;77(3):162–4.
44. Pariente A. Hépatomégalie : du symptôme au diagnostic. *EMC - Traité de médecine AKOS.* 2011 Jan;6(3):1–3.
45. Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, Unalp A, Kurul S. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2010 Jun;74(3):e161–171.
46. Möller HE, Ullrich K, Vermathen P, Schuierer G, Koch HG. In vivo study of brain metabolism in galactosemia by ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Eur. J. Pediatr.* 1995;154(7 Suppl 2):S8–13.
47. Moolenaar SH, Engelke UFH, Wevers RA. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of body fluids in the field of inborn errors of metabolism. *Ann. Clin. Biochem.* 2003 Jan;40(Pt 1):16–24.
48. Nelson MD Jr, Wolff JA, Cross CA, Donnell GN, Kaufman FR. Galactosemia: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1992 Jul;184(1):255–61.
49. Otaduy MCG, Leite CC, Lacerda MTC, Costa MOR, Arita F, Prado E, et al. Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Jan;27(1):204–7.
50. Wang ZJ, Berry GT, Dreha SF, Zhao H, Segal S, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in galactosemia. *Ann. Neurol.* 2001 Aug;50(2):266–9.
51. Galanaud D. Spectroscopie par résonance magnétique. Du spectre aux images métaboliques. *EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques.* 2011;257-A-10(35):1–16.
52. Sugimoto K, Kasahara T, Yonezawa H, Yagihashi S. Peripheral nerve structure and function in long-term galactosemic dogs: morphometric and electron microscopic analyses. *Acta Neuropathol.* 1999 Apr;97(4):369–76.
53. Lai K, Langley SD, Khwaja FW, Schmitt EW, Elsas LJ. GALT deficiency causes UDP-hexose deficit in human galactosemic cells. *Glycobiology.* 2003 Apr;13(4):285–94.

54. Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J. Pediatr.* 2009 May;154(5):721–6.
55. Cleary MA, Heptinstall LE, Wraith JE, Walter JH. Galactosaemia: relationship of IQ to biochemical control and genotype. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1995;18(2):151–2.
56. Holton JB. Effects of galactosemia in utero. *Eur. J. Pediatr.* 1995;154(7 Suppl 2):S77–81.
57. Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, Stephenson A, Tyfield L, Holton JB, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch. Dis. Child.* 2000 Sep;83(3):248–50.

ANNEXES

Annexe 1 : Description de la population

Patient	1	2	3
Année de naissance	1974	1980	1983
Sexe	Masculin	Féminin	Féminin
Age au diagnostic (en jours)	NC	NC	3
Etat clinique au diagnostic	Difficultés alimentaires, ictère, sepsis à E.Coli, cataracte	NC	Ictère, IHC, hypotonie
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	NC	NC	NC
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	NC	NC
Taux initial de GALT (U/l)	NC	NC	NC

Patient	4	5	6
Année de naissance	1988	1988	1989
Sexe	Féminin	Féminin	Masculin
Age au diagnostic (en jours)	7	NC	5
Etat clinique au diagnostic	NC	NC	Hépatomégalie, ictère, IHC
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	pQ188R/pV168M	NC	pK285N/pH114P
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	NC	NC
Taux initial de GALT (U/l)	NC	NC	NC

Patient	7	8	9
Année de naissance	1990	1990	1991
Sexe	Masculin	Féminin	Féminin
Age au diagnostic (en jours)	0	3	NC
Etat clinique au diagnostic	Normal	Difficultés alimentaires, ictère, somnolence	NC
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	NC	pQ188R/pPI195r	NC
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	NC	NC
Taux initial de GALT (U/l)	NC	NC	NC

Patient	10	11	12
Année de naissance	1992	1993	1994
Sexe	Féminin	Féminin	Masculin
Age au diagnostic (en jours)	0	11	0
Etat clinique au diagnostic	Normal	Ictère, IHC, cataracte	Normal
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	NC	NC	pQ188R/pPI195r
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	NC	NC
Taux initial de GALT (U/l)	NC	NC	NC

Patient	13	14	15
Année de naissance	1994	1994	2001
Sexe	Féminin	Masculin	Masculin
Age au diagnostic (en jours)	7	7	10
Etat clinique au diagnostic	Difficultés alimentaires, ictère, hépatomégalie, IHC, sepsis à E.Coli	ictère, hépatomégalie, IHC, sepsis à E.Coli	Difficultés alimentaires, ictère, hépatomégalie, IHC
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	pQ188R/pP244H	pQ188R/pQ188R	pQ188R/pQ188R
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	NC	23,9
Taux initial de GALT (U/l)	NC	NC	0,75

Patient	16	17	18
Année de naissance	2001	2002	2003
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin
Age au diagnostic (en jours)	8	10	11
Etat clinique au diagnostic	Ictère, hépatomégalie, IHC	IHC, sepsis à E.Coli	Difficultés alimentaires, ictère, IHC, cataracte
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	pQ188R/pQ188R	NC	pQ188R/pW316X
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	11	31,5
Taux initial de GALT (U/l)	0,99	0,4	0

Patient	19	20	21
Année de naissance	2003	2006	2006
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin
Age au diagnostic (en jours)	5	14	30
Etat clinique au diagnostic	Difficultés alimentaires	Difficultés alimentaires, ictère, IHC, somnolence, cataracte	Difficultés alimentaires, hépatomégalie, IHC, sepsis à E.Coli
Consanguinité des parents	non	non	non
Génétique	pQ188R/pQ188R	pQ188/pIVS3	NC
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	NC	33	14,4
Taux initial de GALT (U/l)	0	NC	0

Patient	22	23	24
Année de naissance	2007	2008	2010
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin
Age au diagnostic (en jours)	5	8	21
Etat clinique au diagnostic	Ictère, hépatomégalie, IHC	Difficultés alimentaires, ictère, hypotonie	Difficultés alimentaires, IHC, sepsis à E.Coli
Consanguinité des parents	non	oui	non
Génétique	pQ188R/pP244H	pQ346K/pQ346K	NC
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	31,5	30	21
Taux initial de GALT (U/l)	0	NC	5,1

Patient	25	26
Année de naissance	2012	2014
Sexe	Masculin	Féminin
Age au diagnostic (en jours)	6	6
Etat clinique au diagnostic	Difficultés alimentaires, IHC, sepsis à E.Coli	Difficultés alimentaires, ictère, hépatomégalie, IHC, sepsis à E.Coli, somnolence, hypotonie
Consanguinité des parents	non	oui
Génétique	pQ188R/pQ188R	NC
Taux initial de galactose-1-phosphate (mg/100ml d'érythrocytes)	44	37
Taux initial de GALT (U/l)	0	0

Annexe 2 : Suivi clinique

moyennes	Patient	1	2	3	4	5	6
Fréquence du suivi des consultations métabolique (en mois)	<1 an	2,7	1,8	NC	NC	5,5	3,7
	1-5 ans	6	6	NC	NC	8	6
	5-10 ans	7,5	5,4	30	NC	12	12
	10-20 ans	7,5	10	17,1	NC	10	9,2
	>20 ans	15	28	20,1	9	NC	8,1
Fréquence des bilans annuels (en mois)	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	0	40
	>20 ans	240	0	0	36	NC	28,5
Fréquence des consultations ophtalmologique (en mois)	<1 an	11	5,5	NC	NC	0	11
	1-5 ans	12	0	NC	NC	0	48
	5-10 ans	60	0	0	NC	0	60
	10-20 ans	40	60	0	NC	0	40
	>20 ans	240	0	60	0	NC	28,5
Fréquence des consultations endocrinologique (en mois)	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	60	NC	0	0
	10-20 ans	0	120	120	NC	0	0
	>20 ans	0	84	0	72	NC	0

moyennes	Patient	7	8	9	10	11
Fréquence du suivi des consultations métabolique (en mois)	<1 an	3,7	NC	3,7	5,5	5,5
	1-5 ans	6	NC	24	24	16
	5-10 ans	12	NC	12	10	12
	10-20 ans	11	3,3	24	13,3	8
	>20 ans	24	4,4	NC	18	0
Fréquence des bilans annuels (en mois)	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	60	9	0	60	30
	>20 ans	48	14,7	NC	0	0
Fréquence des consultations ophtalmologique (en mois)	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	60	NC	0	0	30
	10-20 ans	40	0	0	60	15
	>20 ans	0	0	NC	40	0
Fréquence des consultations endocrinologique (en mois)	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	0	9	0	17,1	10
	>20 ans	0	0	NC	0	0

moyennes	Patient	12	13	14	15	16	17
Fréquence du suivi des consultations métabolique (en mois)	<1 an	NC	NC	3,7	3,7	3,7	2,7
	1-5 ans	NC	NC	24	4,4	4,4	4
	5-10 ans	NC	4,3	7,5	4,3	4,6	4,6
	10-20 ans	4,3	4,1	5,2	5,4	5,1	8
	>20 ans						
Fréquence des bilans annuels (en mois)	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	48
	5-10 ans	NC	0	0	20	20	30
	10-20 ans	15,6	24	38	19	18	0
	>20 ans						
Fréquence des consultations ophtalmologique (en mois)	<1 an	NC	NC	0	0	0	6
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	9,6
	5-10 ans	NC	20	0	30	30	30
	10-20 ans	0	17,1	22,8	19	36	0
	>20 ans						
Fréquence des consultations endocrinologique (en mois)	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	0
	5-10 ans	NC	0	0	0	0	0
	10-20 ans	0	30	0	0	0	0
	>20 ans						

moyennes	Patient	18	19	20	21	22
Fréquence du suivi des consultations métabolique (en mois)	<1 an	3,7	5,5	1,8	1,2	2,7
	1-5 ans	3,4	3,4	3,7	2,2	4,4
	5-10 ans	3,7	4,6	3,6	5,8	5,5
	10-20 ans	6	4,3			
	>20 ans					
Fréquence des bilans annuels (en mois)	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	24	48	24	24	16
	5-10 ans	12	60	12	35	11
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Fréquence des consultations ophtalmologique (en mois)	<1 an	0	0	5,5	0	11
	1-5 ans	8	24	12	24	9,6
	5-10 ans	20	60	0	35	0
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Fréquence des consultations endocrinologique (en mois)	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	0	0
	5-10 ans	60	0	0	0	0
	10-20 ans	12	0			
	>20 ans					

moyennes	Patient	23	24	25	26
Fréquence du suivi des consultations métabolique (en mois)	<1 an	2,2	1,2	1,6	0,75
	1-5 ans	5,3	3	1,7	
	5-10 ans	6			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Fréquence des bilans annuels (en mois)	<1 an	0	11	0	0
	1-5 ans	24	12	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Fréquence des consultations ophtalmologique (en mois)	<1 an	11	0	0	0
	1-5 ans	0	12	0	
	5-10 ans	0			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Fréquence des consultations endocrinologique (en mois)	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	
	5-10 ans	0			
	10-20 ans				
	>20 ans				

Annexe 3 : Suivi Biologique

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	1	2	3	4	5	6
Galactose-1-phosphate	<1 an	0	3,6	NC	NC	5,5	3,7
	1-5 ans	0	48	NC	NC	9,6	6
	5-10 ans	60	5,4	0	NC	30	30
	10-20 ans	8,6	15	24	NC	18	12
	>20 ans	26,7	24	25	9	NC	9,5
GALT	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	48	NC	NC	0	0
	5-10 ans	60	0	0	NC	0	60
	10-20 ans	0	0	120	NC	45	0
	>20 ans	0	0	125	0	NC	0
Galactitol urinaire	<1 an	0	0	NC	NC	0	11
	1-5 ans	0	48	NC	NC	0	24
	5-10 ans	0	0	60	NC	0	0
	10-20 ans	0	40	60	NC	18	30
	>20 ans	120	84	41,7	36	NC	57
Galactitol sanguin	<1 an	0	0	NC	NC	0	11
	1-5 ans	0	0	NC	NC	12	6,8
	5-10 ans	0	60	60	NC	30	60
	10-20 ans	0	24	120	NC	18	0
	>20 ans	0	0	0	0	NC	0
Bilan d'hémostase	<1 an	0	5,5	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	48	NC	NC	0	48
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	45	30
	>20 ans	0	0	62,5	24	NC	57
Bilan hépatique	<1 an	0	0	NC	NC	0	11
	1-5 ans	0	48	NC	NC	48	48
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	30	20
	>20 ans	80	84	62,5	36	NC	19
Bilan endocrinien	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	48	0
	5-10 ans	0	60	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	40	30	NC	0	0
	>20 ans	240	84	125	24	NC	19
Bilan phosphocalcique	<1 an	0	0	NC	NC	0	11
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	48
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	60	24	NC	22,5	20
	>20 ans	34,3	28	25	10,3	NC	11,4
Bilan urinaire	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	0	60
	>20 ans	0	0	0	36		57

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	7	8	9	10	11
Galactose-1-phosphate	<1 an	11	NC	3,7	5,5	0
	1-5 ans	16	NC	24	0	0
	5-10 ans	20	NC	0	15	6
	10-20 ans	13,3	6	40	12	10
	>20 ans	24	4,9	NC	36	
GALT	<1 an	11	NC	11	0	11
	1-5 ans	0	NC	48	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	48
	10-20 ans	60	36	60	0	60
	>20 ans	0	0	NC	0	
Galactitol urinaire	<1 an	0	NC	0	5,5	0
	1-5 ans	0	NC	0	24	0
	5-10 ans	20	NC	30	60	30
	10-20 ans	30	12	60	12	20
	>20 ans	0	44	NC	0	
Galactitol sanguin	<1 an	11	NC	5,5	0	0
	1-5 ans	6	NC	24	0	0
	5-10 ans	60	NC	0	0	0
	10-20 ans	0	0	0	0	0
	>20 ans	0	0	NC	0	
Bilan d'hémostase	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	48	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	20
	10-20 ans	17,1	0	0	120	17,1
	>20 ans	0	12	NC	0	
Bilan hépatique	<1 an	0	NC	11	0	0
	1-5 ans	48	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	15
	10-20 ans	13,3	18	24	30	13,3
	>20 ans	0	22	NC	0	
Bilan endocrinien	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	120	7,2	120	30	15
	>20 ans	48	22	NC	0	
Bilan phosphocalcique	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	60	NC	30	15	12
	10-20 ans	13,3	12	40	15	12
	>20 ans	24	8,8	NC	0	
Bilan urinaire	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	60	NC	0	0	0
	10-20 ans	30	18	120	0	40
	>20 ans	0	44	0	0	

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	12	13	14	15	16	17
Galactose-1-phosphate	<1 an	NC	NC	0	11	5,5	NC
	1-5 ans	NC	NC	0	6	4,8	NC
	5-10 ans	NC	5,4	12	5	6	NC
	10-20 ans	5,6	5,4	6,7	5,4	5,1	5,6
	>20 ans						
GALT	<1 an	NC	NC	11	11	11	NC
	1-5 ans	NC	NC	0	8	6	NC
	5-10 ans	NC	15	30	30	0	NC
	10-20 ans	78	40	57	0	0	78
	>20 ans						
Galactitol urinaire	<1 an	NC	NC	NC	11	0	NC
	1-5 ans	NC	NC	NC	8	6,8	NC
	5-10 ans	NC	7,5	12	7,5	7,5	NC
	10-20 ans	19,5	7,5	8,1	19	36	19,5
	>20 ans						
Galactitol sanguin	<1 an	NC	NC	0	0	0	NC
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	NC
	5-10 ans	NC	0	0	0	0	NC
	10-20 ans	0	0	0	0	0	0
	>20 ans						
Bilan d'hémostase	<1 an	NC	NC	0	0	0	5,5
	1-5 ans	NC	NC	0	16	16	8
	5-10 ans	NC	60	60	12	10	10
	10-20 ans	9,7	9,2	14,2	9,5	7,2	8
	>20 ans						
Bilan hépatique	<1 an	NC	NC	0	0	5,5	5,5
	1-5 ans	NC	NC	0	12	12	8
	5-10 ans	NC	60	60	6	6	6
	10-20 ans	6	6	12,7	7,6	5,1	8
	>20 ans						
Bilan endocrinien	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	0
	5-10 ans	NC	0	0	60	30	60
	10-20 ans	19,5	15	114	38	9	0
	>20 ans						
Bilan phosphocalcique	<1 an	NC	NC	0	5,5	5,5	3,7
	1-5 ans	NC	NC	0	6,8	5,3	6
	5-10 ans	NC	5	8,6	15	7,5	6
	10-20 ans	13	6,3	6,3	12,7	18	8
	>20 ans						
Bilan urinaire	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	48
	5-10 ans	NC	0	0	20	30	60
	10-20 ans	19,5	15	38	38	18	0
	>20 ans						

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	18	19	20	21	22
Galactose-1-phosphate	<1 an	11	5,5	2,2	1,6	3,7
	1-5 ans	5,3	4	4,8	3,2	6,8
	5-10 ans	5	20	7,2	7	7,3
	10-20 ans	6	13			
	>20 ans					
GALT	<1 an	0	5,5	0	11	0
	1-5 ans	16	9,6	0	0	0
	5-10 ans	60	0	0	0	0
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Galactitol urinaire	<1 an	5,5	5,5	3,7	5,5	11
	1-5 ans	6	4,8	16	12	16
	5-10 ans	20	15	18	4,4	0
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Galactitol sanguin	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	0	0
	5-10 ans	0	0	0	0	0
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Bilan d'hémostase	<1 an	11	0	11	1,8	0
	1-5 ans	5,3	4,8	0	12	8
	5-10 ans	12	12	18	11,7	11
	10-20 ans	12	6,5			
	>20 ans					
Bilan hépatique	<1 an	3,7	0	11	1,6	11
	1-5 ans	4,3	4,4	6,8	3,2	6
	5-10 ans	6	6,7	7,2	7	7,3
	10-20 ans	6	6,5			
	>20 ans					
Bilan endocrinien	<1 an	3,7	5,5	2,7	2,7	3,7
	1-5 ans	4,8	4,8	24	6,8	6
	5-10 ans	8,6	5	36	17,5	7,3
	10-20 ans	12	6,5			
	>20 ans					
Bilan phosphocalcique	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	24	24	24	9,6	9,6
	5-10 ans	12	60	12	11,7	11
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Bilan urinaire	<1 an	11	0	11	1,8	0
	1-5 ans	5,3	4,8	0	12	8
	5-10 ans	12	12	18	11,7	11
	10-20 ans	12	6,5			
	>20 ans					

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	23	24	25	26
Galactose-1-phosphate	<1 an	2,2	3,7	1,6	0,2
	1-5 ans	12	5,1	1,7	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
GALT	<1 an	3,7	0	0	1,5
	1-5 ans	0	0	0	
	5-10 ans	0			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Galactitol urinaire	<1 an	2,2	3,7	0	0
	1-5 ans	16	0	0	
	5-10 ans	0			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Galactitol sanguin	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	
	5-10 ans				
	10-20 ans				
	>20 ans				
Bilan d'hémostase	<1 an	5,5	0	0	0,5
	1-5 ans	9,6	36	2,5	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Bilan hépatique	<1 an	3,7	1,8	2,7	0,5
	1-5 ans	6	9	2,5	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Bilan endocrinien	<1 an	2,7	1,6	0	0
	1-5 ans	9,6	4	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Bilan phosphocalcique	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	24	36	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Bilan urinaire	<1 an	5,5	0	0	0
	1-5 ans	9,6	36	2,5	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				

Annexe 4 : Résultats dosages biologiques

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	1	2	3	4	5	6
Moyenne des taux de Galactose-1-Phosphate (en mg/l ou µg/g Hb ou mg/100ml d'érythrocytes)	<1 an	NC	38,9 mg/l	NC	NC	41 µg/g Hb	326,9 (µg/g Hb)
	1-5 ans	NC	8,3 mg/l	NC	NC	57,6 µg/g Hb	46 (µg/g Hb)
	5-10 ans	33 µg/g Hb	171,1 µg/g Hb	NC	NC	0,7 µg/g Hb	42,5 (µg/g Hb)
	10-20 ans	90,9 µg/g Hb	153 µg/g Hb	165 µg/g Hb puis 2,7 g/100ml	NC	3,3 mg/100 ml	1,83 mg/100ml
	>20 ans	104,5µg/gHb puis 4,3 mg/100 ml	110 µg/g Hb + 3,5 g/100ml	3,1 mg/100ml	4,5 mg/100ml	NC	1,48 mg/100ml
Moyenne des taux de GALT (U/L)	<1 an	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	1-5 ans	NC	5,4	NC	NC	NC	NC
	5-10 ans	déficit	NC	NC	NC	NC	0
	10-20 ans	NC	NC	0	NC	0,4	NC
	>20 ans	NC	NC	0	NC	NC	NC
Moyenne des taux de galactitol urinaire (g/l)	<1 an	NC	38,9	NC	NC	NC	326,9
	1-5 ans	0	0	NC	NC	NC	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	NC	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	3/5 présents	60
	>20 ans	240	168	125	0	NC	57
Moyenne des taux de galactitol sanguin (mg/l)	<1 an	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	1-5 ans	NC	traces	NC	NC	54,2	1/3 présent
	5-10 ans	NC	NC	traces	NC	0	NC
	10-20 ans	NC	2/3 présent	1/2 présent	NC	NC	0,19
	>20 ans	1/2 présent	2/2 présent	3/3 présent	0,17	NC	0,23

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	7	8	9	10	11
Moyenne des taux de Galactose-1-Phosphate (en mg/l ou µg/g Hb ou mg/100ml d'érythrocytes)	<1 an	68 (µg/g Hb)	NC	90 (µg/g Hb)	24,1 µg/g Hb	NC
	1-5 ans	31,7 (µg/g Hb)	NC	0,685 mg/100ml	NC	NC
	5-10 ans	42,3 (µg/g Hb)	NC	NC	3,4 mg/100ml	82 µg/g Hb puis 2,7 g/100ml d'érythrocytes
	10-20 ans	8 µg/g Hb puis 0,25 mg/100 ml	1,6 mg/100ml	0,16 mg/100ml	3,8 mg/100ml	3,7 mg/100ml
	>20 ans	0,1 mg/100 ml	1,7 mg/100ml	NC	1,8 mg/100ml	
Moyenne des taux de GALT (U/L)	<1 an	0,6	NC	1	NC	0
	1-5 ans	NC	NC	0	NC	NC
	5-10 ans	NC	NC	NC	NC	1,1
	10-20 ans	12,8	5,4	14	NC	1,3
	>20 ans	NC	NC	NC	NC	
Moyenne des taux de galactitol urinaire (g/l)	<1 an	NC	NC	NC	2/2 présents	NC
	1-5 ans	NC	NC	NC	1/2 présent	NC
	5-10 ans	1/3 présent	NC	0	0	1/2 présent
	10-20 ans	1/4 présent	0,06	0	0,21	2/2 présent puis 0,15
	>20 ans	NC	0	NC	NC	
Moyenne des taux de galactitol sanguin (mg/l)	<1 an	0	NC	0	NC	NC
	1-5 ans	2/4 traces	NC	0	NC	NC
	5-10 ans	0	NC	NC	NC	NC
	10-20 ans	NC	NC	NC	NC	NC
	>20 ans	NC	NC	NC	NC	

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	12	13	14	15	16	17
Moyenne des taux de Galactose-1-Phosphate (en mg/l ou µg/g Hb ou mg/100ml d'érythrocytes)	<1 an	NC	NC	NC	5,9 mg/100ml	4,58 mg/100 ml	4,1 mg/100ml
	1-5 ans	NC	NC	NC	14 mg/100ml	4,7 mg/100 ml	3,5 mg/100ml
	5-10 ans	NC	5,1 mg/100ml	4,3 mg/100ml	4,8 mg/100ml	4,2 mg/100 ml	2,8 mg/100ml
	10-20 ans	2,4 mg/100 ml	4,2 mg/100ml	4,7 mg/100ml	4,9 mg/100ml	4,1 mg/100 ml	2,4 mg/100ml
	>20 ans						
Moyenne des taux de GALT (U/L)	<1 an	0	NC	0	0,7	0	2,3
	1-5 ans	0	NC	NC	0,4	0,86	0,9
	5-10 ans	0	0,45	0,9	3,2	NC	NC
	10-20 ans	5,4	0,1	0	NC	NC	NC
	>20 ans						
Moyenne des taux de galactitol urinaire (g/l)	<1 an	NC	NC	NC	0	NC	
	1-5 ans	NC	NC	NC	6/6 présent	6/7 présent	
	5-10 ans	NC	6/8 présent	4/5 présents	0,15	0,13	
	10-20 ans	0,09	2/16 présent, 14/16 moyenne 0,184	2/16 présents puis moyenne à 0,86	0,18	0,085	
	>20 ans						
Moyenne des taux de galactitol sanguin (mg/l)	<1 an	NC	NC	NC	NC	NC	
	1-5 ans	NC	NC	NC	NC	6/7 présent	
	5-10 ans	NC	0	NC	NC	0,13	
	10-20 ans	NC	0	NC	NC	0,085	
	>20 ans						

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	18	19	20	21	22
Moyenne des taux de Galactose-1-Phosphate (en mg/l ou µg/g Hb ou mg/100ml d'érythrocytes)	<1 an	6,3 mg/100 ml	4,8 mg/100ml	5,5 mg/100ml	6,8 mg/100ml	8,4 mg/100ml
	1-5 ans	4,4 mg/100 ml	3,8 mg/100ml	4,6 mg/100ml	4,3 mg/100ml	5,7 mg/100ml
	5-10 ans	3,9 mg/100 ml	2,9 mg/100ml	3,1 mg/100ml	3,5 mg/100ml	5,7 mg/100ml
	10-20 ans	3,4 mg/100 ml	4,2 mg/100ml			
	>20 ans					
Moyenne des taux de GALT (U/L)	<1 an	NC	2,2	NC	0,19	NC
	1-5 ans	1,6	0,4	NC	NC	NC
	5-10 ans	0,7	NC	NC	NC	NC
	10-20 ans	NC	NC			
	>20 ans					
Moyenne des taux de galactitol urinaire (g/l)	<1 an	2/2 présent	2/2 présent	0,13	0,05	0,02
	1-5 ans	0,46	4/10 présent, 6/10 0,34	0,17	0,52	0,16
	5-10 ans	0,2	0,27	0,145	1,48	NC
	10-20 ans	NC	NC			
	>20 ans					
Moyenne des taux de galactitol sanguin (mg/l)	<1 an	NC	NC	NC	NC	NC
	1-5 ans	NC	NC	NC	NC	NC
	5-10 ans	NC	NC	NC	NC	NC
	10-20 ans	NC	NC			
	>20 ans					

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	23	24	25	26
Moyenne des taux de Galactose-1-Phosphate	<1 an	3,5 mg/100 ml	7 mg/100ml	6,9 mg/100ml	28,5 mg/100ml
	1-5 ans	3,1 mg/100 ml	6,4 mg/100ml	6,5 mg/100ml	
	5-10 ans	3 mg/100 m			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Moyenne des taux de GALT (U/L)	<1 an	11,7	NC	NC	
	1-5 ans	NC	NC	NC	
	5-10 ans	NC			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Moyenne des taux de galactitol urinaire (g/l)	<1 an	0,1	0,106	NC	0
	1-5 ans	0,1	NC	NC	
	5-10 ans	NC			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Moyenne des taux de galactitol sanguin (mg/l)	<1 an	NC	NC	NC	0
	1-5 ans	NC	NC	NC	
	5-10 ans	NC			
	10-20 ans				
	>20 ans				

Annexe 5 : Suivi en imagerie

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	1	2	3	4	5	6
Echographie abdominale	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	0	120
	>20 ans	240	0	62,5	72	NC	57
Age osseux	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	120	120	NC	0	120
	>20 ans	0	0	0	0	NC	0
Ostéodensitométrie	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	0	NC	0	60
	>20 ans	240	168	125	0	NC	57
Imagerie cérébrale (TDM, IRM)	<1 an	0	0	NC	NC	0	0
	1-5 ans	0	0	NC	NC	0	0
	5-10 ans	0	0	0	NC	0	0
	10-20 ans	0	0	60	NC	0	120
	>20 ans	240	0	0	0	NC	0

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	7	8	9	10	11
Echographie abdominale	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	60	18	0	0	120
	>20 ans	0	22	NC	0	
Age osseux	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	60	0	0	0	30
	>20 ans	0	0	NC	0	
Ostéodensitométrie	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	60	18	0	0	30
	>20 ans	0	22	NC	0	
Imagerie cérébrale (TDM, IRM)	<1 an	0	NC	0	0	0
	1-5 ans	0	NC	0	0	0
	5-10 ans	0	NC	0	0	0
	10-20 ans	0	36	0	0	120
	>20 ans	0	44	NC	0	

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	12	13	14	15	16	17
Echographie abdominale	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	48
	5-10 ans	NC	0	0	60	20	30
	10-20 ans	15,6	24	57	38	36	0
	>20 ans						
Age osseux	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	48
	5-10 ans	NC	0	0	20	20	60
	10-20 ans	15,6	24	57	19	18	0
	>20 ans						
Ostéodensitométrie	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	48
	5-10 ans	NC	0	0	30	30	20
	10-20 ans	15,6	30	38	19	36	0
	>20 ans						
Imagerie cérébrale (TDM, IRM)	<1 an	NC	NC	0	0	0	0
	1-5 ans	NC	NC	0	0	0	0
	5-10 ans	NC	0	0	0	0	60
	10-20 ans	78	60	114	0	0	0
	>20 ans						

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	18	19	20	21	22
Echographie abdominale	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	24	48	48	48	16
	5-10 ans	15	60		35	11
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Age osseux	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	48	24	48	48	16
	5-10 ans	12	0		35	22
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Ostéodensitométrie	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	0	48
	5-10 ans	15	60		0	22
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					
Imagerie cérébrale (TDM, IRM)	<1 an	0	0	0	0	0
	1-5 ans	0	0	0	0	0
	5-10 ans	0	60		0	0
	10-20 ans	0	0			
	>20 ans					

Fréquence du suivi (en mois)	Patient	23	24	25	26
Echographie abdominale	<1 an	0	11	0	0
	1-5 ans	24	12	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Age osseux	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	24	18	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Ostéodensitométrie	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	0	18	0	
	5-10 ans	12			
	10-20 ans				
	>20 ans				
Imagerie cérébrale (TDM, IRM)	<1 an	0	0	0	0
	1-5 ans	0	36	0	
	5-10 ans	0			
	10-20 ans				
	>20 ans				

Annexe 6 : Complications à long terme

Patient	1	2	3
Trouble du langage	oui	oui	NC
orthophonie	non	oui	NC
Déficit développement psycho-moteur	oui	oui	NC
Evaluation neuropsychologique	oui	non	NC
Trouble psychologique	oui	oui	NC
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	oui	oui	oui
Trouble de la motricité	oui	oui	NC
Imagerie anormale	non	NC	non
Tubulopathie	NC	NC	NC
cataracte	oui	oui	oui
Insuffisance ovarienne primitive	non	oui	oui
Hépatomégalie échographique	non	NC	NC

Patient	4	5	6
Trouble du langage	non	oui	oui
orthophonie	non	non	oui
Déficit développement psycho-moteur	non	oui	non
Evaluation neuropsychologique	non	oui	non
Trouble psychologique	Non	NC	oui
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	non	oui	Oui
Trouble de la motricité	non	oui	Oui
Imagerie anormale	NC	NC	oui
Tubulopathie	non	NC	oui
cataracte	NC	NC	non
Insuffisance ovarienne primitive	oui	oui	non
Hépatomégalie échographique	oui	NC	non

Patient	7	8	9
Trouble du langage	non	oui	NC
orthophonie	non	non	non
Déficit développement psycho-moteur	non	NC	NC
Evaluation neuropsychologique	oui	non	non
Trouble psychologique	oui	oui	NC
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	non	oui	non
Trouble de la motricité	non	oui	non
Imagerie anormale	NC	oui	NC
Tubulopathie	non	non	non
cataracte	non	NC	NC
Insuffisance ovarienne primitive	non	oui	1 enfant spontanément
Hépatomégalie échographique	oui	non	NC

Patient	10	11	12
Trouble du langage	non	oui	non
orthophonie	non	non	non
Déficit développement psycho-moteur	non	non	non
Evaluation neuropsychologique	oui	oui	non
Trouble psychologique	non	oui	non
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	oui	non	non
Trouble de la motricité	non	non	non
Imagerie anormale	NC	oui	non
Tubulopathie	NC	oui	non
cataracte	oui	oui	NC
Insuffisance ovarienne primitive	oui	oui	non
Hépatomégalie échographique	NC	non	oui

Patient	13	14	15
Trouble du langage	oui	non	oui
orthophonie	NC	non	oui
Déficit développement psycho-moteur	oui	non	non
Evaluation neuropsychologique	oui	oui	non
Trouble psychologique	oui	oui	oui
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	oui	oui	oui
Trouble de la motricité	oui	non	oui
Imagerie anormale	oui	oui	NC
Tubulopathie	oui	oui	oui
cataracte	non	non	non
Insuffisance ovarienne primitive	oui	non	non
Hépatomégalie échographique	oui	non	oui

Patient	16	17	18
Trouble du langage	non	oui	oui
orthophonie	non	oui	non
Déficit développement psycho-moteur	non	oui	non
Evaluation neuropsychologique	non	oui	non
Trouble psychologique	oui	oui	non
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	non	oui	non
Trouble de la motricité	non	non	non
Imagerie anormale	NC	oui	NC
Tubulopathie	oui	non	non
cataracte	oui	non	non
Insuffisance ovarienne primitive	oui	non	oui
Hépatomégalie échographique	oui	oui	oui

Patient	19	20	21
Trouble du langage	oui	oui	oui
orthophonie	oui	oui	oui
Déficit développement psycho-moteur	non	non	non
Evaluation neuropsychologique	non	non	non
Trouble psychologique	non	non	oui
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	oui	oui	oui
Trouble de la motricité	non	oui	oui
Imagerie anormale	non	non	NC
Tubulopathie	oui	non	oui
cataracte	non	non	non
Insuffisance ovarienne primitive	non	non	non
Hépatomégalie échographique	non	non	oui

Patient	22	23	24
Trouble du langage	oui	oui	oui
orthophonie	oui	non	non
Déficit développement psycho-moteur	non	non	non
Evaluation neuropsychologique	non	non	non
Trouble psychologique	non	non	non
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	Non	non	non
Trouble de la motricité	oui	non	non
Imagerie anormale	NC	NC	oui
Tubulopathie	oui	non	non
cataracte	non	oui	non
Insuffisance ovarienne primitive	oui	non	non
Hépatomégalie échographique	oui	oui	oui

Patient	25	26
Trouble du langage	NC	NC
orthophonie	NC	NC
Déficit développement psycho-moteur	NC	NC
Evaluation neuropsychologique	Non	NC
Trouble psychologique	NC	NC
Trouble de scolarité/l'intégration sociale	NC	NC
Trouble de la motricité	non	NC
Imagerie anormale	NC	NC
Tubulopathie	Non	NC
cataracte	NC	NC
Insuffisance ovarienne primitive	Non	NC
Hépatomégalie échographique	NC	NC

AUTEUR : Nom : GUEMANN

Prénom : Anne-Sophie

Date de Soutenance : 16 juin 2014

Titre de la Thèse : Galactosémie: suivi de la cohorte lilloise de 1974 à 2014

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Maladies héréditaires du métabolisme

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : galactosémie, galactose-1-phosphate, GALT, devenir cognitif, langage, devenir psychologique, insuffisance ovarienne primitive

Résumé :

La galactosémie, pathologie du métabolisme du galactose due à un déficit de l'enzyme GALT est une pathologie d'intoxication. Les signes néonataux (insuffisance hépatocellulaire, cataracte, septicémie, troubles de la vigilance) sont secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques : le galactose-1-phosphate et le galactitol. Le traitement consiste en un arrêt des apports lactés. Malgré un traitement bien conduit, il existe des complications à long terme concernant essentiellement le devenir cognitif ainsi que le devenir ovarien. Il convient donc de réaliser un suivi multidisciplinaire afin de dépister et de traiter ces complications. L'objectif de l'étude est de décrire le suivi réalisé à Lille et le devenir de la cohorte de 1974 à 2014.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et unicentrique réalisée au CHRU de Lille. Les différents éléments de diagnostic, de suivi et de devenir ont été recueillis dans les dossiers des patients comprenant les courriers de diagnostic, de suivi, ainsi que les résultats des examens complémentaires.

Vingt-six patients ont été inclus. La prévalence calculée dans la région est d'environ 1/167450. Le diagnostic a été posé au 7,7ième jour de vie en moyenne. La majorité des patients (24,6%) ont eu 3 signes d'appel au moment du diagnostic. Ils sont par ordre de fréquence : hépatiques, digestifs, septiques, ophtalmologiques et neurologiques. Le génotype a été connu pour 53,8% des patients. Les génotypes sont: p.Q188R/p.Q188R pour 35,7% des patients, p.Q188R/autre mutation pour 50% et autre/autre pour 14,3%. Les suivis clinico-biologiques et en imagerie ont été inhomogènes sauf concernant les consultations spécialisées en maladies héréditaires du métabolisme. Les complications à long terme ont été par ordre de fréquence : l'insuffisance ovarienne primitive, les troubles du langage, les difficultés psychologiques, l'atteinte rénale à type de tubulopathie, les troubles moteurs, la cataracte persistante. Des hépatomégalies non stéatosiques ont été révélées chez 60% des patients lors de bilans systématiques. Les imageries cérébrales ont été anormales chez 58,3% des patients (atteinte de la substance blanche). Un pic de galactitol a été observé dans 50% des cas.

Un protocole de suivi est proposé afin d'homogénéiser les pratiques et le suivi. Un suivi en imagerie cérébrale est conseillé afin d'évaluer l'évolution des lésions. Des examens complémentaires pourront être réalisés afin de déterminer les causes d'hépatomégalie.

Composition du Jury :

Président : Pr Frédéric GOTTRAND

Assesseurs : Pr Patrick TRUFFERT, Dr André KLEIN, Dr Frédérique POUCHELLE-DESSEIN

Maître de thèse: Dr Dries DOBBELAERE