

**Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme  
Filières de Santé Maladies Rares**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Glycogénose de type I**



**Septembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence maladies héréditaires du métabolisme.  
Il a servi de base à l'élaboration du PNDG Glycogénose de type I  
Le PNDG est téléchargeable sur le site de la filière G2M : [www.filiere-g2m.com](http://www.filiere-g2m.com)

# Sommaire

## Table des matières

|                  |  |           |
|------------------|--|-----------|
| <b>1</b>         | <b>Liste des abréviations.....</b>                             | <b>3</b>  |
| <b>2</b>         | <b>Préambule.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>3</b>         | <b>Argumentaire.....</b>                                       | <b>5</b>  |
| 3.1              | Recommandations de bonne pratique .....                        | 5         |
| 3.1.1            | Diagnostic et prise en charge des Glycogénoses de type I ..... | 5         |
| 3.1.2            | Prise en charge des neutropénies des GSD I.....                | 9         |
| 3.1.3            | Diagnostic des hypoglycémies .....                             | 11        |
| 3.2              | Revue systématique de la littérature .....                     | 13        |
| 3.2.1            | Transplantation hépatique et GSD I .....                       | 13        |
| 3.2.2            | Complications des GSD I .....                                  | 16        |
| 3.2.3            | Nutrition et GSD I .....                                       | 19        |
| 3.3              | Etudes cliniques .....   | 21        |
| 3.3.1            | Glycogénoses de type Ib (GSD Ib).....                          | 21        |
| 3.3.2            | Complications des glycogénoses de type I.....                  | 30        |
|                  | ▶ Tumeurs hépatiques.....                                      | 30        |
|                  | ▶ Complications Hémorragiques .....                            | 37        |
|                  | ▶ Complications rénales .....                                  | 39        |
|                  | ▶ Complications endocriniennes.....                            | 44        |
|                  | ▶ Autres complications .....                                   | 46        |
| 3.3.3            | GSD I Chez l'adulte .....                                      | 50        |
| 3.3.4            | Nutrition et GSD I .....                                       | 52        |
| 3.3.5            | Grossesse et GSD I.....  | 55        |
| <b>Annexe 1.</b> | <b>Recherche documentaire et sélection des articles.....</b>   | <b>59</b> |
|                  | <b>Références bibliographiques .....</b>                       | <b>62</b> |

# 1 Liste des abréviations

|                    |   |
|--------------------|---|
| ACE                | Enzyme de conversion de l'angiotensine              |
| ACTH               | Hormone adrénocorticotrope                          |
| AFP                | Alphafœtoprotéine                                   |
| ALD                | Affection de Longue Durée                           |
| AMM                | Autorisation de Mise sur le Marché                  |
| CHC                | Carcinome hépato-cellulaire                         |
| CMV                | Cytomégalovirus                                     |
| CRMR               | Centre de Référence Maladie Rare                    |
| ERPF               | flux plasmatique rénal                              |
| FSH                | Hormone de stimulation folliculaire                 |
| G6P                | Glucose 6 phosphatase                               |
| G-CSF              | Facteur de stimulation des colonies de granulocytes |
| GFR                | Débit de filtration glomérulaire                    |
| GH                 | Growth Hormon (Hormone de croissance)               |
| GSDI               | Glycogénose de type I                               |
| HNF1A              | Hepatocyte nuclear factor 1 Homebox A               |
| HTA                | Hypertension Artérielle                             |
| HTAP               | Hypertension Artérielle Pulmonaire                  |
| IGF1               | Insulin-like growth factor 1                        |
| IGF2R              | Insulin-like growth factor 2 receptor               |
| SGLT-2 inhibiteurs | Gliflozines   |
| LATS1              | Large Tumor Suppressor Kinase 1                     |
| LAM                | Leucémie aigue myéloblastique                       |
| LH                 | Hormone lutéinisante                                |
| PNDS               | Protocole National de Diagnostic et de Soins        |
| TCM                | Triglycérides à Chaîne Moyenne                      |
| TH                 | Transplantation Hépatique                           |
| 11βHSD1            | 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1        |

## 2 Préambule

Le PNDS sur les glycogénoses de type I a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## **3 Argumentaire**

### **3.1 Recommandations de bonne pratique**

#### **3.1.1 Diagnostic et prise en charge des Glycogénoses de type I**

**Tableau 1. Recommandations de bonne pratique**

| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)  | Recueil de l'avis des patients (non, oui) | Populations et techniques (ou produits) étudiées                                     | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)   |
|--------------------------------|---|--|--|---|--|--|
| Kishnani et al 2014 {1} USA    | Fournir un document aux professionnels de santé pour faciliter la démarche diagnostique et la mise en place du traitement approprié chez les patients atteints de GSD I | non  | Oui<br>Groupe national d'experts dans différents aspects de la GSD I (diagnostic, traitement, génétique) | non                                       | Revue de la Littérature par groupe de travail, Publications pertinentes sur le sujet | Recommandations générales (avis d'expert) sur :<br>- L'évaluation et le diagnostic de toutes les différentes atteintes de la maladie (hépatique, rein, cardiovasculaire, gastro intestinale, nutritionnelle, hématologique, cardiovasculaire, reproduction).<br>- La recherche de diagnostics différentiels avec des algorithmes<br>- La prise en charge nutritionnelle et médicale (coordination globale multidisciplinaire, conseil génétique, transplantation hépatique et rénale, diagnostic prénatal) |
| Labrune et al 2010 {2} France  | Etat de l'art et recommandations du CRMR maladies héréditaires du métabolisme hépatique pour le diagnostic et la prise en charge des glycogénoses                       | non  | Oui<br>CRMR maladies héréditaires du métabolisme hépatique   | non                                       | Publications pertinentes sur le sujet  | Recommandations générales non gradées destinées à la formation médicale sur le diagnostic, la prise en charge et les complications des GSDI  |

**Tableau 1. Recommandations de bonne pratique**

| Auteur, année, référence, pays  | Objectif  | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui)                     | Populations et techniques (ou produits) étudiées   | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)   |
|---|---|--|---|---|--|--|
| Rake et al 2002 {3} Europe  | Fournir un document avec des recommandations homogènes pour faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients à long terme des patients atteints de GSDI | non  | Oui<br>Groupe Européen d'étude de la GSD I (ESGSDI)       | Oui<br>Document produit à la demande des familles de patients | Données cliniques, biologiques et évolutives mise en commun des patients suivis par le ESGSDI<br>Publications pertinentes sur le sujet | Consensus sur le diagnostic, le diagnostic prénatal, les objectifs biologiques, le traitement diététique et pharmacologique, le traitement des complications en urgence et en prévention, le suivi et la prévention des complications à long terme |
| Mönch et al 2014 {4} Allemagne  | Fournir un document aux médecins pour devenir familier avec les maladies du métabolisme des glucides dont les GSD I   | non  | non   | non   | synthèse des experts, Publications pertinentes sur le sujet  | Données générales sur la maladie et données diététiques très précises pour construire et réaliser le régime des patients.  |
| de Lonlay et al 2013 {5} France   | Etat de l'art et recommandations du CRMR maladies héréditaires du métabolisme pour la prise en charge diététique des glycoséoses                                  | non  | oui   | non   | Avis d'experts médicaux et diététiques-publications pertinentes sur le sujet   | Données pratiques pour la construction des régimes des patients, l'adaptation diététique aux conditions métaboliques et de vie des patients  |
| Visser et al 2002 {6} Europe  | Produire un document de synthèse d'une conférence de consensus pour homogénéiser la prise en charge des GSDIb   | non  | Oui<br>Groupe Européen d'étude de la GSD I (ESGSDI)       | Non   | Discussion d'expert européens et publications pertinentes sur le sujet   | Recommandations complémentaires pour la prise en charge spécifiques des GSD I type b en particulier sur les problèmes liés à la neutropénie et   |
| Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme / Septembre 2022 |   |  |   |   |  | dysfonction des polynucléaires   |

| Tableau 1. Recommandations de bonne pratique |  |  |   |   |  |  |
|--|--|--|---|---|--|--|
| Auteur, année, référence, pays               | Objectif   | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui)         | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)   |
| Phillips et al 2002 {7} Europe               | Interpeller les sociétés savantes sur des questions non résolues dans le traitement des GSDI | non  | non   | OUI<br>Interpellation par association de patients | Avis des familles et associations patients       | Questions sur : rôle des familles de patients, troubles psychologiques, alternatives diététiques et la prise en charge des adultes malades |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Kishnani P. S., Austin S. L., Abdenur J. E. et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine* 2014; 16(11): 128
- 2- Labrune P, Trioche Eberschweller P, Mollet Boudjemline A, Hubert A, Gadjos V. Glycogénoses EMC Pédiatrie 2010; 4-059-L10.
- 3- Rake JP, Visser G, Labrune P et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S112-9.
- 4- MÖNCH E, MOSES S.W.. Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism - Glycogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism. In UNI-MED Science 1st edition 2014; 24-56
- 5- De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V et al. Glycogénoses. in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Springer Paris 2013 ; Pages: 237-244
- 6- Visser G., Rake J. P., Labrune P. et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 1:S120–S123.
- 7- Phillips A.. More questions: 10 years later from glycogen storage disease patient support groups in Europe. *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 1: S102–S105.

### 3.1.2 Prise en charge des neutropénies des GSD I

| Auteur, année, référence, pays | Objectif   | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui) | Populations et techniques (ou produits) étudiées  | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)  |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Dale et al 2012 {1} USA        | Présenter des recommandations de prise en charge des neutropénies chez l'enfant  | non  | oui   | non                                       | Enfants neutropéniques USA. Recommandations basées sur les résultats d'essais de phase 2 & 3 de G-CSF                 | Critique méthodologique sur les recommandations antérieures   |
| Fioredda et al 2012 {2} Italie | Document avec recommandations sur le traitement et le suivi des neutropénies congénitales et acquise chez l'enfant                             | oui  | oui   | non                                       | Enfants avec neutropénie acquise ou congénitale traités par G-CSF (facteur de croissance et stimulation granulocytes) | Recommandations sur le traitement des enfants neutropéniques par G-CSF élaborées selon méthodologie pré-établie et validée par la société savante avec grade des recommandations  |
| Fiorreda et al 2022 {3} Italie | Produire un document de mise à jour par une société savante sur la prise en charge et les protocoles de traitements des enfants neutropéniques | oui  | oui   | non                                       | Enfants atteints de neutropénie, utilisation des G-CSF en traitement  | Recommandations sur le diagnostic étiologique et le traitement par G-CSF des neutropénie de l'enfant (incluant des conseils sur les test génétiques sur moelle osseuse à effectuer)- Suggestions pour une médecine personnalisée à chaque patient. Pas de grade formalisé |

| Tableau 1. Recommandations de bonne pratique |  |  |   |   |   |   |
|--|--|--|---|---|---|---|
| Auteur, année, référence, pays               | Objectif   | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui) | Populations et techniques (ou produits) étudiées  | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)  |
| Chabbert-Buffet et al 2019 {4} France        | Fournir un document de recommandations de pratique clinique sur la contraception | oui  | oui   | non                                       | Femmes en âge de procréer, adolescentes et femmes > 40 ans. Tous techniques de contraception à l'exclusion des stérilisations | Grade des recommandations<br>Recommandations sur l'information des patientes, sur les risques et bénéfices des différentes méthodes, la prescription et le choix des techniques, la surveillance des patientes. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Dale D. C., & Boxer L. A.. Guidelines for pediatric management of severe chronic neutropenia. *American journal of hematology* 2012; 87(2):133.
- 2- Fioredda F., Calvillo M., Bonanomi S. et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *American journal of hematology* 2012; 87(2), 238–243.
- 3- Fioredda F., Onofrillo D., Farruggia P. et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP). *Pediatric blood & cancer* 2022; 69(6):e29599.
- 4- Chabbert-Buffet N., Marret H., Agostini A. et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 2019; 48(7):441–454.

### **3.1.3 Diagnostic des hypoglycémies**

| <b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b> |  |   |  |  |   |   |
|---|--|---|--|--|---|---|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b>               | <b>Objectif</b>  | <b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b> | <b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b> | <b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b> | <b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>       | <b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>   |
| Touati et al 2000 {1} Pays                          | Etat de l'art et recommandations d'un centre expert sur le diagnostic et le traitement des hypoglycémies de l'enfant                             | non   | oui  | non  | Enfants hypoglycémique Publications pertinentes sur le sujet  | Recommandations générales non gradées destinées à la formation médicale sur le diagnostic, la prise en charge des hypoglycémies chez l'enfant   |
| de Lonlay et al 2009 {2} France                     | Etat de l'art et recommandations d'un CRMR maladies héréditaires du métabolisme sur le diagnostic et le traitement des hypoglycémies de l'enfant | non   | oui  | non  | Enfants hypoglycémiques Publications pertinentes sur le sujet | Recommandations générales non gradées destinées à la formation médicale sur le diagnostic, la prise en charge des hypoglycémies chez l'enfant   |
| Arnoux 2019 {3} France                              | Algorithme de diagnostic des hypoglycémie de l'enfant par un CRMR maladies héréditaires du métabolisme   | non   | oui  | non  | Enfants hypoglycémiques Publications pertinentes sur le sujet | Algorithme pratique pour le diagnostic et la prise en charge des hypoglycémies de l'enfant à destination des pédiatres français. Pas de gradation   |
| Guerci et al 2013 {4} France                        | Recommandations société savante pour le diagnostic des hypoglycémies chez l'adulte non diabétique  | non   | oui  | non  | Publications pertinentes sur le sujet                         | Recommandation d'un groupe de travail (société Française endocrinologie) basé sur données littérature et avis d'expert sur le le diagnostic clinique, biologique et étiologique des hypoglycémies chez les patients adultes |

- 1- Touati G., De Lonlay P., Saudubray J.M. Hypoglycémies de l'enfant. Encyclopedie Med Chir Pédiatrie 2000; :1-11
- 2- de Lonlay P., Arnoux J.-B. , Polak M. et al. Hypoglycémies de l'enfant. Encyclopedie Med Chir Pédiatrie 2009 ; [4-059-F-10] - Doi : 10.1016/S0246-0513(10)52095-9
- 3- JB Arnoux - Hypoglycémie de l'enfant (hors nouveau-né et diabète). Pas à Pas en Pédiatrie (pap-pediatrie.fr) 2019; S24
- 4- Guerci B., Kuhn J. M., Larger É. Et al. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Annales d'endocrinologie* 2013; 74(3):168–173.

## 3.2 Revues systématiques de la littérature

### 3.2.1 Transplantation hépatique et GSD I

| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études   | Populations et techniques (ou produits) étudiées   | Critères d'évaluation  | Résultats et signification  |
|----------------------------------|--|--|--|--|--|---|
| Davis et al 2008 {1}             | Evaluation du rapport risque/bénéfice de transplantation hépatique des GSD | oui  | Littérature en anglais<br>Enfant < 19 ans avec une glycogénose (tout ype) ayant reçu une transplantation hépatique | 24 enfants ou adolescents transplantés du foie pour GSDI et 18 pour un autre type de GSD | Indication, survie, complications après transplantation hépatique (TH) | Principales indications de TH dans la GSD I est adenome hépatique multiple puis retard de croissance et mauvais contrôle métabolique. TH corrige les anomalies métaboliques mais pas l'atteinte rénale ni la neutropénie des GSD Ib. La survie est > à 90%. Les atteintes extra-hépatiques sont sources de complication post-TH |
| De Ville de Goyer et al 2008 {2} | Evaluer les stratégies de TH chez les enfants avec hépatocarcinome         | oui  | Indications, procédure de sélection et résultats de la TH  | Enfants avec tumeur maligne du foie hors hépatoblastome                                  | Survie des patients, taille et nature de la tumeur                     | Evalue les critères de choix entre de 2 stratégies d'indication de TH applicables : critères de Milan (développés chez l'adulte pour petite tumeur) et  |

| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études                             | Populations et techniques (ou produits) étudiées   | Critères d'évaluation                                      | Résultats et signification   |
|--------------------------------|---|--|--|--|--|--|
|                                |   |  |  |  |  | hépatoblastome volumineux non réséquables  |
| Kakos et al 2022 {3} Grèce,USA | Evaluation de la transplantation hépatique pour hépatocarcinome chez l'enfant | oui  | Transplantation hépatique pour hepatocarcinome chez l'enfant | 67 études retenues concernant 245 enfants  | Survie globale et la survie sans récidence après TH        | Survie sans récidence (n=150) ; survie globale (n=222) : 92.3% ; 87.9% à 1 an, 78.8 % ; à 3 ans et 84.5% ; 74.3 % à 5 ans. Décès (n=60) en moyenne à 46.8 ± 47.6 mois  |
| Boers et al 2014 {4} Hollande  | Evaluer le devenir à long terme après transplantation hépatique pour GSD I    | Oui  | Publications revues et communications cas personnels publiés | 86 cas réunis : GSD Ia (n=58) 1982-1992 ; GSD Ib (n=22) 1991-2012 et 6 transplantations combinée foie+rein | Amélioration contrôle métabolique post-TH et complications | Correction des anomalies métaboliques démontrée, très importante amélioration de la qualité de vie et accélération de la croissance staturale. Mais les symptômes extra-hépatiques persistent (rein – neutropénie). Complications liées à la TH elle-même (31-36%) ou au traitement immunosuppresseur (22-14%). 4 décès en 11 ans. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Davis M. K., & Weinstein D. A. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatric transplantation* 2008; 12(2): 137–145.
- 2- de Ville de Goyet J., Meyers R. L., Tiao G. M. et al. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 2017; 2(6):456–462.
- 3- Kakos C. D., Ziogas I. A., Demiri C. D. et al. Liver Transplantation for Pediatric Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers* 2022; 14(5):1294.

- 4- Boers S. J., Visser G., Smit P. G. et al. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9:47.

### 3.2.2 Complications des GSD I

| Auteur, année, référence, pays          | Objectif   | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études          | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Critères d'évaluation  | Résultats et signification  |
|---|--|--|---|--|--|---|
| Reitsma-Bierens et al 1993 {1} Hollande | Décrire les complications rénales des GSD I                  | non  | Patients GSD I avec atteinte rénale       | Patient GSD I à tout âge                         | Symptomatologie et physiopathologie de l'atteinte rénale dans la GSD I | Le glycogène s'accumule surtout dans les cellules des tubules proximaux. En cas de contrôle métabolique insuffisant, un syndrome de Fanconi apparait mais qui s'améliore avec retour à l'équilibre métabolique. La découverte d'une maladie rénale chronique est habituelle chez l'adulte. A coté de la néphropathie de la goutte et des lithiases, protéinurie, HTA et insuffisance rénale s'installent après une longue période d'hyperfiltration « silencieuse » en rapport avec une glomérulosclérose focale. |
| Chen 1991 {2} USA                       | Décrire les complications rénales dans les GSD I             | non  | Atteintes rénales décrites dans les GSD I | Patient GSD I à tout âge                         | Symptomatologie et physiopathologie de l'atteinte rénale dans la GSD I | Chez tous les patients age > 20 ans avec mauvais équilibre métabolique, on découvre une protéinurie, HTA, altération de la clairance de la créatinine et une insuffisance rénale progressive. L'hyperfiltration rénale isolée ou avec microalbuminurie est présente chez les patients les plus jeunes. Lithiase rénale et nephrocalcinose sont fréquentes. Facteurs de risque de glomérulosclérose segmentaire et focale : hyperfiltration, hypertension, hyperlipidémie et hyperuricémie.                        |
| Humbert et al 2002 {3} France           | Décrire les mécanismes de l'HTAP idiopathique dans les GSD I | non  | Patients avec HTAP et GSD I               | Patients GSD I de tout âge                       | Symptômes et mécanismes de l'HTAP dans la GSD I                        | HTAP définie par une pression pulmonaire moyenne > 25 mmHg. HTAP est une complication rare des GSD I. Elle pourrait être liée à un relargage de sérotonine, stockée dans les plaquettes sanguines.  |

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

| Auteur, année, référence, pays      | Objectif   | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études  | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Critères d'évaluation    | Résultats et signification   |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--------------------------|--|
|                                     |  |  |   |  |                          |  |
| Giannitrapani et al 2006 {4} Italie | Décrire les liens entre traitement par hormones sexuelles et risque de développement de tumeur hépatique   | non  | Tumeur hépatique après traitement par contraceptifs oraux ou stéroïdes androgènes | Etude in vitro                                   | Publications pertinentes | Les adénomes hépatiques surviennent souvent chez les jeunes femmes. Leur croissance et complications sont étroitement corrélées à la prise et la durée de contraceptifs oraux. La stimulation des récepteurs aux oestrogènes et androgènes du foie humain stimule la prolifération des hépatocytes et peut agir comme inducteur/promoteur de tumeur hépatique. |
| Carruba et al. 2021 {5} Italie      | Comprendre l'apparente opposition entre le rôle protecteur des oestrogènes contre les maladies chroniques du foie et leur implication dans la survenue d'hépatocarcinome | non  | Mécanismes décrivant le rôle des oestrogènes sur les cellules hépatiques          | Etudes in vitro et in vivo                       | Publications pertinentes | Les oestrogènes protègent contre la stéatose mais peuvent induire la formation et la progression d'hépatocarcinome en stimulant la production de multiples produits nucléaires favorisant la tumorigenèse sous l'action de facteurs épigénétiques/génétiques   |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Reitsma-Bierens WC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *European journal of pediatrics* 1993; 152 Suppl 1:S60–S62.
- 2- Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatric nephrology* 1991; 5(1):71–76.
- 3- Humbert, M. Labrune P, & Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *European journal of pediatrics* 2002;161 Suppl 1:S93–S96.
- 4- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1089:228–236.
- 5- Carruba G. Estrogens in Hepatocellular Carcinoma: Friends or Foes? *Cancers* 2021 13(9):2085.



### 3.2.3 Nutrition et GSD I

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>  | <b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b> | <b>Critères de sélection des études</b>                    | <b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>                                | <b>Critères d'évaluation</b> | <b>Résultats et signification</b>  |
|---------------------------------------|--|---|--|--|------------------------------|--|
| Bhattacharya 2011 {1}<br>Australie    | Décrire les principes et les bases du régime diététique dans les GSD I             | non   | Publications pertinentes sur l'alimentation dans les GSD I | Nutriments utilisés dans la GSD I, besoins nutritionnels des patients et impact social |                              | La prise en charge diététique des patients GSD I est délicate. Il y a une grande variabilité d'un individu à un autre et chez le même individu. La surveillance méticuleuse du profil glycémie et lactatémie avec l'évaluation de l'ensemble des ingestas sont les clés pour prescrire un régime adapté au patient. Les différences d'alimentation avec les pairs persistent chez l'adulte et sont sources de perturbations physiques et psychologiques. |
| Bhattacharya 2015 {2}<br>Australie    | Décrire les explorations et la prise en charge médicale des glycoséoses en général | non   | Publications pertinentes                                   | Essais diététiques dans les GSD I  |                              | Discussion sur les avantages et inconvénients, dans le régime :<br>- d'une supplémentation en TCM, corps cétoniques, amidon de maïs modifié<br>-de la réduction de sucrose et lactose<br>Mais nécessité d'étude à long terme pour répondre à la question.  |

| Tableau 2. Revues systématiques de la littérature |   |  |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|---|--|
| Auteur, année, référence, pays                    | Objectif  | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études                  | Populations et techniques (ou produits) étudiées   | Critères d'évaluation                         | Résultats et signification   |
| Derks et al 2015 {3} Hollande                     | Décrire les mécanismes physiopathologiques et le rôle de biomarqueur des lipides dans les GSD I. Evaluer l'intérêt des TCM dans le régime | non  | Publications pertinentes en rapport avec le sujet | Données biologiques de patients GSDI (cohorte européenne)<br>Etude de l'effet de supplémentantation en TCM dans la GSD I | Equilibre métabolique dans la GSD I           | L'hyperlipidémie des GSD I reflète le degré de contrôle de l'équilibre métabolique. Hypertriglycéridémie est associée avec la survenue de pancréatite et d'adénome dans la GSD I. Nécessité d'études pour évaluer de nouvelles supplémentsations. Dans la GSDI, les conditions sont réunies pour développer un syndrome métabolique et justifie la surveillance cardiovasculaire étroite des patients adultes. |
| Ferrecchia et al. 2014 {4} USA                    | Décrire la prise en charge de la grossesse des GSDI   | non  | Publications pertinentes en rapport avec le sujet | Synthèse bibliographique des publications sur GSD I et grossesse   | Equilibre métabolique et risque pour le fœtus | Un contrôle métabolique satisfaisant avant la conception, pendant la gestation et la délivrance sont essentiels pour une évolution favorable.  |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Bhattacharya K.. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *Journal of inherited metabolic disease* 2011; 34(3):621–629.
- 2- Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015; 4(3):240-8.
- 3- Derks T. G., van Rijn M.. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *Journal of inherited metabolic disease* 2015; 38(3):537–543.

- 4- Ferrecchia I. A., Guenette G., Potocik E. A. et al. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *The Journal of perinatal & neonatal nursing* 2014; 28(1):26–31.

### 3.3 Etudes cliniques

#### 3.3.1 Glycogénoses de type Ib (GSD Ib)

| Auteur, année, référence, pays                    | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve     | Population                                     | Intervention  | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
|---|---|------------------------------------|--|---|--|---|
| Dale et al 2019 {1} USA-Canada-Hollande-Allemagne | Evaluer le traitement par G-CSF dans la GSDIb                       | Etude multicentrique rétrospective | n=103 patients GSDIb dont 47 patients adultes. | Traitement par G-CSF à partir de 3.8 ans (m) à la dose de 3µg/Kg/J (m) pendant 10.3 ans (m) | Chiffre neutrophile<br>Atteinte digestive<br>Infections<br>Splénomégalie | Augmentation des neutrophiles (X6 en moyenne), augmentation de la rate (facteur limitant des doses en raison de la réduction d'appétit et de douleur). Réduction des événements infectieux et de la sévérité de l'atteinte intestinale mais persistance de fièvre et infections récurrentes. 4 patients ont développé une myélodysplasie ou une leucémie myéloïde et ont reçu une transplantation médullaire (50% de survie). |
| Lachaux et al 1994 {2} France                     | Rapporter 1 cas de greffe hépatique dans la GSDIb                   | Case report                        | n=1  | Transplantation hépatique   | Evolution post-opératoire  | Evolution simple sous G-CSF sans complication infectieuse à 1 an  |
| Lee et al 2007 {3} Corée                          | Rapporter les effets de transplantation d'hépatocytes dans la GSDIb | Case report                        | n=1  | Transplantation hépatocytes en 3 infusions provenant (2 donneurs différents)                | Correction des anomalies métaboliques                                    | Après transplantation, le patient ne présentait plus d'hypoglycémie même après  |

| Tableau 3. Etudes cliniques                     |   |   |   |  |   |  |
|---|---|---|---|--|---|--|
| Auteur, année, référence, pays                  | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve  | Population  | Intervention   | Critères de jugement  | Résultats et signification   |
|   |   |   |   |  |   | arrêt de la Maizena. Et nette amélioration de la qualité de vie  |
| Shimizu et al<br>2020<br>{4}<br>Japon           | Rapporter des résultats transplantation hépatique (TH) à donneur vivant dans la GSDIb | Etude rétrospective monocentrique   | n= 11 enfants avec GSDIb et hypoglycémies sévères, mauvais contrôle métabolique et ralentissement de croissance | TH à donneur vivant  | Survie globale et du greffon, correction métabolique, infections et fonction plaquettaire | Tous les patients ont survécu sans perte de greffon, correction de la glycémie et diminution des hospitalisations pour infection et des doses de G-CSF mais pas de correction des anomalies plaquettaires.                                     |
| Veiga-da-Cunha et al<br>2019<br>{5}<br>Belgique | Décrire le mécanisme des neutropénies et perte de fonction neutrophile dans les GSDIb | Etude in vitro (enzymologique sur culture cellulaire) et in vivo ; Niveau de preuve élevé |   | Traitement de souris par 1.5 anhydroglucitol (1.5AG6P) puis par empagliflozin                                  | Effet sur le nombre et la fonction des neutrophiles                                       | GSDIb est une maladie de réparation des métabolites. Le déficit en G6PC entraîne l'accumulation de 1,5AG qui bloque la glycolyse des neutrophiles. Empagliflozine stimule l'élimination urinaire de 1,5AG et restaure la fonction neutrophile. |
| Ambruso et al.<br>1985<br>{6}<br>USA            | Décrire les complications infectieuses et hémorragiques dans les GSD Ib               | Etude retrospective   | n=21patients atteints de GSDIb  | Etude observationnelle clinique<br>Etude de la fonction de motilité neutrophile et des fonctions plaquettaires |   | Les patients présentent : infections bactériennes récurrentes, saignements inhabituels et des aphtes. 16/21 ont une neutropénie, 14/15 ont une diminution de la  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays  | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve      | Population                             | Intervention  | Critères de jugement | Résultats et signification  |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|---|----------------------|---|
|                                 |   |                                     |  |   |                      | motilité neutrophile. Patients ont une anomalie des fonctions plaquettaires.  |
| Beudet et al. 1980 {7} USA      | Décrire les anomalies biochimiques des neutrophiles dans la GSDIb                       | Etude biochimique                   | n=2 patients apparentés avec une GSDIb | Etude biochimique de la mobilisation des neutrophiles in vivo et in vitro |                      | Démonstration que la neutropénie est associée à un défaut de motilité et de migration cellulaire avec une moelle histologiquement normale suggérant qu'un défaut de transport de G6P est impliquée dans ces anomalies des neutrophiles. |
| Narisawa et al. 1982 {8} Japon  | Argumenter l'hypothèse que la GSDIb soit causée par un déficit en phosphate translocase | Etude biochimique                   | n=2 patients avec une GSDIb            |   |                      | Démonstration que le défaut enzymatique de base des GSDIb est un déficit en Glucose 6 phosphate translocase   |
| Visser et al. 1998 {9} Hollande | Décrire des symptômes similaires dans les GSDIb et GSDIc                                | Description clinique et biochimique | 1=1 patient avec GSDIc                 |   |                      | Patient présentant une GSDI avec neutropénie, infection et atteinte inflammatoire digestive sévère s'améliorant sous G-CSF. Etude enzymatique sur foie frais est  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b>                                  | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>   | <b>Population</b>                                     | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>   | <b>Résultats et signification</b>   |
|--|---|---|---|--|---|---|
|  |   |   |   |  |   | compatibles avec une GSDIc  |
| Donadiou et al. 2005 {10} France                                       | Evaluer le risque de malignité du traitement par G-CSF des neutropénies chroniques sévères.                                       | Etude non contrôlée prospective multicentrique à partir d'un registre national des neutropénies sévères | n=231 patients dont 15 GSDIb                          | non  | Survenue d'une myelodysplasie ou d'une leucémie aigue sous traitement par G-CSF | G-CSF évite les décès par infection sévère dans les neutropénies sévères chroniques. Le risque cumulatif de complication maligne est de 2.7% à 10 ans et 8.1% à 20 ans. |
| Lachaux et al. 1993 {11} France  | Décrire 1 cas de GSDIb traitée par transplantation hépatique et G-CSF   | Case report   | n=1   | Transplantation hépatique et traitement par G-CSF  | Evolution post-greffe   | Evolution favorable avec correction des hypoglycémies et de la neutropénie, régime normal et réduction des infections post-TH.  |
| Wortmann et al. 2020 {12} USA, Allemagne, Hollande, Belgique, Autriche | Montrer qu'un traitement par un inhibiteur SGLT2 traite la neutropénie et les anomalies fonctionnelles des neutrophiles des GSDIb | Essais phase 2  | n=4 patients GSDIb avec réponse incomplète sous G-CSF | Traitement par empaglifozine et étude fonction neutrophiles                                  | Correction du nombre et des anomalies fonctionnelles neutrophiles               | Chez tous les patients : correction de la neutropénie et amélioration des fonctions neutrophiles permettant l'arrêt du G-CSF chez 2 et réduction des doses chez 2.      |
| Beaupain et al. 2009 {13} France                                       | Evaluer l'efficacité et la sécurité de pegfilgrastim dans les neutropénies congénitales.  | Etude prospective observationnelle à partir du registre français des neutropénies non contrôlée         | n=17  | Traitement par pegfilgrastim en 1ère intention pour 3 et en relais du G-CSF pour 14 patients | Efficacité infectieuse<br>Fréquence et gravité des effets indésirables          | Tendance à augmentation plus forte des neutrophiles sous pegfilgrastim en relais du G-CSF mais effets secondaires plus fréquents et plus graves. Cette                  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>               | <b>Population</b>   | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>                    | <b>Résultats et signification</b>  |
|---------------------------------------|---|---|---|--|--|--|
|                                       |   |   |   |  |  | molécule est plus difficile à utiliser que le G-CSF.   |
| Donadiou et al. 2009 {14} 2009 France | Rapporter un évènement indésirable survenu sous traitement par G-CSF pegylé d'un patient GSDIb. | Case report   | n=1   |  |  | Détresse respiratoire aiguë avec poumon blanc et syndrome interstitiel sans fièvre au lendemain d'une première injection de pegfilgrastim conduisant au décès en quelques jours.   |
| Donadiou et al. 1994 {15} France      | Rapporter l'utilisation de G-CSF chez 7 patients GSDIb  | Etude prospective monocentrique non contrôlée       | n=7 patients GSDIb avec infections bactériennes sévères et/ou récurrentes | Traitement par lenogastim dose moyenne de 5 µg/kg/jour pendant 20.8 mois (9-30)  | Diminution des infections                      | Chez tous les patients, amélioration clinique rapide et augmentation sensible du chiffre de neutrophile chez 6/7. La tolérance a été excellente.   |
| Visser et al. 2002 {16} Europe        | Evaluer l'utilisation et l'utilité du traitement par G-CSF dans les GSDIb en Europe.            | Etude rétrospective à partir d'un registre européen | n=57 patients GSDIb nés entre 1960 et 1995                                | Traitement par G-CSF non pegylé de 18 patients à partir de l'âge médian de 8 ans, 2-10 µg/kg par jour à 2 fois par semaine | Effet sur les infections et sur la neutropénie | 49/57 avaient une neutropénie. Chez les patients non traités : diminution régulière significative de l'hémoglobine, leucocytes et des plaquettes avec l'âge et neutropénie persistante. Chez tous les patients traités, le nombre et la sévérité des |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b> | <b>Population</b>  | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>       | <b>Résultats et signification</b>  |
|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
|                                       |  |                                       |  |  |                                   | infections diminuaient et amélioration des atteintes digestives, augmentation des neutrophiles mais baisse des leucocytes et plaquettes. 4 patients ont développé une splénomégalie. |
| Khalaf et al. 2019 {17} Canada        | Rapporter un cas de leucémie aigue myeloblastique chez un patient GSDIb traité par G-CSF | Case report                           | n=1  |  |                                   | Patiente GSDIb traitée depuis l'âge de 3 ans par G-CSF. Diagnostic d'une LAM à l'âge de 28 ans. Evolution favorable après chimiothérapie et greffe de moelle haploidentique.         |
| Roe et al. 1992 {18} USA              | Rapporter l'efficacité du traitement par G-CSF sur l'atteinte digestive dans les GSDIb   | Case report                           | n=2 patients GSDIb avec atteinte digestive inflammatoire chronique | GM-CSF 250-500 µg/m <sup>2</sup> sous cutané 2 fois par jour | Amélioration des signes digestifs | Les 2 patients sont améliorés en 1 à 2 semaines (disparition des signes digestifs, augmentation de l'appétit, réduction de l'épaississement pariétal digestif).                      |
| Schroeder et al 2008 {19} Allemagne   | Rapporter un cas de leucémie aigue myéloblastique chez un patient GSDIb traité par G-CSF | Case report                           | n=1  |  |                                   | Homme de 28 ans avec GSD Ib traité par G-CSF depuis 14 ans. Diagnostic de LAM associé à monosomie 7.   |
| Pinsk et al. 2002                     | Rapporter un cas de leucémie aigue   | Case report                           | n=1  |  |                                   | LAM survenant après traitement de plusieurs  |

| Tableau 3. Etudes cliniques                |  |   |   |                               |                        |   |
|--|--|---|---|-------------------------------|------------------------|---|
| Auteur, année, référence, pays             | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve  | Population  | Intervention                  | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
| {20}<br>USA                                | myéloblastique chez une patiente GSDIb traitée par G-CSF                   |   |   |                               |                        | années par G-CSF pour neutropénie au cours d'une GSDIb  |
| Grünert et al.<br>2022<br>{8}<br>Allemagne | Rapporter l'expérience mondiale du traitement par empagliflozin des GSD Ib | questionnaire collecté auprès des équipes internationales utilisant ce médicament | n= 112 enfants et adultes<br>24 pays participant<br>Total de 94 années cumulées de traitement | Traitement par empagliflozine | Efficacité & tolérance | Age médian de début 10.5 ans (0-38 ans). Efficacité sur lésions muqueuses orales et urogénitales, infections récurrentes, abcès cutanés, maladie inflammatoire digestive et anémie. Arrêt complet du G-CSF chez la moitié des patients. Effet adverse : hypoglycémie 18%. L'empagliflozine a un effet positif sur les effets liés à la dysfonction neutrophile avec peu d'effet secondaire. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Dale D. C., Bolyard A. A., Marrero et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Current opinion in hematology* 2019; 26(1): 16–21.
- 2- Lachaux A., Boillot O., Stamm et al. Orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib--treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Transplantation proceedings* 1994; 26(1):265.
- 3- Lee, K. W., Lee, J. H., Shin, S. W et al. Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Cell transplantation* 2007;16(6):629–637.
- 4- Shimizu S., Sakamoto S., Horikawa et al. Longterm Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Glycogen Storage Disease Type 1b. *Liver transplantation* 2020; 26(1):57–67.

- 5- Veiga-da-Cunha M., Chevalier N. Stephenne X. et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2019; 116(4):1241–1250.
- 6- Ambruso D. R., McCabe E. R., Anderson D. et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *American journal of diseases of children* 1985; 139 (7):691–697.
- 7- Beaudet A. L., Anderson D. C., Michels V. V. et al. Neutropenia and impaired neutrophil migration in type IB glycogen storage disease. *The Journal of pediatrics* 1980; 97(6):906–910.
- 8- Narisawa K., Otomo H., Igarashi Y. et al. Glycogen storage disease type 1b due to a defect of glucose-6-phosphate translocase. *Journal of inherited metabolic disease* 1982; 5(4):227–228.
- 9- Visser G., Herwig J., Rake, J. P. et al. Neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1c. *Journal of inherited metabolic disease* 1998; 21(3):227–231.
- 10- Donadieu J., Leblanc T., Bader Meunier B. et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90(1):45–53.
- 11- Lachaux A., Boillot O., Stamm D. et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *The Journal of pediatrics* 1993; 123(6):1005–1008.
- 12- Wortmann S. B., Van Hove J., Derks T. et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood* 2020; 136(9):1033–1043.
- 13- Beaupain B., Leblanc T., Reman O., et al. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53(6):1068–1073.
- 14- Donadieu J., Beaupain B., Rety-Jacob F. et al. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* 2009 ; 94(8) :1175–1177.
- 15- Donadieu J., Bader-Meunier B., Bertrand Y. et al. Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type Ib. Report of 7 cases. *Nouvelle revue francaise d'hematologie* 1994; 35(6):529–534.
- 16- Visser G., Rake J. P., Labrune P.. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 1:S83–S87.
- 17- Khalaf D., Bell H., Dale D. et al. A case of secondary acute myeloid leukemia on a background of glycogen storage disease with chronic neutropenia treated with granulocyte colony stimulating factor. *JIMD reports* 2019; 49(1):37–42.
- 18- Roe, T. F., Coates, T. D., Thomas, D. W. et al. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *The New England journal of medicine* 1992; 326(25):1666–1669.

- 19- Schroeder T., Hildebrandt B., Mayatepek E. et al. A patient with glycogen storage disease type Ib presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *Journal of medical case reports* 2008; 2: 319.
- 20- Pinsk M., Burzynski J., Yhap M. et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2002; 24(9):756–758.
- 21- Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med.* 2022;24(8):1781-1788.

### 3.3.2 Complications des glycoséoses de type I

#### ► Tumeurs hépatiques

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>                                    | <b>Population</b>                  | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b>  | <b>Résultats et signification</b>   |
|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|--|---|
| Wang et al 2011 {1} USA               | Décrire l'histoire naturelle des adénomes hépatocellulaires et caractériser les facteurs liés à leur développement                           | Etude rétrospective de dossiers  | n=117 patients                     | Analyse de type Kaplan Meier du développement d'adénomes en fonction de la concentration moyenne de triglycérides sur 5 ans (< 5g/L, et > 5g/L)<br>Comparaison de la triglycéridémie, de l'IMC et de la taille entre les malades au moment du diagnostic de l'adénome et des contrôles appariés pour l'âge et le sexe | Différences de survenue et d'évolution des adénomes entre les différents groupes | Différence du développement d'adénomes entre les 2 groupes définis selon la triglycéridémie moyenne des 5 ans. Pas de différence selon le sexe.<br>Triglycéridémie plus élevée chez les malades au moment du diagnostic d'adénome par rapport aux contrôles.<br>La qualité de l'équilibre métabolique influe sur la progression des adénomes chez les malades |
| Parker et al 1981 {2} USA             | Rapporter l'évolution des adénomes hépatiques et leur possible régression sous traitement diététique optimisé chez 5 des 9 malades rapportés | Optimisation du traitement nutritionnel afin d'obtenir une normoglycémie | 9 malades dont 5 avec des adénomes | Modification du régime afin d'avoir la correction des anomalies métaboliques  | Evolution des adénomes sur la scintigraphie hépatique                            | Disparition des adénomes chez 2 malades et diminution chez un 3ème. Stabilité des adénomes chez 2 autres.<br>Pas d'adénome chez les autres malades avec la même prise en charge.<br>Conclusion : une prise en charge nutritionnelle précoce et rigoureuse peut limiter les  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays          | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve   | Population  | Intervention  | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
|---|--|--|---|---|--|---|
|   |  |  |   |   |  | adénomes, voire en faire régresser certains   |
| Reddy et al<br>2007<br>{3}<br>USA       | Décrire les résultats de la résection chirurgicale des adénomes hépatiques des GSD                       | Etude retrospective de 38 malades ayant eu une résection chirurgicale d'adénomes hépatiques, parmi lesquels 7 avaient une GSD la | 7 malades avec GSD la ayant été opérés pour adénome hépatique                 | Hépatectomie partielle  | Evolution post-opératoire et à moyen terme                                   | Un malade est décédé en post-opératoire<br>Morbidity post-opératoire de 86% contre 20% dans l'autre groupe de malades. Six malades n'avaient pas d'hépatocarcinome et ont bien récupéré sans complications à long terme.<br>Trois malades ont été TH à 23, 32 et 73 mois après résection. L'hépatectomie partielle est faisable, a une morbidité plus marquée, peut constituer un traitement d'attente de la TH |
| Kishnani PS et al<br>2009<br>{4}<br>USA | Etudier les altérations génétiques et chromosomiques au sein des adénomes des malades atteints de GSD la | Analyse génomique et recherche de mutations dans des gènes cibles au sein d'adénomes de malades                                  | Dix adénomes de patients GSD I et sept adénomes d'autres malades pour témoins | Comparaison des résultats cytogénétiques et moléculaires entre les deux groupes | Différences de profils cytogénétiques et moléculaires entre les deux groupes | Présence d'anomalies chromosomiques dans 60% des adénomes de GSD I contre 57 % dans le groupe témoin.<br>Présence d'un gain de matériel en 6p et d'une perte de matériel en 6q chez 3 patients GSD I, et d'un microdéletion 6q14.4 chez un  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve   | Population   | Intervention   | Critères de jugement             | Résultats et signification  |
|--------------------------------|---|--|--|--|----------------------------------|---|
|                                |   |  |  |  |                                  | <p>autre patient. Les adénomes porteurs d'anomalies du chromosome 6 étaient plus gros. réduction de l'expression de deux gènes suppresseurs de tumeurs, IGF2R et LATS1 (localisés en 6q) dans plus de 50% des adénomes de patients GSD Ia. Absence de mutations HNF1A dans les adénomes GSD Conclusion : des anomalies du chromosome 6 pourraient être une étape précoce de la tumorigénèse hépatique au cours des GSD Ia</p> |
| Chiche et al 2016 {5} France   | Etude retrospective des transplantations hépatiques pour adénomatose, à partir du registre Européen des transplantations de 1986 à 2013 | Analyse des données cliniques, des indications et de l'évolution au décours de la transplantation . Mieux définir la place de la transplantation | 49 malades inclus dans le registre européen des transplantations hépatiques, tous transplantés pour adénomatose hépatique, dont 16 atteints de GSD | Etude clinique et anatomopathologique des pièces opératoires | Différences anatomopathologiques | <p>Deux indications principales de transplantation : hépatocarcinome avéré (16 malades) ou suspicion d'hépatocarcinome (17 malades). Fréquence égale de GSD dans les deux groupes, sauf pour l'âge et la présence d'un hépatocarcinome sur le foie explanté Conclusion : indication rare de transplantation</p>   |

| Tableau 3. Etudes cliniques             |   |  |   |  |  |  |
|---|---|--|---|--|--|--|
| Auteur, année, référence, pays          | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve   | Population  | Intervention   | Critères de jugement   | Résultats et signification   |
|   |   |  |   |  |  | hépatique en général pour les adénomes, sauf quand transformation maligne. Discussion au cas par cas pour les autres indications.  |
| Angelico et al<br>2019<br>{6}<br>Italie | Comparer les résultats de la politique de transplantation de foie partagé, obligatoire en Italie depuis 2015, à la politique antérieure | Comparaison des taux de transplantations de foie partagé, du temps passé sur la liste d'attente de transplantation, et de la mortalité en attente de transplantation entre août 2015, et décembre 2016 | 252 greffons potentiels<br>53 acceptés pour foie partagé  | Transplantation hépatique et observation des résultats | Taux de foie partagé<br>Temps d'attente sur la liste de transplantation<br>Mortalité en attente de transplantation | Augmentation de 6 à 8.4% du taux de TH avec foie partagé<br>Augmentation foie partagé chez l'enfant de 49.3 à 65.8%<br>Temps d'attente moyen sur la liste pédiatrique diminué de 229 à 80 jours.<br>Diminution mortalité en attente de transplantation de 4.5% à 2.5% chez l'enfant<br>Conclusion : premiers résultats positifs de cette politique |
| Lau et al<br>2015<br>{7}<br>USA         | Décrire l'évolution comparée du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez l'enfant et chez l'adulte   | Données cliniques et épidémiologiques et comparaisons entre adultes et enfants   | Données cliniques et épidémiologiques de 63 771 patients avec CHC dont 257 enfants de la base de données SEER | Extraction des données des deux populations            | Différence de sexe, de gravité, de pronostic opératoire, de durée de vie   | CHC plus fréquent chez les garçons 59% chez enfants 75% chez adulte<br>CHC fibrolamellaire plus fréquent chez enfant (24% contre 0.3%)<br>Enfants opérés ont une survie plus longue que les adultes  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays     | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population | Intervention         | Critères de jugement | Résultats et signification   |
|------------------------------------|---|--------------------------------|------------|----------------------|----------------------|--|
|                                    |   |                                |            |                      |                      | opérés.<br>Mortalité globale pédiatrique inférieure à celle de l'adulte 65% contre 82%<br>Les enfants ont une forme histologique de meilleur pronostic et une survie globale plus longue que les adultes.  |
| Franco et al<br>2005<br>{8}<br>USA | Description d'une série de patients GSD Ia ayant développé un CHC                         | Série de 8 malades             | n=8        | Description clinique |                      | Age moyen au diagnostic de CHC : 36,9 ans<br>AFP normale chez 6 des 8 malades<br>Durée moyenne entre le diagnostic d'adénome et le diagnostic de CHC=8.8 années<br>Conclusion :<br>alphafoetoprotéine pas fiable.<br>Intérêt IRM et prise en charge agressive d'une tumeur qui grossit vite. |
| Reddy et al<br>2009<br>{9}<br>USA  | Etude retrospective d'une série de patients GSD Ia ayant eu une transplantation hépatique | Série de 5 malades             | n=5        | Description clinique |                      | Adénomes multiples présents dans tous les foies explantés<br>Pas de CHC<br>Complications post transplantation : infections à CMV, épisodes de rejets<br>Corrections des perturbations métaboliques   |

| Tableau 3. Etudes cliniques    |  |                                |  |   |                      |  |
|--------------------------------|--|--------------------------------|--|---|----------------------|--|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention                                      | Critères de jugement | Résultats et signification   |
|                                |  |                                |  |   |                      | Abandon du régime<br>Dégradation de la fonction rénale chez 3 malades  |
| Leru et al 2003 {10} France    | 2 cas de GSD ayant bénéficié d'une transplantation hépatique                                 | Case report                    | n=2<br>Homme (23 ans) avec adénomes & CHC<br>Femme (23 ans) avec adénomes et cholangiocarcinome métastatique | Description clinique                              |                      | TH à envisager quand modifications des caractéristiques d'un adénome   |
| Weinstein et al 2002 {6} USA   | Etudier les mécanismes de l'anémie chronique chez les patients avec adénome de grande taille | Etude in vitro                 | Cellules tumorales de patients avec adénomes hépatiques de grande taille                                     | Dosage ARNm dans les cellules d'adénome hépatique |                      | Les cellules adénomateuses ont une quantité importante et inappropriée d'ARNm d'hepcidine qui contrôle le relargage cellulaire de fer. L'anémie se corrige après résection des adénomes ou TH. L'hepcidine semble jouer un rôle majeur dans l'anémie associée aux adénomes hépatiques. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Wang D. Q., Fiske L. M., Carreras C. T. et al. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *The Journal of pediatrics* 2011; 159(3):442–446.
- 2- Parker P., Burr I., Slonim A. et al. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology* 1981; 81(3):534–536.
- 3- Reddy S. K., Kishnani P. S., Sullivan J. A. et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *Journal of hepatology* 200; 47(5):658–663.

- 4- Kishnani P. S., Chuang T. P., Bali D. et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Human molecular genetics* 2009; 18(24):4781–4790.
- 5- Chiche L., David A., Adam R. et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver transplantation* 2016; 22(4):516–526.
- 6- Angelico R., Trapani S., Spada M. et al. A national mandatory-split liver policy: A report from the Italian experience. *American journal of transplantation* 2019; 19(7):2029–2043.
- 7- Lau C.S., Mahendraraj K., Chamberlain R.S. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973–2011) *HPB Surg.* 2015;2015:670728.
- 8- Franco L. M., Krishnamurthy V., Bali D. et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *Journal of inherited metabolic disease* 2005; 28(2), 153–162.
- 9- Reddy S. K., Austin S. L., Spencer-Manzon, M. et al. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. *Journal of hepatology* 2009 51(3):483–490.
- 10- Lerut J. P., Ciccarelli O., Sempoux C. et al. Glycogenesis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. *Transplant international* 2003;16(12):879–884.
- 11- Weinstein, D. A., Roy, C. N., Fleming, M. D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100(10): 3776–3781.

► Complications Hémorragiques

| Tableau 3. Etudes cliniques    |  |  |  |   |  |   |
|--------------------------------|--|--|--|---|--|---|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve               | Population                                   | Intervention  | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
| Czapek 1973 {1} USA            | Expliquer le mécanisme de la tendance hémorragique observée dans la GSDI     | Série de 6 patients                          | n=6 patients GSDI                            | Etude des fonctions plaquettaires, Comparaison avec équilibre métabolique | Taux de Prothrombine, réactions d'aggrégation plaquettaire, temps de saignement, adhésivité plaquettaire | Tous les patients avaient des anomalies de la fonction plaquettaire corrélées au degré d'équilibre métabolique. Correction obtenue avec ré-équilibre métabolique chez 2 patients. Suggère qu'il s'agit d'une anomalie acquise plutôt qu'une anomalie plaquettaire primaire. |
| Heyne et al. 1984 {2}          | Expliquer la tendance hémorragique dans la GSDIb                             | Case report                                  | Etude d'1 GSDIb et des membres de sa famille | Etude hémostase   |  | Anomalies modérées de type maladie de Von Willebrand prouvée chez tous les membres de la famille. Suggère que le déficit enzymatique est impliqué dans les désordres de l'hémostase observés chez les hétérozygotes GSDIb.  |
| Kao et al 1980 {3}             | Etudier le(s) mécanisme(s) d'allongement du temps de saignement dans la GSDI | Etude in vitro de l'aggrégation plaquettaire | n=6 5 patients avec TS (Ivy) > 6 minutes     | Réponse aggrégation plaquettaire à ADP, épinephrine et ristocétine        | Aggrégation plaquettaire   | Anomalie de l'aggrégation plaquettaire avec la ristocétine suggérant présence d'un inhibiteur dans  |

| Tableau 3. Etudes cliniques              |  |   |                                      |   |                                    |  |
|--|--|---|--------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Auteur, année, référence, pays           | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve                | Population                           | Intervention  | Critères de jugement               | Résultats et signification   |
|  |  |   |                                      |   |                                    | le plasma des GSDI qui altère l'aggrégation plaquettaire.  |
| Nilsson et Ockerman 1970 {4}             | Etudier l'hémostase primaire dans les GSD hépatiques   | Petite série de cas                           | n=6 GSDI<br>n=2 GSDIII<br>n=2 GSD VI | Temps de saignement<br>Adhésivité plaquettaire<br>Numeration plaquettaire<br>Facteur II & I                         |                                    | Ces 5 mesures sont anormales suggérant une tendance hémorragique similaire à celle observée dans la thrombasthénie dans les GSD I et VI et possiblement dans les GSD III. Des mesures préventives contre les hémorragies doivent être proposées en cas de chirurgie chez ces patients. |
| Dellinger et al. 1998 {5}                | Rapporter la prise en charge multidisciplinaire en cas de soins dentaires dans la GSD  | Case report                                   | n=1                                  |   |                                    | Les soins dentaires doivent être réalisés en milieu hospitaliers en coordination avec les médecins référents pour corriger les anomalies de l'hémostase  |
| Mollet-Boudjemline et al 2011 {6} France | Décrire une nouvelle prise en charge préventive de l'hémostase au cours de la résection chirurgicale d'adénome dans la GSDD la | Etude prospective non contrôlée monocentrique | n=6 patients GSDIa                   | Prévention hémorragique par infusion de glucose, corticothérapie, desmopressine et médicaments anti-fibrinolytiques | Saignements per & post-opératoires | Le protocole de préparation péri-opératoire permet de prévenir tout saignement et corrige les anomalies de l'hémostase lors de la résection chirurgicale   |

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b> | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b> | <b>Population</b> | <b>Intervention</b> | <b>Critères de jugement</b> | <b>Résultats et signification</b>   |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                                       |                 |                                       |                   |                     |                             | d'adénome hépatique dans la GSD Ia. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Czapek E. E., Deykin D., & Salzman E. W. Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I. *Blood* 1973; 41(2):235–247.
- 2- Heyne K., Hosenfeld D., Grote W. et al. Glycogen storage disease type Ib: familial bleeding tendency. *European journal of pediatrics* 1984; 143(1);7–9.
- 3- Kao K. J., Coleman R. A., & Pizzo S. V.. The bleeding diathesis in human glycogen storage disease type I: in vitro identification of a naturally occurring inhibitor of ristocetin-induced platelet aggregation. *Thrombosis research* 1980; 18(5):683–692.
- 4- Nilsson I. M. & Ockerman P. A. The bleeding disorder in hepatomegaly forms of glycogen storage disease. *Acta paediatrica Scandinavica* 1970; 59(2):127–133.
- 5- Dellinger, T. M., Livingston, H. M., Holder, R. et al. Glycogen storage disease and von Willebrand's disease implications for dental treatment: dental management of a pediatric patient. *Special care in dentistry* 1998; 18(6):243–246.
- 6- Mollet-Boudjemline A., Hubert-Buron A., Boyer-Neumann C. et al. Perioperative management of hemostasis for surgery of benign hepatic adenomas in patients with glycogen storage disease type Ia. *JIMD reports* 2011; 1:97–106.

► **Complications rénales**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>                          | <b>Population</b> | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b> | <b>Résultats et signification</b>  |
|---------------------------------------|--|--|-------------------|---|-----------------------------|--|
| Maertens et al 2009 {1} Hollande      | Décrire l'histoire naturelle de l'atteinte rénale dans les GSDI et l'effet néphro-protecteur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) | Etude observationnelle prospective monocentrique non contrôlée | n=39              | Etude observationnelle du débit de filtration glomérulaire (GFR) et du flux plasmatique rénal (ERPF) en fonction de l'équilibre métabolique dans la GSDIa |                             | Les analyses statistiques montraient une évolution biphasique de GFR et ERPF en fonction de l'âge. Après une hyperfiltration, apparition de microalbuminurie puis protéinurie. Une microalbuminurie est observée moins souvent chez les patients avec un |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve  | Population         | Intervention  | Critères de jugement | Résultats et signification   |
|----------------------------------|--|---|--------------------|---|----------------------|--|
|                                  |  |   |                    |   |                      | contrôle métabolique optimal. Diminution significative du GFR sous traitement par inhibiteur d'ACE.  |
| Gjorgjieva et al 2016 {2} France | Décrire l'histoire naturelle de l'atteinte rénale dans la GSDIa à partir d'un modèle de souris G6pc Knock-out puis chez l'humain | Etude expérimentale chez la souris<br>Etude observationnelle descriptive chez l'homme | n=32 patients GSDI | Etude de la fonction rénale et échographie rénale           |                      | 7/32 patients développent des kystes rénaux associés à une atteinte rénale avancée. 3 patients ont évolué vers une insuffisance rénale. L'atteinte rénale des GSDI est caractérisée par une atteinte tubulopathie progressive et le développement de reins polykystiques qui conduisent probablement à une insuffisance rénale irréversible au stade ultime d'évolution. L'apparition de kystes rénaux en échographie permet d'améliorer l'évaluation de l'atteinte rénale indépendamment des marqueurs biochimiques |
| Reitsma-Bierens et al 1992       | Etudier la fonction rénale et la taille des  | Etude observationnelle  | n=23               | Mesure du débit de filtration glomérulaire (GFR) et du flux |                      | 19/23 patients (age 2 ?2-21,6 ans) ont une hyperfiltration glomérulaire sans   |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays        | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve  | Population  | Intervention             | Critères de jugement | Résultats et signification  |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|---|--------------------------|----------------------|---|
| {3}<br>Hollande                       | reins dans les GSDI   |                                 |   | plasmatique rénal (ERPF) |                      | différence entre les groupes d'âge 2-10 et 11-22 ans. Au cours de l'évolution 3 patients (âge > 15 ans) présentent une protéinurie glomérulaire. L'atteinte rénale des GSDI se caractérise par une hyperfiltration et une hyperperfusion rénale.  |
| Ben Chehida et al 2015 {4}<br>Tunisie | Evaluer les facteurs de risque de complication rénale dans la GSDI pour identifier des mesures pratiques pour la préservation rénale. | Etude retrospective descriptive | n=38 patients GSDI<br>Age moyen 8,6 ans (1,5-22 ans) suivis pendant 7,4±4,5 ans |                          |                      | 23 patients présentent une hypercalciurie corrélée à l'acidose, l'élévation de la lactatémie et une petite taille. 7/23 présentent des lithiases urinaires, 15/31 ont une microalbuminurie. L'atteinte glomérulaire était plus fréquente en cas d'hypertriglycéridémie sévère et survenait à un âge plus avancé. Pas de différence d'atteinte rénale en fonction de la prise en charge diététique (maizena ou nutrition entérale continue). L'atteinte tubulaire peut être détectée par la calciurie. |
| Chen et al                            | Décrire   | Etude                           | n=38 patients GSDI  |                          |                      | Les 18 enfants <10 ans  |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>                        | <b>Population</b>  | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>                     | <b>Résultats et signification</b>  |
|---------------------------------------|---|--|--|--|---|--|
| 1988<br>{5}<br>USA                    | l'atteinte rénale dans la GSDI en fonction de l'âge     | descriptive  |  |  |   | avaient une fonction rénale normale. 14/20 des patients 13-47 ans présentaient une latération de la fonction rénale marquée par une protéinurie persistante. Beaucoup présentaient HTA, hématurie ou une clairance de la créatinine anormale. 6/14 ont développé une insuffisance rénale progressive conduisant à 3 décès. 3 biopsie rénales après 10 ans de protéinurie montrent des lésion de glomérulosclérose segmentaire et focale. |
| Chen et al<br>1990<br>{6}<br>USA      | Evaluer la fonction tubulaire dans la GSDI              | Etude descriptive  | n=3  | Mesure de ammioacidurie, phopshaturie et $\beta_2$ microglobulinurie |   | patients présentent une tubulopathie proximale qui s'améliore rapidement sous traitement (inhibiteur de ACE)   |
| Melis et al<br>2015<br>{7}<br>Italie  | Décrire l'évolutivité de l'atteinte rénale dans la GSDI | Etude rétrospective-prospective multicentrique expérimentale | n=57 répartis en 3 groupes :<br>/hyperfiltration glomérulaire,<br>/microalbuminurie,<br>/protéinurie | Traitement par Ramipril 0.1mg/kg/j                                   | Lipidémie<br>GFR<br>Protéinurie<br>ualbuminurie | Les inhibiteurs de l'ACE permettent de diminuer l'hyperfiltration glomérulaire mais pas la microalbuminurie ni la protéinurie dans les GSDI. L'hyperlipidémie sévère est associée à l'inefficacité de ces médicaments. Ceci souligne l'importance d'un contrôle métabolique optimal chez ces patients et suggère d'associer des médicaments hypolipémiants aux inhibiteurs de l'ACE.   |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Martens D. H., Rake J. P., Navis G. et al. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4(11): 1741–1746.
- 2- Gjorgjieva M., Raffin M., Duchamp A. et al. Progressive development of renal cysts in glycogen storage disease type I. *Human molecular genetics* 2016; 25(17):3784–3797.
- 3- Reitsma-Bierens W. C., Smit, G. P., & Troelstra, J. A.. Renal function and kidney size in glycogen storage disease type I. *Pediatric nephrology* 1992; 6(3), 236–238.
- 4- Ben Chehida A., Bensmaïl T., Ben Rehouma F. et al. Complications rénales dans la glycogénose de type 1 : quelles implications pratiques ? [Renal involvement in glycogen storage disease type 1: Practical issues]. *Néphrologie & thérapeutique* 2015; 11(4):240–245.
- 5- Chen Y. T., Coleman R. A., Scheinman J. I. et al. Renal disease in type I glycogen storage disease. *The New England journal of medicine* 1988; 318(1):7–11.
- 6- Chen Y. T., Scheinman J. I., Park H. K. et al. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *The New England journal of medicine* 1990; 323(9):590–593.
- 7- Melis D., Cozzolino M., Minopoli G. et al. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *The Journal of pediatrics* 2015; 166(4):1079–1082.

► Complications endocriniennes

| Tableau 3. Etudes cliniques    |  |                                |  |   |                                  |  |
|--------------------------------|--|--------------------------------|--|---|----------------------------------|--|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention  | Critères de jugement             | Résultats et signification   |
| Melis et al. 2110 {1} Italie   | Etudier le système GH-IGF chez les patients atteints de glycogénose type I | Etude cas-témoins prospective  | 10 patients GSDIa<br>7 patients GSDIb<br>34 témoins  | Recueil des paramètres auxologiques, Mesure du taux de GH, IGF1, IGF2                     |                                  | Les patients GSDIa ont un déficit en GH, avec un taux d'IGF1 normal, sans retard de croissance. Les patients GSDIb ont un déficit en GH et en IGF1 et peuvent avoir un retard de croissance associé. |
| Melis et al. 2014 {2} Italie   | Décrire l'atteinte auto-immune survenue chez un patient GSIb               | Case report                    | n=1  |   |                                  | Survenue d'une atteinte auto-immune avec thyroïdite et déficit en GH chez un patient GSDI. Association maladie auto-immune et GSDIb déjà décrite dans la littérature.                                |
| Melis et al. 2007 {3} Italie   | Etudier l'axe hypothalamohypophysaire-thyroïde chez les patients GSDI.     | Etude cas-témoins prospective  | 10 patients GSDIa<br>7 patients GSDIb<br>34 témoins  | Mesure des hormones thyroïdiennes, anti-corps anti thyroglobuline et anti-thyropéroxydase | Variation des mesures effectuées | Les patients GDIb ont une prévalence accrue d'auto-immunité thyroïdienne et d'hypothyroïdie contrairement aux GSDIa.   |
| Wong et al, 2017 {4} Canada    | Description de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients GSDI.     | Etude rétrospective            | 1 patient GSDIa et<br>3 patients GSDIb avec hypogonadisme hypogonadotrope et mauvais équilibre métabolique | Dosage LH, FHS, testostérone  |                                  | Taux bas de LH, FSH, testostérone chez tous les patients, avec symptômes variables. Possible rôle des pics de cortisol lors des hypoglycémies dans l'absence de sécrétion de GnRH.                   |

| <b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>    |   |                                       |  |   |                             |  |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--|---|-----------------------------|--|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b> | <b>Population</b>                                      | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b> | <b>Résultats et signification</b>  |
| Lee et al. 1995 {5} Angleterre        | Décrire la morphologie ovarienne et le statut insuline/androgène chez des femmes atteintes de GSDIa et GSDIII                             | Etude cas-témoin prospective          | 13 patientes GSDIa<br>14 patientes GSDIII<br>9 témoins | Morphologie et volume ovariens.<br>Dosage du glucose et de l'insuline, dosages hormonaux              |                             | Aspect d'ovaires polycystiques fréquent chez les patientes GSDIa et GSDIII dès l'enfance, associé à une hyperinsulinisme seulement chez certaines patientes  |
| Rossi et al. 2020 {6} Italie          | Evaluer les taux d'hormones corticosurrénales chez les patients GSDI  | Etude cas-témoins prospective         | 10 patients GSDIa<br>7 patients GSDIb<br>34 témoins    | Mesure des taux d'hormones cortico surrénales, test de stimulation à l'ACTH                           |                             | Taux de cortisol élevé chez les patients GSDIa et bas chez les patients GSDIb. Fonction cortico surrénale préservée, en faveur d'une dérégulation locale. Possible rôle de la 11 $\beta$ HSD1.   |
| Rossi et al. 2018 {7} Italie          | Rechercher des signes de dysfonction mitochondriale chez les patients GSDI et son possible rôle dans l'insulinorésistance de ces patients | Etude cas-témoins prospective         | 14 patients GSDIa<br>7 patients GSDIb<br>32 témoins    | Mesure des marqueurs d'IR, Chromatographie des acides organiques urinaires, profil des acylcarnitines |                             | Augmentation des taux d'acylcarnitines plasmatiques, profil anormal des chromatographies d'acides organiques urinaires, suggérant une dysfonction mitochondriale chez les patients. Hypothèse d'un retentissement sur la voie de signalisation de l'insuline, conduisant à l'IR. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Melis D., Pivonello R., Parenti G. et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth

factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *The Journal of pediatrics* 2010; 156(4): 663–701.

- 2- Melis D., Della Casa R. et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Italian journal of pediatrics* 2014; 40(1): 30.
- 3- Melis D., Pivonello R., Parenti G., et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *The Journal of pediatrics* 2007; 150(3):300–305.
- 4- Wong E. M., Lehman A., Acott P. et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD reports* 2017; 36:79–84.
- 5- Lee P. J., Patel A., Hindmarsh P. C. et al. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clinical endocrinology* 1995;42(6):601–606.
- 6- Rossi A., Simeoli C., Salerno M. et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet journal of rare diseases* 2020; 15(1):99.
- 7- Rossi A., Ruoppolo M., Formisano P. et al. Insulin-resistance in glycogen storage disease type Ia: linking carbohydrates and mitochondria?. *Journal of inherited metabolic disease* 2018; 41(6):985–995.

► **Autres complications**

| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b> | <b>Population</b> | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>                          | <b>Résultats et signification</b>   |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------|--|--|---|
| Kishnani et al. 1996 {1} USA          | Description d'un cas d'HTAP chez une patiente atteinte de GSDIa                       | Case report                           | N=1               |  |  | Diagnostic à l'âge de 24 ans d'une HTAP chez une patiente de 24 ans atteinte de GSDIa, devant une asthénie et une faiblesse musculaire. Autres cas rapportés dans la littérature, nécessité d'établir une étude prospective sur le sujet. |
| Ueno et al. 2009 {2}                  | Description de l'efficacité d'un traitement par sildenafil chez un patient présentant | Cas report                            | n=1               | Traitement par Beraprost puis par Sildenafil 25mg deux fois par jour | Variation de l'index cardiaque et du taux de peptide | Normalisation de l'index cardiaque et du taux de peptide B natriurétique chez le patient traité,  |

| <b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>    |  |  |  |   |                             |   |
|---------------------------------------|--|--|--|---|-----------------------------|---|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>        | <b>Population</b>  | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b> | <b>Résultats et signification</b>   |
| Japon                                 | une HTAP compliquant une GSDI  |  |  |   | natriurétique de type B     | suggérant une efficacité de la molécule chez les patients présentant une HTAP secondaire, résistante au beraprost.  |
| Milan et al. 2010 {3} Italy           | Descriptions des indices échocardiographiques impliqués dans l'évaluation hémodynamique pulmonaire, discussions de leurs applications dans le contexte clinique. | Etude descriptive                            | n=0  |   |                             | Mise au point de plusieurs nouveaux indices échocardiographiques pouvant fournir des informations diagnostiques et pronostiques chez les patients présentant une HTAP.                            |
| Visser et al. 2002 {4} Pays-Bas       | Explorations de la fonction et de la morphologie intestinales des patients GSDI dans le but d'expliquer la diarrhée de ces patients.                             | Etude prospective unicentrique non contrôlée | 18 patients GSDIa et 4 patients GSDIb présentant ou non une diarrhée chronique | Mesure de paramètres évaluant la fonction et la morphologie intestinale dont alpha1 antitrypsine fécale |                             | Pas de cause commune retrouvée. Dans la GSDIb, l'inflammation semble en cause avec une perte de la fonction barrière de la muqueuse (AAT fécale augmentée).                                       |
| Biosse-Duplan et al. 2018 {5} France  | Décrire l'atteinte dentaire et périodentaire des patients atteints de GSD  | Série de cas, étude rétrospective            | 60 patients GSD (Ia n=25, Ib n=4, III, IX)                                     |   |                             | Pas de prévalence accrue des caries. Prévalence accrue de retard d'éruption dentaire, d'agénésie dentaire, anomalie formes des dents. Pour les GSDIb : prévalence accrue de périodontites sévères |

| Tableau 3. Etudes cliniques    |   |                                |   |   |                      |  |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|---|----------------------|--|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population                                  | Intervention  | Critères de jugement | Résultats et signification   |
| Wang et al 2012 {6} USA        | Décrire la fréquence et les causes d'anémie dans les GSD I  | Etude descriptive prospective  | 202 patients dont n=163 GSDIa et n=39 GSDIb | Relevé des données biologiques et clinique à la dernière évaluation |                      | <u>68/163 GSDIa</u> étaient anémiques : cause ferriprive chez les pré-adolescents et chronique inflammatoire chez les adultes. Anémie sévère retrouvée chez <u>8/163</u> dont 75% avec des adénomes. <u>28/39 GSDIb</u> étaient anémiques dont 16 avec une anémie sévère. Dans ce groupe, l'anémie était associée à une poussée d'atteinte digestive et corrélée à la CRP. L'anémie est fréquente dans les GSDIa & b mais la physiopathologie est différente selon les types. Les anémies sévères sont associées aux adénomes dans les GSDIa et aux atteintes digestives dans les GSDIb. |
| Spiegel et al 2005 {7} Israel  | Décrire un cas de GSDIb associé à un diabète sucré secondaire à une insuffisance pancréatique après pancréatites à répétition | Case report                    | 1 patient                                   |   |                      | GSD Ib de 22 ans et hypertriglycéridémie majeure avec pancréatites à répétition entraînant une pancréatite chronique calcifiée et diabète sucré par insulinopénie  |

| Tableau 3. Etudes cliniques       |  |  |  |   |                                      |   |
|-----------------------------------|--|--|--|---|--------------------------------------|---|
| Auteur, année, référence, pays    | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve               | Population   | Intervention  | Critères de jugement                 | Résultats et signification  |
|                                   |  |  |  |   |                                      | secondaire. Le diabète sucré peut être une complication tardive des GSDI.   |
| Cohn et al 2017 {8} USA           | Décrire une patiente GSDIa avec obésité compliquée d'un diabète gestationnel puis d'un diabète de type 2                               | Case report                                  | 1 patiente en mauvais équilibre métabolique et obèse | Traitement par inhibiteur SGLT2 (canaglifozine) et inhibiteur de l'alphaglucohydrolase (acarbose) |                                      | A 31 ans, diabète gestationnel puis, à 34 ans, diabète sucré & hyperinsulinisme. Normalisation glycémique sous traitement+réduction pondérale. Le diabète type 2 peut compliquer la GSD I                               |
| Kasapkara et al. 2012 {9} Turquie | Décrire la prévalence de l'hypercalcémie chez les patients atteints de GSD I au diagnostic ou en situation de déséquilibre métabolique | Etude descriptive transversale monocentrique | n=23   | Dosage calcémie, lactatémie, triglycéridémie, glycémie, uricémie                                  | Nombre de patient avec hypercalcémie | 78,3% des patients avaient une hypercalcémie. Hypertriglycéridémie et hyperlactatémie sont étroitement corrélées à l'hypercalcémie. Aucune hypercalcémie détectée chez les patients avec équilibre métabolique optimal. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Kishnani, P., Bengur, A. R., & Chen, Y. T. Pulmonary hypertension in glycogen storage disease type I. *Journal of inherited metabolic disease* 1996; 19(2):213–216.
- 2- Ueno M., Murakami T., Takeda A. et al. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circulation journal* 2009; 73(10):1965–1968.
- 3- Milan, A., Magnino, C., & Veglio, F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23(3):225–334.
- 4- Visser G., Rake J. P., Kokke F. T. et al. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *Journal of inherited metabolic disease* 2002; 25(4):261–267.
- 5- Biosse Duplan M., Hubert A., Le Norcy E. et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *Journal of inherited metabolic disease* 2018; 41(6):947–953.

- 6- Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, Austin S, Boree D, Kishnani PS, Weinstein DA. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med* 2012; 14(9):795-9.
- 7- Spiegel R., Rakover-Tenenbaum Y., Mandel H., Lumelski D., Admoni, O., & Horovitz, Y. Secondary diabetes mellitus: late complication of glycogen storage disease type 1b. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* 2005; 18(6):617–619.
- 8- Cohn A, Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):319.
- 9- Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin. *Turk J Pediatr.* 2012;54(1):35-37.

### 3.3.3 GSD I Chez l'adulte

| Auteur, année, référence, pays | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population       | Intervention | Critères de jugement | Résultats et signification   |
|--------------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------|----------------------|--|
| Stamm et al. 1975 {1} USA      | Décrire la clinique au diagnostic de la GSDI chez un patient adulte                  | Case report                    | n=1              |              |                      | Diagnostic de GSDI chez un patient de 39 ans devant des symptômes de goutte et de lithiase urique avec néphropathie mais les symptômes habituels étaient minimes et n'ont pas été reconnues dans l'enfance. Penser à GSD I devant une goutte chez l'adulte |
| Pears et al 1992 {2} UK        | Décrire les manifestations cliniques des glycoséoses découvertes à l'âge adulte      | Case report                    | n=10 dont 8 GSDI |              |                      | Les patients adultes sont diagnostiqués devant des manifestations d'hypoglycémie. Penser à GSDI devant une hypoglycémie de l'adulte  |
| Shieh et al. 2012 {3} Taiwan   | Décrire les manifestations cliniques des glycoséoses GSDI découvertes à l'âge adulte | Case report                    | n=2              |              |                      | Diagnostic de GSDI à 32 ans et 34 ans (fratrie) après une longue période de manifestations de goutte avec hyperlipidémie à   |

| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population | Intervention | Critères de jugement | Résultats et signification   |
|--------------------------------|---|--------------------------------|------------|--------------|----------------------|--|
|                                |   |                                |            |              |                      | partir de l'âge de 16-18 ans. Présence d'hépatocarcinome métastatique chez l'un au diagnostic entraînant son décès après TH et de stéatose hépatique sans surpoids chez l'autre. Penser à une GSDI devant un cancer du foie de l'adulte. |
| Gutgold 2017 {4} Israel        | Décrire les diagnostics différentiels des GSDI découvertes à l'âge adulte devant une hypoglycémie | Case report                    | n=1        |              |                      | Diagnostic d'hyperinsulinisme génétique devant des hypoglycémies récurrentes chez un homme de 20 ans. L'hypoglycémie de l'adulte admet de nombreux diagnostics différentiels   |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Stamm, W. E., & Webb, D. I. Partial deficiency of hepatic glucose-6-phosphatase in an adult patient. *Archives of internal medicine* 1975; 135(8):1107–1109.
- 2- Pears, J. S., Jung, R. T., Hopwood, D. et al. Glycogen storage disease diagnosed in adults. *The Quarterly journal of medicine* 1992; 82(299):207–222.
- 3- Shieh, J. J., Lu, Y. H., Huang, S. W. et al. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type 1a. *Gene* 2012; 509(1):154–157.
- 4- Gutgold, A., Gross, D. J., Glaser, B. et al. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia 2017. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(2):345–349.

### 3.3.4 Nutrition et GSD I

| Tableau 3. Etudes cliniques                 |  |                                 |                                      |   |                      |  |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------|--|
| Auteur, année, référence, pays              | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve  | Population                           | Intervention  | Critères de jugement | Résultats et signification   |
| Kishnani et al.<br>1999<br>{1}<br>USA       | Décrire le cas d'un patient adolescent atteint de GSDIb présentant de multiples carences nutritionnelles | Case report                     | n=1                                  |   |                      | Patient avec asthénie, dépression, vomissements, anorexie. Carences nutritionnelles multiples secondaires au régime diététique de la GSDI. Complète récupération après suppléments. Intérêt d'un suivi nutritionnel rapproché des patients GSDI. |
| Jorge et al.<br>2021<br>{2}<br>Brésil       | Effectuer une évaluation anthropométrique et diététique de patients GSDI                                 | Etude prospective non contrôlée | 5 patients GSDIa<br>6 patients GSDIb | Mesures anthropométriques : Poids, taille, IMC, masse maigre, masse grasse<br>Relevé alimentaire  |                      | Déficit de masse musculaire chez 7 patients, obésité chez 3 patients par probable excès d'apports caloriques car pas d'excès d'apport en glucide.  |
| Feillet et al.<br>1998<br>{3}<br>Angleterre | Etude des besoins énergétiques chez les patients GSDIa   | Etude prospective cas-témoins   | 7 patients GSDIa<br>7 témoins        | Ingestion d'amidon de maïs cru, puis mesure des dépenses énergétiques de repos dans les 2 groupes |                      | Dépense énergétique de repos plus importante chez les patients GSDIa. Possible cause de leur faible croissance.  |
| Karnsakul et al.<br>2010<br>{4}<br>USA      | Description d'un patient GSDIa présentant une taille normale et une obésité                              | Case report                     | n=1                                  |   |                      | Patient GSDIa avec taille normale et obésité, diffère avec le retard de croissance habituelle. Chevauchement avec le phénotype du syndrome métabolique. Rôle probable du régime diététique.  |
| Santos et al.<br>2014                       | Caractériser le profil clinique, biochimique   | Etude descriptive               | 21 patients                          |   |                      | Retard au diagnostic chez les patients   |

| <b>Auteur, année, référence, pays</b>            | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>           | <b>Population</b>   | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b> | <b>Résultats et signification</b>   |
|--|--|---|---|---|-----------------------------|---|
| {5}<br>Brésil                                    | et anthropométrique de patients brésiliens GSI.  | rétrospective                                   | GSDI  |   |                             | GSDI au Brésil (âge médian : 7 mois) avec biopsie hépatique quasi systématique.   |
| Jacoby et al.<br>2021<br>{6}<br>Brésil           | Etude de la densité minérale osseuse chez les patients GSD   | Etude prospective non contrôlée                 | 13 patients GSDIa<br>5 GSDIb<br>2 GSDIII<br>3 GSDIX         | Ostéodensitométrie, Mesure ostéocalcine, 25OHVitD, procollagen type 1 N-terminal propeptide, collagen type 1 C-terminal telopeptide |                             | 3 patients dont 1 GSDIa avec mauvais équilibre métabolique (et 2 patients GSDIII avec CPK élevées) avaient une DMO <-2DS.   |
| Minarich et al.<br>2013<br>{7}<br>USA            | Cractériser la physiopathologie de la faible densité minérale osseuse chez les patients GSDI                           | Etude descriptive rétrospective                 | 42 patients GSDIa<br>12 patients GSDIb                      |   |                             | 23/42 patients GSDIa et 8/12 GSDIb avaient une DMO basse. Corrélée à la présence d'autres complications et au statut en VitD pour les GSDa mais pas pour les Ib. Probable étiologie multifactorielle. |
| Herbert et al.<br>2018<br>{8}<br>USA             | Etudier le profil glycémique de patients GSDI, III et IX par mesure de la glycémie en continu                          | Etude prospective non contrôlée monocentrique   | 7 patients GSDIa<br>2 patients GSDIb<br>6 GSDIII<br>5 GSDIX | Enregistrement continu de la glycémie par l'appareil Dexcom CGMS (176 jours au total de données)                                    |                             | Détection d'hypoglycémies (pendant le sommeil mais aussi en journée) et d'hyperglycémie. Outils efficace, utilisation envisageable pour améliorer le traitement des patients GSDI.                    |
| Bhattacharya et al.<br>2007<br>{9}<br>Angleterre | Déterminer si une nouvelle forme d'amidon permet un meilleur équilibre métabolique à court terme chez les patients GSD | Etude prospective en double aveugle, randomisée | 13 patients GSDIa<br>6 patients GSDIb<br>2 patients GSDIII  | Ingestion de 2g/kg d'amidon de maïs cru ou d'amidon modifié.  |                             | Avec amidon modifié : la glycémie baisse plus lentement & le lactate baisse plus rapidement. Ceci suggère un meilleur équilibre métabolique à court terme.  |
| Das et al.<br>2010                               | Etudier l'effet d'un régime enrichi en   | Etude prospective                               | 1 patient GSDIa   | Enrichissement de l'alimentation en   |                             | Baisse des taux d'acide urique, pas   |

| <b>Auteur, année, référence, pays</b>       | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>          | <b>Population</b>                                   | <b>Intervention</b>   | <b>Critères de jugement</b>  | <b>Résultats et signification</b>  |
|---|--|--|---|---|--|--|
| {10}<br>Allemagne                           | triglycérides à chaînes moyennes (TCM) sur l'équilibre métabolique des patients GSDI.  | non contrôlée                                  | 1 patient GSDIb                                     | triglycérides à chaînes moyennes.                                     |  | d'effet sur les taux de lactate. Les TCM pourraient avoir un effet bénéfique sur le contrôle métabolique et la croissance des patients GSDI.   |
| Nagasaka et al.<br>2007<br>{11}<br>Japon    | Evaluer l'effet des TCM sur l'hypertriglycémie   | Etude prospective non contrôlée monocentrique  | 3 patients GSDIa                                    | Enrichissement de l'alimentation en triglycérides à chaînes moyennes. |  | Baisse des taux de lactate chez les 3 patients. Baisse non significative des taux de triglycérides sanguins. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des TCM dans la GSDI.  |
| Dos Santos et al.<br>2022<br>{12}<br>Brésil | Evaluer la composition corporelle des patients GSD par absorptiométrie à rayons X à double énergie.  | Etude prospective non contrôlée                | 13 patients GSDIa<br>5 GSDIb<br>2 GSDIII<br>4 GSDIX | Réalisation d'une absorptiométrie à rayons X à double énergie.        |  | Fréquence élevée de masse grasse augmentée chez les patients GSDI. Le régime peut aussi conduire à un défaut d'apport en protéines, avec masse maigre diminuée.  |
| Däublin et al<br>2002<br>{12}<br>Allemagne  | Evaluer les effets à long terme d'une prise en charge diététique des GSDI évitant une production excessive de lactate tout en maintenant une glycémie normale pendant l'enfance et l'adolescence | Etude prospective monocentrique non contrôlée. | n=15  | Nutrition entérale nocturne et polymère de glucose dans la journée    | Glycémie normale (4.3-5.5 mmol/l) & Lactaturie <0.06 mol/ml creatinine | Tous les patients bien contrôlés ont : une taille cible normale à 12 ans, hypertriglycémie minimale, absence d'adénome et d'atteinte rénale. 4 patients avec mauvais équilibre métabolique ont un retard de taille et de maturation osseuse. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Kishnani P. S., Boney A., & Chen Y. T.. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *Journal of inherited metabolic disease* 1999; 22(7):795–801.
- 2- Jorge N. B., Tommaso A., & Hessel G.. Anthropometric and dietary assessment of patients with glycogenosis type I. *Revista paulista de pediatria* 2021; 39,

- 3- Feillet F., Bodamer O. A., & Leonard J. V. (1998). Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *Journal of inherited metabolic disease* 1998; 21(1):80–81.
- 4- Karnsakul W., Gillespie S., Skitarellic K. et al. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* 2010; 23(5):507–512.
- 5- Santos B. L., Souza C. F., Schuler-Faccini L. et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *Jornal de pediatria* 2016; 90(6):572–579.
- 6- Jacoby J. T., Bento Dos Santos B., Nalin, T.. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *Nutrients* 2021; 13(9): 2987.
- 7- Minarich L, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737-741.
- 8- Herbert M, Pendyal S, Rairikar M et al. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):917-927.
- 9- Bhattacharya K, Orton RC, Qi X and al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases *J Inherit Metab dis* 2007; 30:350-357
- 10- Das AM, Lücke T, Meyer U et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(3):225-32.
- 11- Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlacticemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr.* 2007;166(10):1009-16.
- 12- Dos Santos B. B., Colonetti K., Nalin T. et al. Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases. *Nutrition* 2022; 103-104.
- 13- Däublin G., Schwahn B., & Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 1:S40–S45.

### 3.3.5 Grossesse et GSD I

| Tableau 3. Etudes cliniques    |   |                                    |  |                        |  |   |
|--------------------------------|---|------------------------------------|--|------------------------|--|---|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve     | Population   | Intervention           | Critères de jugement                     | Résultats et signification  |
| Sechi et al. 2013 {1} Italie   | Etudier la fertilité et le déroulement des grossesses dans la GSD I | Etude retrospective multicentrique | n=32 femmes d'âge ≥ 16 ans<br>25 GSD Ia<br>7 GSD Ib<br>Age moyen | Etude observationnelle | Fertilité<br>Déroulement de la grossesse | 9/32 patiente ont eu des premières règles retardées et 17/32 ont des cycles irréguliers, enfin 8/22 ont un syndrome des ovaires |

| <b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>    |   |  |  |                        |   |   |
|---------------------------------------|---|--|--|------------------------|---|---|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b> | <b>Objectif</b>   | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>                        | <b>Population</b>  | <b>Intervention</b>    | <b>Critères de jugement</b>             | <b>Résultats et signification</b>   |
|                                       |   |  | 26 ans (16-55)   |                        |   | polykystiques. 7 grossesses chez 6 patientes GSDI sont décrites dont 1 compliquée par croissance d'adénome. La fertilité semble non altérée dans la GSD I.  |
| Abe et al. 2000 {2} Japon             | Rapporter l'évolution d'1 grossesse dans la GSDIb                                 | Case report  | n=1  | Etude observationnelle | Evolution de la grossesse               | Le nombre de neutrophile diminue pendant la grossesse. G-CSF introduit à 39 semaines car 89 neutrophiles avec réponse à 1550. Naissance à 39 semaines d'amenorrhée d'un enfant sain sans complication.  |
| Sangalli et al. {3} Australie         | Rapporter l'utilisation de G-CSF en fin de grossesse pour neutropénie auto-immune | Case report  | n=1  | Etude observationnelle | Infection puerpérale                    | L'utilisation du G-CSF en dernière partie de grossesse et performant (pas d'infection de la mère) et apparait sans effet sur le nouveau-né  |
| Noels et al. 2011 {4} Hollande        | Etablir un schéma de surveillance des adénomes hépatiques pendant la grossesse    | Etude rétrospective monocentrique et revue de la littérature | 12 femmes avec adénome hépatique au cours de 17 grossesses entre 2000 et 2009. | Etude observationnelle | Croissance adénome pendant la grossesse | 13/17 grossesses se sont déroulées sans croissance de l'adénome. La croissance d'adénome a nécessité un accouchement par césarienne à 36 et 34 semaines pour éviter tout risque de rupture et une ablation par radiofréquence pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre. Pas d'intervention dans |

**Tableau 3. Etudes cliniques**

| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve                | Population                        | Intervention  | Critères de jugement        | Résultats et signification  |
|----------------------------------|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------------|---|
|                                  |  |   |                                   |   |                             | 1 cas. Une surveillance simple est proposée dans ce type de grossesse. En cas de gros adénomes, proposer une résection chirurgicale avant la grossesse et ne pas décourager les grossesses avec des adénomes de petite taille.  |
| Martens et al. 2013 {5} Hollande | Décrire le déroulement des grossesses dans les GSDIa | Etude prospective monocentrique non contrôlée | n=15 grossesses chez 11 patientes | Recueil des besoins en sucre (mg/kg/min), triglycéridémie, et uricémie, échographie et clairance créatinine avant, pendant et après la grossesse. | Déroulement de la grossesse | Pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre, on observe une augmentation significative des besoins en sucre. Les patientes conservent des triglycéridémies et uricémies acceptables pendant la grossesse sans augmentation de taille ou du nombre des adénomes. Diminution du GFR chez ¾ patientes après la grossesse. Dans 3 cas, acidose lactique sévère observée pendant la délivrance avec défaillance critique dans 1 cas. 14 enfants en bonne santé mais retard psychomoteur chez l'enfant du dernier cas. Les grossesses avec enfant normaux sont possibles dans les GSDIa bien que des risques spécifiques |

| Tableau 3. Etudes cliniques    |          |                                |            |              |                      |                            |
|--------------------------------|----------|--------------------------------|------------|--------------|----------------------|----------------------------|
| Auteur, année, référence, pays | Objectif | Méthodologie, niveau de preuve | Population | Intervention | Critères de jugement | Résultats et signification |
|                                |          |                                |            |              |                      | persistent.                |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

- 1- Sechi A., Deroma L., Lapolla A. et al. (2013). Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study. *Journal of inherited metabolic disease* 2013; 36(1):83–89.
- 2- Abe T., Azuma H., Watanabe A. et al. A patient with cyclic neutropenia complicated by severe persistent neutropenia successfully delivered a healthy baby. *Internal medicine* 2000; 39(8):663–666.
- 3- Sangalli M. R., Peek M., & McDonald A. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2001; 41(4):470–471.
- 4- Noels J. E., van Aalten S. M., van der Windt D. J. et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *Journal of hepatology* 2011; 54(3):553–558.
- 5- Martens DH, Rake JP, Schwarz M, Ullrich K, Weinstein DA, Merkel M, Sauer PJ, Smit GP. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jun;198(6):646.e1-7

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Sources consultées        | Bases de données : Pubmed<br>Sites internet : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>      |
| Période de recherche      | 1975-2022  |
| Langues retenues          | Anglais- Français  |
| Mots clés utilisés        | Glycogen storage disease type I/GSDI and GCSF/Neutropenia/adenoma/ hepatocellular carcinoma/ Liver transplantation/ Hypoglycemia |
| Nombre d'études recensées | 1413   |
| Nombre d'études retenues  | 111  |

### Critères de sélection des articles

Les Etudes Cliniques, Case reports, guidelines et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants et pertinents par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Pr Philippe Labrune, Centre de référence Maladies Héritaires de Métabolisme Hépatique, Service de Pédiatrie, Hôpital Antoine Bécclère à Clamart.
- Le Dr Pierre Broué, Centre de référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Toulouse
- Le Dr Magali Gorce, Centre de référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Toulouse

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la glycogénose de type I ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet des filières G2M.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

10 visioconférences ou e-meetings, multiples échanges mails entre octobre 2021 et septembre 2022

### Coordination

Pr Philippe LABRUNE, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart  
Dr Pierre BROUÉ, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme, Toulouse  
Dr Magali GORCE, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme, Toulouse

### Comité de Rédaction

Dr Aline CANO, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme, Marseille  
Pr Martin BIOSSE-DUPLAN, Odontologie, Hôpital Bretonneau, APHP, Paris  
Pr Stéphane DECRAMER, CRMR Maladies rénales rares, Toulouse  
Dr Jean DONADIEU, CRMR Neutropénies, Hôpital Trousseau, APHP, Paris  
Dr Claire DOUILLARD, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme, Lille  
Dr Dalila HABES, CRMR Atrésie des voies biliaires et Cholestases Génétiques, APHP, Le Kremlin Bicêtre  
D Roselyne FROISSART, Biochimie Métabolique et Biologie Moléculaire, Lyon  
Dr Edouard LEFEVRE, Néphrologie, APHP, Le Kremlin Bicêtre  
Dr François MAILLOT, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme, Tours  
Dr François PETIT, Biologie Moléculaire, Nice  
Dr Fabienne RAJAS, Directrice de Recherche CNRS, Lyon  
Dr Alice THEBAULT, CRMR Atrésie des voies biliaires et Cholestases Génétiques, APHP, Le Kremlin Bicêtre  
Mme Catherine VOILLOT, Diététicienne spécialisée, CRMR Maladies Héritaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart  
Dr Camille Wicker, CCMR Maladies Héritaires du métabolisme, Strasbourg

Mme Joelle WENZ, Diététicienne spécialisée, CRMR Atrésie des voies biliaires et Cholestases Génétiques APHP, Le Kremlin Bicêtre

**Comité de relecture –**

Dr Oanez ACKERMANN, CRMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Dr Leonardo ASTUDILLO, Service de Médecine Interne, Clinique Saint-Exupery, Toulouse

Dr Magalie BARTH, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Angers

Dr Anaïs BRASSIER, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, APHP, Paris

Mme Catherine LAGUERRE, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Toulouse

Pr François LABARTHE, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Pr Christian LAVIGNE, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Angers

Dr Caroline MOREAU, CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Rennes

Dr Frédérique SABOURDY, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Toulouse

Dr Clémentine SPECHT, pédiatre, Verrières le Buisson

Mme Simonot & Associations AFG (Association Francophone des Glycogénoses)

Mme Aline Dernis, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Lille

Dr Adrien Bigot, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Dr Marine Tardieu, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Tours

Pr Christophe Bureau- Service d'Hépatologie- Hôpital Rangueil-CHU Toulouse

Pr Vincent Gajdos, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

## Références bibliographiques

- Abe T, Azuma H, Watanabe A, et al. A patient with cyclic neutropenia complicated by severe persistent neutropenia successfully delivered a healthy baby. *Intern Med.* 2000;39(8):663-666.
- Ambruso DR, McCabe ER, Anderson D, et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *Am J Dis Child.* 1985;139(7):691-697.
- Angelico R, Trapani S, Spada M, et al. A national mandatory-split liver policy: A report from the Italian experience. *Am J Transplant.* 2019;19(7):2029-2043. doi:10.1111/ajt.15300
- Arnoux JB. Hypoglycémie de l'enfant (hors nouveau-né et diabètes). 2019 ; S24. Pas à Pas en Pédiatrie (pap-pediatrie.fr)
- Beaudet AL, Anderson DC, Michels VV, Arion WJ, Lange AJ. Neutropenia and impaired neutrophil migration in type IB glycogen storage disease. *J Pediatr.* 1980;97(6):906-910.
- Beaupain B, Leblanc T, Reman O, et al. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):1068-1073.
- Ben Chehida A, Bensmaïl T, Ben Rehouma F, et al. Complications rénales dans la glyco-génose de type 1 : quelles implications pratiques ? [Renal involvement in glycogen storage disease type 1: Practical issues]. *Nephrol Ther.* 2015;11(4):240-245.
- Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):621-629.
- Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015; 4(3):240-8.
- Bhattacharya K, Orton RC, Qi X and al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab dis* 2007; 30:350-357
- Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):947-953.
- Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:47.
- Carruba G. Estrogens in Hepatocellular Carcinoma: Friends or Foes? *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2085.
- Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(7):441-454.
- Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):71-76.
- Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 1988;318(1):7-11.
- Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med.* 1990;323(9):590-593.
- Chiche L, David A, Adam R, et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl.* 2016;22(4):516-526.
- Cohn A, Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):319.
- Czapek EE, Deykin D, Salzman EW. Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I. *Blood.* 1973;41(2):235-247.
- Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16-21.
- Dale DC, Boxer LA. Guidelines for pediatric management of severe chronic neutropenia. *Am J Hematol.* 2012;87(2):133.
- Das AM, Lücke T, Meyer U et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(3):225-32.
- Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant.* 2008;12(2):137-145.
- Dellinger TM, Livingston HM, Holder R, Streckfus CF. Glycogen storage disease and von Willebrand's disease implications for dental treatment: dental management of a pediatric patient. *Spec Care Dentist.* 1998;18(6):243-246.
- de Lonlay P., Arnoux J.-B., Polak M. et al. Hypoglycémies de l'enfant. *Encyclopedie Med Chir Pédiatrie* 2009; [4-059-F-10] –
- de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V et al. Glyco-génoses in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Springer Paris 2013 ; Pages: 237-244

- Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):537-543.
- de Ville de Goyet J, Meyers RL, Tiao GM, Morland B. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(6):456-462.
- Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S40-S45.
- Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand Y, et al. Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type Ib. Report of 7 cases. *Nouv Rev Fr Hematol (1978)*. 1994;35(6):529-534.
- Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica*. 2009;94(8):1175-1177.
- Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90(1):45-53.
- Dos Santos BB, Colonetti K, Nalin T, et al. Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases [published online ahead of print, 2022 Jun 3]. *Nutrition*. 2022;103-104:111763.
- Feillet F, Bodamer OA, Leonard JV. Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(1):80-81.
- Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, Weinstein DA. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(1):26-31.
- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol*. 2012;87(2):238-243.
- Fioredda F, Onofrillo D, Farruggia P, et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):e29599.
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):153-162.
- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:228-236.
- Gjorgjieva M, Raffin M, Duchamp A, et al. Progressive development of renal cysts in glycogen storage disease type I. *Hum Mol Genet*. 2016;25(17):3784-3797.
- Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022;24(8):1781-1788.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):168-173.
- Gutgold A, Gross DJ, Glaser B, Szalat A. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):345-349.
- Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):917-927.
- Heyne K, Hosenfeld D, Grote W, Schaub J. Glycogen storage disease type Ib: familial bleeding tendency. *Eur J Pediatr*. 1984;143(1):7-9.
- Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S93-S96.
- Khalaf D, Bell H, Dale D, et al. A case of secondary acute myeloid leukemia on a background of glycogen storage disease with chronic neutropenia treated with granulocyte colony stimulating factor. *JIMD Rep*. 2019;49(1):37-42.
- Kakos CD, Ziogas IA, Demiri CD, et al. Liver Transplantation for Pediatric Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1294.
- Kao KJ, Coleman RA, Pizzo SV. The bleeding diathesis in human glycogen storage disease type I: in vitro identification of a naturally occurring inhibitor of ristocetin-induced platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980;18(5):683-692.
- Karnsakul W, Gillespie S, Skitarelic K, Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia

- glycogen storage disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(5):507-512.
- Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin. *Turk J Pediatr.* 2012;54(1):35-37.
- Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737-741.
- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1.
- Kishnani P, Bengur AR, Chen YT. Pulmonary hypertension in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(2):213-216.
- Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(7):795-801.
- Kishnani PS, Chuang TP, Bali D, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum Mol Genet.* 2009;18(24):4781-4790.
- Jacoby JT, Bento Dos Santos B, Nalin T, et al. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *Nutrients.* 2021;13(9):2987.
- Jorge NB, Tommaso AMA, Hessel G. ANTHROPOMETRIC AND DIETARY ASSESSMENT OF PATIENTS WITH GLYCOGENOSIS TYPE I. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2020046.
- Labrune P, Trioche Eberschweller P, Mollet Boudjemline A. Glycogénoses EMC Pédiatrie 2010; 4-059-L10.
- Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. Orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib--treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Transplant Proc.* 1994;26(1):265.
- Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr.* 1993;123(6):1005-1008.
- Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). *HPB Surg.* 2015;2015:670728.
- Lee KW, Lee JH, Shin SW, et al. Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Cell Transplant.* 2007;16(6):629-637.
- Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):601-606.
- Lerut JP, Ciccarelli O, Sempoux C, et al. Glycogenosis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16(12):879-884.
- Martens DH, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CM, Smit GP. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1741-1746.
- Martens DH, Rake JP, Schwarz M, et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):646.e1-646.e6467.
- Melis D, Cozzolino M, Minopoli G, et al. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J Pediatr.* 2015;166(4):1079-1082.
- Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):30.
- Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2007;150(3):300-305.e1.
- Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr.* 2010;156(4):663-70.e1.
- Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(3):225-334.
- Mollet-Boudjemline A, Hubert-Buron A, Boyer-Neumann C, et al. Perioperative management of hemostasis for surgery of benign hepatic adenomas in patients with glycogen storage disease type Ia. *JIMD Rep.* 2011;1:97-106.
- Mönch E, Moses S.W.. Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism - Glycogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism. In UNIMED Science 1st edition 2014; 24-56
- Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr.*

- 2007;166(10):1009-1016. doi:10.1007/s00431-006-0372-0
- Narisawa K, Otomo H, Igarashi Y, et al. Glycogen storage disease type 1b due to a defect of glucose-6-phosphate translocase. *J Inherit Metab Dis.* 1982;5(4):227-228.
- Nilsson IM, Ockerman PA. The bleeding disorder in hepatomegalic forms of glycogen storage disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59(2):127-133.
- Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol.* 2011;54(3):553-558.
- Parker P, Burr I, Slonim A, Ghishan FK, Greene H. Regression of hepatic adenomas in type 1a glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology.*
- Pears JS, Jung RT, Hopwood D, Waddell ID, Burchell A. Glycogen storage disease diagnosed in adults. *Q J Med.* 1992;82(299):207-222.
- Phillips A. More questions: 10 years later from glycogen storage disease patient support groups in Europe. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S102-S105.
- Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, Fraser RB, Cummings B, Ste-Marie M. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756-758.
- Pizzo CJ. Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. *Pediatrics.* 1980;65(2):341-343.
- Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S112-S119.
- Reddy SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease type 1a. *J Hepatol.* 2009;51(3):483-490.
- Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type 1a. *J Hepatol.* 2007;47(5):658-663.
- Reitsma-Bierens WC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr.* 1993;152 Suppl 1:S60-S62.
- Reitsma-Bierens WC, Smit GP, Troelstra JA. Renal function and kidney size in glycogen storage disease type I. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):236-238.
- Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b with colony-stimulating factors. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1666-1669.
- Rossi A, Simeoli C, Salerno M, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):99.
- Rossi A, Ruoppolo M, Formisano P, et al. Insulin-resistance in glycogen storage disease type 1a: linking carbohydrates and mitochondria?. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):985-995.
- Sangalli MR, Peek M, McDonald A. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41(4):470-471.
- Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):572-579.
- Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, Germing U, Haas R. A patient with glycogen storage disease type 1b presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:319.
- A, Deroma L, Lapolla A, et al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(1):83-89.
- Shieh JJ, Lu YH, Huang SW, et al. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type 1a. *Gene.* 2012;509(1):154-157.
- Shimizu S, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Longterm Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Glycogen Storage Disease Type 1b. *Liver Transpl.* 2020;26(1):57-67.
- Spiegel R, Rakover-Tenenbaum Y, Mandel H, Lumelski D, Admoni O, Horovitz Y. Secondary diabetes mellitus: late complication of glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(6):617-619.
- Stamm WE, Webb DI. Partial deficiency of hepatic glucose-6-phosphatase in an adult patient. *Arch Intern Med.* 1975;135(8):1107-1109.
- Touati G., De Lonlay P., Saudubray J.M. Hypoglycémies de l'enfant. *Encyclopedie Med Chir Pédiatrie* 2000 ; :1-11
- Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circ J.* 2009;73(10):1965-1968.
- Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog

leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(4):1241-1250.

Visser G, Herwig J, Rake JP, Niezen-Koning KE, Verhoeven AJ, Smit GP. Neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1c. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(3):227-231.

Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S120-S123.

Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S83-S87.

Visser G, Rake JP, Kokke FT, Nikkels PG, Sauer PJ, Smit GP. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(4):261-267.

Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, et al. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med*. 2012;14(9):795-799.

Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2011;159(3):442-446.

Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100(10):3776-3781.

Wong EM, Lehman A, Acott P, Gillis J, Metzger DL, Sirrs S. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep*. 2017;36:79-84.

Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020;136(9):1033-1043.

