

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Glycogénose de type I

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

Septembre 2022



Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
3 Physiopathologie des Glycogénose de type I.....	10
3.1 Physiopathologie du déficit en G6Pase.....	10
3.2 Spécificités de la physiopathologie du déficit en G6PT.....	12
4 Diagnostic et évaluation initiale.....	12
4.1 Professionnels impliqués.....	12
4.2 Présentation clinico-biologique habituelle.....	13
4.3 Autres présentations cliniques possibles.....	14
4.4 Confirmation du diagnostic.....	15
4.5 Annonce diagnostique et conseil génétique.....	16
4.6 Evaluation initiale et organisation de la surveillance.....	16
5 Diagnostics différentiels.....	18
5.1 Hépatomégalie hyperéchogène du nourrisson.....	18
5.2 Hypoglycémie de l'enfant ou de l'adulte.....	18
5.3 Retard de croissance de l'enfant.....	20
6 Complications possibles.....	21
6.1 Métaboliques.....	21
6.2 Hépatiques.....	21
6.3 Rénales.....	23
6.4 Immuno-hématologiques.....	23
6.5 Gastrointestinales.....	24
6.6 Bucco-dentaires.....	24
6.7 Endocrinologiques et nutritionnelles.....	26
6.8 Osseuses.....	26
6.9 Cardiovasculaires.....	27
7 Prise en charge thérapeutique.....	27
7.1 Objectifs.....	27
7.2 Professionnels impliqués.....	27
7.3 Prise en charge métabolique : régime diététique.....	28
7.4 Prise en charge des complications métaboliques.....	39
7.5 Prise en charge des complications hépatiques.....	41
7.6 Place de la transplantation hépatique.....	42
7.7 Prise en charge des complications rénales.....	42
7.8 Prise en charge des complications immuno-hématologiques.....	43
7.9 Contre-indications médicamenteuses.....	46
7.10 Education thérapeutique.....	46
7.11 Evaluation psychologique.....	48
7.12 Evaluation neuropsychologique et IRM cérébrale.....	48
7.13 Transition enfant/adulte.....	48
7.14 Prise en charge médico-sociale.....	49
7.15 Perspectives thérapeutiques : thérapie génique.....	49
8 Situations particulières.....	49

8.1 Chirurgie et anesthésie.....	49
8.2 Grossesse et contraception.....	50
8.3 Vaccinations.....	52
8.4 Scolarité.....	52
8.5 Voyages.....	53
8.6 Activités sportives.....	54
9 Suivi clinique et paraclinique des patients.....	54
9.1 Objectifs.....	54
9.2 Professionnels impliqués.....	55
9.3 Rythme et contenu des consultations/hospitalisations.....	55
Annexe 1. Liste des participants.....	57
Annexe 2. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence.....	59
Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents.....	61
Annexe 4. Caractéristiques des séries de cas de GSD Ib de la littérature.....	62
Annexe 5. Coordonnées association de patients et liens utiles.....	63
Annexe 6. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients atteints de glycogénose Ia par les médecins référents et à présenter dans toute situation d'urgence.....	65
Annexe 7. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients atteints de glycogénose Ib par les médecins référents et à présenter dans toute situation d'urgence.....	67
Annexe 8. Diagnostics différentiels devant une hépatomégalie hyperéchogène.....	69
Annexe 9. Normes des paramètres biologiques de surveillance rénales.....	70
Annexe 10. Carte d'urgence.....	71
Annexe 11. Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse.....	72
Annexe 12. Protocole péri opératoire standard pour un patient atteint de GSD I.....	73
Annexe 13. Liste des Figures et Tableaux.....	76
Références Bibliographiques.....	77

Liste des abréviations

AET : Apport Energétique Total
AFP : Alpha-Foeto-Protéine
AGPI-CL : acides gras polyinsaturés à chaîne longue
AJPP : Allocation Journalière de Présence parentale
ALD : Affection Longue Durée
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CPK : Créatine Phosphokinase
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DHA : Acide docosahexaénoïque
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor pour facteur de croissance granulocytaire
GGT: Gamma-Glutamyl-Transférase
GSD I : Glycogen Storage Disease I - Glycogénose de type I
GSD Ia : Glycogen Storage Disease Ia - Glycogénose de type Ia
GSD Ib : Glycogen Storage Disease Ib - Glycogénose de type Ib
G6Pase : Glucose-6-Phosphatase
G6P : Glucose-6-Phosphate
G6PC : Sous-unité catalytique de la Glucose-6-Phosphatase
G6PT : Transporteur du Glucose-6-Phosphate
GH : growth hormone (hormone de croissance)
HAS : Haute Autorité de Santé
IECs : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IGF1 : Insulin-Growth Factor 1
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu
NGS : Next Generation Sequencing
PAI : Projet d'Accueil Individualisé
PFA : Platelet Function Agregation (Temps d'Occlusion Plaquettaire)
PNDS : Protocole National De Diagnostic et de Soins
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PTH : Parathormone
RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
TCM : Triglycérides à Chaînes Moyennes
VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence
1,5AG6P : 1,5-AnhydroGlucitol-6-Phosphate

Synthèse à destination du médecin traitant

Introduction

Les glycogénoses de type I (GSD I pour Glycogen storage disease type I) sont des maladies héréditaires du métabolisme du glycogène. Elles sont liées au déficit du système glucose-6-phosphatase, qui est responsable du déficit de l'hydrolyse du glucose-6-phosphate intracellulaire en glucose qui sera libéré dans le sang. Cette maladie touche le foie, le rein et parfois le tube digestif (la glucose-6-phosphatase s'exprime dans ces trois organes). Il existe deux sous-types de GSD I : le type Ia (GSD Ia) lié à un déficit de la glucose-6-phosphatase microsomale et le type Ib (GSD Ib) lié à un déficit du transporteur qui permet le passage de glucose-6-phosphate du cytoplasme vers le microsome pour y être hydrolysé. Dans ce sous type, il existe une altération qualitative et quantitative des polynucléaires neutrophiles. La prévalence des GSD I est estimée à une naissance sur 100.000.

Clinique

Les premières manifestations cliniques apparaissent dans les premiers jours ou mois de vie avec des hypoglycémies de jeûne court (<4 heures) voire très court, un très gros foie lisse et mou qui donne l'impression d'un abdomen distendu, un retard de croissance qui contraste avec un faciès poupin. Ces malades ont une tolérance courte au jeûne qui les oblige à s'alimenter très souvent et à suivre un régime strict. L'atteinte rénale se manifeste rarement dans les premiers mois de vie, mais une glomérulopathie peut se développer plus tard et évoluer vers une insuffisance rénale terminale. D'autres atteintes rénales peuvent également exister, telles qu'une néphrocalcinose, des lithiases rénales, des kystes rénaux. Les GSD Ib sont parfois découvertes à l'occasion d'une infection bactérienne.

Paraclinique

Les malades ont des hypoglycémies de jeûne court sans cétose, concomitantes d'hyperlactacidémie. Ils présentent aussi une hypertriglycéridémie importante et une hypercholestérolémie à un moindre degré. Les transaminases peuvent être élevées au moment du diagnostic et dans les premiers temps de la maladie. L'hyperuricémie est d'apparition assez précoce. L'échographie abdominale retrouve une hépatomégalie homogène, hyperéchogène et souvent des reins de taille augmentée. Dans les GSD 1b, il peut exister une neutropénie.

Confirmation diagnostique

Le diagnostic de GSD I est suspecté devant l'association de signes cliniques, échographiques et d'anomalies biologiques, et l'ensemble des examens nécessaires au diagnostic est facilement réalisable en routine. La confirmation biologique du diagnostic repose sur l'analyse moléculaire des gènes codant la glucose-6-phosphatase (GSD Ia – gène *G6PC*) et la glucose-6-phosphate translocase (GSD Ib - gène *SLC37A4*). La biopsie hépatique à visée diagnostique n'est plus pratiquée depuis de nombreuses années. Les principaux diagnostics différentiels sont les glycogénoses de type III, VI et IX.

Evolution et complications

La tolérance clinique au jeûne s'améliore généralement avec l'âge. Des adénomes hépatocellulaires se développent fréquemment à partir de la deuxième décennie de vie. Il n'y a pas d'évolution vers une cirrhose ni vers une insuffisance hépatique terminale mais la dégénérescence des adénomes en hépato-carcinome est possible et doit être dépistée régulièrement. L'atteinte rénale se caractérise par une augmentation du débit de filtration glomérulaire (fréquente), qui peut entraîner l'apparition d'une micro-albuminurie puis d'une protéinurie évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Les patients doivent être surveillés sur ce point afin de prendre en charge cette atteinte dès son apparition. Les enfants atteints de GSD I ont souvent un retard de croissance qu'ils rattraperont ultérieurement, la puberté étant retardée et prolongée, pour atteindre une taille le plus souvent normale à l'âge adulte avec un bon équilibre. Le surpoids n'est pas rare, secondaire à une alimentation fréquente et hypercalorique, en lien avec le régime. L'ostéopénie voire l'ostéoporose peuvent se développer à mesure que l'âge avance et résultent de plusieurs facteurs tels que le déséquilibre métabolique (hypercholestérolémie, hypertriglycémie), l'acidose lactique et les carences nutritionnelles induites par les régimes. L'atteinte digestive peut être sévère dans les GSD Ib avec des atteintes intestinales qui miment une maladie inflammatoire du tube digestif et, dans les GSD Ia peut se manifester par des épisodes de douleurs abdominales, de ballonnements et de troubles du transit. Les patients atteints de GSD Ib peuvent aussi présenter des infections bactériennes sévères liées au déficit des polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'une atteinte intestinale mimant une maladie inflammatoire du tube digestif.

Prise en charge

La prise en charge nutritionnelle est au premier plan dans le traitement de ces malades avec la nécessité d'un régime spécifique avec des horaires stricts de repas. Dans l'enfance, l'objectif est de prévenir la survenue d'hypoglycémies et d'assurer un équilibre métabolique pour permettre une croissance staturale satisfaisante et éviter les séquelles neurologiques d'hypoglycémie. Les glycémies doivent être, de façon optimale, comprises entre 0,6 g/l (3,3 mmol/l) et 1,2 g/l (6,6 mmol/l). Pour répondre à ces objectifs, le régime pendant l'enfance est hyperglucidique avec prise d'amidon cuit et cru (Maïzena® ou Glycosade®) à partir de 9-12 mois de vie.

Le fractionnement des prises alimentaires est établi en fonction de la tolérance au jeûne durant le nyctémère mais il doit aussi tenir compte du rythme de vie de la famille. En pratique, les malades ont entre 4 et 6 prises alimentaires régulières pendant la journée, soit toutes les 3 à 4 heures. La nuit, une nutrition entérale à débit continu (NEDC) est souvent nécessaire pendant l'enfance avant de pouvoir être remplacée par une ou deux collations à l'adolescence ou à l'âge adulte.

La NEDC nocturne conduit à réaliser une gastrostomie de façon quasi systématique chez les enfants atteints de GSD1a. En revanche, chez les enfants atteints de GSD1b, la pose d'une gastrostomie n'est pas recommandée en raison du risque infectieux important et la NEDC est administrée par sonde naso-gastrique.

Le régime est pauvre en lactose, fructose, galactose, avec éviction au maximum le saccharose. Il est également pauvre en graisses. Il doit être complété en vitamines.

L'introduction d'amidon de maïs cru dans la ration intervient généralement à partir de l'âge de 9 à 12 mois (maturation de l'amylase digestive) et doit se faire de façon progressive avec des quantités adaptées à chaque enfant, en fonction du poids et de la tolérance au jeûne.

Le suivi diététique et nutritionnel est très régulier, assuré par des diététicien(ne)s spécialisé(e)s dans les maladies héréditaires du métabolisme dans des centres de référence ou de compétence. Il doit être adapté à chaque fois au rythme de vie du patient ainsi qu'aux résultats des différentes explorations cliniques, biologiques et radiologiques.

L'utilisation de médicaments hypo-uricémiants (Allopurinol) et hypolipémiants (Fibrates, voire statines) peut être nécessaire et doit être discutée avec l'équipe référente.

Une transplantation du foie peut s'avérer nécessaire dans certaines circonstances telles que la dégénérescence d'un adénome ou un déséquilibre métabolique majeur malgré une prise en charge nutritionnelle optimale. La surveillance néphrologique est clinique (pression artérielle, croissance) et biologique à la recherche d'une atteinte glomérulaire. Une hypercalciurie est fréquente, de même qu'une hypocitraturie. Des médicaments tels que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 peuvent être utiles en cas d'apparition d'une microalbuminurie.

Pour les GSD1b, les infections bactériennes doivent être traitées, le plus souvent en hospitalisation, par une antibiothérapie adaptée. La neutropénie et l'atteinte digestive peuvent nécessiter des traitements spécifiques.

Une prise en charge psychologique est souhaitable car cette pathologie a des conséquences sociales et émotionnelles sur toute la famille. Comme pour toute maladie chronique débutant dans l'enfance, la transition enfant-adulte doit être préparée et réalisée de la façon la plus sereine possible.

La GSD I, qu'il s'agisse des types Ia ou Ib, fait partie des maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé faisant partie de la liste des affections de longue durée (ALD 17). Pour les patients d'âge scolaire, une concertation avec l'équipe pédagogique doit être organisée en vue de l'établissement d'un projet d'accueil individualisé. Certaines familles peuvent bénéficier d'aides financières de la MDPH ou d'allocation journalières de présence parentale. En fonction de leur degré d'atteinte, certains patients adultes peuvent bénéficier d'un statut de travailleur handicapé et des prestations qui en découlent.

Prise en charge en urgence

Suite au diagnostic, un document personnalisé est remis au patient et à sa famille avec la carte d'urgence. Ce document comprend les mesures à appliquer en cas d'hypoglycémies (resucrage) ou dans les circonstances à risque d'hypoglycémies. Ces mesures sont normalement connues du patient et de sa famille. Toute situation entraînant un jeûne plus prolongé que d'habitude, une prise alimentaire insuffisante ou une malabsorption (diarrhée aiguë) doit être considérée comme à risque d'hypoglycémies. Il en est de même pour toute intervention chirurgicale, où la mise à jeun doit être accompagnée d'une perfusion de soluté glucosé poly-ionique tant que la reprise complète de l'alimentation n'est pas possible (encadré par l'équipe spécialisée). De même en cas de recours aux urgences quelle qu'en soit la cause, une perfusion de soluté glucosé doit être installée dès l'accueil en attente de la prise en charge.

Situations particulières

Divers traitements doivent être évités en raison de leurs interférences avec le métabolisme glucidique ou de leur propension à favoriser le développement d'adénomes hépatiques. Il s'agit principalement des corticostéroïdes au long cours (mais aucune contre-indication absolue en cas d'indication impérative), de l'hormone de croissance et des œstrogènes. Les statines peuvent être utilisées mais leur indication doit être discutée au cas par cas. Le glucagon est inefficace en cas d'hypoglycémie.

Toutes les vaccinations usuelles peuvent et doivent être effectuées, sans aucune contre-indication. La contraception ne peut reposer sur les oestro-progestatifs et le plus souvent la contraception par progestatifs seuls sera privilégiée.

La grossesse est possible chez les jeunes femmes atteintes de glycoséses de type 1 mais nécessite une surveillance clinique et métabolique renforcée. Elle peut accélérer le développement d'adénomes hépatiques et majorer l'atteinte rénale (les médicaments utilisés dans la prévention de la néphropathie tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 doivent être interrompus lors de toute grossesse). L'accouchement doit être planifié et une perfusion de sérum glucosé doit être mise en place durant tout le travail, jusqu'à la reprise d'une alimentation normale.

L'activité physique est possible et recommandée, en l'adaptant aux capacités métaboliques du patient et, le plus souvent, doit être précédée d'une collation. Les sports à risque de traumatisme violent ne sont pas recommandés.

Tout voyage à l'étranger doit être planifié et préparé en amont avec le Centre Maladies Rares référent.

Suivi des patients

Le suivi spécialisé, en lien étroit avec le médecin traitant et/ou le pédiatre, se fait tous les 3 à 6 mois chez l'enfant puis annuellement chez l'adulte, par une équipe multi-disciplinaire dans un Centre Maladies Rares référent de la pathologie. Lors de chaque consultation, un entretien médico-diététique et un bilan sanguin standard de la maladie sont effectués. Des examens annuels d'imagerie sont également réalisés. Le suivi inclut donc une évaluation métabolique, diététique, hépatique (biologie, échographie, IRM hépatique), rénale (échographie, IRM, biologie) et osseuse (ostéodensitométrie).

Conseil génétique

Les GSD I sont transmises sur le mode autosomique récessif. Un conseil génétique doit être systématiquement proposé aux parents d'un enfant atteint. En général, les parents sont chacun porteurs hétérozygote d'une des mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25 % à chaque grossesse. Lorsque les allèles pathogènes ont été identifiés et caractérisés, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou liquide amniotique est techniquement réalisable. Son indication doit être discutée au cas par cas.

1 Introduction

Les glycoséoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, et/ou son utilisation dans la glycolyse, ou son métabolisme lysosomal. Les GSD I sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. Leur prévalence est estimée à une naissance sur 100 000. Elles sont classées en différents types selon les tissus atteints : les glycoséoses hépatiques, les glycoséoses hépato-rénales, les glycoséoses musculaires ainsi que les glycoséoses hépatiques et musculaires.

Les glycoséoses de type I (OMIM # 613742) (GSD I – glycogen storage disease I) sont dues à la perte de la production de glucose par l'organisme à partir du glycogène hépatique (glycogénolyse) et de la néoglucogenèse. Il existe deux types de GSD I : la GSD Ia (maladie de Von Gierke), due à un déficit en glucose-6-phosphatase (G6Pase) et la GSD Ib, due à des mutations du transporteur de glucose-6-phosphate (G6PT). Elles se caractérisent par des hypoglycémies sévères ainsi que par une accumulation hépatique et rénale de glycogène. La GSD Ia représente 80% des GSD I. Elle est due à des mutations du gène *G6PC1*, exprimé uniquement dans les organes producteurs de glucose (foie, reins et intestin). La GSD Ib est liée à des mutations du gène *SLC37A4*, codant la sous-unité G6PT, exprimée dans tous les tissus.

Les symptômes de la GSD I varient en fonction de l'âge. Les premières manifestations cliniques apparaissent généralement dans les premiers mois de vie, avec des signes principalement métaboliques, à savoir des hypoglycémies (glycémie veineuse < 0.5 g/L soit 2,8 mmol/L) de jeûne court (< 4h) avec acidose lactique. Rarement, les hypoglycémies peuvent passer inaperçues, entraînant un retard du diagnostic, exceptionnellement un diagnostic à l'âge adulte. Il s'y associe une hépatomégalie, responsable d'un abdomen distendu, une néphromégalie, et un retard de croissance. Avec les années, le développement de tumeurs hépatiques et/ou d'une maladie chronique rénale est fréquent, pouvant faire poser l'indication d'une transplantation hépatique et/ou rénale. De plus, les patients atteints de GSD Ib présentent des infections bactériennes récurrentes en lien avec une neutropénie et un dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ils peuvent développer une maladie intestinale inflammatoire de type maladie de Crohn. Dans les 2 sous types, aucune atteinte musculaire ni cardiaque n'est observée. La prise en charge repose principalement sur les mesures diététiques, afin de limiter le temps de jeûne et d'obtenir un bon équilibre métabolique.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de GSD I. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il indique les outils

permettant : d'évoquer et de confirmer le diagnostic de GSD I, de définir la sévérité et les différentes atteintes de la maladie en précisant les examens et explorations nécessaires au suivi comme au diagnostic et d'appréhender au mieux les différents volets de son traitement, de définir les modalités et l'organisation du suivi. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de GSD I. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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). Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale. La bibliographie est présentée sous forme thématique. Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 1 : Liste des participants). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 12 téléconférences. Tous les participants à la rédaction de ce PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt. Le projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail et a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.XXX>).

3 Physiopathologie des GSD I

3.1 Physiopathologie du déficit en G6Pase

Le maintien de la glycémie autour de 0,9 à 1g/L (5-5,5 mM) est une exigence critique de l'organisme. Le glucose d'origine alimentaire est la source principale de glucose plasmatique à l'état nourri. L'organisme a la capacité de réguler la glycémie pendant un temps de jeûne prolongé grâce à la production endogène de glucose. Cette fonction est restreinte à trois tissus qui expriment spécifiquement la G6Pase : le foie, les reins et l'intestin. Cette enzyme hydrolyse le G6P en glucose, permettant alors sa libération dans le sang. C'est la dernière enzyme commune à la voie de la dégradation du glycogène hépatique (glycogénolyse) et à la voie de la néoglucogenèse (synthèse de glucose de novo à partir de substrats non glucidiques) (Figure 1).

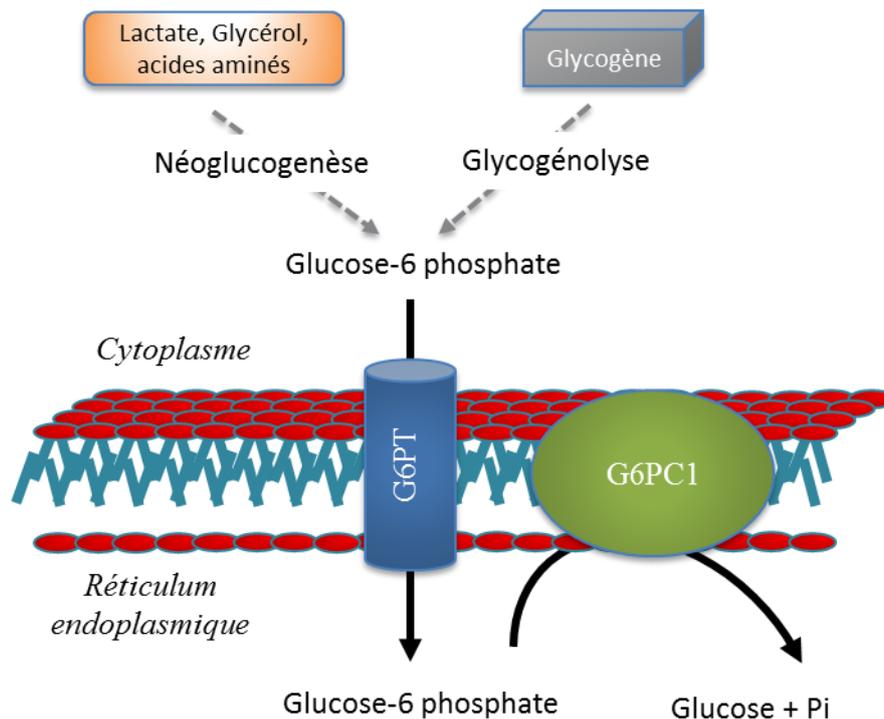


Figure 1 : Dernière étape de la production de glucose catalysée par la G6Pase. ER : réticulum endoplasmique. (D'après Rajas F, et al. J Inherit Metab Dis. 2015;38(3):521-7.).

Cette activité enzymatique nécessite deux protéines transmembranaires : un transporteur de G6P (G6PT) et une unité catalytique (G6PC) orientée à la face interne du réticulum endoplasmique, qui hydrolyse le G6P en glucose et phosphate inorganique (Figure 1).

Les glycosés de type I sont dues à une forte diminution (> à 90%) ou à l'absence d'activité G6Pase. Dans de rares cas, une diminution plus modeste de l'activité G6Pase se traduit par des manifestations cliniques plus modérées, à risque de retard diagnostique.

La perte d'activité G6Pase entraîne une diminution très importante, voire une absence de production endogène de glucose, conduisant à des hypoglycémies sévères survenant au jeûne court (<4h). En l'absence de la G6Pase, l'action hyperglycémiant du glucagon, qui active les voies de glycogénolyse et de néoglucogénèse, est infructueuse.

Le G6P s'accumule dans les hépatocytes et les tubules contournés proximaux des reins, conduisant à une hépatomégalie, une néphromégalie et entraîne une reprogrammation métabolique. Dans ces tissus, la glycolyse est possible à partir du G6P, et conduit à une production accrue de lactate mais aussi d'acétylCoA qui, en excès, stimule la lipogénèse *de novo* et la synthèse de cholestérol. Via la production de malonylCoA, la beta oxydation des acides gras est inhibée, ce qui explique l'absence de cétose. L'hyperuricémie s'explique par la stimulation de la voie de synthèse *de novo* des purines (via le cycle des pentoses), et par la diminution de sa clairance (par compétition avec l'acide lactique). En pratique, ces différentes perturbations métaboliques s'expriment au niveau biologique par une hyperlactatémie, une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, une hyperuricémie et des taux élevés d'acides gras libres (Figure 2).

L'activation de la voie de la lipogénèse hépatique est responsable de l'accumulation de lipides dans le foie et les reins, et donc du développement d'une stéatose hépatique. Comme observé

les leucocytes. Le mécanisme est resté longtemps incompris car le métabolisme énergétique des PNN ne dépend pas du glucose. La meilleure preuve de l'absence de lien entre équilibre métabolique et neutropénie est venue du suivi des transplantations hépatiques de patients GSD Ib. Chez ces patients, alors que le déséquilibre métabolique est corrigé, la neutropénie persiste même si celle-ci peut apparaître mieux tolérée. Le mécanisme de la neutropénie a été récemment élucidé. Il a été montré que, dans les neutrophiles, le G6PT collabore avec la G6Pase ubiquitaire (G6PC3) pour détruire le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P). Ce sucre, dérivé des aliments, s'accumule dans les PNN et les intoxique en inhibant l'hexokinase. Ce mécanisme explique le dysfonctionnement et l'apoptose des neutrophiles.

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Professionnels impliqués

Le diagnostic de la GSD I se fait le plus souvent à l'âge pédiatrique. Les signes d'appel sont donc en général dépistés par le pédiatre ou le médecin traitant. En cas de diagnostic évoqué à l'âge adulte, les signes d'appel peuvent être dépistés par le médecin traitant, l'hépatologue, l'interniste, l'endocrinologue.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un Centre de Référence ou de Compétence labellisé (cf liste en Annexe 2).

Dans ces Centres de Référence, interviennent pour le diagnostic :

- Médecin métabolicien (pédiatre, interniste, endocrinologue...)
- Hépatologue
- Radiologue
- Généticien et biochimiste : les examens permettant un diagnostic spécifique ne sont réalisés que dans certains centres avec laboratoire spécialisé (cf Annexe 3).

Selon les symptômes initiaux, peuvent aussi intervenir :

- Gastro-entérologue
- Hématologue
- Endocrinologue
- Néphrologue

4.2 Présentation clinico-biologique habituelle

La présentation clinique des GSD I est variable d'un patient à l'autre.

Le diagnostic est souvent évoqué dans les premiers mois de vie devant une hépatomégalie et/ou des hypoglycémies de jeûne court (3 à 4h) , pouvant entraîner des crises convulsives, associé à une hyperlactacidémie.

Après quelques semaines de vie, les patients présentent une hépatomégalie lisse, molle et indolore, isolée sans splénomégalie. Elle est parfois volumineuse, responsable d'une distension abdominale mate à la percussion. En raison de son volume et de sa faible consistance, les contours de cette hépatomégalie sont parfois difficiles à percevoir et il n'est pas rare que le bord inférieur soit difficilement palpable, dans la fosse iliaque droite, englobant ainsi la quasi-totalité de l'abdomen.

Cette hépatomégalie très hyperéchogène et homogène en échographie, est souvent associée à une néphromégalie hyperéchogène.

Habituellement, les enfants présentent un faciès poupin avec un certain degré d'obésité facio-tronculaire contrastant avec des membres graciles. Il s'y associe fréquemment un retard de croissance.

Sur le plan biologique, on remarque essentiellement une hypoglycémie induite par le jeûne court s'accompagnant d'une acidose lactique sans cétose. Lorsque l'on étudie le cycle glycémie/lactate, en pré prandial l'hypoglycémie s'accompagne d'une hyperlactatémie alors qu'en période postprandiale, la glycémie est normale, avec une lactatémie plus basse. On note fréquemment l'existence d'une hyperuricémie, d'une hypertriglycéridémie voire d'une hypercholestérolémie.

Le bilan hépatique montre une élévation variable des transaminases, la GGT (Gamma-glutamyl-transférase) est souvent un peu élevée, mais la bilirubine est toujours normale. Il n'y a jamais d'insuffisance hépatique associée. Les CPK sont normales.

Il existe une tendance hémorragique dont les manifestations cliniques sont plutôt mineures, marquée par une fréquence importante d'épistaxis. Il n'est pas rapporté de complications hémorragiques spontanées. En revanche, cette tendance hémorragique peut compliquer un geste chirurgical, même mineur. A l'état basal, les paramètres usuels de la coagulation (Temps de prothombine, Temps de céphaline Activé) ne sont pas altérés. En cas de nécessité de soins dentaires invasifs ou d'un geste biopsique ou chirurgical, une évaluation de la coagulation doit être faite et doit comporter l'étude des fonctions plaquettaires par l'étude du temps d'occlusion plaquettaire (ou PFA, platelet function agregation). Les anomalies hématologiques rencontrées sont essentiellement des anomalies des fonctions plaquettaires. De façon exceptionnelle, il peut exister une baisse du taux du facteur de Willebrand.

L'anémie est très fréquente chez ces patients. Elle est liée le plus souvent due à une hémorragie aiguë ou chronique donc carencielle et/ou à un syndrome inflammatoire chronique (en particulier en cas d'atteinte inflammatoire du tube digestif dans la GSD Ib). L'anémie peut également être, au moins pour partie, secondaire à la présence d'adénomes hépatiques (qui produisent de l'hepcidine).

La présence d'une neutropénie doit faire suspecter une GSD Ib dès le diagnostic, mais celle-ci peut manquer et/ou fluctuer. Les infections récidivantes sont rapportées particulièrement chez les malades atteints de GSD Ib.

Les manifestations bucco-dentaires sont courantes dans les GSD I. Ce sont principalement des atteintes du développement dentaire avec des retards de développement, des agénésies et des anomalies de forme. Ces anomalies nécessitent souvent une prise en charge orthodontique. Dans les GSD Ib, on peut observer des ulcérations aphteuses liées à la neutropénie.

4.3 Autres présentations cliniques possibles

4.3.1 Retard de croissance

Rarement, la tolérance au jeûne est subnormale et les enfants peuvent alors être quasiment asymptomatiques. Il peut alors exister un retard de croissance d'allure isolée. Ce symptôme peut parfois être au premier plan chez des nourrissons qui réclament à manger régulièrement la nuit et n'ont pas encore présenté d'hypoglycémie symptomatique.

4.3.2 Révélation tardive et chez l'adulte

Le diagnostic de GSD I est exceptionnellement porté à l'âge adulte. Dans les rares cas rapportés, la maladie ne s'est pas révélée par une hypoglycémie mais par un des points d'appel suivant : adénomes hépatiques multiples, hépatocarcinome, accès de goutte (hyperuricémie), hyperlipidémie. Les caractéristiques cliniques et biochimiques décrites plus haut chez l'enfant, prennent un caractère plus modéré chez ces patients dont la révélation est tardive.

4.3.3 Symptômes spécifiques du type Ib

4.3.3.1 Neutropénie et dysfonction des PNN

L'association entre la GSD Ib et une neutropénie est connue depuis l'identification de la GSD Ib comme entité spécifique. Il existe quatre séries de plus de 20 cas de patients GSD Ib dans la littérature (Annexe 4). Cette neutropénie est une neutropénie sévère et chronique qui présente plusieurs caractéristiques :

- Elle est profonde, le plus souvent inférieure à 500 cellules/mm³, parfois fluctuante.
- Le myélogramme ne montre pas d'anomalie quantitative de la lignée granuleuse.
- Elle entraîne des infections sévères répétées, quasiment exclusivement bactériennes. Elle est une cause de mortalité non négligeable (5 décès par infection sur 38 patients inclus dans le registre français (www.neutropenie.fr)).
- Elle est responsable d'une atteinte bucco-dentaire et d'une atteinte digestive.

4.3.3.2 Atteinte digestive

Dans la GSD Ib, les patients présentent souvent des symptômes digestifs faisant évoquer une maladie inflammatoire de l'intestin : douleurs abdominales, diarrhées (parfois sanglantes et/ou nocturnes). Cette atteinte de type « Crohn-like » se voit chez 75 à 90 % des patients avec une sévérité variable. L'atteinte gastrointestinale peut évoluer de façon chronique ou par poussées. Des lésions péri-anales (fissures, ulcérations, abcès, fistules) sont fréquentes. Des aphtes, uni ou bipolaires, sont souvent présents et peuvent être le seul symptôme de cette atteinte « extra métabolique ». La fibroscopie oesogastroduodénale et la coloscopie retrouvent le même type de lésions histologiques que dans la maladie de Crohn : lésions segmentaires avec intervalles de muqueuse saine, à type d'ulcérations aphthoïdes, d'inflammation transmurale, d'abcès cryptiques ou d'anomalies architecturales des cryptes. Des granulomes peuvent également se voir mais ne sont pas systématiques. Ces lésions sont le plus souvent iléales ou iléo-coliques.

4.3.3.3 Autre

Une splénomégalie peut être retrouvée, surtout en cas de traitement au long cours par facteur de croissance des cellules souches hématopoïétiques. Une évolution leucémogène liée à ces traitements a été exceptionnellement décrite chez des patients avec GSD Ib

4.4 Confirmation du diagnostic

4.4.1 Diagnostic génétique

Le diagnostic biologique de confirmation de la GSD I passe, depuis la description des gènes *G6PC1* (GDS Ia) et *SLC37A4* (GSD Ib), quasi exclusivement par une approche moléculaire. Il repose sur le séquençage (par technique Sanger ou NGS) des gènes *G6PC1* et *SLC37A4*.

Plus de 130 variations de séquences délétères du gène *G6PC1* touchant l'ensemble de la séquence codante ont été rapportées avec une grande part de mutations faux-sens par rapport aux mutations non-sens et tronquantes. Les anomalies de séquence ou de structure dans le gène *G6PC1* représentent environ 80% des anomalies génétiques responsables de la GSD I. **Il y a très peu de corrélation génotype/phénotype.** Les 20% restant sont des anomalies génétiques mises en évidence dans le gène *SLC37A4*. Contrairement au gène *G6PC1*, *SLC37A4* est aussi exprimé dans les leucocytes, de sorte que les variations de séquence délétères seront, en sus de l'atteinte hépatique et rénale, responsables d'une neutropénie. Plus de 120 variations de séquence délétères ont été rapportées.

4.4.2 Activité enzymatique

La mesure de l'activité enzymatique de la G6Pase hépatocytaire était, jusqu'à la découverte des gènes *G6PC1* et *SLC37A4* et la mise au point de leur séquençage, la technique de référence pour le diagnostic de GSD I. Elle est abandonnée depuis. Il s'agissait d'une technique invasive puisqu'elle nécessitait la réalisation d'une biopsie hépatique, qui n'est donc plus nécessaire au diagnostic. Elle permettait de diagnostiquer la GSD I et de différencier GSD Ia et Ib.

4.5 Annonce diagnostique et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, idéalement membre d'un Centre de référence ou Centre de compétence maladie rare (Filière G2M), dans la mesure du possible en présence des deux parents de l'enfant. Elle comprend l'explication du diagnostic, des complications, des possibilités thérapeutiques ainsi que la présentation de la planification du suivi, du conseil génétique (dépistage des frères et sœurs) et les demandes de consentement pour le génotypage. Cet entretien est particulièrement important car il constitue le socle dont dépendra la qualité du suivi ultérieur, et permettra de débiter un soutien indispensable pour l'enfant et sa famille, confrontés à la découverte d'une maladie chronique. Une prise en charge psychologique doit être proposée à la famille. L'existence d'associations de patients doit être indiquée (liste et coordonnées en Annexe 5).

Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive. Un conseil génétique doit être proposé au couple après réception des résultats de l'étude génétique. Les mutations de novo sont rares et les parents sont dans la grande majorité des cas, porteurs à l'état hétérozygote d'une des deux mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25% à chaque grossesse. Lorsque les variants pathogènes ont été identifiés chez l'enfant et chez ses parents, un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou sur liquide amniotique est techniquement réalisable. Un diagnostic préimplantatoire peut être envisagé.

En cas de demande parentale de diagnostic prénatal ou préimplantatoire, l'indication doit être discutée au cas par cas et validée par un CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal).

4.6 Evaluation initiale et organisation de la surveillance

L'existence d'une hypoglycémie associée à une hépatomégalie implique de faire initialement un certain nombre d'examens :

- Cycle glycémie/lactate (prélèvement pré-prandial et 1h après les repas au long du nycthémère)
- uricémie
- Bilan hépatique sanguin complet
- Cholestérolémie, triglycéridémie
- Ionogramme sanguin, créatinine
- Créatine Phosphokinase (CPK)
- Numération formule sanguine, plaquettes
- Profil des acylcarnitines plasmatiques
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Insulinémie, peptide C, cortisolémie, acides gras libres plasmatiques

Le test au glucagon, s'il est réalisé, ne permet la correction de la glycémie veineuse.

L'association d'une hépatomégalie molle et volumineuse à un profil d'hypoglycémie sans cétose (bandelette urinaire ou cétonémie capillaire) s'accompagnant d'acidose lactique est très évocatrice d'une GSD I. L'existence d'une neutropénie suggère fortement le diagnostic de GSD Ib mais cette neutropénie peut n'apparaître que plus tardivement dans la vie, au-delà de la deuxième année. Le diagnostic doit être confirmé par le séquençage des gènes concernés.

Initialement, il faut apprécier la tolérance au jeûne (glycémie et acide lactique pré-prandiaux en particulier) qui va guider la façon dont les repas seront répartis et fractionnés, et les possibles indications d'une nutrition entérale nocturne à débit constant (NEDC nocturne).

Une échographie abdominale est effectuée pour préciser l'échostructure du foie et la taille des reins.

Une fois le diagnostic établi et l'évaluation clinique et biologique réalisée, il faut débiter la prise en charge et planifier l'organisation de la surveillance.

- Annonce du diagnostic aux parents ou au patient adulte et conseil génétique
- Demande de prise en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD 17 (Affection longue durée n°17), rédigée par un médecin faisant partie d'un centre labellisé Maladies Rares du Métabolisme
- Eventuellement, rédaction de certificat pour une demande d'allocation journalière de présence parentale et/ou d'allocation MDPH (maison départementale des personnes handicapées)

- Remise d'une carte et d'un document d'urgence avec la conduite à tenir à présenter à tout professionnel de santé
- Entretiens répétés puis suivi régulier avec le /la diététicien-ne du centre expert afin d'expliquer aux parents les aliments conseillés, les aliments déconseillés, la surveillance et la prise en charge.
- Proposition d'inclusion dans un programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP).
- Si une NEDC est indiquée, il faudra former les parents à la pose d'une sonde nasogastrique, en attendant ultérieurement la mise en place éventuelle d'une gastrostomie (qui reste très discutée dans la GSD Ib en raison du risque infectieux).

La surveillance doit être prévue et organisée avant d'envisager le retour à domicile. Il est important d'avoir un médecin traitant à proximité du domicile avec lequel les communications sont faciles. De même, le prestataire choisi pour l'alimentation, et tout particulièrement la NEDC nocturne, doit être tenu régulièrement informé et, réciproquement, tenir informée l'équipe soignante lors des visites à domicile. Un certificat d'urgence, détaillant les mesures à prendre rapidement lors de vomissements, d'hypoglycémies... doit être remis à la famille (Annexe 6 et 7). La surveillance doit être assurée par un médecin qui peut être un spécialiste des maladies métaboliques ou un hépatologue pédiatre. Ce médecin doit coordonner la prise en charge de l'enfant avec une diététicienne spécialisée dans les maladies métaboliques. Ultérieurement, d'autres spécialistes pourront être amenés à intervenir dans le suivi et tout particulièrement un néphrologue, un hépatologue, un gastroentérologue, un hématologue, un cardiologue, un conseiller en génétique, un psychiatre/psychologue. Dans certains cas, des équipes de transplantation hépatique et/ou rénale pourront être impliquées dans la prise en charge de ces patients.

Dans la prise en charge, il faut inclure la dimension émotionnelle et psychosociale que cette maladie a sur l'enfant et sa famille ainsi que les contraintes à domicile que représentent la fréquence des repas, la NEDC et les épisodes de décompensation, surtout durant les premières années, lors d'infections saisonnières.

5 Diagnostic différentiels

5.1 Hépatomégalie hyperéchogène du nourrisson

En échographie, on considère que le foie est hyperéchogène lorsque le parenchyme hépatique est plus brillant que le parenchyme rénal sur une coupe foie-rein. Devant toute hépatomégalie hyperéchogène chez un nourrisson, y compris s'il est obèse, il est nécessaire d'en rechercher la cause et d'effectuer un bilan à la recherche d'une anomalie du métabolisme intermédiaire ou lipidique. De nombreuses maladies héréditaires du métabolisme peuvent être responsables d'une stéatose hépatique, isolée ou associée à d'autres symptômes hépatiques.

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une hépatomégalie hyperéchogène chez un nourrisson sont détaillés en Annexe 8.

5.2 Hypoglycémie de l'enfant ou de l'adulte

La glycémie est le reflet de l'équilibre entre production et consommation de glucose. Cet équilibre est sous la dépendance des substrats disponibles, du bon fonctionnement des voies métaboliques et de la régulation adaptée de ces voies métaboliques par des facteurs hormonaux.

5.2.1 En Pédiatrie

L'hypoglycémie (< 0.5 g/L ou 2,8 mmol/L au diagnostic) est une situation fréquente en pédiatrie. Les hypoglycémies de l'enfant peuvent être dues à une trop faible disponibilité des substrats (nouveau-né), à une anomalie héréditaire enzymatique ou à une anomalie de la régulation hormonale. Selon l'âge d'apparition des hypoglycémies, la fréquence des différentes causes est variable. La compréhension des mécanismes physiopathologiques permet d'orienter le plus souvent de façon assez simple le diagnostic étiologique et de choisir le traitement spécifique approprié.

La cause de l'hypoglycémie est parfois évidente car survenant dans un contexte particulier :

- Hypoglycémie fonctionnelle (hypoglycémie hypercétotique idiopathique), survenant en contexte de gastroentérite aiguë (jeûne très prolongé, hypoglycémie peu profonde (> 0.4 g/L soit 2.2 mmol/L) et peu symptomatique, forte cétose (3OH-butyrates plasmatiques). Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.
- Autres : médicamenteuses (antidiabétiques oraux, insulinothérapie, β -bloquants, certaines chimiothérapies, sevrage brutal d'une corticothérapie prolongée et/ou à fortes doses), insuffisances hépatiques sévères, états de dénutrition sévères, patients avec antécédent de chirurgie gastrique ou oesophagienne (dumping syndrome).

En dehors de ces cas, une hypoglycémie doit être explorée, à la recherche d'une pathologie sous-jacente, si elle présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- survenue après un jeûne court pour l'âge
- très symptomatique
- très profonde
- insuffisance, voire absence, de cétose malgré un jeûne prolongé
- hépatomégalie
- défaillance d'organe
- acidose sévère avec pH < 7,10
- mélanodermie
- croissance pondérale et/ou staturale anormale,
- mauvaise tolérance du jeûne avec réveils nocturnes fréquents.

Dans ce cadre, on peut distinguer les hypoglycémies liées à une anomalie endocrinienne et celles liées à une anomalie du métabolisme intermédiaire.

Les anomalies endocriniennes responsables d'hypoglycémies sont l'hyperinsulinisme, le déficit corticotrope, le déficit en GH (hormone de croissance).

Les principales anomalies métaboliques responsables d'hypoglycémies sont les suivantes :

- Hypoglycémies de jeûne plutôt court (<4 heures) : glycogénoses
- Hypoglycémies de jeûne plus prolongé (>8 heures) : déficits de la bêta-oxydation des acides gras et déficits de la néoglucogénèse.

Les principales caractéristiques des hypoglycémies liées à une maladie héréditaire du métabolisme sont résumées dans le Tableau 1.

5.2.2 Chez l'adulte

A l'âge adulte, on retient le diagnostic positif d'hypoglycémie sur la présence complète de la triade de Whipple : signes cliniques d'hypoglycémie, glycémie veineuse < 0,5 g/l (2,8 mmol/l)

au moment des symptômes, amendement des signes hypoglycémiques par le resucrage. Poser le diagnostic nécessite des explorations à visée étiologique, avec une réflexion diagnostique orientée en fonction de l'horaire, des circonstances et de la sévérité des symptômes (Figure 3). Dans le cadre des hypoglycémies de jeûne (y compris de jeûne court), la GSD I fait partie des causes envisageables mais sa révélation par une hypoglycémie à l'âge adulte est exceptionnelle.

La survenue d'hypoglycémies chez l'adulte doit, en priorité, faire éliminer une insuffisance corticotrope ou surrénalienne. La survenue d'une hypoglycémie spontanée ou au cours d'une épreuve de jeûne associée à un hyperinsulinisme endogène peut être réactionnelle ou conduira, dans le cas contraire, à rechercher un insulinome. Si ces diagnostics sont écartés, il est possible d'envisager les exceptionnels hyperinsulinismes congénitaux dont certains peuvent être diagnostiqués à l'âge adulte. S'il n'y a pas d'hyperinsulinisme endogène, on s'attachera à chercher une tumeur sécrétrice d'IGF2. En cas d'hypoglycémie de jeûne sans hyperinsulinisme endogène et sans tumeur à IGF2, on pourra s'orienter vers la recherche d'une maladie héréditaire métabolique. Les éléments cliniques et biologiques pourront alors orienter rapidement vers une glycogénose, un trouble de l'oxydation des acides gras ou un trouble de la néoglucogénèse (Tableau 1). Les causes acquises étant prédominantes chez l'adulte, les hypoglycémies médicamenteuses, volontaires ou accidentelles, et l'insuffisance corticotrope, doivent être exclues en priorité.

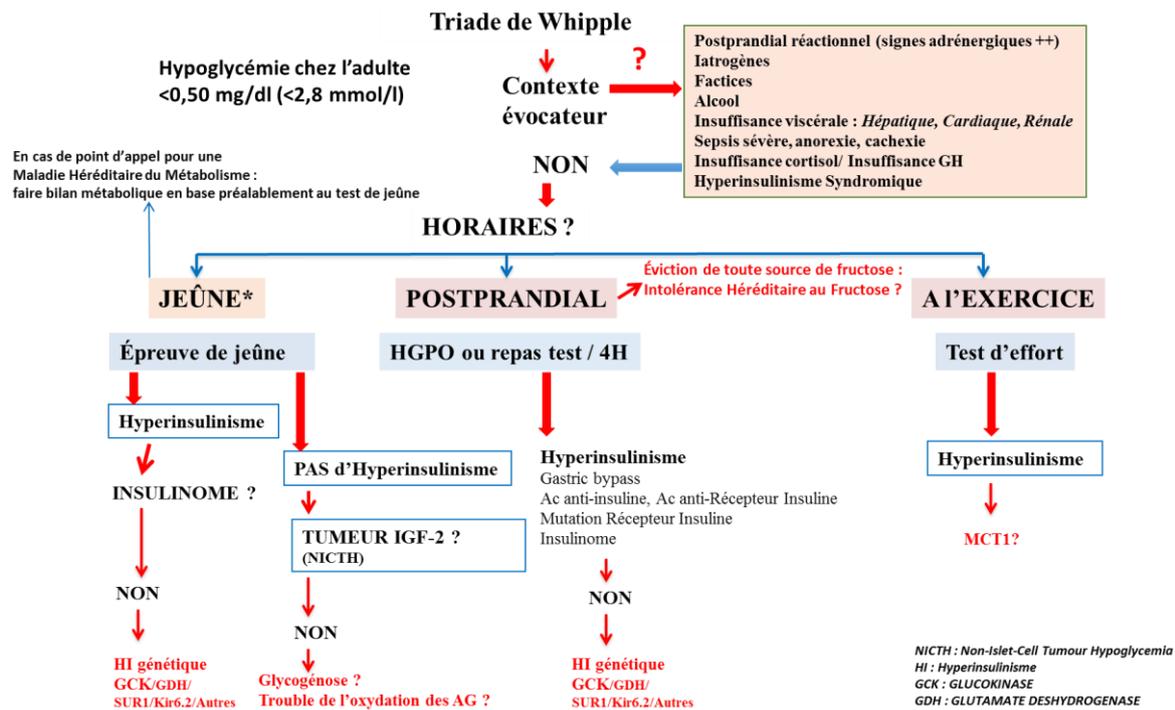


Figure 3 : Orientation diagnostique d'une hypoglycémie à l'âge adulte. (Inspiré de Douillard et al, Ann Endocrinol 2020)

Glycogénoses 0, I, VI, XI : hépatiques III, IV, IX : hépato- musculaires	Troubles de l'oxydation des acides gras	Troubles de la Néoglucogenèse
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ Lactates à jeun (I) ▪ ↑ Lactates post-prandial (III,VI,IX) ▪ Hyperuricémie (I) ▪ Hépatomégalie (sauf type0) ▪ Tubulopathie rénale (XI, IX) ▪ Cirrhose précoce (IV) ▪ Faiblesse musculaire (III, IX) ▪ ↑ CPK (III, IX) ▪ Cardiopathie (III) ▪ ↓ Corps cétoniques (I) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie de jeûne long ▪ Absence de corps cétonique ▪ ↑ CPK ▪ Accumulation des acylcarnitines plasmatiques (dont la longueur oriente vers le déficit enzymatique) ▪ Accumulation des acides organiques urinaires ▪ Cardiopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie de jeûne long ▪ ↑ Lactates ▪ ↑ Alanine ▪ ↑ Glycérol-3P

Tableau 1 : principales caractéristiques des pathologies héréditaires du métabolisme responsables d'une hypoglycémie.

5.3 Retard de croissance de l'enfant

Un retard de croissance statural est défini par une taille <-2 DS ou une différence >1,5 DS entre la taille de l'enfant et sa taille cible ou une vitesse de croissance anormale pour l'âge (changement de couloir). L'analyse des antécédents, un interrogatoire précis et l'examen clinique vont guider les explorations. Devant un retard statural prédominant, les principales causes à évoquer sont les causes endocriniennes (déficit en GH, hypothyroïdie, hypercorticisme, retard pubertaire) ou les causes squelettiques (syndrome de Turner, maladies osseuses constitutionnelles ...). Devant un retard pondéral précédant le retard statural, les principales causes à évoquer sont les pathologies digestives (maladie coeliaque, mucoviscidose, maladies inflammatoires chroniques intestinales, APLV, giardiasis...), toutes les pathologies chroniques (insuffisance d'organe), certaines maladies métaboliques héréditaires dont plusieurs types de glycogénoses et les carences d'apports alimentaires. Une petite taille idiopathique/constitutionnelle est un diagnostic d'élimination, évoqué en présence d'un enfant de petite taille, sans retard de maturation osseuse, grandissant de façon régulière, avec souvent des antécédents familiaux de petite taille.

6 Complications possibles

6.1 Métaboliques

Les complications métaboliques qui peuvent survenir chez des malades atteints de GSD I sont essentiellement :

- Hypoglycémie de jeûne court qui nécessite une prise en charge diététique et, si l'hypoglycémie est sévère, un resucrage en urgence (pour rappel, glucagon inefficace).
- Acidose lactique, concomitante d'une hypoglycémie. Une acidose lactique majeure et menaçante peut nécessiter, outre la rééquilibration de la glycémie, un apport souvent important de bicarbonates pour tamponner au plus vite l'acidose.
- Hyperuricémie : elle expose les malades à une arthropathie goutteuse, à des crises de goutte et constitue un facteur favorisant la survenue de lithiases rénales. Elle peut nécessiter un traitement par allopurinol symptomatique si le traitement diététique ne suffit pas pour normaliser la concentration plasmatique d'acide urique ou en cas d'hyperuricémie.
- Hypertriglycéridémie : fréquente et souvent importante. Son importance dépend de la qualité de l'équilibre glycémique. Les complications en sont rares, il s'agit essentiellement d'accès de pancréatite aiguë. Un traitement hypolipémiant peut être nécessaire chez certains malades.
- Hypercholestérolémie : elle est en général assez modérée et ne se complique pas en elle-même. Elle est contrôlée au mieux par un équilibre glycémique optimal mais peut nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique.
- Hypocitraturie : mise en évidence ces dernières années, elle expose au risque de lithiase urinaire. Il est conseillé de la rechercher systématiquement une fois par an. Elle est compensée par une supplémentation en citrate de potassium par voie orale.

6.2 Hépatiques

6.2.1 Place de l'échographie et de l'IRM abdominales

L'échographie abdominale est le premier examen d'imagerie réalisé lors de l'étape diagnostique. Pendant le suivi de l'enfant, elle est pratiquée annuellement en l'absence d'évènement particulier. Elle doit évaluer, non pas tant la taille du foie, que l'échostructure du parenchyme hépatique (stéatose constante et non fibrosante), la présence éventuelle d'adénomes (rares avant la deuxième décennie de la vie) et la recherche d'une lithiase biliaire. Il est nécessaire de bien examiner, systématiquement, les reins à la recherche d'une néphrocalcinose, de lithiases urinaires et de kystes rénaux.

Si des lésions intra-hépatiques apparaissent, la fréquence de l'imagerie hépatique doit être augmentée, tous les six mois voire tous les trois mois dans certaines circonstances.

L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste est un examen qui a pris de plus en plus d'importance dans la surveillance des GSD I. Dans l'immense majorité des cas, elle n'est pas nécessaire (et elle est d'ailleurs difficilement réalisable) avant l'âge de 10 ans. A partir de l'âge de 10 ans, on recommande qu'elle soit réalisée de façon annuelle, en situation stable. Elle apprécie au mieux le développement de petits adénomes que l'échographie peut ne pas détecter. Elle recherche également d'éventuelles autres lésions hépatiques (hyperplasie nodulaire focale). L'IRM permet d'évaluer aussi le nombre d'adénomes, leur croissance ou leur stabilité d'un examen à l'autre ainsi que leur aspect après injection de produit de contraste.

En l'absence de signe évocateur d'une possible transformation maligne, et devant des adénomes dont la taille et le nombre restent stables, la fréquence annuelle est maintenue. En revanche, si un adénome grossit de façon rapide, que son aspect se modifie après injection de produit de contraste (aspect dit de « wash out »), une imagerie hépatique doit être effectuée plus souvent, tous les six voire tous les trois mois.

Elle doit également bien évaluer l'état des reins et tout particulièrement rechercher des microkystes que l'échographie peut ne pas détecter.

6.2.2 Adénomes

Selon les données de la littérature, les adénomes concernent plus de 70% des patients de plus de 25 ans. Ils apparaissent généralement dans la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie. La survenue la plus précoce a été rapportée vers l'âge de 3ans 1/2. Il s'agit dans 2/3 des cas d'adénomes hépatiques multiples. Les adénomes présents chez les patients GSD I sont généralement plus nombreux et répartis de façon bilobaire, par rapport aux adénomes présents dans la population générale.

L'influence de l'équilibre métabolique sur la survenue d'adénomes n'a pas été clairement établie mais l'hypertriglycéridémie, si elle est supérieure à 5 g/L soit 5.7 mmol/L, semble corrélée à l'apparition d'adénomes. Certaines études mentionnent qu'un bon contrôle métabolique limite le risque de survenue d'adénomes ou rapportent des cas de régression d'adénomes suite à l'amélioration de l'équilibre métabolique. Mais d'autres décrivent des adénomes chez des patients avec un bon équilibre métabolique.

Les mécanismes exacts de la genèse des adénomes ne sont pas encore clairement compris. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont discutées : stimulation hormonale par le biais d'un rapport insuline/glucagon élevé, déséquilibre du métabolisme des acides gras libres, source de stress oxydatif, activation de proto-oncogènes (dysfonction de l'autophagie et de la mitochondrie...).

La surveillance clinique se réduit à la palpation abdominale qui ne peut apprécier une augmentation de volume d'un adénome que s'il est très superficiel, ce qui est très rare. En revanche, un adénome qui devient sensible avec des douleurs intenses, difficiles à soulager, nécessitant des antalgiques de pallier 3 doit alerter et conduire rapidement à des examens complémentaires en centre spécialisé en raison du risque de saignement.

6.2.3 Carcinomes Hépatocellulaires

Le plus souvent, ce diagnostic est évoqué et suspecté lors de la surveillance d'adénomes hépatiques chez un patient connu. L'hépatocarcinome (CHC) peut représenter exceptionnellement un mode de révélation de la GSD I chez l'adulte.

Les mécanismes physiopathologiques de la transformation maligne ne sont pas encore élucidés. La fréquence de survenue des CHC chez les patients GSD I porteurs d'adénomes reste difficile à préciser et se situerait aux alentours de 10 à 16%. Il n'y a pas de marqueur spécifique biologique de transformation d'un adénome en CHC. Il est rapporté des observations de transformation carcinomateuse sans élévation de la concentration sérique de l'alpha-foeto-protéine (AFP) de même que des élévations de l'AFP sérique sans qu'il y ait de transformation de l'adénome en CHC. L'IRM hépatique et l'échographie de contraste ne permettent pas toujours, à l'heure actuelle, d'apporter des éléments discriminants pertinents pour le diagnostic de CHC.

L'augmentation de taille d'un adénome (doublement de la taille en 3 à 6 mois), la modification de son aspect en IRM (aspect de « wash out ») ou, parfois, l'augmentation de la concentration sérique de l'AFP, constituent une indication de biopsie hépatique écho-guidée du foie tumoral et non-tumoral pour analyse histologique et moléculaire.

Le pronostic évolutif des hépatocarcinomes dépend de leur taille et de leur nombre. Selon les critères de Milan (référence établie pour l'adulte), les tumeurs isolées de taille > 5 cm ou 2-3 tumeurs de taille > 3 cm ont un mauvais pronostic. Ces critères ne sont pas applicables chez l'enfant pour poser l'indication de greffe hépatique.

6.3 Rénales

Les atteintes rénales sont fréquentes, touchant entre 40 à 70% des patients : augmentation de la taille des reins, hyperuricémie, lithiases rénales, signes de tubulopathie proximale, hyperfiltration, microalbuminurie puis protéinurie. Surviennent ensuite une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec aggravation de la protéinurie liée à une glomérulosclérose segmentaire et focale, et enfin une insuffisance rénale chronique puis terminale.

L'évolution naturelle de l'atteinte rénale se déroule en deux phases (normes en Annexe 9) :

- Stade précoce marqué par une hyperfiltration, c'est-à-dire une augmentation du DFG, pouvant se constituer dès l'enfance, puis apparition d'une microalbuminurie.
- Stade plus tardif avec baisse du DFG, protéinurie et plus rarement une hypertension artérielle.

L'augmentation de la taille des reins, facilement détectée à l'échographie, est secondaire à l'accumulation de glycogène. L'apparition de lithiases rénales est multifactorielle : hyperuricémie, hypocitraturie et hypercalciurie (justifiant un traitement par citrate de potassium si présentes). Cela conduit à une néphropathie tubulo-interstitielle chronique puis secondairement à une fibrose interstitielle. On peut exceptionnellement observer une tubulopathie proximale complète appelée syndrome de Toni Debré Fanconi. Elle se caractérise par une acidose rénale par perte urinaire de bicarbonates, une aminoacidurie généralisée, un diabète phosphaté et une protéinurie tubulaire type bêta-2-microglobulinurie. Des kystes apparaissent tardivement chez environ 20% des patients, autant chez l'homme que la femme, et sont associés dans presque 50% des cas à une insuffisance rénale. L'atteinte glomérulaire est la plus importante sur le plan pronostique. Elle est liée à la qualité de l'équilibre métabolique antérieur et sur le long terme.

6.1 Immuno-hématologiques

La neutropénie ne peut pas être considérée comme une complication possible de la GSD Ib. Elle fait partie du tableau clinique de cette maladie.

Elle est responsable de plusieurs complications possiblement létales des GSD Ib :

- Infections bactériennes sévères. La GSD Ib n'expose pas au risque d'infection virale, ni mycotique. Les infections sévères sont bactériennes ; les germes en cause sont des staphylocoques dorés, des streptocoques, des bacilles Gram négatif comme *Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa*. Ces infections sont localisées fréquemment à la peau, aux tissus sous-cutanés, au tractus urinaire, à la sphère ORL, au poumon ou au système nerveux central avec une fréquence inhabituelle d'abcès cérébraux.
- Infections bucco dentaires : l'atteinte bucco dentaire est détaillée dans le paragraphe 6.6.
- Inflammation chronique du tube digestif : ce tableau est décrit dans le chapitre suivant et est très fortement lié à la neutropénie et au déficit de fonction des PNN.
- Risque leucémique : le risque spontané de leucémie est faible dans la GSD Ib mais présent. Il peut être aggravé par le traitement par G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Même si cette augmentation de risque reste modérée ici par rapport à d'autres neutropénies congénitales, il est conseillé d'utiliser le G-CSF à la dose la plus faible possible pour maintenir une qualité de vie correcte sans viser un chiffre de PNN précis. Un bilan médullaire visant à rechercher les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques associées aux hémopathies malignes doit être envisagé selon l'état clinique, la dose cumulée de G-CSF et l'hémoграмme.

6.2 Gastro-intestinales

Les complications gastro-intestinales de type Crohn-like sont l'apanage des GSD Ib. Elles doivent être dépistées à chaque consultation, par l'interrogatoire, par l'examen clinique notamment abdominal, sur l'analyse de la courbe de croissance (infléchissement pondéral

inexpliqué) ainsi que sur le dosage des paramètres inflammatoires sanguins (VS, CRP, NFS), de l'albuminémie et de la calprotectine fécale, qui font partie du bilan annuel de la GSD Ib, à partir de l'âge de 5 ans. Une coproculture avec recherche de *Clostridium difficile* sera indiquée pour éliminer une colite infectieuse. En cas d'arguments cliniques ou biologiques faisant suspecter une atteinte intestinale, une échographie abdominale permettra d'apprécier l'épaisseur des parois intestinales. Une IRM abdominale et périnéale avec injection de produit de contraste (entéro-IRM) et opacification du tube digestif permettra de poser le diagnostic, d'évaluer l'extension de l'atteinte intestinale, l'activité de la maladie mais aussi d'explorer spécifiquement les lésions périnéales et péri-anales. La coloscopie reste l'examen de référence pour objectiver les lésions intestinales et disposer d'un examen de référence des lésions avant mise sous traitement. Ces examens complémentaires feront ensuite partie du suivi systématique de ces patients pour surveiller l'évolution de l'atteinte digestive.

Lorsqu'elle est sévère ou non contrôlée, l'atteinte intestinale peut se compliquer de sepsis à point de départ digestif, d'abcès récidivants ou difficiles à traiter, voire de fistules ou de sténoses digestives.

La présence d'une diarrhée peut diminuer l'absorption du glucose et de la Maïzena®, qui vont parfois être moins bien tolérés par ces patients, avec un risque de dégrader leur équilibre métabolique par la majoration du risque d'hypoglycémies et la réduction du temps de tolérance au jeûne.

6.3 Bucco-dentaires

Les enfants et adultes qui présentent une GSD I ont en moyenne moins de caries dentaires que la population générale, probablement grâce aux mesures diététiques, où les apports en sucres cariogènes sont réduits.

Dans le cas spécifique des GSD Ib :

- La neutropénie augmente le risque infectieux bucco-dentaire local mais également celui de dissémination de l'infection.
- Les ulcérations neutropéniques, aussi appelées « aphtes », sont des zones d'infection localisée de la muqueuse buccale (souvent au niveau de la face interne des joues, des lèvres, du plancher buccal) qui peuvent apparaître spontanément ou après un traumatisme de faible intensité de la muqueuse. Leur fréquence est liée à la sévérité de la neutropénie, ainsi qu'au retentissement de cette neutropénie (infections récurrentes). Ces ulcérations sont douloureuses et leur résolution est spontanée après une à deux semaines. Elles peuvent compliquer l'alimentation et le brossage dentaire.
- La neutropénie est aussi responsable de maladies parodontales précoces et sévères. Chez l'enfant, ce sont principalement des gingivites, associées parfois à un accroissement gingival, qui se manifestent par un saignement et un œdème gingival. Chez l'adulte, ce sont des parodontites au cours desquelles, en sus de l'inflammation gingivale, on observe une perte osseuse alvéolaire. Les parodontites peuvent aboutir à des pertes dentaires prématurées. Comme pour les ulcérations, la sévérité de la maladie parodontale est le plus souvent fonction de la sévérité de la neutropénie et de son retentissement général.

6.7 Endocrinologiques et nutritionnelles

6.7.1 Complications endocrinologiques

Certaines atteintes endocriniennes ont été rapportées parmi les patients avec GSD I, avec parfois des spécificités selon les formes Ia ou Ib. Il s'agit des atteintes suivantes : retard de croissance, retard pubertaire, hypothyroïdie infraclinique, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), perturbations du métabolisme du cortisol et diabète sucré.

Les retards de croissance et pubertaires parfois constatés s'inscrivent dans le cadre de la sévérité de la maladie et de l'équilibre métabolique. Le plus souvent, le retard de croissance n'est donc pas lié à une insuffisance primitivement somatotrope d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Toutefois, il a été rapporté quelques cas de déficit partiel et acquis en hormone de croissance, d'origine autoimmune, chez des patients atteints de GSD Ib. Des anticorps anti-hypophysaire (se fixant sur les cellules somatotropes) ont été mis en évidence chez ces patients.

Quelques cas d'hypothyroïdie d'origine autoimmune le plus souvent ont été décrits chez des patients GSD Ib.

Le SOPK a été rapporté chez un petit effectif de patientes GSD Ia (n=13) mais de manière constante après l'âge de 5 ans. Dans l'enfance et à l'âge adulte, ce constat a été fait sur le plan morphologique (échographie ovarienne) mais pas sur le plan fonctionnel puisqu'il n'y a pas d'hyperandrogénie clinique ni biologique (androgènes ovariens normaux). L'irrégularité menstruelle n'apparaissait d'ailleurs pas significative. Sur le plan physiopathologique, il a été montré un hyperinsulinisme modéré chez les patientes, mais seulement à l'âge adulte. Sur ces seules données, un lien de causalité entre l'hyperinsulinisme et l'aspect morphologique de SOPK ne peut être affirmé. Cet hyperinsulinisme modéré a été rattaché à la nutrition entérale continue ou fractionnée, mais il pourrait aussi être lié à une « surimprégnation » de certains tissus en cortisol chez les patients GSD Ia. En effet, du fait du déficit en G6Pase chez les patients GSD Ia, l'excès de G6P dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes est associé à une élévation de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 conduisant à favoriser la production de cortisol (biologiquement actif) à partir de la cortisone (inactive). Cette « surimprégnation » favoriserait l'insulinorésistance. A l'inverse, le déficit de G6P au sein du réticulum endoplasmique chez les patients GSD Ib (du fait d'un déficit en G6PT), s'associe à une baisse d'activité de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et donc à une moindre imprégnation en cortisol. Ce mécanisme pourrait participer aux désordres autoimmuns et aux phénomènes inflammatoires observés chez ces patients.

Enfin, la survenue d'un diabète sucré peut paraître paradoxale chez les patients GSD I mais quelques cas ont été rapportés, soit secondairement à une insulinopénie installée dans les suites de pancréatites à répétition, soit par mécanisme d'insulinorésistance chez un patient obèse. Les situations d'hyperglycémie postprandiale sont moins rares et sont en lien avec le contexte d'insulinorésistance favorisé par le morphotype (surpoids, obésité) et la physiopathologie de la maladie elle-même (stéatose hépatique, trouble du métabolisme du cortisol, dysfonction mitochondriale).

6.7.2 Complications nutritionnelles

Du fait des particularités du régime alimentaire des GSD I, les patients sont à risque de développer certaines carences nutritionnelles. Les sucres tels que le saccharose, le fructose, le lactose et le galactose sont à limiter ce qui conduit à écarter ou réduire la consommation de fruits et de produits laitiers. La carence en fer est également quasi constante du fait entre autre d'un défaut d'absorption (possiblement liée à une surexpression de l'hepcidine et/ou dans le cadre de l'atteinte du tube digestif dans les GSD Ib) ou encore du fait de saignements chroniques au sein d'un adénome hépatique. Une carence en oligoéléments et minéraux est également décrite dans les deux types de GSD I, mais plus particulièrement chez les patients GSD Ib. Enfin, la limitation de la ration lipidique à environ 20% de l'apport énergétique total s'accompagne aussi d'un risque de carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles.

La prise régulière d'oligoéléments, de minéraux, de vitamines et le suivi des conseils diététiques sont indispensables. Ils doivent être ajustés à la recherche de carences lors du

bilan nutritionnel annuel du patient. En particulier, il faut être attentif au bilan vitamino-calcique du fait du risque majoré d'ostéoporose chez ces patients.

Le risque d'excès d'apport calorique est fréquent. Lorsque l'apport en excès concerne la fécula de maïs, cela peut interférer avec l'appétit et la prise des autres macronutriments. L'augmentation du métabolisme de base des patients pourraient les protéger en partie de l'excès de poids mais le risque de surpoids voire d'obésité a été néanmoins identifié chez les patients GSD I.

6.8 Osseuses

Peu d'articles se sont intéressés à l'atteinte osseuse des GSD I. Les plus anciens, qui remontent à 1995, faisaient état d'une diminution de la minéralisation osseuse chez 11 enfants atteints d'une GSD I au stade pré-pubertaire. En 2014, une étude plus complète, utilisant l'ostéodensitométrie chez 38 malades atteints de GSD I a mis en évidence une ostéopénie généralisée, mise sur le compte pour les types Ia, d'une mauvaise observance et des facteurs nutritionnels et, pour les types Ib, associée à l'âge de la première administration de G-CSF.

Il existe des facteurs de risque spécifiques d'atteinte osseuse au cours des GSD I : hyperlactacidémie et acidose, excès de corticoïdes endogènes, altération de l'axe GH-IGF.1, diminution des apports calciques, déficit en vitamine D, traitement par G-CSF, hypogonadisme hypogonadotrope (retard pubertaire fréquent chez ces malades). Dans un certain nombre de cas, on observe un profil particulier chez des malades atteints de GSD I caractérisé par une ostéopénie voire une ostéoporose, des concentrations plasmatiques basses de 25OH vitamine D et de parathormone et une hypercalciurie. L'étude des marqueurs de résorption osseuse (Cross Laps) et de synthèse osseuse (ostéocalcine) évoque un profil d'os adynamique chez ces malades. Ce profil avec PTH basse est retrouvé dans un nombre relativement important de cas, à type d'hypoparathyroïdie, d'origine encore incertaine.

L'ostéopénie voire l'ostéoporose peuvent se manifester par des douleurs osseuses et, plus rarement, par des fractures spontanées. Elles nécessitent une surveillance régulière par ostéodensitométrie et mesure des différents paramètres biologiques sus-cités.

La prise en charge préventive repose sur un bon équilibre métabolique, des apports réguliers en vitamine D, des apports calciques suffisants, une activité physique régulière, l'absence de consommation de tabac et de sodas acides. Les traitements par parathormone recombinante ont pu être utilisés dans des cas ponctuels, avec des résultats intéressants.

6.9 Cardiovasculaires

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutable de la GSD I mais elle reste heureusement exceptionnelle. Elle a été rapportée dans moins d'une vingtaine de cas. Elle concerne essentiellement les patients adultes mais quelques très rares cas ont été diagnostiqués dans l'enfance ou l'adolescence. La physiopathologie reste encore à éclaircir mais impliquerait la sérotonine, vasoconstricteur artériel pulmonaire, probablement lorsqu'elle est associée à un autre facteur de risque d'HTAP. L'HTAP aggrave péjore le pronostic des patients et a été responsable de plusieurs décès. Il convient d'en faire le diagnostic par un échodoppler cardiaque transthoracique, à réévaluer une fois tous les 3 ans ou de manière rapprochée en cas d'anomalie ou de symptômes cliniques.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque directement liée au déficit enzymatique. L'hypertension artérielle est la complication cardiovasculaire la plus fréquente, lorsqu'il existe une insuffisance rénale. Il convient de vérifier que la pression artérielle reste dans les objectifs (< 135/85 mmHg chez l'adulte ou > 2 DS en fonction des abaques publiés chez l'enfant) chez l'ensemble des

patients, a fortiori en cas d'atteinte rénale, et la prise en charge thérapeutique répond alors aux recommandations usuelles de la Société Française d'Hypertension Artérielle.

6.10 Neurologiques

Elles sont rares : séquelles d'hypoglycémie sévère et prolongée, convulsions répétées voire état de mal épileptique.

7 Prise en charge thérapeutique

7.1 Objectifs

- Instaurer une prise en charge diététique spécialisée pour prévenir les hypoglycémies et assurer un équilibre métabolique optimal permettant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.
- S'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique pour permettre au patient et sa famille d'être progressivement autonome sur sa maladie, le traitement de long cours et la conduite à tenir en situation d'urgence.
- Dépister les différentes complications possibles et les prendre en charge.
- Accompagner les grossesses chez les patientes porteuses de la maladie.
- Prendre en charge les éventuelles complications.
- Envisager des prises en charge complémentaires non spécifiques si besoin (suivi psychologique, assistante sociale, etc. Permettre une bonne insertion scolaire, universitaire et professionnelle
-

7.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un Centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques d'une part, et avec le médecin ou pédiatre traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique et de l'apparition d'éventuelles complications.

Les spécialistes le plus souvent impliqués seront : pédiatres, médecins métaboliciens, diététicien(ne)s spécialisé(e)s en maladies héréditaires du métabolisme, hépatologues.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique pourra également être sollicité :

- Radiologue
- Endocrinologue
- Néphrologue
- Hématologue
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Anesthésiste
- Psychologue ou Psychiatre
- Assistant(e) social(e)
- APA (Assistant en promotion de l'activité physique)

7.3 Prise en charge métabolique : régime diététique

7.3.1 Principe du traitement diététique

La prise en charge diététique est prépondérante et indispensable pour le traitement de ces patients. L'objectif est d'éviter les hypoglycémies et d'obtenir un équilibre métabolique optimum, pour assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Pour cela, les glycémies doivent toujours rester supérieures à 0,6 g/L (3,3 mmol/L) et pour maintenir un équilibre métabolique optimal :

- La glycémie doit être comprise entre 0,75 g/L (4,1 mmol/L) et 1,2 g/L (6,6 mmol/L)
- La lactatémie doit rester inférieure à 2,8 mmol/L

La prescription du régime est à adapter en fonction de l'âge, du poids, du temps de jeûne toléré, des signes cliniques et du bilan biologique (cycle glycémie-lactate pré et postprandial, cholestérolémie, triglycéridémie, uricémie).

Tableau 2 : Objectifs biologiques du traitement diététique

Paramètres biologiques sanguins	Objectifs dans la GSD 1
Glycémie	0,75 g/l (4,1 mmol/l) à 1,2 g/L (6,6 mmol/l)
Lactatémie	< 2,8 mmol/l
Triglycéridémie	< 5 g/l ou 5,7 mmol/l
Cholestérolémie totale	< 2,7 g/l ou 7 mmol/l
Uricémie	Limite de la normale (en fonction de l'âge et du laboratoire)

Equilibres spécifiques entre les nutriments de la naissance à l'âge adulte

L'équilibre entre les nutriments tient compte des besoins nutritionnels pour l'âge et du niveau d'activité physique. Il est personnalisé et respecte les principes spécifiques à la prise en charge diététique.

Tableau 3 : équilibre entre les nutriments

Agés	0 - 3 ans	3 – 10 ans	10 – 18 ans et âge adulte
Energie	100 % à 120 % recommandations VNR	100 % recommandations VNR	100 % recommandations VNR
Protéines en % Quantités journalières de protéines en g/kg de poids	8-10 % de l'AET 1.5g/1.3g -1g/0.9g par kg de poids	10- 12% de l'AET 0.9g par kg de poids	10-14% de l'AET 0.83 à 0.9g par kg de poids
Lipides	28-30% de l'AET	28 % de l'AET	25-28 % de l'AET

Glucides totaux % dont amidon cru	55-60% de l'AET Possible >60%	58-65 % de l'AET Voire 70 %	58-65 % voire 70 % de l'AET
Micronutriments RNP 2021	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D	100 % des RNP Supplémentation en Vit D

VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence, RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population, AET : Apport Energétique Total. L'apport énergétique est conforme aux nouvelles recommandations publiées par l'European Food Safety Authority (EFSA) en 2020.

La ration est normocalorique voire légèrement hypercalorique (110 % ou 120%) pour optimiser la croissance staturale. L'équilibre entre les nutriments est très spécifique :

- Ration toujours hyperglucidique : 58 à 65% (voire 70%) de l'AET, l'alimentation est équilibrée avec les glucides des aliments et les glucides de l'amidon cru pour allonger le temps
- Ration normoprotidique, conforme aux RNP. Il est indispensable pour la croissance de déterminer la quantité journalière de protéines en fonction du poids de référence de l'enfant et de son âge. L'apport énergétique de la ration protidique peut être plus bas que les pourcentages notés dans le tableau
- Ration en lipides, à tendance hypolipidique (25%/28% de l'AET), il est important d'optimiser les apports en acides gras essentiels (AGE) et en DHA (surtout pendant la petite enfance) :
 - Ajout de matières grasses végétales dès la diversification
 - La formule de la NEDC permet de couvrir en partie les besoins en Acides Gras Essentiels et surtout en Acides Gras Poly Insaturés à Chaine Longue (AGPI-CL)

Le remplacement d'une partie des lipides par des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) est une alternative possible, certaines équipes en prescrivent. L'objectif est d'obtenir une diminution de la concentration plasmatique en triglycérides, lactate et acide urique. Les quantités de TCM sont à adapter à l'âge du patient et se situent entre 10 g et 20 g par jour. Cependant, peu d'études sont publiées et la prise régulière de ce type de matières grasses est contraignante et peu savoureuse. Pour ajouter des TCM dans le schéma alimentaire il est possible de choisir une formule pour NEDC contenant des TCM.

Assurer la couverture des besoins en micronutriments :

Il existe un risque de carences en minéraux (calcium, fer, magnésium...), vitamines (C, B1, B2, D...) et oligo-éléments (Se, Zn...) du fait de la restriction en aliments riches en lactose et fructose et de l'apport important en glucides complexes. Une supplémentation est fréquemment prescrite (par exemple, Hydrosol polyvitaminé®, Fruitivits® poudre, Phlexy vit ® poudre, Seravit pediatric ® poudre...)

Fractionnement de l'alimentation pour éviter l'hypoglycémie

Dès le diagnostic, le régime doit proposer des repas et/ou biberons fréquents, toutes les 2 à 3 heures en fonction de la tolérance au jeûne, répartis dans la journée et, le plus souvent pendant l'enfance, une NEDC la nuit. Ce fractionnement des prises alimentaires est établi à des horaires définis en fonction de la tolérance de jeûne, pendant le nyctémère. Il tient compte également du rythme de vie de la famille. La tolérance au jeûne s'allonge avec l'âge de l'enfant.

7.3.2 Adaptation du choix des aliments

7.3.2.1 Quel que soit l'âge du patient

Chaque repas doit comporter des aliments riches en glucides complexes pour augmenter le temps entre deux prises alimentaires. Pour les nourrissons et les jeunes enfants, une formule infantile sans lactose ou les repas, sont enrichis en polymères du glucose (maltodextrine) et, dès la diversification de l'alimentation, chaque repas comprend des amidons cuits (féculents, pain, céréales...). Enfin, vers l'âge d'un an, l'introduction de l'amidon cru, permet d'allonger significativement le temps de jeûne, jusqu'à 3 à 4 heures entre chaque repas. Remarque : un peu avant l'âge d'1 an, il est possible d'introduire en petite quantité ces amidons crus dans le but de stimuler la sécrétion d'amylase. Pour certains patients, cela permet de gagner un temps de jeûne supplémentaire.

Choix des autres aliments glucidiques : alimentation pauvre en lactose/galactose et en saccharose/fructose. Les données physiopathologiques biochimiques montrent une élévation potentielle du lactate par le galactose et une accumulation de glycogène par le fructose. Il n'existe pas de consensus au niveau international pour des recommandations de restrictions quantitatives en galactose-fructose. Une étude rétrospective montre que l'éviction totale n'entraîne aucune amélioration clinique significative. De plus, une restriction trop sévère des aliments riches en lactose-galactose et saccharose-fructose, peut induire des carences délétères (calcium, vitamine C, fibres...) et provoquer une marginalisation sociale (alimentation frustante et monotone...). Il convient d'observer un contrôle « raisonnable » en limitant la consommation des produits laitiers riches en lactose (lait animaux et laitages dérivés) et des aliments riches en fructose (produits sucrés et fruits).

La tolérance admise pour ces aliments augmente avec l'âge:

- Quantité de lactose possible : 0 à 5 g / jour dans l'enfance (lait infantile sans lactose, fromages fermentés, laitages pauvres en lactose, puis jusqu'à 10 g/jour chez l'adulte (= 2 yaourts ou 200 ml lait) ...
- Quantité de fructose possible : 50 à 100 g de fruits sans ajout de saccharose dans l'enfance, puis 1 à 2 fruits frais/ jour chez l'adulte. Pas de limitation sévère du choix des légumes (voir Tableau 6)
- Suppression du saccharose : tous les aliments sucrés, sucreries et autres aliments contenant beaucoup de sucre sont à éviter.

7.3.2.2 Pour les nourrissons

En cas de diagnostic précoce, l'allaitement maternel à la demande est possible, bien mené, avec des tétées fréquentes (8 à 12 par 24 heures) et systématiquement supplémentées en maltodextrine juste avant la tétée, avec une surveillance des glycémies, pendant les premières semaines de vie. Le lactose est majoritaire dans la fraction glucidique du lait de mère, mais ce lait est également très riche en anticorps spécifiques, minéraux, oligoéléments, vitamines, acides gras essentiels et nombreux autres éléments caractéristiques, très importants pour le nouveau-né. C'est pourquoi, la balance bénéfique risque penche en faveur du lait maternel « adapté ».

Tous les laits infantiles classiques contiennent du lactose, il est donc indispensable de prescrire un lait infantile SANS lactose dès que possible, (en relais /complément de l'allaitement, NEDC) avec poursuite de la supplémentation en maltodextrine (polysaccharides, plus lents à digérer), nécessaire pour allonger le temps de jeûn.

7.3.2.3 Diversification de l'alimentation

Elle peut débuter, comme tous les nourrissons vers l'âge de 4 à 6 mois. L'ajout de céréales infantiles sans gluten et sans sucres ajoutés, puis avec gluten (après 6 mois) présente l'intérêt de diversifier les sources de glucides complexes (l'amidon de riz ou de maïs va remplacer en partie la maltodextrine). Les purées de légumes seront introduites (soit moitié pommes de terre et moitié légumes, soit un tiers de pommes de terre, un tiers de pâtes et un tiers de légumes) et proposées à la cuillère. L'intérêt est de diversifier les glucides, d'apporter de l'amidon, des fibres et la découverte des saveurs et textures des légumes.

A l'âge de 6 mois, on introduit la viande et équivalents au cours d'un repas (10 à 15 g dans une purée), puis la quantité de viande évolue avec l'âge selon les recommandations. Il faut ajouter des matières grasses végétales (1 à 2 cuillères à café d'huile de colza, tournesol, isio4). A partir de 8/10 mois, on introduit des laitages nature sans sucre et des purées de fruit sans sucre ajouté en quantité contrôlée : un petit suisse nature de 60 g ou ½ pot de yaourt nature ou une cuillère à soupe de fromage blanc lisse, quelques cuillères à café de purées et de fruits sans sucre.

La diversification sera poursuivie tout au long de la 1^{ère} année (choix, textures...) comme pour tous les jeunes enfants avec une adaptation spécifique : présence d'aliments riches en glucides complexes à chaque repas.

Place possible des laitages à base de jus végétaux. La consommation des jus végétaux et dérivés est possible, seulement à partir de l'âge de 3 ans (boissons et desserts non sucrés), et jamais en remplacement des aliments infantiles adaptés.

La prescription de la Maïzena® crue débutera dès la fin de la première année de vie.

7.3.3 Nutrition pendant le jeûne nocturne

7.3.3.1 NEDC

La NEDC est fréquemment prescrite pour obtenir le meilleur équilibre métabolique possible et une croissance staturo pondérale satisfaisante. Elle est débutée pendant la petite enfance et peut-être poursuivie jusqu'à la fin de la croissance. A la période où le jeûne nocturne est court (moins de 2 à 4 h), l'apport de glucose en continu via la NEDC, permet de maintenir la glycémie stable (≥ 0.75 g/L ou 4.1 mmol/L), et d'éviter les réveils nocturnes de l'enfant et de sa famille.

La NEDC peut être de nouveau prescrite à l'âge adulte dans des situations particulières : grossesse, hospitalisation longue, état clinique et métabolique dégradé.

Tableau 4 : Apport glucidique recommandé pour une NEDC nocturne = débit glucidique

Age	Quantités de glucose/Kg/minute
Nouveau-Nés et Nourrissons	9 à 8 mg/kg/minute
Enfants de 1 à 6 ans	8 à 5 mg /kg/minute
Enfants de 7 à 12 ans	6 à 4 mg /kg/minute
Adolescents	6 à 4 mg /kg/minute
Adultes	4 à 2 mg /kg/minute

Choix des formules pour la NEDC

Son apport énergétique représente 20 à 40% des RNP en fonction de l'âge :

*De 0 à 12 mois : lait infantile sans lactose + maltodextrine. L'ajout de micronutriments est possible (non sucré), vitamines...

*Puis à partir de l'âge de 12 mois : il est possible d'utiliser une poche de formule pour nutrition entérale prête à l'emploi, qui présente comme avantages :

- Mélange homogène : absence de grumeaux et bonne tolérance digestive
- Pratique : pas de risque d'erreur de reconstitution, gain de temps
- Hygiène : circuit clos qui limite le risque de contamination
- Composition : Apports garantis en micronutriments, AGE et présence de fibres avec une osmolarité adaptée

Choix fréquent : formule semi élémentaire, sans lactose, la plus riche en glucides pour 100 ml ±TCM.

D'autres formules, mélanges artisanaux, pour nutrition entérale peuvent être discutées :

- Lait sans lactose + maltodextrine + micronutriments
- Eau + maltodextrine + micronutriments
- Formule polymérique sans lactose avec fibres
- Modulen + maltodextridine dans le cadre d'une GSD Ib avec atteinte digestive de type pseudo Crohn

Balance bénéfiques/risques de la NEDC (versus collations)

Il existe un risque d'hypoglycémie sévère lors de l'utilisation d'une nutrition entérale nocturne à débit constant (NEDC), en cas d'arrêt brutal et non contrôlé. L'enfant risque une hypoglycémie réactionnelle rapide par hyperinsulinisme. Il est indispensable de mettre en place des mesures de sécurité pour éviter cet incident potentiellement grave : utiliser une pompe avec batterie, bien fixer la tubulure au raccord de sonde, avec alarme et vigilance de la famille. Un enregistrement de la glycémie en continu peut apporter une sécurité supplémentaire.

Lors de l'arrêt programmé de la pompe de nutrition, le risque d'hypoglycémie persiste et il est nécessaire de donner le petit déjeuner dans un délai maximum de 15 à 30 minutes après l'arrêt de la NEDC. Si le petit déjeuner et/ou l'amidon cru sont pris plus de 30 minutes après l'arrêt de la NEDC, il faut majorer le débit de la NEDC pendant les 30 dernières minutes.

7.3.3.2 Collations nocturnes

La NEDC peut être remplacée par une à deux collations nocturnes comportant de l'amidon cru, en fonction du temps de jeûne (4 à 6 heures), de l'âge (le plus souvent au cours de l'adolescence), de l'équilibre métabolique et de la croissance. Le choix du patient et de sa famille, intervient également dans cette décision. Chez les patients adultes, le temps de jeûne est à surveiller régulièrement et les heures des collations sont à adapter au rythme de la vie professionnelle, personnelle et familiale.

L'arrêt de la NEDC se fera au cours d'une hospitalisation avec cycle glycémique /lactate soit en réalisant une épreuve de jeûne avec mesure de la glycémie/lactate après une prise de 2 g à 2,5 g d'amidon de maïs cru / kg de poids, soit en diminuant progressivement le volume de NEDC, d'un tiers par nuit, sur 3 à 4 jours, et en incluant en parallèle une à deux collations nocturnes, incluant l'amidon de maïs cru.

7.3.4 Introduction de l'amidon cru de maïs

L'introduction d'amidon de maïs cru dans la ration intervient vers l'âge de 10 à 12 mois. Il n'a pas d'efficacité avant cet âge en raison de l'immaturité enzymatique digestive. Il permet d'augmenter le temps de jeûne grâce à sa structure physico-chimique car l'amidon cru est plus résistant à la digestion par les enzymes pancréatiques. L'absorption de ce glucide très complexe est tardive et décalée dans le temps, ce qui permet un apport de glucose à partir du tube digestif à distance du repas. Pour accentuer l'effet tardif de l'amidon cru, il est préférable de le consommer environ 20 à 30 minutes, voire 1 heure après la fin d'un repas ou d'une collation (sauf la nuit).

L'introduction doit être progressive et adaptée à chaque enfant pour ne pas entraîner de troubles digestifs : gaz, ballonnements, diarrhées (liés à l'immaturité enzymatique digestive). Le premier amidon de maïs cru proposé est la Maïzena®. Dès l'âge de 3 ans, une alternative est possible : le Glycosade®. Cet amidon est modifié (thermiquement) ce qui permet chez certains patients un meilleur contrôle métabolique, une augmentation du temps de jeûne, et une meilleure tolérance digestive à quantités égales par rapport à la Maïzena®.

L'introduction de ces amidons est toujours faite au cours d'un cycle glycémie/lactate avec un bilan métabolique complet, pour en évaluer l'efficacité et la tolérance (en règle générale en hospitalisation).

7.3.4.1 Quelles quantités et répartition ?

Les quantités sont adaptées à chaque enfant en fonction de son poids et de sa tolérance au jeûne. La répartition journalière des doses d'amidon cru, tolérées et nécessaires, est ainsi définie et prescrite, avec un rythme personnalisé pour chaque enfant (adapté à l'étude du cycle glycémique, à la croissance, école, sport...). L'objectif est d'obtenir une augmentation du temps de jeûne significative, sans troubles digestifs et sans modifier l'appétit de l'enfant.

- Jour : 0,5 g à 1 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise
- Nuit : 1,5 g à 2 g d'amidon de maïs cru par kilo de poids par prise (possibles besoins > 2 g /kg)

L'amidon de maïs est consommé cru, dilué dans un liquide froid ou à T°température ambiante (dans de l'eau de préférence) avec un volume au minimum du double du poids de l'amidon, et donné seul ou après une prise alimentaire.

7.3.5 Alimentation de l'adulte

A l'âge adulte, la tolérance au jeûne est plus longue ce qui permet, le plus souvent, l'arrêt de la NEDC. Cette dernière est remplacée par des collations de Maïzena® crue ou de Glycosade®.

Comme chez l'enfant, l'équilibre nutritionnel « standard » est fortement modifié, en raison de l'augmentation franche des apports en glucides complexes dans la ration alimentaire. Il est cependant possible d'augmenter les quantités de glucides simples apportées par les légumes, les fruits et laitages. Le choix des aliments est donc moins restrictif (lactose-fructose) si le bilan métabolique le permet :

- Lactose : jusqu'à 10 g par jour = deux laitages nature sans sucre/jour
- Fructose : jusqu'à deux portions de fruit par jour
- Sucre ou saccharose : toujours à éviter

Le schéma alimentaire est toujours fractionné en quatre repas diurnes avec une à deux collations d'amidon cru pendant la nuit, dès que le temps de jeûne est supérieur à 5 - 6 h voire plus. Il est souhaitable de proposer régulièrement, au cours d'une hospitalisation, un cycle glycémie/lactate pour adapter les quantités d'amidon cru et bien définir les heures des prises. Ce schéma alimentaire permet de maintenir une vie sociale la plus « normale » possible.

La transition, période de passage de la vie familiale bien organisée par les parents, à la vie d'adulte autonome (étudiant/travail) est souvent compliquée et gagne à être anticipée dès le début de la puberté. Ce passage délicat nécessite plus d'investissement pour le patient (entretien motivationnel, soutien psychologique...) et plus d'attention de la part de l'équipe soignante (Education thérapeutique du patient (ETP)...).

Les activités sportives sont encouragées, une collation est souvent indispensable pour permettre une activité sportive plus ou moins longue et intense. Sa composition est personnalisée, elle dépend du type de sport et de la consommation d'énergie (amidon cru, maltodextrine, pâtes cuites...)

On peut rencontrer diverses difficultés à l'âge adulte, principalement:

- Plusieurs repas sont remplacés par une prise d'amidon (souvent le petit déjeuner et le goûter), le déjeuner comporte un sandwich ou équivalent. Seul le dîner est plus copieux.
- Arrêt des prises d'amidon cru pour limiter l'apport énergétique et perdre du poids.
- L'alimentation comporte en majorité des féculents et de l'amidon cru : la ration énergétique est à 80 % glucidique et diverses carences peuvent apparaître : vitamines C, B, minéraux (calcium, magnésium, fer...), peu de fibres alimentaires.

Repas remplacés par des compléments alimentaires et arrêt de l'amidon cru (troubles du comportement alimentaire, et troubles digestifs importants).....

Le régime pendant la grossesse:

Pendant cette période privilégiée, les patientes, généralement attentives à leur alimentation, vont garder ou reprendre de bonnes habitudes alimentaires et suivre les consignes spécifiques au régime des GSD I pour assurer un développement optimal de leur bébé. Dès le début de la grossesse, l'objectif est de maintenir les glycémies > 0,75 g /L (4,1 mmol/L). Le glucose est le seul nutriment énergétique utilisé par le fœtus, l'hypoglycémie est donc nocive pour son développement. Pour éviter ce risque majeur, l'apport en glucose doit être optimal tout au long de la grossesse.

Dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, des phénomènes d'adaptation se mettent en place. La patiente va ressentir plus rapidement les hypoglycémies et son appétit augmente. Cela va permettre de fractionner l'alimentation en fonction du temps de jeûne, modifié par la grossesse, et de régulièrement adapter les doses d'amidon cru. Le nombre de repas et collations est plus important et leurs horaires sont définis et stables. Ils sont généralement suivis d'une prise d'amidon cru. Pour le jeûne nocturne, la reprise d'une NEDC peut être proposée si le temps de jeûne est court et que la patiente le souhaite (fatigue...). Du fait du fractionnement des repas et des quantités d'amidon cru plus importantes, la prise de poids tout au long de la grossesse est à surveiller. La prise de poids peut aller de 6 kg à 18 kg, variable en fonction de l'IMC de début de grossesse.

Tableau 5 : IMC avant grossesse et recommandations concernant la prise de poids (publié en 2009 par l'Institute of Medicine des Etats Unis d'Amérique, repris dans un avis du haut Conseil de la santé publique publié le 18 janvier 2022).

Statut pondéral	IMC (en kg/m ²)	Prise de poids optimale théorique
Maigreur	<18.5	12.5 à 18 kg
Normalité	18,5 à 24,9	11,5 à 16 kg
Surpoids	25 à 29,9	7 à 11,5 kg
Obésité	> 30	5 à 9 kg

Malgré une alimentation variée, le choix des aliments ne permet pas d'apporter tous les micronutriments, une supplémentation médicamenteuse est indispensable en minéraux (calcium, magnésium), oligo éléments (fer), vitamines (acide folique B₉, D, B₆, B₁, B₂).

Au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, les nausées voire les vomissements peuvent provoquer des hypoglycémies, un contrôle de la glycémie et des lactates est nécessaire lors de la survenue de nausées. Dès lors, le fractionnement de l'alimentation doit être plus important et la prescription d'un traitement médical (anti-émétique) est possible.

La surveillance de la glycémie par la patiente avec un lecteur de glycémie capillaire est indispensable. Ce relevé des glycémies doit être systématique et régulièrement analysé. Pour rendre l'autocontrôle plus simple, la pose d'un enregistreur de glycémie en continu peut être proposé. La patiente sera surveillée de façon régulière en consultation mensuelle. Pour mémoire, du fait des modifications métaboliques physiologiques de la grossesse, l'uricémie et la triglycéridémie sont de mauvais marqueurs de contrôle métabolique.

En cas de constipation, il faut enrichir l'alimentation en fibres (légumes, céréales complètes, fruits), encourager à boire: 1,5 litre d'eau par jour, eau riche en magnésium (Hépar®) et à pratiquer une activité physique équivalente à 30 minutes de marche par jour

Tableau 6 : Point-clés nutritionnels pendant la grossesse de patientes GSD I

Pour la mère	Pour l'enfant
Eviter l'hypoglycémie	Le glucose est le principal nutriment pour le développement fœtal
Apports nutritionnels spécifiques à la grossesse	L'hypoglycémie est nocive pour l'enfant
Eviter une prise de poids excessive	Il faut assurer un apport convenable en glucose pour le fœtus pendant toute la grossesse
Corriger les carences en micronutriments	
Eviter les troubles digestifs	

7.3.6 Suivi diététique spécialisé et surveillance

La prise en charge diététique, nécessite une structure de soins de type centre maladies rares avec un diététicien métabolicien spécialisé, pour le suivi de long cours et l'éducation nutritionnelle adaptée :

L'enfant : Surveiller l'évolution staturo-pondérale, ainsi que la courbe d'IMC.

L'adulte : Surveiller l'évolution du poids pour maintenir un IMC dans les normes.

Quel que soit l'âge, un bilan clinique, métabolique et diététique régulier est indispensable. La fréquence dépend de la dynamique de la croissance, de l'équilibre métabolique et autres évolutions de la maladie. Le bilan biologique métabolique comprend un cycle glycémique : glycémie/lactate, en pré et post-prandial, dosage de triglycéridémie, cholestérolémie, uricémie. La pose d'un enregistreur de glycémie en continu peut aider à la surveillance des tendances glycémiques tout au long du nyctémère ; l'analyse des courbes permet d'adapter avec plus de précision le rythme des repas et de valider les modifications du régime.

Pour adapter le régime il est indispensable que la surveillance comporte :

- **Un recueil de données :**

Pendant l'enfance :

- Description d'une journée alimentaire avec les horaires des repas de la journée de l'enfant (relevé d'ingesta)
- Mode de vie de l'enfant (mode de garde, rythme de la scolarité, temps de pause pour la restauration, activité physique...) et de la famille (vie professionnelle des parents, horaires de travail...)

L'évaluation des apports alimentaires (relevé fait par les parents au domicile avant la consultation et surveillance des repas pendant l'hospitalisation) permet le calcul des ingesta moyens.

A l'âge adulte :

- Cahier alimentaire (relevé d'ingesta)
 - Horaires de la vie professionnelle, fréquence de la restauration hors domicile (restauration rapide, ...)
 - Activité physique du patient : durée, horaire et niveau d'intensité
- **L'analyse du cycle glycémie/lactate et des ingesta** permet de réadapter le schéma alimentaire (horaires des repas, collations et de la NEDC, quantités de glucides des repas et d'amidon cru, apports en micronutriments). Le débit glucidique apporté par la NEDC sera ajusté au poids de l'enfant, après l'analyse du cycle glycémique et des courbes de l'enregistrement en continu.

Une évaluation des connaissances en lien avec l'alimentation et le régime est nécessaire avant d'envisager une ou des séances d'ETP.

Le choix des aliments pour patients GSD I est présenté sous forme de tableaux dans l'annexe 13.

7.3.7 Recherche de troubles de l'alimentation orale

La survenue de troubles de l'oralité est fréquente et précoce chez ces enfants car, dès la prise en charge, l'équipe soignante va mettre en place une alimentation fractionnée ainsi que, très souvent, une NEDC. Ces enfants vont donc être « suralimentés » et, dans un certain nombre de cas, développer des troubles de l'alimentation orale. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher l'apparition de ces troubles. Si on dispose des compétences d'orthophonistes spécialisés dans ce domaine, il est important de prévoir un temps d'examen

avec ce professionnel de la santé. Une fois les troubles installés, leur prise en charge est longue et difficile.

7.4 Prise en charge des complications métaboliques

7.4.1 Hypoglycémie

Malgré la prise en charge diététique, des hypoglycémies peuvent survenir dans certaines circonstances à risque. Il s'agit de toutes les circonstances où le patient serait privé d'apport glucidique, notamment en cas de vomissements, de refus alimentaire, de diarrhée, de situation de jeûne, ou de non-respect des horaires des repas. Si l'enfant a une nutrition entérale nocturne, celle-ci ne doit en aucun cas être brutalement interrompue et les alarmes de la pompe de nutrition ne doivent jamais être désactivées. Si la sonde nasogastrique ou de gastrostomie n'est plus en place, elle doit être reposée rapidement. Il faut vérifier et sécuriser les jonctions des tubulures.

Certains patients ont une nutrition entérale continue pour les situations d'urgence qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Sa composition doit être connue des parents et/ou des patients, qui doivent savoir la préparer.

Dans ces circonstances à risque d'hypoglycémie il est préconisé, si l'alimentation orale/entérale n'est pas possible, de débiter la perfusion d'un soluté glucosé avec apport ionique adapté sur voie veineuse périphérique (au débit proposé ci-dessous).

En cas d'hypoglycémie (glycémie <0.6 g/L (= 3,3 mmol/L)), les consignes de resucrage suivantes peuvent être préconisées :

- Resucrage per os ou entéral par : chez l'enfant : 1ml/kg de soluté glucosé à 30% (G30) (max 30 mL) (ou un morceau de sucre de 5g par 20kg de poids) si conscient, chez l'adulte : 100 ml de jus de raisin ou trois morceaux de sucre de 5g)
- Le resucrage IV chez l'enfant se fera par 3mL/kg de G10% en cas de troubles de la conscience ou d'intolérance alimentaire. Chez l'adulte, le resucrage IV, en cas de troubles de la conscience, se fera par deux ampoules de G30% (ou équivalent pour un apport de 6 g de glucose).
- Contrôle de la glycémie capillaire 5 minutes après.
- Si l'hypoglycémie persiste, faire un deuxième resucrage et contrôler la glycémie capillaire 5 minutes après.
- Poser EN URGENCE une voie d'abord (VVP, si échec : envisager l'intra-osseuse) sans retarder le resucrage. Dans tous les cas, même si la glycémie est corrigée, il est préconisé de débiter d'emblée une perfusion, à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards (pas de G10% pur).

Tableau 7: débit glucidique recommandé selon l'âge

Age	0-24mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans – adultes	Débit max
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3.5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

- En cas d'impossibilité à perfuser le patient : poser une sonde nasogastrique ou utiliser la gastrostomie si disponible et préparer les solutés IV à passer par voie entérale au même débit.

- Le glucagon est contre-indiqué dans la GSD I et n'est pas efficace.
- En l'absence de troubles digestifs et si la préparation est disponible : à la place de la perfusion, démarrer le régime d'urgence en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- La surveillance suivante peut être proposée après correction de la glycémie :
 - Si resucrage per os : contrôler glycémie capillaire 5 minutes après
 - Si perfusion : adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par paliers de \pm 5mL/h avec objectifs de glycémies capillaires entre 0.6 et 1.2 g/L.
 - En cas d'hyperlactatémie > 5 mmol/L : contrôler les gaz du sang-lactate/4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter de la thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Un document personnalisé à présenter en cas de situation à risque (certificat d'urgence ou prescription) doit être remis au patient et sa famille avec la carte d'urgence (voir Annexe 10) suite au diagnostic de la maladie. Les recommandations issues des certificats d'urgence édités par la filière G2M sont présentées en Annexe 6 (GSD Ia) et 7 (GSD Ib).

7.4.2 Hyperlactatémie

Lors du diagnostic chez le nourrisson la lactatémie est toujours élevée. L'acide lactique est un substrat énergétique pour le cerveau. La mise en place d'une prise en charge diététique adaptée avec une nutrition entérale permet initialement de faire baisser la concentration de lactate.

Lors du suivi, une augmentation de la lactatémie peut se voir en cas d'hypoglycémies fréquentes ou lors d'excès d'apports glucidiques, témoignant d'un mauvais équilibre métabolique. Devant une hyperlactatémie inexpliquée au cours du suivi, il faudra veiller à éliminer une carence en thiamine.

Une acidose lactique majeure et menaçante peut nécessiter, outre la rééquilibration de la glycémie, un apport, souvent important, de bicarbonates pour tamponner au plus vite l'acidose.

En cas d'acidose lactique chronique, dans le cadre d'une maladie très difficile à équilibrer par la prise en charge diététique, on peut proposer une supplémentation au long cours en bicarbonates par voie orale. Elle présente aussi l'intérêt d'alcaliniser les urines et de limiter la formation de cristaux d'urates.

7.4.3 Dyslipidémie

Afin de limiter le risque de pancréatite aiguë, des médicaments hypolipémiants (type fibrates) peuvent être utilisés, principalement après la puberté, si l'hypertriglycéridémie persiste (>10 mmol/l) malgré une prise en charge diététique optimale.

L'utilisation de TCM a été proposée pour limiter l'hypertriglycéridémie. Il n'existe néanmoins pas de recommandations actuelles sur l'utilisation des TCM dans le cadre de la GSD I.

L'hypercholestérolémie qui peut être observée chez les enfants ou les jeunes adultes ne semble pas être associée à l'apparition de lésions d'athérosclérose précoce. Il n'y a donc pas d'indication de traitements hypocholestérolémiants chez les patients les plus jeunes.

Chez les patients plus âgés présentant une atteinte rénale et une hyperuricémie, il existe une majoration du risque de développer des lésions d'athérosclérose. Dans ce contexte, s'il persiste une hypercholestérolémie notable (> 8-10 mmol/l) avec profil athérogène malgré une prise en charge diététique optimale, des statines peuvent être utilisées.

7.4.4 Hyperuricémie

L'allopurinol peut être utilisé si l'hyperuricémie persiste malgré le traitement diététique, principalement après la puberté, afin de limiter le risque d'apparition de manifestations de « goutte » ou de lithiases rénales. La dose initiale préconisée est de 10 mg/kg/j en une à deux prises (avec un maximum de 900 mg par jour).

7.5 Prise en charge des complications hépatiques

7.5.1 Adénomes

Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge médico-chirurgicale des adénomes. Dans certaines équipes, dès qu'un adénome dépasse 5 cm de diamètre, un traitement chirurgical est proposé en raison du risque hémorragique associé. Dans d'autres, majoritaires en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis, une surveillance attentive est de mise. L'indication d'une résection chirurgicale se discute en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et peut se poser si un adénome a beaucoup grossi, qu'il est à l'origine de douleurs, que l'on a des doutes sur sa transformation carcinomateuse ou que son aspect s'est modifié. La place de la radio-fréquence et de l'alcool-embolisation se discute en RCP.

7.5.2 Hépatocarcinome

La transplantation hépatique demeure la stratégie thérapeutique optimale pour les patients présentant un CHC détecté à un stade précoce en assurant la meilleure résection oncologique et en remplaçant le foie malade à risque de récurrence. L'indication de transplantation hépatique sera retenue après un bilan d'extension confirmant l'absence de métastases. Il est parfois nécessaire de proposer des traitements locaux dans l'attente d'un greffon. La discussion en RCP tumeur hépatique est indispensable.

7.6 Place de la transplantation hépatique

Les GSD I n'évoluent jamais vers l'insuffisance hépatique, une cirrhose ou vers l'hypertension portale. La transplantation hépatique constitue l'ultime alternative dans la prise en charge des GSD I. Elle doit être discutée au cas par cas de façon pluridisciplinaire.

La transplantation hépatique apparaît comme le meilleur moyen de prévenir tout risque de transformation maligne des adénomes.

Elle guérit la maladie métabolique hépatique (correction des hypoglycémies, de l'hyperlactatémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperuricémie, des troubles de l'hémostase) et améliore la qualité de vie des patients; elle améliore de façon inconstante la neutropénie (et ses conséquences) des GSD Ib. Elle ne corrige pas l'atteinte rénale qui peut continuer d'évoluer pour son propre compte et être parfois aggravée par la néphrotoxicité des immunosuppresseurs. Il est parfois indiqué de réaliser une transplantation rénale combinée ou dans un second temps.

Dans la majorité des équipes, l'indication d'une transplantation hépatique est individualisée au cas par cas et ne survient souvent qu'au terme d'une évolution longue, après échec des autres prises en charge médicales.

La transplantation hépatique est pratiquée de manière préemptive par certaines équipes.

Les indications principales sont :

- Retard de croissance qui ne répond pas au traitement médico-diététique bien conduit, y compris à la nutrition entérale à débit constant 24h/24.
- Anomalies métaboliques sévères, à type d'hypertriglycéridémie majeure ayant entraîné une pancréatite et répondant peu ou mal au traitement nutritionnel intensif associé au traitement médicamenteux.
- Anomalies métaboliques sévères répondant au traitement nutritionnel intensif (nutrition entérale continue) mais entraînant une altération majeure de la qualité de vie.
- Hépatocarcinome ou polyadénomatose extensive empêchant une surveillance satisfaisante d'une éventuelle transformation cancéreuse.

7.7 Prise en charge des complications rénales

Le traitement de référence est le contrôle métabolique et de la pression artérielle. Le traitement diététique optimal de la GSD I améliore les paramètres rénaux. En cas de lithiases, le traitement comporte, en plus du traitement de référence, l'hyperdiurèse, l'alcalinisation des urines par citrate de potassium, et, en dernier recours, les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

En cas d'atteinte glomérulaire caractérisée par une micro albuminurie (>300mg/24h), a fortiori une protéinurie, les IECs (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) restent le traitement de référence. Ils semblent aussi jouer un rôle protecteur rénal sur le développement de la fibrose. Néanmoins, ils sont inefficaces en cas d'hyperlipidémie sévère. Il convient donc d'assurer un contrôle métabolique parfait, y compris du bilan lipidique, parfois en proposant des hypolipémiants. En se basant sur des données physiopathologiques, il pourrait être intéressant de débiter les IECs dès l'apparition d'une hyperfiltration.

Les inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines), ont désormais l'AMM dans la maladie rénale chronique du fait de leur potentiel néphroprotecteur. Bien que ce traitement soit un antidiabétique et que son introduction doive impérativement, dans le contexte de GSD, s'accompagner d'une surveillance accrue, un profil de sécurité favorable a été rapporté dans les GSD Ib.

7.8 Prise en charge des complications immuno-hématologiques

7.8.1 Prise en charge du risque hémorragique

La prévention du risque hémorragique, lors des biopsies d'adénome hépatique ou de tout autre geste à risque, associe – outre un contrôle métabolique optimal (perfusion de glucose durant 72 heures pour maintenir la glycémie aux alentours de 1 à 1.2 g/L soit 5,5 à 6 mmol/L) – l'utilisation éventuelle (en fonction de l'étude de l'aggrégation plaquettaire – cf paragraphe 7.1) de desmopressine (Minirin®), d'un médicament anti hémostatique comme l'acide tranexamique (Exacyl®). Les transfusions de plaquettes sont exceptionnellement nécessaires.

La prise en charge de l'anémie chronique repose sur l'évaluation du stock en fer (ferritine) avec correction d'une éventuelle carence (l'apport de fer par voie orale est en général

inefficace et il faut avoir recours à la voie veineuse) ou sur la prise en charge de l'inflammation digestive.

7.8.2 Prise en charge du risque infectieux dans les GSD Ib

On distingue deux temps dans cette prise en charge. Un temps de l'urgence en cas d'infection aiguë et à plus long terme celui de la prise en charge quotidienne et de la prévention de ce risque.

Le risque infectieux reste un risque à apprécier sur une base individuelle du fait d'une variabilité inter-patient très forte. On doit rappeler que l'équilibre métabolique et la neutropénie dans la GSD Ib ne sont pas liés. Cela est validé par le fait que la transplantation hépatique ne permet pas, habituellement, de modifier la profondeur de la neutropénie, ni ses conséquences. La neutropénie est due à l'impact de la voie métabolique d'un autre substrat que le glucose qui est le 1,5 anhydro glucose.

7.8.2.1 Prise en charge en urgence

Lors d'une infection ou d'une fièvre chez un patient atteint de GSD Ib, les recommandations pour la prise en charge des infections dans le contexte d'une chimiothérapie sont souvent appliquées et l'hospitalisation, ainsi que l'antibiothérapie par voie veineuse, sont considérées comme la règle. Il est important d'avoir une approche plus personnalisée. L'apparition de la fièvre peut bien sûr être liée à la présence d'une infection bactérienne potentiellement létale, requérant une antibiothérapie adéquate (germes fréquents : staphylocoque doré, bacilles gram négatif dont le Pseudomonas). Cependant, ce risque est très faible, et la très grande majorité des épisodes fébriles observés chez ces patients sont d'origine virale, d'évolution spontanément favorable, ou associés à une infection locale, ORL par exemple.

La règle de décision est donc basée sur l'examen clinique lors de chaque épisode. En cas de doute sur une infection bactérienne, il faut réaliser des examens complémentaires, au minimum, un bilan sanguin avec hémogramme et CRP ou PCT.

S'il existe soit des troubles de conscience, soit des troubles hémodynamiques, soit une infection focale (cellulite, pneumopathie, colite, ...), l'hospitalisation est nécessaire. Il est impératif de débiter en urgence, après des examens bactériologiques simples (hémocultures, prélèvements des lésions cutanées, prélèvements périphériques), une antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse, visant à couvrir les cocci Gram positif et les bacilles Gram négatif. Bien sûr, l'altération de l'hémodynamique et le choc septique rendent indispensable l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.

En cas d'infection bactérienne, le G-CSF doit être prescrit pour une courte période ou transitoirement augmenté en cas de traitement au long cours. En théorie, des transfusions de globules blancs peuvent être utiles en complément.

Il faut porter une attention particulière à l'atteinte cutanée, notamment à la région périnéale. Du fait de la neutropénie, l'atteinte cutanée peut se manifester par une inflammation locale douloureuse, sans apparition de pus, évoluant vers une nécrose locale avec une cicatrisation lente.

Mais à l'opposé de ces tableaux inquiétants d'emblée, nombres d'épisodes fébriles viraux peuvent être simplement surveillés en ambulatoire.

7.8.2.2 Traitement de fond

La prévention des infections est une nécessité dans la GSD Ib. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie et de son type.

La première mesure possible est une antibiothérapie prophylactique. L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim^R) à une dose quotidienne de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 1 prise par jour par voie orale. Cette indication apparaît parfois paradoxale, car ce médicament en lui-même, quoique très

exceptionnellement, peut être responsable d'une neutropénie. Cependant, le rapport bénéfique/risque est en sa faveur dans ce contexte.

A ce jour, aucune prévention des infections mycosiques ou virales, notamment anti-herpétiques, n'a jamais été recommandée.

Le facteur de croissance granulocytaire ou G-CSF est un traitement clé dans les neutropénies chroniques, devant des infections récurrentes en dépit d'une antibiothérapie prophylactique, ou devant une atteinte stomatologique. Ce médicament est administré par voie sous-cutanée. Plusieurs formes sont commercialisées : le filgrastim (NEUPOGEN® ou ZARZIO® ou NIVESTIM®) ou le lenograstim (GRANOCYTE®). Au vu de l'expérience de la littérature, la dose initiale doit être plutôt faible, environ 2 microgrammes/kg en une prise par jour (injection sous-cutanée) sur une période de 14 jours. La dose d'entretien sera adaptée en fonction de la réponse clinique et biologique.

En cas d'amélioration clinique (absence de récurrence infectieuse et d'atteinte stomatologique), la dose peut être espacée, à tous les 3 jours par exemple et la dose unitaire diminuée.

En cas de mauvaise réponse clinique, le clinicien peut être amené à augmenter la dose (par palier de 3 à 5 microgrammes/kg) ou à rapprocher les injections (jusqu'à une injection journalière). L'efficacité de ces changements doit être évaluée après une période minimale de deux semaines. En cas de douleurs osseuses, il faut diminuer rapidement la dose. L'objectif du traitement n'est pas d'obtenir un chiffre de PNN normal mais plutôt un état clinique satisfaisant permettant au patient de mener une vie normale. Une fois la dose convenable pour le patient atteinte, la surveillance biologique peut être faite à raison d'une NFS trois fois par an.

On doit souligner que la GSD Ib est une contre-indication à l'utilisation des formes retard de G-CSF (peg Filgrastim) du fait d'une difficulté à trouver la dose minimale efficace avec cette formulation galénique mais surtout du fait du risque léthal que ce médicament peut induire s'il existe une HTAP latente.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les douleurs osseuses, les myalgies, les céphalées et la splénomégalie. Ils sont dus à une stimulation médullaire excessive et s'améliorent en diminuant la dose de G-CSF. Au-delà de son effet quantitatif sur les PNN, le G-CSF améliore aussi la fonction de ces derniers. Il augmente leur pouvoir bactéricide en stimulant la fonction oxydative associée à la phagocytose. Le G-CSF améliore les manifestations infectieuses. Il peut améliorer partiellement les manifestations digestives de type Crohn-like.

Même si le risque spontané de leucémies est faible dans la GSD Ib, il peut être aggravé par le G-CSF. Même si cette augmentation de risque est modérée par rapport à d'autres neutropénies congénitales, il est conseillé d'utiliser le G-CSF à la dose la plus faible possible. En outre, sous traitement un bilan médullaire visant à rechercher les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques associées aux hémopathies malignes est recommandé régulièrement. L'intérêt de ce suivi est le dépistage précoce des états pré-leucémiques dans le but d'orienter les patients vers une allogreffe avant le développement de la leucémie. Une allogreffe reste ici possible mais semble une procédure exceptionnelle.

7.8.3 Prise en charge des manifestations gastrointestinales

De façon générale, on évitera la pose d'une gastrostomie pour l'administration de la NEDC chez les patients GSD Ib, car le risque d'infections et d'inflammation de l'orifice de gastrostomie est clairement majoré.

Le traitement par G-CSF contribue à améliorer l'atteinte digestive des GSD Ib. Il est indiqué, en première intention, en cas d'anomalies à l'endoscopie ou de diarrhée sévère ayant un impact sur la vie quotidienne. La prise en charge complémentaire s'inspire de celle de la maladie de Crohn. Lors d'une poussée, on proposera une NEDC par Modulen-IBD® (Nestlé Health Science - solution polymérique riche en TGF bêta aux vertus anti inflammatoires). Cette solution remplacera le mélange habituel de nutrition entérale et il faudra donc s'assurer que

les quantités prescrites permettent de garder le débit glucidique habituel du patient. L'idéal est de garder une NEDC exclusive durant plusieurs semaines, le temps que la cicatrisation des lésions intestinales soit effective. Dans certains cas, on pourra discuter de garder cette solution au long cours, en remplacement du mélange habituel pour la NEDC.

Si les symptômes persistent malgré le Modulen IBD® et le G-CSF, on discutera l'indication d'autres traitements habituellement utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales:

- Le Pentasa® (Mesalazine), en suppositoire ou comprimé, à discuter en cas d'atteinte colique isolée. La fonction rénale devra être surveillée car ce traitement peut provoquer ou majorer une atteinte tubulaire ou un syndrome néphrotique chez ces patients qui ont parfois déjà une atteinte rénale due à la GSD Ib.
- Une antibiothérapie type métronidazole ou sulfaméthoxazole/triméthoprime au long cours, surtout en cas de lésions péri-anales.
- Les anti TNF alpha (type Infliximab® ou Adalimumab®), en perfusions intraveineuses régulières selon l'atteinte et la tolérance du médicament.

Par ailleurs, la corticothérapie pourra se discuter mais sera généralement évitée car elle peut favoriser la glycogénolyse, l'hyperlactatémie et l'hyperlipémie. De plus, il a été montré que la NEDC par Modulen IBD® était tout aussi efficace. Les autres traitements immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, etc) ne sont pas indiqués chez ces patients déjà immunodéprimés.

En cas de fistule ou sténose intestinale, une prise en charge endoscopique ou chirurgicale sera indiquée. Les abcès péri-anaux peuvent parfois nécessiter aussi un traitement chirurgical. Dans tous les cas, le suivi conjoint avec un gastroentérologue est justifié chez les patients GSD Ib en cas d'atteinte inflammatoire de l'intestin.

7.8.4 Prise en charge des complications bucco-dentaires

Pour tous les patients atteints de GS DI, en cas d'actes hémorragiques (extraction dentaire, pose d'implant etc), le protocole opératoire doit être adapté, l'administration de desmopressine et d'acide tranexamique doit être discutée (cf paragraphe 7.1).

Pour les patients atteints de GSD Ib :

- La gestion du risque infectieux buccodentaire local passe par une antibioprofylaxie systématique en cas d'acte de chirurgie dentaire sanglant y compris pour un simple détartrage (chez l'enfant : amoxicilline 50mg/kg ou clindamycine 20mg/kg si allergie aux pénicillines, chez l'adulte : amoxicilline 2g ou clindamycine 600mg, prise unique dans l'heure qui précède le soin).

- Plusieurs traitements locaux des ulcérations buccales neutropéniques sont proposés, qui visent soit à désinfecter l'ulcération (application de povidone iodée ou de chlorhexidine), favoriser la cicatrisation (application d'acide hyaluronique) ou encore à visée antalgique (application de xylocaïne®). Aucun de ces traitements n'a montré d'efficacité importante et les ulcérations neutropéniques peuvent être particulièrement handicapantes si elles sont fréquentes. Un traitement par antibiotiques (Amoxicilline) par voie générale peut améliorer leur résolution.

- Une prise en charge parodontale doit être instaurée dès l'apparition des premières dents. Elle vise à contrôler l'inflammation gingivale en réduisant au maximum l'organisation du biofilm bactérien en contact avec la gencive, par un brossage performant et un nettoyage professionnel régulier par le dentiste.

7.8.5 Inhibiteurs de SGLT2 (Empagliflozine, Dapagliflozine)

L'accumulation dans les PNN et le sérum de 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P) et de 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) est responsable de la neutropénie de la GSD Ib. L'utilisation

d'un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose-2 (SGLT2), permettant d'éliminer ce sucre, est donc apparue comme un moyen efficace d'améliorer la neutropénie. Une telle possibilité repose aussi sur la disponibilité des médicaments de cette classe médicamenteuses dans la pharmacopée, qui sont d'utilisation courante dans le diabète de type 2.

La qualité et l'espérance de vie des patients atteints de GSD Ib pourraient être ou pourront sans doute être améliorées par ce traitement, simple d'utilisation (voie orale).

Le risque leucémique majoré par l'utilisation du G-CSF, est la motivation principale pour envisager l'utilisation de glifozine (l'espoir étant de diminuer voire de stopper le traitement par G-CSF).

Cependant à ce jour, il s'agit clairement d'une extension de l'indication de ces molécules, hors de leur autorisation de mise sur le marché. Ceci rend nécessaire leur utilisation après avis d'une réunion de concertation pluri disciplinaire entre centres experts et selon des modalités concrètes qui sont à valider. A ce jour, la prescription de ces médicaments doit être encadrée dans le cadre d'un suivi réalisé par les Centres de référence et de compétences experts.

Cette classe thérapeutique à désormais l'AMM dans la maladie rénale chronique. En l'absence de données cliniques dans la GSD Ia, leur introduction nécessite une surveillance glycémique accrue.

7.9 Contre-indications médicamenteuses

Tous les médicaments et traitements non hémorragiques sont autorisés à l'exception de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les oestrogènes sont contre-indiqués.

7.10 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est un processus d'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques afin de les aider à mieux vivre avec leur pathologie. C'est l'ensemble des activités permettant :

- La sensibilisation, l'information, et l'apprentissage centré sur le patient et sa famille
- La compréhension de la maladie et des traitements
- La participation aux soins, la prise en charge de son état de santé
- Une aide psychologique et sociale destinée à aider le patient (et son entourage).

L'éducation thérapeutique est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est apportée à l'adolescent dont l'observance peut échapper, comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique. Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

Les objectifs des séances d'ETP sont l'évaluation des connaissances diététiques (pour pouvoir proposer des séances adaptées), et l'acquisition de l'autonomie du patient par rapport à son traitement et sa maladie.

L'éducation doit porter sur les éléments suivants :

- Le caractère génétique, héréditaire et définitif et la nécessité d'un suivi à vie
- L'évolution de la maladie de l'enfance à l'âge adulte
- Les mécanismes « physiopathologiques » : déficit enzymatique, les organes atteints et les conséquences sur le métabolisme
- Les principaux risques : l'hypoglycémie, le déséquilibre métabolique et ses conséquences, le « retard » de croissance
- Les principaux risques à l'âge adulte : évolution de la maladie du foie et de l'atteinte rénale, la grossesse
- Les auto-contrôles : fonctionnement du lecteur de glycémie, suivi au domicile des glycémies capillaires. Éducation au fonctionnement d'un enregistreur continu de glycémie.

- La diététique (cf infra)
- Comment gérer l'urgence :
 - L'utilisation du protocole pour la prise en charge médicale de l'urgence
 - La carte d'urgence
 - Le protocole de re-sucrage en cas d'hypoglycémie
 - Les traitements médicamenteux, les compléments en micronutriments
 - Hydratation : objectif, choix des eaux minérales
 - La conduite à tenir en cas de grossesse

Sur le plan diététique, l'ETP a pour objectifs :

- L'adaptation et le fractionnement de l'alimentation selon le rythme de vie et les activités physiques du patient
- La connaissance des nutriments et des familles d'aliments
- Le choix des aliments pour atteindre les objectifs du traitement diététique en fonction de l'âge. Mise en place d'un régime hyperglucidique avec un choix d'aliments glucidiques adapté et justifié (annexe 13). Pour résumer (règle des 3 B) : les Bons glucides, en Bonne quantité, au Bon moment ! Adapter l'alimentation à l'âge du patient et aux situations de vie (diversification de l'alimentation pendant l'enfance, début de la scolarisation, sport, grossesse etc.)
- Éviter la prise de poids excessive
- Maîtriser l'utilisation de la nutrition entérale nocturne à domicile.

7.11 Evaluation psychologique

La GSD I est une maladie chronique, dont le traitement est contraignant. Durant la petite enfance, les épisodes de décompensation métabolique (hypoglycémies et acidose lactique) sont d'autant plus fréquents que les infections épidémiques saisonnières sont fréquentes dans cette tranche d'âge.

Il est très important de pouvoir proposer, dès la première prise en charge et l'annonce du diagnostic, l'aide d'un psychologue. Cette prise en charge psychologique concerne l'enfant malade, sa fratrie et ses parents. Elle fait partie intégrante du traitement. Il est souhaitable de pouvoir proposer, à chaque hospitalisation de surveillance, un entretien avec un psychologue travaillant dans le service d'hospitalisation.

7.12 Evaluation neuropsychologique et IRM cérébrale

Les retards de développement, les épilepsies séquellaires et complications neuro-psychologiques sont rares au cours des GSD I. Seuls les patients ayant fait des accidents hypoglycémiques sévères, prolongés et profonds sont à risque d'avoir des séquelles neuro-psychologiques. Plusieurs observations ont été publiées qui rapportaient des lésions du cortex occipital, des lésions des noyaux gris centraux sur l'IRM, corrélées à une symptomatologie clinique de type troubles de l'humeur et troubles de la concentration.

En l'absence de toute manifestation neuro-psychologique, la pratique d'une IRM cérébrale n'est pas justifiée.

7.13 Transition enfant/adulte

Les recommandations générales de la filière G2M concernant la transition enfant/adulte des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme peuvent s'appliquer aux personnes atteintes de GSD I. En pratique, la transition est un processus long qui doit conduire au

transfert du patient pédiatrique vers une unité spécifiquement dédiée aux patients adultes (médecins et diététiciens formés à la pathologie) lorsqu'elle existe. Idéalement, le programme de transition doit être expliqué à l'avance au patient et à sa famille à partir de l'âge de 12 ans. Des premières consultations sans les parents peuvent être mises en place progressivement à l'adolescence. L'équipe pédiatrique élabore avec l'équipe de médecine d'adulte un plan de transition qui intègre les éléments médicaux/diététiques et sociaux nécessaires au transfert. Des consultations mixtes (équipe pédiatrique/équipe de médecine adulte) sont réalisées en unité de pédiatrie et se poursuivent dans la structure d'adultes lorsque c'est possible. Le transfert peut alors s'effectuer si la situation clinique est stable sur une durée d'une année (bon équilibre métabolique, absence de complication rapidement évolutive, absence de problème majeur d'observance...). Ensuite, les consultations en unité pour adultes se font initialement en présence des parents, puis sans les parents si possible, l'objectif étant d'accompagner le patient vers une autonomie de prise en charge, d'éviter les pertes de suivi et de maintenir une bonne observance thérapeutique. Des réunions de synthèse communes enfants/adultes, des programmes communs d'éducation thérapeutique et une collaboration régulière sont nécessaires.

7.14 Prise en charge médico-sociale

Comme dans toute maladie chronique, chaque consultation doit être l'occasion de faire le point sur les différents aménagements et aides dont peuvent bénéficier les patients. On citera notamment :

- La prise en charge à 100% par la sécurité sociale, au titre d'Affection Longue Durée n° 17 (maladie métabolique)
- La réalisation d'un certificat médical destiné à la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées), pour obtenir d'éventuelles compensations financières de la prise en charge multidisciplinaire. Ces différentes aides doivent être exposées aux patients qui peuvent en bénéficier et un accompagnement par une assistante sociale doit pouvoir être proposé pour leur obtention.
- Le recours à un prestataire de santé pour la mise en place et l'accompagnement pour la nutrition entérale à domicile.

En pédiatrie, le médecin référent de tout patient scolarisé doit établir un Projet D'accueil Individualisé (PAI) et les parents ne pouvant pas aller travailler pour s'occuper de leur enfant malade peuvent également bénéficier d'une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP).

7.15 Perspectives thérapeutiques : thérapie génique

Des modèles animaux de GSD Ia et Ib, ont été créés (souris) qui ont permis des progrès dans le domaine de la thérapie génique. A ce jour, un essai clinique a débuté pour les GSD Ia qui utilise un AAV 8 (adeno-associated virus) recombinant, administré par voie veineuse. Les premiers résultats sont encourageants. D'autres essais vont suivre, utilisant cette même approche.

8 Situations particulières

8.1 Chirurgie et anesthésie

Certains patients peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale d'importance variable ou des gestes invasifs (biopsie hépatique, endoscopie digestive...).

Dans ces circonstances, chirurgiens et anesthésistes doivent être informés de certaines spécificités liées à la GSD I :

- le risque d'hypoglycémie lié au jeûne et à l'augmentation des besoins énergétiques doit être prévenu et géré : les patients ne doivent pas être laissés à jeun sans perfusion de sérum glucosé à débit suffisant.

- Il faut poursuivre le régime diététique de GSD I à horaires réguliers ainsi que les prises d'amidon de maïs en pré-opératoire puis en post-opératoire dès que cela est possible même pendant l'administration de sérum glucosé intra-veineux.

- les patients peuvent présenter une thrombopathie spécifique dont les caractéristiques se rapprochent de la maladie de Willebrand. Il y a donc potentiellement, un risque hémorragique plus élevé qui doit être prévenu et géré. Ce risque s'évalue par l'étude de l'agrégation plaquettaire PFA (normale colADP <120sec ; col-adrénaline <160sec)

- les GSD Ib présentent souvent une neutropénie et un déficit de fonction des polynucléaires qui exposent à des complications infectieuses bactériennes plus importantes post-opératoires.

- Il n'y a aucun risque particulier lié à l'utilisation des produits anesthésiques classiques. Il n'y a aucun risque d'insuffisance hépatique.

- Le sevrage d'une perfusion de glucosé doit impérativement se faire à l'état nourri et de manière progressive, l'arrêt brutal exposant au risque de rebond hypoglycémique rapide.

Un protocole de prise en charge péri-opératoire d'une GSD I est proposée en Annexe 12.

8.2 Grossesse et contraception

8.2.1 Grossesse

Les données de la littérature sur le déroulement d'une grossesse sont rassurantes. En pratique, le projet et le déroulement d'une grossesse font face à plusieurs enjeux : l'équilibre maîtrisé des paramètres métaboliques avec notamment le maintien de la glycémie dans les valeurs cibles pendant la grossesse et la prévention d'éventuelles carences nutritionnelles et/ou d'une prise pondérable inadaptée. Il est fortement recommandé d'anticiper le projet de parentalité en proposant une consultation pré-conceptionnelle avec les différents spécialistes impliqués : obstétricien, médecin métabolicien, diététicien(ne), hémobiologiste spécialiste de l'hémostase, hépatologue et néphrologue si nécessaire. Le but sera d'évaluer le risque foeto-maternel et de définir les paramètres à surveiller. La voie d'accouchement et le type d'anesthésie locorégionale seront également à anticiper.

Principes du régime pendant la grossesse des patientes GSD I

La période pré-conceptionnelle ou gestationnelle sera propice à renforcer le régime dédié et viser un bon équilibre métabolique : régime hyperglucidique fractionné, pauvre en fructose et saccharose, riche en amidon cuit et cru, et limité en matières grasses. Les règles diététiques à suivre au cours de la grossesse pour les patientes GSD I sont exposées au chapitre 6.3.5. La courbe pondérale optimale théorique est définie en fonction de l'IMC initial, comme pour toute grossesse.

Retentissement métabolique de la grossesse chez les patientes GSD I

Le premier objectif sera d'éviter l'hypoglycémie (< 0,6 g/l (3,3 mmol/l)) pendant la grossesse et de maintenir si possible une glycémie > 0,75 g/l (3,8 mmol/l)). Cependant, la glycémie avant les repas doit idéalement rester < 0,95 g/l et celle 2h après une collation < 1,20 g/l. La glycémie fœtale dépend essentiellement du passage du glucose maternel via le placenta. A partir de la 8^{ème} semaine de grossesse, la glycogénolyse du foie fœtal contribuera à maintenir une normoglycémie en cas d'hypoglycémie maternelle.

Les nausées du premier trimestre étant associées à des hypoglycémies et hyperlactatémie, celles ci doivent être recherchées systématiquement. Elles nécessitent volontiers un fractionnement accru de l'alimentation voire une NEDC.

A l'inverse, la sécrétion fœtale d'insuline étant effective à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse, tout épisode répété d'hyperglycémie maternelle peut conduire à un hyperinsulinisme fœtal, avec un risque d'hypoglycémie néonatale. Cette situation est plus rare chez les patientes GSD I mais possible, notamment en cas de reprise d'une NEDC nocturne. La fourchette glycémique apparaît donc étroite mais en pratique les contraintes seront adaptées au cas par cas chez les patientes pour tendre vers ces valeurs idéales.

Une hospitalisation peut être nécessaire pour réévaluer le temps de jeûne et réaliser un cycle glycémique. Par la suite l'auto-surveillance glycémique sera maintenue à domicile, essentiellement pour vérifier l'absence d'hypoglycémie lors des périodes de jeûne les plus prolongées ou sur point d'appel (sensation de malaise) et vérifier l'absence d'hyperglycémie postprandiale (+ 2 heures). Elle sera réalisée soit par prélèvement capillaire (associé à un holter glycémique trimestriel), soit par mesure du glucose interstitiel en continu : CGM (Continuous Glucose Monitoring) personnel. La mesure est accessible par le couplage d'un capteur en position sous cutanée et d'un lecteur qui scanner les mesures. Le type de surveillance sera choisi en fonction de la problématique posée et du choix de la patiente.

S'ils étaient administrés, les traitements hypotriglycéridémiants (fibrates) et hypouricémiants (allopurinol) seront arrêtés en début de grossesse. Les triglycérides peuvent donc s'élever pendant la grossesse mais aucune élévation « menaçante » sur le plan métabolique n'a été rapportée. Chez les femmes avec GSD I, l'acide urique ne baisse pas dans le premier trimestre (contrairement à ce qui est observé physiologiquement dans les grossesses normales) et tend même à s'élever un peu mais sans être propice à des complications dans les données actuelles de la littérature. Enfin, une élévation significative du taux de lactate sanguin a été rapportée au moment d'un accouchement.

Concernant l'hémostase, il n'y a pas plus d'hémorragies du postpartum observées chez ces patientes. En cas de césarienne, la prise en charge décrite dans le paragraphe 8.1 doit s'appliquer, comme pour n'importe quelle autre chirurgie.

Particularités de la grossesse chez les patientes GSD Ib

La plupart des patients ont une neutropénie et requièrent l'administration de G-CSF pour prévenir les infections. Il y a peu de données chez les femmes enceintes mais il est conseillé de n'y avoir recours pendant la grossesse que s'il s'avère indispensable (au vu des manifestations digestives par exemple) et alors à la dose la plus faible possible. Des cas de perte embryonnaire en lien avec ce traitement ont été signalées chez l'animal mais plusieurs grossesses dans un contexte de diverses pathologies responsables d'une neutropénie ont été rapportées sous ce traitement avec une issue favorable. Les données concernant l'utilisation des anti-TNF α durant la grossesse, que ce soit au début ou en fin de grossesse sont rassurantes mais ces traitements impliquent une contre-indication absolue des vaccins vivants dans les 6 à 12 premiers mois de l'enfant. L'indication thérapeutique sera à réévaluer avant et durant toute grossesse mais s'il s'avère nécessaire, le traitement sera à poursuivre.

Retentissement d'organes au cours de la grossesse chez les patientes GSD I

Concernant le retentissement hépatique, la taille et le nombre d'adénomes restent le plus souvent stables pendant la grossesse. Une majoration de la taille des adénomes a été rarement rapportée dans la littérature. Un cas de nodule évolutif a justifié une intervention pendant la grossesse. L'apparition d'un ou plusieurs adénomes au cours de la grossesse a

été décrite mais de manière plus anecdotique. L'inondation oestrogénique est le mécanisme physiopathologique évoqué. Ainsi, de principe, une surveillance trimestrielle de l'échographie hépatique doit être proposée.

Concernant le retentissement rénal, les patientes sans néphropathie décelable auparavant restent asymptomatiques pendant la grossesse, un seul cas de pré-éclampsie a été jusqu'ici rapporté. En revanche, les patientes avec atteinte préexistante majeure volontiers leur microalbuminurie au cours de la grossesse, probablement par la majoration de l'hyperfiltration, sans s'associer à une HTA, et de manière réversible la plupart du temps, mais il y a peu de données à ce sujet. Il faut rappeler que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse. Enfin, le risque de lithiases urinaires est mentionné et justifie une évaluation échographique des voies urinaires avant ou en début de grossesse.

Accouchement des patientes GSD I

Il est recommandé de planifier l'accouchement pour procéder à un encadrement métabolique (perfusion glucosée à débit constant, monitoring de la glycémie et de la lactatémie) afin d'éviter les hypoglycémies, l'acidose lactique et les complications hémorragiques. Lorsque l'accouchement survient avant la date programmée, l'encadrement métabolique doit être instauré dès l'arrivée de la patiente. Il n'est pas recommandé une voie d'accouchement plutôt qu'une autre (basse ou haute) mais les données de la littérature rapportent qu'il est pratiqué plus volontiers une césarienne chez ces femmes : les motifs étaient essentiellement d'ordre obstétrical mais aussi parfois par crainte d'une hypoglycémie pendant le travail. Chez les patientes correctement encadrées sur le plan métabolique, l'accouchement se déroule sans complication notable, notamment sans troubles hémorragiques grâce à la prise en charge métabolique et aux modifications de l'hémostase au cours de la grossesse.

La question de l'anesthésie péridurale ou rachianesthésie sera également à anticiper les derniers mois de grossesse. Ce point n'est pas spécifiquement abordé dans la littérature. De principe il n'y a pas de contre-indication si l'encadrement métabolique est réalisé et planifié mais cette décision est laissée à l'appréciation de l'hémobiologiste et de l'anesthésiste au cas par cas, en fonction du profil de la patiente et des circonstances de survenue de l'accouchement (programmé avec équilibre métabolique optimisé ou en urgence).

Après l'accouchement, le sevrage de la perfusion de glucosé doit être réalisé progressivement et à l'état nourri sous peine d'exposer les patientes à un rebond hypoglycémique parfois sévère.

Période périnatale de l'enfant de patiente GSD I

Il convient de surveiller le nouveau-né par une glycémie capillaire toutes les trois heures, en particulier les 24 premières heures, en raison du risque d'hypoglycémie transitoire. Des cas de prématurité, retard de croissance ou macrosomie ont été signalés de manière isolée. La majorité des enfants a évolué de manière tout à fait normale.

Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse : voir Annexe 11.

8.2.2 Contraception

L'usage des œstrogènes est formellement contre-indiqué. En effet, ils favorisent à eux seuls le risque de survenue d'adénomes voire de CHC. Ce risque est augmenté en cas d'hépatopathie sous-jacente telle que la GSD I.

En revanche, les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : microprogestatifs seuls, par voie orale ou sous cutanée (Implant), Dispositif Intra Utérin (uniquement si la GSD est de type Ia) au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux.

En cas d'antécédents hémorragiques d'origine gynécologique et/ou de troubles importants de l'hémostase, l'indication d'un dispositif intra-utérin sera à discuter au cas par cas pour une GSD Ia. Il sera contre-indiqué en cas de GSD Ib du fait du risque infectieux.

8.3 Vaccinations

Toutes les vaccinations obligatoires du calendrier vaccinal sont préconisées et il n'y a aucune contre-indication pour les autres vaccinations recommandées. On incitera d'ailleurs les patients et leur famille, enfants ou adultes, à se faire vacciner contre la grippe chaque hiver, puisqu'il peut s'agir d'une circonstance à risque de décompensation. La vaccination contre le SARS-Cov2 doit être proposée. Les patients doivent également être vaccinés contre l'hépatite A. La réponse à la vaccination contre l'hépatite B doit être contrôlée.

Chez les adultes GSD1b, le schéma de vaccination « immunodéprimés », comprenant notamment les vaccinations anti-pneumococcique et anti-grippale, est justifié. Tous les vaccins vivants peuvent être utilisés.

8.4 Scolarité

L'entrée à l'école des enfants atteints de GSD I doit être anticipée et préparée avec l'équipe éducative avant la rentrée, pour expliquer la maladie, le régime, la nécessité absolue de repas à heures fixes et de collations intermédiaires à prendre potentiellement pendant la classe. Les enseignants doivent connaître le risque d'hypoglycémie, ses symptômes et la marche à suivre en cas de nécessité de resucrage, même si ce risque est faible lorsque les horaires du schéma nutritionnel sont respectés.

Un PAI récapitulera toutes ces informations et détaillera en particulier le protocole de resucrage en cas de malaise ou d'hypoglycémie, ainsi que le contenu de la trousse d'urgence, que l'enfant devra toujours avoir avec lui. En cas d'aménagements trop conséquents (selon la sévérité de la maladie), un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) pourra aussi être rédigé, après accord de la MDPH. Selon le degré d'autonomie de l'enfant, un AESH (Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap) pourra être nécessaire pour administrer ou veiller à la bonne prise de la Maizena® et des quantités de glucides lors des repas, ainsi qu'assurer le respect des horaires du régime. Il n'y a normalement pas besoin de réaliser des glycémies capillaires en classe si le régime est bien équilibré.

Les repas à la cantine sont possibles mais à encadrer. Les parents pourront apporter le panier repas ou, au moins, la part nécessaire de féculents du repas, pour assurer l'apport indispensable de glucides.

L'enfant pourra participer aux activités sportives et culturelles proposées à l'école. Une collation avant le sport pourra être nécessaire. En cas de sortie scolaire, et selon l'âge et l'autonomie de l'enfant, la présence d'un parent accompagnateur pourra être nécessaire. Elle sera quasiment systématique en cas de classe transplantée.

Une brochure expliquant la GSD I a été réalisée par la filière G2M, à destination des équipes enseignantes. (Lien : <https://www.tousalecole.fr/print/pdf/node/1192>)

8.5 Voyages

Etant donné le risque d'hypoglycémies sévères, et les différences de prise en charge que l'on peut retrouver dans les systèmes de santé à l'étranger, chaque voyage doit être anticipé au maximum.

Le patient ou sa famille doit s'assurer d'avoir plusieurs copies de son certificat d'urgence en sa possession, en français mais également traduit dans la langue du pays de destination ou à défaut au moins en anglais.

Le lecteur de glycémie, ainsi que toutes les fournitures nécessaires à son fonctionnement (bandelettes, lancettes pour autopiqueur, autopiqueur) doivent être emportés en bagage cabine (pour limiter l'impact d'une éventuelle perte de bagage en soute). Il en est de même pour les ampoules de G30%, utilisées en cas de nécessité de resucrage rapide, l'éventuel matériel pour nutrition entérale, les produits diététiques du régime (y compris la Maïzena® ou le Glycosade®). Des quantités suffisantes pour couvrir toute la durée du séjour doivent être emportées, car les produits peuvent ne pas être disponibles dans certains pays étrangers. A noter que la Maïzena® est disponible dans n'importe quel pays et peut tout à fait remplacer de manière ponctuelle le Glycosade®. Il est plus prudent de faire rédiger par le médecin référent du patient un certificat expliquant rapidement la maladie et la nécessité d'emporter ce matériel en bagage cabine, même au prix d'un excédent de bagage pour la compagnie aérienne et les autorités aéroportuaires.

Un contact avec l'hôpital le plus proche du lieu de séjour à l'étranger est préférable avant le départ, au cas où une hospitalisation en urgence serait nécessaire.

En cas de doute sur la possibilité d'une prise en charge en urgence dans les hôpitaux du pays de destination, toutes les mesures doivent avoir été prises pour permettre un rapatriement en urgence en Europe ou dans un pays développé : assurance rapatriement, billet d'avion retour modifiable sans frais, etc... Si les conditions de prise en charge en urgence ne semblent pas pouvoir être réunies à l'étranger, le voyage est à déconseiller.

Toutes les précautions pour éviter les circonstances à risque d'hypoglycémie (notamment une diarrhée aiguë ou une infection intercurrente) doivent être rappelées au patient avant le départ : ne boire que de l'eau en bouteille ou désinfectée/filtrée, bien laver les aliments avant de les manger, éviter les crudités et préférer les aliments bien cuits, éviter les glaçons. La réalisation de tous les vaccins est fortement recommandée, en particulier dans la GSD Ib (car l'immunité cellulaire fonctionne), y compris les vaccins vivants, les vaccins anti-grippaux et les vaccins contre la COVID 19.

Dans l'idéal, la planification du voyage et son organisation doivent se discuter en amont de la date de départ, en consultation dédiée. En cas de voyage en Europe, il est recommandé de se procurer une attestation européenne de sécurité sociale pour faciliter les démarches administratives et limiter d'éventuelles avances de frais de santé.

La filière G2M a rédigé une « check-list » permettant d'anticiper au maximum les départs en voyage. Ces documents sont disponibles sur le site de la filière.

8.6 Activités sportives

Il n'y a pas de contre-indication à l'activité sportive qui est même recommandée. Il peut être nécessaire de prendre une collation (par exemple du pain) avant la séance selon les recommandations du médecin et du diététicien référents.

Il est recommandé d'éviter les sports violents, en raison du risque hémorragique et de la volumineuse hépatomégalie. La liste des sports autorisés sera à discuter avec l'équipe médicale au cas par cas.

9 Suivi clinique et paraclinique des patients

9.1 Objectifs

Les objectifs principaux pour le suivi des malades atteints de GSD I sont nombreux : prévenir les décompensations métaboliques aiguës, prévenir des complications de moyen et de long terme, assurer un développement psychomoteur et une croissance staturopondérale normale ainsi qu'une bonne qualité de vie. Les objectifs biologiques reposent sur des preuves de niveau de risque.

C'est de cet équilibre entre exigence médicale et exigence de la qualité de vie que dépend le pronostic à moyen et à long terme des GSD I qui est habituellement bon.

Les cibles biologiques et cliniques peuvent être regroupées en sept objectifs principaux:

- glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,6 g/l (soit 3,3 mmol/L)
- lactatémie <2,8 mmol/L
- uricémie à la limite supérieure de la norme pour l'âge et le laboratoire
- concentration sanguine de bicarbonates supérieure à 20 mmol/l et base excès supérieur à – 5 mmol/l
- concentration de triglycérides inférieure à 5,7 mmol/l (soit 5 g/l)
- indice de masse corporelle compris entre 0 et + 2 DS
- calprotectine fécale normale pour les glycoséses de type 1b

Les mesures ponctuelles de glycémie ne sont pas très utiles, de grandes variations pouvant se produire d'un jour à l'autre et d'un moment à l'autre au cours d'une même journée. Il est préférable d'avoir des mesures répétées de cycle glycémique tant à la maison (glycémie capillaire, enregistreur continu de glycémies) qu'à l'hôpital lors des séjours nécessaires pour effectuer les examens de surveillance.

Le développement des enregistreurs continus de glycémie de nouvelle génération devrait pouvoir apporter un bénéfice mais cela demande encore à être évalué. Des preuves solides existent montrant qu'un contrôle métabolique optimal sur le long terme avec tout particulièrement une normo-glycémie et une absence ou une quasi-absence de perturbation métabolique secondaire, tout particulièrement une concentration normale d'acide lactique, réduisent le risque de développer les complications de long terme. Cependant, il faut mentionner qu'une hyperlactacidémie modérée protège le cerveau de manifestations aiguës lors d'hypoglycémie. L'acide lactique est utilisé comme un substrat énergétique alternatif par le cerveau dans ces situations, en l'absence de corps cétoniques.

Chaque patient doit disposer d'un certificat descriptif de sa prise en charge en urgence pour guider les professionnels de santé non experts dans ces pathologies en cas de problèmes ou de complications aiguës (Annexes 6 et 7, également téléchargeables sur le site de la filière G2M).

9.2 Professionnels impliqués

Le suivi d'un enfant atteint de GSD I et de sa famille, puis d'un adulte, nécessite un binôme médecin spécialiste et diététicien expert.

Sont amenés régulièrement à intervenir : une assistante sociale, un psychologue, un radiologue connaissant l'imagerie hépatique et tout particulièrement l'imagerie pédiatrique hépatique. Un chirurgien pédiatre peut être amené également à jouer un rôle dans la prise en charge.

Enfin, ponctuellement ou en fonction des complications observées : un endocrinologue (problème de croissance), un gastro-entérologue (troubles digestifs, tout particulièrement au cours des GSD Ib), un hématologue (neutropénie), un néphrologue, un dentiste compétent

spécialement en parodontologie, un gynécologue, peuvent intervenir dans le suivi de ces malades. A l'adolescence et à l'âge adulte, les GSD I deviennent de véritables maladies de système. A l'âge adulte, les internistes compétents en maladies métaboliques peuvent aussi être utiles dans leur prise en charge.

9.3 Rythme et contenu des consultations/hospitalisations

Le rythme et le contenu des consultations et hospitalisations varient avec l'âge, fréquents dans la première enfance, s'espaçant à mesure que l'enfant grandit.

Surveillance clinique et nutritionnelle

*De 0 à 3 ans

Cela doit être fait tous les deux mois :

- Evaluation de la survenue d'hypoglycémies asymptomatiques, d'hospitalisations en urgence, de manifestations cliniques (notamment évaluation de la fréquence des infections, des épistaxis, de la diarrhée).
- Sur le plan diététique, enquête et agenda nutritionnel avec évaluation de la prise quotidienne d'hydrates de carbone, de protéines, de lipides, de calcium et de vitamines (avec ajustement selon l'histoire, l'examen clinique, les résultats biochimiques).
- Examen clinique avec mesure de la taille, du poids, calcul de l'indice de masse corporelle
- Evaluation clinique de la taille du foie, de la taille de la rate, prise de la pression artérielle, examen cutané et articulaire.

*De 3 ans à 20 ans, les mêmes paramètres doivent être évalués, environ tous les 4 à 6 mois.

*Chez l'adulte après 20 ans

Il est souhaitable de maintenir un rythme de surveillance au mieux semestriel, au moins annuel. Ce rythme doit être adapté en fonction de la survenue de complications, de l'introduction de nouveaux médicaments, et du souhait du patient, l'essentiel étant de maintenir un suivi médical au long cours. .

Suivi biologique

*un cycle glycémique sur 48 heures doit être effectué tous les trois à quatre mois de l'âge de 0 à 20 ans avec mesure des glycémies capillaires à la maison, et lors des hospitalisations. Il faut également faire ce type de mesures au décours de chaque modification diététique, afin de constater les résultats obtenus grâce à ces changements dans l'alimentation. L'arrivée de nouveaux enregistreurs continus de glycémie devrait rendre ces pratiques plus faciles et probablement plus précises dans les mois qui viennent. Lors des hospitalisations, la mesure de glycémie est complétée par la mesure de la lactatémie.

*Les examens biologiques de « routine » doivent être faits tous les deux à trois mois de 0 à 3 ans puis tous les 3 à 6 mois de 3 à 20 ans puis tous les 6 mois à 1 an à l'âge adulte (voir Tableau 8) : numération formule sanguine, uricémie, cholestérolémie, triglycéridémie, gaz du sang veineux et lactate

D'autres investigations biologiques sont pratiquées régulièrement au cours du suivi pour détecter la survenue de complications : (voir Tableau 8)

- Ionogramme sanguin avec mesure de la créatinine, de l'urée, de la calcémie et de la phosphorémie tous les six mois.

- Bilan hépatique avec mesure des transaminases, des phosphatases alcalines, de la GGT, de la concentration de protéines et d'albumine tous les six mois ;
- Mesure de la concentration sérique d'AFP, bien que ce marqueur n'ait pas une très bonne spécificité pour le diagnostic d'une transformation maligne d'un adénome en carcinome.
- Etude des fonctions plaquettaires : une fois au diagnostic puis en cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé.
- Surveillance rénale avec mesure de la protéinurie, de l'albuminurie, des ratios protéinurie/créatininurie et albuminurie/créatininurie et des autres paramètres du ionogramme urinaire tous les ans de 0 à 5 ans (en y incluant le calcium et le citrate) puis tous les six mois après l'âge de 5 ans. Si une micro-albuminurie est détectée ou si le patient est traité par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ces paramètres doivent être surveillés tous les trois mois. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (formule de Schwartz chez l'enfant) doit être effectuée annuellement après l'âge de 5 ans.
- Enfin, en raison des particularités du régime, il faut mesurer les concentrations sériques des vitamines B1, B2, B6, B12 et de l'acide folique ainsi que la ferritine et/ou le coefficient de saturation de la transferrine, et la 25 OH vitamine D3.

La surveillance de l'imagerie hépatique est effectuée préférentiellement par échographie de l'âge de 0 à 10 ans, de façon annuelle. Elle évalue l'échogénicité du foie, recherche des adénomes, d'autres anomalies focales, une lithiase biliaire. Elle doit également étudier les reins avec évaluation de la taille, recherche de calcifications (néphrocalcinose), de lithiases urinaires, de kystes rénaux.

L'imagerie hépatique est de plus en plus souvent effectuée après l'âge de 10 ans par IRM avec ou sans injection de gadolinium qui est répétée annuellement. Cette fréquence de surveillance par IRM est adaptée en fonction de la détection d'éventuels adénomes, de leur modification en taille, en nombre ou en aspect.

Une échographie abdominale sera aussi réalisée annuellement, pour compléter l'exploration rénale. En cas de détection d'un adénome hépatique, la surveillance par imagerie devra être rapprochée à tous les six mois (par exemple, alternance IRM et échographie).

En cas de doute sur la malignité d'un nodule hépatique, on pourra proposer une échographie de contraste en complément de l'IRM. L'imagerie devra être rapprochée à tous les 3 mois, dans la perspective d'une éventuelle biopsie.

Il faut également faire une évaluation de la densitométrie osseuse à l'âge de 5 ans et vers l'âge de la transition enfant/adulte. La fréquence ultérieure de cet examen est adaptée en fonction des résultats et de l'évolution.

Tableau 8 : Résumé des recommandations proposées pour la surveillance des patients atteints de GSD I

Examens et consultations	Diagnostic	De 0 à 3 ans	De 4 à 20 ans	Adulte	Commentaires
Consultation médicale et diététique	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	Chez le petit nourrisson, consultation tous les 2 mois
Cycle glycémique capillaire avant les repas ± post prandial (48h)	X	Chaque 3 mois	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	A domicile ou en hospitalisation
Cycle glycémie/lactate	X	Chaque 6 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	A adapter selon les patients
NFS plaquettes Uricémie, cholestérolémie, triglycéridémie, gaz du sang	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
Étude des fonctions plaquettaires	X	A refaire avant chaque geste invasif et pendant la grossesse			Cf. protocoles annexes 11 et 13
HbA1C		Chaque année	Chaque année	Chaque année	Surtout chez l'adulte
Ionogramme sanguin, créatininémie, urée, calcémie, phosphorémie	X	Chaque 6 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
Bilan hépatique Albuminémie	X	Chaque 3 mois	Chaque 6 mois	Chaque année	
AFP	X	Chaque année			
Microalbuminurie Ionogramme urinaire (calciurie, créatininurie, citraturie, Béta2 microglobuline)	X	Chaque année			
Clairance créatinine		Chaque année			
Echographie hépatique et rénale	X	Chaque année			Alternance semestrielle échographie et IRM hépatique possible. En cas de doute sur une malignité la fréquence augmente/3mois
IRM hépatique		Chaque année			
Densitométrie osseuse			A l'âge de 5 ans et à la transition puis en fonction des résultats et de la clinique		
Vit B1, B2, B6, B12, acide folique sériques, ferritine, Vit D, C, A, E		Chaque année			
Échographie cardiaque			Chaque année à partir de 8 ans		

Cycle glycémique capillaire = glycémie capillaire avant les repas pendant 48h, Cycle glycémie/lactate = glycémie et lactate veineux avant et une heure après les repas + à minuit et 4h du matin + au branchement et débranchement de la nutrition entérale si présente.

Annexe 1. Liste des participants

Coordination

Pr Philippe LABRUNE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

Dr Pierre BROUE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, Toulouse

Dr Magali GORCE, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Toulouse

Comité de Rédaction

Pr Martin BIOSSE-DUPLAN, Odontologie, Hôpital Bretonneau, APHP, Paris

Dr Aline CANO, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Marseille

Pr Stéphane DECRAMER, CRMR Maladies rénales rares, Toulouse

Dr Jean DONADIEU, CRMR Neutropénies, APHP, Hôpital Trousseau

Dr Claire DOUILLARD, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Lille

Dr Dalila HABES, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

D Roselyne FROISSART, Biochimie Métabolique et Biologie Moléculaire, Lyon

Dr Edouard LEFEVRE, Néphrologie, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Pr François MAILLOT, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Tours

Dr François PETIT, Biologie Moléculaire, Nice

Dr Fabienne RAJAS, Directrice de Recherche CNRS, Lyon

Dr Alice THEBAULT, CCMRs Maladies rares du foie de l'enfant, CCMR Maladie héréditaires du métabolisme hépatique. APHP, Le Kremlin Bicêtre

Mme Catherine VOILLOT, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, CRMR Maladies Héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Clamart

Dr Camille WICKER, CCMR Maladies Héréditaires du métabolisme, Strasbourg

Mme Joelle WENZ, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, CCMR Maladies héréditaires du métabolisme hépatique, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Comité de relecture –

Dr Oanez ACKERMANN, CCMRs 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

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence

<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-g2m/>

Maladies héréditaires du métabolisme hépatique

CRMR coordonnateur : Clamart-APHP. Pr Philippe LABRUNE

2 CCMR :

Paris-APHP, Hôpital Bretonneau – Pr Martin BIOSSE-DUPLAN

Le Kremlin-Bicêtre, Hôpital de Bicêtre – Pr Emmanuel GONZALES

Maladies héréditaires du métabolisme

CRMR coordonnateur : Marseille - APMH, Hôpital Timone: Pr CHABROL Brigitte

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

20 CCMR:

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr DE PARSCAU Loïc

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile

Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Aline

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims: Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

<https://www.filfoie.com/filiere-filfoie/les-acteurs-de-la-filiere/centres-de-reference/>

Atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques

CRMR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Bicêtre : Pr GONZALES Emmanuel

2 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant : Dr Mathias RUIZ

Paris - APHP, Hôpital Necker: Dr Muriel GIRARD

6 CCMR Centre de Compétence Maladies Rares :

Clichy-APHP, Hôpital Beaujon : Dr Odile GORIA

Lille-CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre : Pr Frédéric GOTTRAND

Marseille-APHM, Hôpital La Timone : Dr Bertrand ROQUELAURE

Rennes-CHU Rennes, Hôpital Sud : Dr Laure BRIDOUX-HENNO

Toulouse- CHU Toulouse, Hôpital des Enfants : Dr Pierre BROUE

Villejuif-APHP, Hôpital universitaire Paul Brousse : Dr Eléonora DE MARTIN

Annexe 3. Liste des laboratoires spécialisés référents

Source Orphanet : <https://www.orpha.net>

Analyse des gènes *G6PC1* et *SLC37A4* :

Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est - UM Maladies Héréditaires du Métabolisme

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Responsables du test : Dr Roseline Froissart,

Service de Biochimie

APHP.Université Paris Saclay

Hôpital Bicêtre

78 rue du Général Leclerc

94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

Responsable du test : Dr Anne Spraul

D'autres laboratoires ont inclus les gènes *G6PC1* et *SLC37A4* dans différents panels: déficits métaboliques et insuffisances hépatiques (CHU Necker Enfants Malades, Paris).

Annexe 4. Coordonnées associations et liens utiles

Association Francophone des Glycogénoses

21 rue de la Mare de Troux
78280 Guyancourt
secretariat@glycogenoses.org
afg@glycogenoses.org
<https://www.glycogenoses.org/>

Liens utiles

Site d'Orphanet : <http://www.orpha.net>
Site de la HAS : <https://www.has-sante.fr>

Annexe 5. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients avec glycogénose la par le médecin référent.

CERTIFICATS URGENGE — FILIERE G2M

V1 – Mai 2022

GLYCOGENOSE TYPE 1A

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique
NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES

Etiquette

Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1 BILAN EN URGENGE

Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT + bilan selon contexte. Ne doit pas retarder la prise en charge.

2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)

- Resucrage **1ml/kg de G30%** (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou **3ml/kg de G10%** IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire).
- Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Poser **EN URGENGE** une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage.
- Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

• CONTRE INDICATION au glucagon

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)



Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL

3 EN CAS DE CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de **vomissement**, de **refus alimentaire**, de **diarrhée**, de situation de **jeûne**.
=> Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter **IMMEDIATEMENT**.
- **Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !)**. Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : **Respecter strictement** (à 5min près) les **horaires de prises alimentaires** du « régime de croisière ».

5 SURVEILLANCE après correction glycémie

- Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h.
- Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL.
- En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



GLYCOGENOSE TYPE 1A

Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences

Risque de coma hypoglycémique
NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES

Etiquette

Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous**1 BILAN EN URGENGE**

Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT + bilan selon contexte. Ne doit pas retarder la prise en charge.

2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)

- Resucrage **1ml/kg de G30%** (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou **3ml/kg de G10%** IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire).
- Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après.
- Poser **EN URGENGE** une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage.
- Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)
 Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- **CONTRE INDICATION au glucagon**
- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)



Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL

3 EN CAS DE CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE

- Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de **vomissement**, de **refus alimentaire**, de **diarrhée**, de situation de **jeûne**.
=> Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter **IMMEDIATEMENT**.
- **Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !)**. Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : **Respecter strictement (à 5min près) les horaires de prises alimentaires** du « régime de croisière ».

5 SURVEILLANCE après correction glycémie

- Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h.
- Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL.
- En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/117:protocole-d-urgence-glycogenose-type-1a>

Annexe 6. Exemple de certificat d'urgence remis aux patients avec glycogénose Ib par le médecin référent.

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M					V1 – Mai 2021											
GLYCOGENOSE TYPE 1B					Etiquette											
Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences																
Risque de coma hypoglycémique : NE JAMAIS LAISSER SANS APPORTS GLUCIDIQUES Risque de neutropénie - maladies inflammatoires digestives																
Ne pas attendre l'hypoglycémie, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous																
1 BILAN EN URGENCE																
<ul style="list-style-type: none"> Glycémie capillaire et veineuse, GDS-Lactatémie, iono, urée, créat, triglycéride, ASAT, ALAT. SI fièvre : NFS - CRP – PCT + bilan infectieux selon clinique. Ne doit pas retarder la prise en charge. 																
2 SI HYPOGLYCEMIE <60mg/dL (= 3,3 mmol/L)																
<ul style="list-style-type: none"> Resucrage 1ml/kg de G30% (max 30 mL) per os ou entéral si conscient ou 3ml/kg de G10% IV si inconscient (G30% possible sur KTC ou intra-osseuse, certaines équipes se permettent 1 ampoule de G30% sur VVP en cas d'hypoglycémie réfractaire). Contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après. Si toujours en hypoglycémie, faire un deuxième resucrage et contrôle glycémie capillaire (dextro) 5 minutes après. Poser EN URGENCE une voie d'abord (2 essais de VVP rapide, sinon intra-osseuse) sans retarder le resucrage. Débiter d'emblée une perfusion même si glycémie corrigée : Perfusion à base de sérum glucosé G10% avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur) 																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>0-24 mois</th> <th>2-4 ans</th> <th>4-14 ans</th> <th>>14 ans - adulte</th> <th>DEBIT MAX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Débit de perfusion</td> <td>6ml/kg/h (10mg/kg/min)</td> <td>5ml/kg/h (8mg/kg/min)</td> <td>3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)</td> <td>2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)</td> <td>120ml/h (3L/24h)</td> </tr> </tbody> </table>					Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX	Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX											
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)											
<p>*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)</p> <p><i>Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique ou gastrostomie : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> CONTRE INDICATION au glucagon En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique) 																
<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;"> Ne JAMAIS clamber la perfusion de glucose : ni aux urgences, ni au bloc, ni pendant un déplacement du patient (brancardier/IDE): JAMAIS, RISQUE VITAL </div>																
3 CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE																
<ul style="list-style-type: none"> Toute circonstance où le patient serait privé d'apport glucidique, donc en cas de vomissement, de refus alimentaire, de diarrhée, de situation de jeûne. => Perfusion sur VVP ou nutrition entérale continue « régime d'urgence » à débiter IMMEDIATEMENT. Non-respect des horaires des repas (ATTENTION les glycémies peuvent chuter très rapidement en 5 minutes !). Donc en l'absence d'hypoglycémie ou de situation à risque d'hypoglycémie : Respecter strictement (à 5min près) les horaires de prises alimentaires du « régime de croisière ». 																
4 Si fièvre > 38,5°C / neutropénie																
<ul style="list-style-type: none"> Si point d'appel viral évident et pas de franc syndrome inflammatoire : traitement symptomatique. Si suspicion de cause bactérienne et/ou neutropénie < 500/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> o ATB large spectre (ex. TAZOCILLINE IV monothérapie) dans l'attente des résultats bactériologiques + G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée. o Si cellulite ou abcès : toujours ajouter G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée quel que soit le nombre de PNN 																
5 Si poussée inflammatoires digestives : Douleurs abdominales, diarrhées, rectorragies																
<ul style="list-style-type: none"> - Mettre à jeun avec perfusion décrite ci-dessus et traitements antalgiques. Discuter à heures ouvrables avec l'équipe référente des traitements à visée digestive (lavements de Pentasa, corticoïdes...) et/ou G-CSF 5µg/kg/j en sous-cutanée quel que soit le nombre de PNN. Faire recherche d'infection avec virologie des selles, coproculture et recherche de C difficile. - En cas de rectorragie abondante avec déglobulisation: possibilité d'hémostase endoscopique. - Si poussée sévère avec fièvre: antibiothérapie à visée digestive par C3G et Flagyl 																
5 SURVEILLANCE																
<ul style="list-style-type: none"> ● Surveillance dextro 1h après le début de la perfusion puis /3h. ● Adapter le débit de perfusion en G10% + électrolytes par +/- 5mL/h. But : dextros (glycémie) entre 60 et 120 mg/dL. ● En cas d'hyperlactatémie >5 mmol/L : contrôle GDS-lactate /4h. Si hyperlactatémie > 10 mmol/L, ajouter thiamine (B1) 100 à 200 mg/j PO ou IV. 																
<p>Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.</p>																

PHYSIOPATHOLOGIE :

Maladie héréditaire du métabolisme par déficit d'utilisation du glycogène, associant :

- Des **hypoglycémies profondes au jeûne court (2 à 4h selon le patient)**. Traitement habituel : Repas à horaire précis en journée avec des quantités précises de glucides (amidon sans sucre rapide) et contrôlé en lactose et fructose. Prises de Maïzena/Glycosade (amidon de maïs **cru non chauffé**) et/ou une nutrition entérale nocturne avec un débit glucidique précis. En cas de pathologie intercurrente: régime d'urgence en nutrition entérale 24h/24 sur SNG / gastrostomie, débit glucidique précis.
- Un **trouble de l'agrégation plaquettaire** d'où un **risque hémorragique** au cours des chirurgies.
- Une **neutropénie** permanente ou cyclique responsable d'infections bactériennes, en particulier cutanées. Dans certains cas, le patient a un traitement de fond par G-CSF et/ou par une antibio-prophylaxie, et récemment Dapaglifozine.
- Une **maladie inflammatoire digestive, Crohn-like** : douleurs abdominales, aphtes, diarrhées parfois glairo-sanglantes, abcès marge anale. Le traitement peut comprendre : nutrition entérale par Modulen®, 5-ASA, corticoïdes ou traitement anti-TNF (Rémicade...), G-CSF, et récemment Dapaglifozine.
- Les **complications** possibles au cours de l'évolution sont : une atteinte rénale (tubulopathie, insuffisance rénale), hépatique (hépatomégalie, cytolysse, adénomes), hypertriglycéridémie, hyperlactatémie, hyperuricémie.

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

Interdits : anti-agrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, AINS), **glucagon**, éviter Ringer-lactate

- Tous les vaccins sont préconisés (notamment grippe).
- **Ne jamais dépasser le temps de jeûne habituel d'un patient: en cas d'hospitalisation pour un autre motif, respecter le régime habituel (quantités de glucides), les prises de maïzena et les horaires précis de repas (connus des parents)**
- Si nécessité de mettre le patient à jeun (chirurgie par exemple), le perfuser avec la perfusion décrite au recto.
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- En cas d'hospitalisation (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

PRECAUTIONS OPERATOIRES : THROMBOPATHIE

Protocole anesthésie : **Contactez le médecin référent pour anticiper les précautions.**

- Aucun risque d'insuffisance hépatique ; aucun médicament contre-indiqué en dehors de l'Aspirine et AINS ;
- Aucun risque supplémentaire avec les anesthésiques classiques.
- **Mais : RISQUE HEMORRAGIQUE POTENTIEL/ THROMBOPATHIE**

En PRE-OPERATOIRE :

- Exploration de l'hémostase avant une intervention programmée (et si signe hémorragique : ecchymose, hématome, gingivorragie, épistaxis → exploration des fonctions plaquettaires en supplément)
- **Perfusion de glucose** (G10%+ électrolytes) au débit adapté à l'âge, selon le tableau plus haut, à débiter idéalement 24h avant la chirurgie.
- **La veille de toute chirurgie** : **EXACYL PO** (acide tranexamique –antifibrinolytique) (sirop 1g/10 mL ou en Cp 500mg) **20 mg/Kg/j** en 3 prises (max 1g x 3/j). Attention abaisse le seuil épileptogène : Si patient épileptique, bien peser l'indication.

EN PER-OPERATOIRE :

- **Si chirurgie hémorragique** : à l'induction, **EXACYL IV 500mg/5mL 10mg/Kg** (max 0,5 à 1g en IVL sur 15min)
- **En plus de l'exacyl, si antécédent hémorragique ou thrombopathie connue** :
 - **Si petite chirurgie ambulatoire** : **OCTIM® spray nasal** (150µg par pulvérisation) : 2 inhalations dans une narine 30 minutes avant l'intervention. Contre-indication : enfant de moins de 2 ans.
 - **Si risque hémorragique ou saignement** : **MINIRIN® IV** (desmopressine injectable 1ml=4µg) IVL 30 minutes, à débiter 1 heure avant le geste opératoire : **0.3µg/kg** à diluer dans 50ml de sérum physiologique, puis après avis de l'hématologue, à renouveler à H12 et/ou H24 en cas de saignement abondant. Observer une restriction hydrique concomitante de 24h, d'où nécessité d'un KT central pour concentrer la perfusion de glucose (restriction 20ml/kg/24h). Si KTC non possible, surveillance rapprochée de la natrémie
- **En cas de complication hémorragique sévère : discuter transfusion plaquettaire.**

En POST-OPERATOIRE :

- Poursuivre la perfusion glucosée en post-op jusqu'à ce que l'alimentation habituelle par voie orale soit complète (quantités normales sur 2 repas consécutifs, avec respect des horaires et du régime habituel du patient).
- **Surveillance Glycémie et lactatémie / 3h + GDS si lactate >4mmol/L** en per-op et en post-op immédiat.

EXACYL PO ou IVL SYSTEMATIQUE : 20 mg/Kg/j en 3 prises (max 1g x 3/j) 5 à 15 jours tant que le risque hémorragique persiste.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de :

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr

<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/117:protocole-d-urgence-glycogenose-type-1b>

Annexe 7. Diagnostics différentiels devant une hépatomégalie hyperéchogène

Pathologie	Caractéristiques	Diagnostic
Autres glycogénoses hépatiques (type III, VI, IX, XI)	Hépatomégalie hyperéchogène isolée ou avec perturbations du bilan hépatique et/ou symptômes musculaires Hyperlactacidémie post-prandiale, hypoglycémie de jeûne court	Cycle glycémie-lactate, Dosage d'activité enzymatique Biologie moléculaire
Intolérance héréditaire au fructose	Dégoût des sucres à l'interrogatoire, Insuffisance hépatique aigüe à l'introduction du fructose, Perturbation du bilan hépatique, Vomissements, diarrhées, hypoglycémie lors de la consommation forcée de fructose Cassure de la courbe de croissance staturopondérale	Biologie moléculaire
Déficit de la néoglucogénèse	Hypoglycémie de jeûne court à modéré avec hyperlactacidémie Perturbation du bilan hépatique Syndrome de Reye	Cycle glycémie-lactate Dosage d'activité enzymatique Biologie moléculaire
Cytopathies mitochondriales	Insuffisance hépatique néonatale, hyperlactatémie, hypoglycémie, régression, atteinte neurologique, atteinte multisystémique (oeil, rein, coeur, muscles, moelle osseuse...)	Points REDOX, Enzymologie, histologie Biologie moléculaire
Déficit de Bétaoxydation des acides gras	Syndrome de Reye, hypoglycémies sans cétose, cardiomyopathie, troubles du rythme, myopathie, rhabdomyolyse profil des acylscarnitine, carnitine libre plasmatique et	profil des acylcarnitines, carnitine libre plasmatique et urinaire, CAO urinaires, études enzymatiques et génétiques
Déficit du cycle de l'urée, déficit en citruline	Perturbations du bilan hépatique, insuffisance hépatique aigüe, encéphalopathie, vomissements, léthargie, coma néonatal, hyperammoniémie, symptomatologie neurologique progressive	ammoniémie, CAA plasmatique, acide orotique urinaire, biologie moléculaire
Pathologie	Caractéristiques	Diagnostic

Aciduries organiques	élévation des transaminases et GGT, fibrose, syndrome de Reye élévation des transaminases et GGT, fibrose, syndrome de Reye	ammoniémie, CAO urinaire, biologie moléculaire
Abéta Hypobétalipoprotéïnémie	et Lithiases biliaires, cirrhose, Malabsorption des graisses, Retard de croissance staturopondérale, rétinite pigmentaire, ataxie	bilan lipidique standard, apolipoprotéine B, dosages vitamines liposolubles, biologie moléculaire
CDG syndromes	fibrose, élévation des transaminases, atteinte multisystémique, neurologique, retard de croissance staturopondérale, retard de développement psychomoteur	isoélectrophorèse de la transferrine et de l'ApoC3, biologie moléculaire
Défaut de synthèse des acides biliaires	cholestase, fibrose, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, cassure de la courbe de croissance, symptomatologie neurologique, staturopondérale	Dosage des acides biliaires totaux, chromatographie des acides biliaires, biologie moléculaire
Déficit en Glycerol-3-Phosphate Déshydrogénase 1	Elévation des transaminases, hypertriglycémie	Biologie moléculaire
Syndrome de Dorfman-Chanarin	fibrose, cirrhose, élévation des transaminases ichtyose congénitale; hyperkératose palmoplantaire, surdité, cataracte, retard de développement psychomoteur, ataxie, cardiomyopathie	Biologie moléculaire
Déficit en adénosine kinase	cholestase néonatale, insuffisance hépatique Hypotonie, retard de développement psychomoteur, cheveux clairsemés, épilepsie, hypoglycémie par hyperinsulinisme	CAA plasmatique, homocystéine totale, biologie moléculaire
Syndrome métabolique	Surpoids, Hyperinsulinisme	Diagnostic d'élimination

Annexe 8. Normes des paramètres biologiques de surveillance rénales

- Pu/Cu < 0.2 g/g ou < 20 mg/mmol: normal (0.5g/g ou 50mg/mmol si âge < 2 ans)
- 0.2 < Pu/Cu < 2 g/g ou 20 < Pu/Cu < 200 mg/mmol: protéinurie non néphrotique si âge > 2 ans (entre 0.5 et 2g/g ou entre 50 et 200mg/mmol si âge < 2ans)
- Pu/Cu > 2 g/g ou > 200mg/mmol: protéinurie néphrotique), enfin insuffisance rénale chronique (IRC) puis terminale (IRT). L'hypertension artérielle est rarement retrouvé

Pu : protéinurie

Cu : créatininurie

Annexe 9. Cartes d'urgence

Qui contacter ?

Philippe LABRUNE
philippe.labrun@abc.aphp.fr

Coordonnées du Centre National de
Référence –

Hôpital Antoine Bécère
Service de Pédiatrie
157 rue de la Porte de Trivaux
92 141 CLAMART cedex
Secrétariat du Centre de Référence :
☎ : 01.45.37.42.72.
☎ : 01.45.37.42.99.
(du lundi au vendredi)

Sites internet utiles :
www.orphanet.fr
www.glycogenoses.org

Infos personnelles

.....
.....
.....



**CARTE
PERSONNELLE
DE SOIN**

Glycogénose de type 1 :
maladie génétique du
métabolisme hépatique

Avant toute
intervention
contacter le médecin
référént du patient, les
médecins spécialistes de
la maladie, ainsi que les
personnes de la famille
notées au dos de ce
document.

Hôpital..... – Ville (département)

<https://www.glycogenoses.org/carte-durgence-glycogenose-type-i/>



CARTE D'URGENCE
Emergency card

Photo

Informations spécifiques à la pathologie

Nom de la maladie :

Signes évocateurs de décompensation :
-
-
-

Prise en charge spécifique en situation de stress :
(anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non

En raison d'une maladie héréditaire du métabolisme

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Informations spécifiques à la pathologie

Régime diététique spécifique : oui / non

Traitements :

Médicaments contre-indiqués :

Informations particulières :

PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ

Mme / M. Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Spécialiste traitant : Tél. :

EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :

Ville : Hôpital :

Médecin référent : Tél :



Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
FILIERE NATIONALE DE SANTÉ



<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/146:carte-urgence-maladie-hereditaire-du-metabolisme>

Annexe 10. Bilan et Proposition de suivi pendant la grossesse

Préconceptionnel :

- **Consultation** préconceptionnelle (cf paragraphe 8.2)
- Cycle (sang): glucose/lactate/CO2T en pré et postprandial (+2h) pendant 24h
- **Examens Morphologiques** : IRM hépatique, UroIRM (IRM rénale et des voies urinaires), Echographie cardiaque transthoracique.

Préconceptionnel et trimestriel en cours de grossesse : bilan biologique

▪ **Sang :**

- Acide urique, triglycérides, cholestérol T et L, bilan hépatique (TGO/TGP/gammaGT/Bilirubine libre et conjuguée/Phosphatases alcalines), créatinine et DFG, ionogramme, HbA1C
- Bilan de coagulation (NFS plaquettes, TP, TCA, EAP*)
- Bilan nutritionnel (ferritine, vit B1, B9, B12, C, A, 25OHD, E, Sélénium, Zinc, calcium, phosphore)
- **Urine** : microalbuminurie, protéinurie, calciurie (citaturie et béta2microglobuline en préconceptionnel)

Trimestriel en cours de grossesse : Echographie hépatique et rénale (voies urinaires).

Mensuel en cours de grossesse :

- Consultations diététiques et médicales
- Suivi capillaire : à voir au cas par cas mais classiquement 2 / j : le matin à jeun avant la première prise alimentaire et en post prandial (+2h) en variant l'horaire dans la journée.
- Possibilité CGM (Continuous Glucose Monitoring) : mesure en continu du glucose interstitiel (lecteur dédié ou sur l'application téléchargée sur smartphone) avec alarmes en cas d'hypoglycémie (demande remboursement préalable au médecin conseil CPAM).

Accouchement :

Programmé (Voie basse ou césarienne)

Bilan à l'entrée : NFS plaquettes, TP, TCA, EAP, ionogramme, créatinine

- ✓ EAP normale la semaine précédente : débiter la veille de l'accouchement une perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%).
- ✓ EAP anormale la semaine précédente : débiter 72h avant la date de l'accouchement la perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%) et contrôle EAP
 - Si glycémie < 0,70 g/l, augmenter le débit glucosé de 20%
 - Si glycémie > 2 g/l, ne pas baisser le débit glucosé, insulinothérapie IV prudente à faible posologie.
- ✓ L'indication d'une anesthésie locorégionale sera posée en fonction du bilan de coagulation (EAP).
- ✓ Maintien de la perfusion 48h après l'accouchement et jusqu'à reprise d'une alimentation orale.
- ✓ En cas de manifestations hémorragiques inhabituelles au décours de l'accouchement : maintien perfusion 4 mg/Kg/min de glucosé, et contacter l'hémobiologiste et le métabolicien (cf protocole Annexe 12).

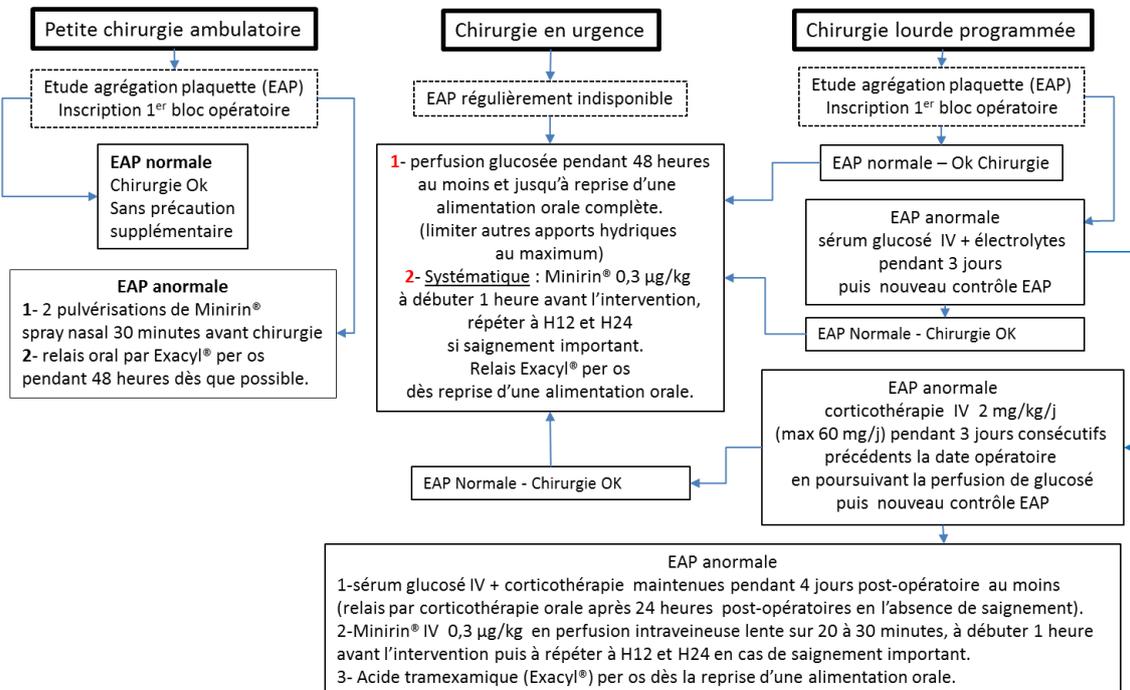
Non Programmé (en urgence)

- ✓ Bilan à l'entrée : NFS plaquettes, TP, TCA, EAP, ionogramme, créatinine
- ✓ Perfusion glucosée 4 mg/kg/minute + électrolytes (exemple : 6 g NaCl/L dans G10%)
 - Si glycémie < 0,70 g/l, augmenter le débit glucosé de 20%
 - Si glycémie > 2 g/l, ne pas baisser le débit glucosé, insulinothérapie IV à faible posologie et prudente.
- ✓ L'indication d'une anesthésie locorégionale sera laissée à l'appréciation de l'anesthésiste en fonction du dernier contrôle de l'EAP et de sa date de réalisation.
- ✓ Maintien de la perfusion 48h après l'accouchement et jusqu'à reprise d'une alimentation orale.
- ✓ En cas de manifestations hémorragiques inhabituelles au décours de l'accouchement : maintien perfusion 4 mg/Kg/min de glucosé, et contacter l'hémobiologiste et le métabolicien (cf protocole Annexe 12).* EAP : Etude Agrégation Plaquettaire.

Annexe 11. Protocole de prévention hémorragique péri opératoire standard pour un patient atteint de glycogénose de type I

1- Risque d'hypoglycémie : pas de jeûne sans perfusion de sérum glucose et surveillance glycémie capillaire/3heures
 2- Risque hémorragique : étude agrégation plaquettaire, desmopressine, acide tramexamique

Dans tous les cas : perfusion glucose 10% (tableau) + électrolytes au moins 1 heure <chirurgie> réalimentation
 Glycémie capillaire/3heures



Age	0-24mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans – adultes	Débit max
Débit de perfusion	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3.5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2.5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)
Possibilité d'augmenter le débit glucidique d'1 à 2 mg/kg/min					
Les apports hydriques doivent être limités au maximum – Pose de voie centrale pour concentrer les apports en glucose recommandée si apports hydriques élevés prolongés					

Produit	Forme	Posologie	Administration
Desmopressine	Minirin® ampoules injectables 1 ml=4 µg	0,3 µg/kg à Diluer dans 50 cc sérum physiologique	perfusion IV lente (20-30 minutes)
Desmopressine	Spray nasal 1 pulvérisation = 10 µg	2 pulvérisations sur la même narine	Pulvérisation nasale
Ac Tranexamique	(Exacyl®) Suspension buvable ampoule 10ml=1g Comprimés 500 mg	3-5 comprimés par jour (20 mg/kg chez l'enfant) 2 à 3 prises/jour	Per os

* EAP : Etude Agrégation Plaquettaire.

Annexe 12. Choix des aliments pour patients GSD I

Familles d'aliments (contenant du lactose/galactose)	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Allaitement maternel	Pendant les premières semaines de vie	Les semaines/mois suivants	
Laits infantiles	Formule sans lactose référencée (Diargal®) Autres formules sans lactose		Toutes les formules infantiles avec lactose
Substituts du lait Mélanges d'acides aminés	Si allergie aux PLV : Hydrolysats sans lactose : Nutramigen® Allernova®, Allernova AR® Hydrolysats sans lactose avec TCM: Prégestimil® Néocate®, AminA®, Puramino®		Althera®, Pepticate® (contiennent du lactose)
Hydrolysats de riz	Modilac Riz®, Novalac Riz®		
Laits de vache, chèvre, brebis, Produits laitiers nature sans sucre		Equivalences pour obtenir 2 à 5 g de lactose par jour : -100 ml Lait = 5 g -1 Yaourt entier de 125 g = 5 g -100 g Fromage blanc = 3.5 g -1 petit Suisse 60 g = 2 g	
Fromages	Fromages à pâtes pressées, affinés 6 mois type Comté, Beaufort....	Fromages à pâtes molles type camembert, brie, reblochon Roquefort -Fromages fondus	Fromages contenant beaucoup de lactose : Chèvre frais, ricotta, mozzarella...

Familles d'aliments	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Viandes Poissons Œufs Crustacées Coquillages	Selon les recommandations générales de consommation pour la population	Aliments riches en acide urique Gibier, poissons gras Coquillages, œufs de poisson Moules	Tous les plats panés, les plats cuisinés avec beaucoup de matières grasses
Abats	Langue		Abats trop riches en acide urique
Charcuteries	Jambons, bacon	Saucissons maigres	Pâtés, rillettes... Saucisses, merguez...
Féculents	Toutes les pâtes, riz, semoules, quinoa Manioc, Sarrazin Pommes de terre	Marrons Banane plantain	Frites, chips et autres type « gâteaux apéritifs »
Pains	Pains classiques: Blé, seigle, complet au son etc... Toutes les farines non enrichies.	Viennoiseries	Pains enrichis en lait, matières grasses et sucre
Céréales	Corn flakes Flocons d'avoine nature Mélange de flocons de céréales sans sucre Muesli sans sucre	Céréales peu sucrées et enrichies en fibres, et son	Céréales sucrées du petit déjeuner contenant du miel, du chocolat, glacées au sucre
Matières grasses	Huiles végétales crues : Olive, noix, colza... Margarine à base de MG végétales riches en oméga 3 et 6	Beurre Graisse d'oie Saindoux	Fritures, Graisses cuites Sauces type mayonnaise, béarnaise

Familles d'aliments (Aliments contenant fructose/saccharose)	Consommation libre	Consommation limitée	Eviter la consommation
Légumes frais, en conserves, surgelés au naturel	Tous sauf très riches en fructose, Les légumes sont une source de fibres alimentaires, de vitamines et minéraux	Légumes très riches en fructose : Patates douces, Maïs Petit pois Betteraves	Les préparations industrielles de légumes cuisinées avec du sucre et MG Ketchup
Légumineuses	Toutes		Préparations industrielles de légumes secs cuisinées avec du sucre
Fruits		En fonction de l'âge Tous les fruits frais, surgelés au naturel. Compotes sans sucre ajoutés <u>Enfance :</u> 50 g puis 100 g <u>Adulte :</u> 1 à 2 fruits frais / jour	Fruits confits Fruits au sirop
Jus de fruits		Fruits frais pressés (En équivalence du fruit)	Jus de fruits du commerce, même sans sucre
Fruits oléagineux	Tous (noix, noisette, olive, etc..)		
Fruits secs			Tous les fruits secs : Raisins, figues, abricots, banane, pruneaux etc...
Sucre et produits sucrés	Maltodextrine, Cacao sans sucre Edulcorants après l'âge de 3 ans	Glucose pour le re sucrage Chocolat noir 90 – 99 % Biscuits pauvres en sucre, type petit-beurre	<u>Tous les produits sucrés</u> Sucre (saccharose), fructose, sirop de fructose Confiture, miel, pâte à tartiner, confiseries... Gâteaux et autres desserts sucrés
Produits à base de soja A base d'amande, noix de coco Après l'âge de 3 ans	Boissons à base de soja nature sans sucre Desserts type yaourt nature sans sucre		Tous les produits à base de végétaux sucrés

Annexe 13. Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Dernière étape de la production de glucose catalysée par la G6Pase

Figure 2 : Principales conséquences biochimiques et cliniques du déficit fonctionnel en glucose 6 phosphatase

Figure 3 : Orientation diagnostique d'une hypoglycémie à l'âge adulte

Tableau 1 : Principales caractéristiques des pathologies héréditaires du métabolisme responsables d'une hypoglycémie

Tableau 2 : Objectifs biologiques du traitement diététique

Tableau 3 : Equilibre entre les nutriments

Tableau 4 : Apport glucidique recommandé pour une NEDC = débit glucidique

Tableau 5 : IMC avant grossesse et recommandations concernant la prise de poids

Tableau 6 : Point-clés nutritionnels pendant la grossesse de patients GSD I

Tableau 6 : Choix des aliments pour la prise en charge diététique des patients GSD I

Tableau 7 : Débit glucidique recommandé selon l'âge

Tableau 8 : Résumé des recommandations proposées pour la surveillance des patients atteints de GSD I

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 glycogénose 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;12:137-45.
- 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. Glycogénoses in Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme, Springer Paris 2013 ; Pages: 237-24
- 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, Skitarelis 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. Glycogenesis 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 UNI-MED Science 1st edition 2014; 24-56
- Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactacidemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr.* 2007;166(10):1009-1016.
- 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 Ia 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 Ia. *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 Ia. *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 Ib 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 Ia: 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 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. *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 JI, 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