

## D.V.1 GUTHRIE PATHOLOGIQUE POUR LA GALACTOSEMIE

Parmi les tests métaboliques effectués sur la carte de Guthrie, l'interprétation des tests pour la galactosémie est la plus délicate. Le but premier du test est le dépistage de la galactosémie sévère (déficit en galactose-1P uridyl transferase = GALT). Le test permet accessoirement de dépister le déficit en galactokinase, qui se manifeste par une cataracte aisément curable. Pour différencier ces 2 formes de galactosémies, on examine l'activité de la GALT (test de Beutler) et le taux de galactose dans le sang. L'interprétation de ces 2 tests est compliquée par le fait que l'activité de la transférase peut être influencée par des variantes génétiques sans conséquences cliniques ainsi que par des problèmes techniques tel qu'un prélèvement ou un stockage de la carte inapproprié; d'un autre côté, un taux de galactose élevé peut être secondaire à des causes autres qu'un défaut enzymatique. La détermination d'une galactosurie, au moyen du Clinitest (« recherche de corps réducteurs »), est une technique simple et très utile pour confirmer un dépistage sanguin positif (demander simultanément un stix, pour différencier entre glucosurie et galactosurie). Le dosage des corps réducteurs s'effectue au laboratoire de Pédiatrie 24h/24. La « vraie » galactosémie est une urgence majeure. Le dépistage montre une activité de la galactose-1P-uridyl-transférase (GALT) très réduite ou absente ainsi qu'un galactose élevé (à condition que l'enfant ait reçu du lait maternel ou adapté). Le tableau clinique peut devenir sévère déjà 24 à 48 heures après la première exposition au galactose.

- Le déficit en galactokinase est cliniquement asymptomatique au début, mais là aussi, il faut agir rapidement. Le dépistage au laboratoire montre une activité de transférase normale, associé à un galactose très élevé et une galactosurie (toujours à condition que l'enfant ait été exposé au galactose).
- 
- La persistance du *ductus venosus* se traduit par un shunt porto-cave et donc un galactose élevé et parfois une légère galactosurie, avec cependant une activité de la transférase normale. Le tableau clinique peut être absent, même si la persistance du ductus venosus est associée à la prématurité, à la trisomie 21 et à d'autres syndromes dysmorphiques. Dans la grande majorité des cas, le ductus va se fermer spontanément dans les premières semaines de vie.
- 
- Un prélèvement ou un stockage incorrect (emballage de la carte encore trop humide ; stockage de la carte à une température supérieure à 30°) peut résulter en une activité de transférase réduite ou même absente au test de dépistage.
- 
- Finalement, on connaît une variante génétique de transférase, appelée variante « Duarte » qui peut provoquer une baisse de l'activité de la transférase au dépistage néonatal, surtout à l'état homozygote (Duarte/Duarte) ou combinée avec un allèle galactosémie (Duarte/0). Par contre, il n'y a aucune conséquence clinique connue pour ces 2 combinaisons et nous nous limitons à réduire l'apport en galactose, si le galactose plasmatique dépasse 700  $\mu\text{mol/l}$ .

●

Il est évident qu'il n'est pas facile de faire la part des choses entre ces différentes situations. L'urgence majeure est l'exclusion d'une galactosémie vraie. Un avis du consultant métabolique permet soit de se rassurer quant à l'état clinique ou, au contraire, confirmer la suspicion. Pour le déficit en galactokinase, on dispose de quelques jours pour exclure ou confirmer le diagnostic, et donc, éviter la cécité grâce à un régime sans galactose. Une fois ces deux diagnostics exclus, le reste du diagnostic différentiel peut être fait sans grande pression de temps si le nouveau-né est asymptomatique.

### **Que faire en pratique en cas d'activité réduite ou absente de la transférase:**

Appeler le médecin traitant ou la sage-femme et demander des renseignements cliniques sur l'enfant : ictère, troubles de l'alimentation, vomissements, hépatopathie, sepsis, coagulopathie ?

- Si oui, arrêt immédiat du galactose, réhydratation i.v. et alimentation avec lait sans galactose. Procéder ensuite au diagnostic différentiel
- si l'enfant est cliniquement en bonne santé malgré l'apport de galactose, poursuivre l'allaitement et procéder au DD comme suit :

Faire un prélèvement veineux pour les deux dosages (activité enzymatique et taux de gal-1P) qui se font dans un même prélèvement sanguin à effectuer de préférence 1h après la dernière tétée (taux pic pour le gal-1P) :

- **1 ml sang hépariné** (tube vert) + **1 carte Guthrie** avec 4 cercles remplis à envoyer non centrifugé à température ambiante au laboratoire métabolique du Kinderspital de Zurich (analyse demandée : galactose-1P-uridylyltransférase ; si l'activité est significativement diminuée, le laboratoire procède d'office au dosage du gal-1P)

**Que faire pratiquement en cas de galactose augmenté avec transférase normale :**

Dans ce cas, le Clinitest (recherche de sucres réducteurs dans les urines), permet de reconnaître les cas de déficit en Galaktokinase (qui doivent être traités). La présence d'une galactosurie oriente vers un possible déficit en galaktokinase qui peut être confirmé au laboratoire métabolique du Kinderspital de Zurich (analyse à demander : galaktokinase.) En absence de galactosurie, il suffit de contrôler le taux de galactose après 2 -4 semaines ; si l'élévation persiste, il peut être utile d'effectuer une ultrasonographie avec Doppler à la recherche d'unductus venosus perméable (à discuter avec les spécialistes).

**En résumé :**

Activité Transférase (test de Beutler)	Galactose (si le NN à reçu du lait !)	Interprétation	Attitude
<b>absente</b>	>> 700 µmol/l	Suspicion de Galactosémie classique = déficit GALT	1. avertir consultants métabolisme <b>2. consultation ou hospitalisation urgente</b> pour bilan et régime sans galactose
<b>absente</b>	< 700 µmol/l	a) fréquent : faux positif par prélèvement incorrect (inactivation par chaleur ou humidité),  ou  b) rare mais urgent : galactosémie classique c/o un enfant n'ayant pas reçu de galactose	a) ad Guthrie N° 2  <b>b) ad Guthrie N° 2 +/- dosage de la transférase, ne pas donner de galactose avant de connaître le résultat</b>
<b>Diminuée</b>	< 700 µmol/l	DD : - déficit partiel en GALT (p. ex. : hétérozygote Duarte-0)  - faux positif par prélèvement incorrect (inactivation par chaleur ou humidité),	Répéter le prélèvement Guthrie:  si Guthrie N° 2 à nouveau GALT ↓ et Gal < 700 µmol/l, pas d'autres investigations, pas de régime
<b>diminuée</b>	= ou >0.7 mmol/l	- déficit partiel en GALT avec réduction significative d'activité et augmentation du galactose  - faux positif avec shunt porto-cave (ductus venosus ou malformation)	Répéter le prélèvement, Clinitest + stix,  si Clinitest - : attendre résultat Guthrie si Clinitest + : US + Doppler hépatique, dosage galactose quantitatif et activité GALT (ZH) ; avertir consultants métabolisme, évaluer nécessité régime
<b>normale</b>	> 0.7 mmol/l	- shunt porto-cave (ductus venosus ou malformation)  - déficit GALE forme périphérique  - déficit GALK - citrullinémie type 2	- <u>asymptomatique</u> : Clinitest + stix, ammonium et acides aminés plasmatiques si Clinitest - : ad Guthrie N° 2 si Clinitest + ⇒ Guthrie N° 2 & US + Doppler hépatique & dosage galactose quantitatif et activité GALK, GALE (ZH) avertir consultants métabolisme évaluer nécessité régime

**Clinique :**

- déficit en galactose-1P-uridylyltransferase (GALT) : enzyme responsable de la galactosémie classique ; signes de toxicité aiguë : vomissements, diarrhées, ictère sévère, hépatopathie sévère, sepsis à E.coli ; toxicité chronique : cirrhose, encéphalopathie progressive, néphropathie. Les déficits partiels sont asymptomatiques ou donnent des symptômes tardifs (cataracte, atrophie ovarienne).
- déficit en galactose kinase (GALK) : se manifeste par des cataractes précoces
- déficit en UDP-galactose-4 épimérase (GALE) : rarissime ! existe sous 2 formes : soit la forme généralisée dont la clinique est semblable à la galactosémie classique par déficit en GALT, soit la forme dite « périphérique » qui n'a pas de manifestations cliniques
- non spécifique : élévation du galactose sanguin par shunt porto-cave (retard fermeture ductus venosus, malformation vasculaire), en l'absence de déficit enzymatique

Lors de déficit partiel en GALT avec galactose total > 700  $\mu\text{mol/l}$  et Clinitest +, il faut déterminer si l'activité résiduelle de l'enzyme est suffisante pour que le taux de galactose-1P ne soit pas toxique sous allaitement normal complet. Selon le taux de gal-1P on recommande une limitation de l'apport en lactose pendant les 6 premiers mois de vie, en donnant des préparations pour nourrissons à base de soja qui ne contiennent pas de lactose et très peu de galactose comparé au lait de mère et aux préparations à base de lait de vache. En général, lorsque l'activité résiduelle de la GALT est de l'ordre de 20% ou dessus, le taux de Gal-1P reste normal (<0.03 mg/100 ml) et aucun régime n'est nécessaire.

<b>Synopsis sur les variantes génétiques de galactose-1-P-uridylyltransferase</b>		
<b>Génotype</b>	<b>Activité GALT approximative</b>	<b>Tableau clinique, attitude</b>
1/1 (homozygote normal)	100%	Normal
1/0 (hétérozygote normal / galactosémie)	50%	Normal
0/0 (homozygote galactosémie)	0%	Galactosémie sévère, maladie à début néonatal après administration de galactose (lait maternel, lait adapté) avec vomissements, hépatopathie sévère, risque de sepsis et de coagulopathie ! régime pauvre en galactose à vie + suivi métabolique à vie, complications à long terme,
Duarte/Duarte (= homozygote Duarte)	50%	Normal
1/Duarte (= hétérozygote normal / Duarte)	75%	Normal
0/Duarte (hétérozygote composé galactosémie - Duarte)	15-25%	Pas de signes cliniques. Traitement discutable : efficacité et nécessité d'une alimentation avec lait sans galactose non démontrée
Autres mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composé	2-10%	Galactosémie sévère, sauf exceptions à discuter