



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude descriptive d'une cohorte de patients adultes présentant  
une glycogénose hépatique ou hépato-musculaire :  
à propos de 30 cas**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 7 juillet 2016 à 14h  
au Pôle Formation

**Par Capucine LE ROY – de MARCELLUS**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe LABRUNE**

**Monsieur le Professeur François MAILLOT**

**Monsieur le Docteur Christian LAVIGNE**

**Madame le Docteur Karine MENTION**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Claire DOUILLARD**

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

Acetyl-CoA	Acetyl coenzyme A
ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
AGL	Enzyme débranchante
AMP <sub>c</sub>	Adénosine Monophosphate Cyclique
AMH	Hormone Anti-Mullerienne
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
CFA	Compte des Follicules Antraux
DMO	Densitométrie Minérale Osseuse
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
ETT	Echographie cardiaque Trans-Thoracique
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
G1P	Glucose-1-Phosphate
G6P	Glucose-6-Phosphate
G6Pase	Glucose-6-Phosphatase
G6PT	Transporteur du G6P
GAA	Maltase acide ou acid $\alpha$ 1-4 glucosidase
GBE1	Enzyme branchante
GLUT1,2,4	Transporteur du glucose de type 1, 2 ou 4
GSD	Glycogénose
GYS1,2	Glycogène synthase de type 1 ou 2
HPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
NEDC	Nutrition entérale nocturne
PGM1	Phosphoglucomutase-1
PYGM	Glycogène phosphorylase musculaire
PYGL	Glycogène phosphorylase hépatique
PYGB	Glycogène phosphorylase cérébrale
SA	Semaine d'aménorrhée
SOPK	Syndrôme des Ovaires Poly-Microkystiques

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. Physiopathologie .....	4
A. Vue d'ensemble du métabolisme énergétique.....	4
B. Régulation de la glycémie .....	6
1. Rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie à l'état nourri .....	6
2. Rôle du glucagon dans la régulation de la glycémie à l'état de jeûne ....	7
II. Le glycogène .....	8
A. Structure biochimique du glycogène .....	8
B. Répartition tissulaire du glycogène.....	9
C. Métabolisme du glycogène.....	10
1. Synthèse du glycogène : la glycogénogenèse .....	10
a) Glycogénogenèse hépatique.....	10
b) Glycogénogenèse musculaire .....	11
c) Régulation de la glycogénogenèse .....	12
2. Dégradation du glycogène : la glycogénolyse .....	12
a) Dégradation du glycogène dans le cytoplasme .....	13
b) Dégradation du glycogène dans les lysosomes .....	15
c) Régulation de la glycogénolyse .....	15
3. Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène .....	17
III. Glycogénoses.....	18
A. Classification des glycogénoses.....	18
B. Glycogénose de type I.....	22
1. Histoire .....	22
2. Epidémiologie.....	22
3. Biochimie.....	23
4. Biologie moléculaire .....	24
5. Physiopathologie .....	25
6. Signes cliniques évocateurs.....	27
7. Diagnostics différentiels .....	28
8. Diagnostic positif .....	30
9. Evolution et complications.....	31
a) Retentissement métabolique .....	31
b) Retentissement hépatique .....	31
<i>i. Adénomes hépatiques .....</i>	<i>31</i>
<i>ii. Carcinomes hépatocellulaires .....</i>	<i>32</i>
<i>iii. Prise en charge des adénomes hépatiques.....</i>	<i>32</i>
c) Retentissement rénal.....	34
<i>i. Atteinte tubulaire proximale et distale .....</i>	<i>34</i>
<i>ii. Atteinte glomérulaire.....</i>	<i>35</i>
<i>iii. Explorations de l'atteinte rénale.....</i>	<i>36</i>
d) Retentissement hématologique .....	36
<i>i. Anémie chez les patients GSD de type Ia .....</i>	<i>36</i>
<i>ii. Majoration du risque hémorragique .....</i>	<i>37</i>
e) Retentissement cardiaque .....	38

f)	Retentissement osseux .....	39
g)	Retentissement gynécologique .....	39
h)	Retentissement social .....	40
10.	Prise en charge nutritionnelle .....	40
a)	Principes diététiques .....	40
a)	Prise en charge nutritionnelle chez l'enfant .....	41
b)	Prise en charge nutritionnelle chez l'adulte .....	43
c)	Autres mesures thérapeutiques.....	44
11.	Spécificités liées à la GSD de type Ib.....	45
12.	Grossesse .....	46
C.	Glycogénose de type III.....	47
1.	Histoire .....	48
2.	Epidémiologie.....	48
3.	Biochimie.....	48
4.	Biologie moléculaire .....	49
5.	Physiopathologie .....	49
6.	Signes cliniques et paracliniques évocateurs.....	50
7.	Diagnostic positif .....	51
8.	Evolution et complications.....	52
a)	Retentissement hépatique.....	52
d)	Retentissement musculaire .....	53
e)	Retentissement cardiaque.....	54
f)	Retentissement osseux .....	55
g)	Retentissement endocrinien .....	55
9.	Prise en charge diététique spécifique au GSD de type III .....	55
10.	Grossesse .....	56
D.	Glycogénose de type VI .....	57
E.	Glycogénose de type IX .....	57
	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>59</b>
I.	Patients.....	59
II.	Design de l'étude .....	59
III.	Paramètres analysés .....	60
A.	Paramètres cliniques.....	60
1.	Retentissement métabolique .....	60
2.	Retentissement hépatique.....	61
3.	Retentissement rénal .....	61
4.	Retentissement osseux .....	61
5.	Retentissement hématologique.....	62
6.	Retentissement cardiaque.....	62
B.	Paramètres nutritionnels .....	62
C.	Autres paramètres endocriniens recueillis.....	62
D.	Paramètres spécifiques recueillis pour les GSD Ib.....	62
E.	Paramètres spécifiques recueillis pour les GSD III et IX .....	63
IV.	Analyse statistique.....	63
	<b>Résultats .....</b>	<b>64</b>
I.	Population GSD de type I .....	64
1.	Caractéristiques de la population .....	64
2.	Retentissement métabolique.....	67
3.	Prise en charge nutritionnelle.....	71
4.	Retentissement hépatique.....	73
5.	Retentissement rénal .....	77
7.	Retentissement hématologique .....	79

---

6.	Retentissement cardiovasculaire.....	80
8.	Retentissement osseux .....	80
9.	Retentissement gynécologique .....	81
10.	Suivi à l'âge adulte .....	82
11.	Spécificités de la population GSD de type Ib .....	83
II.	Population GSD de type III .....	84
1.	Caractéristiques de la population .....	84
2.	Retentissement métabolique .....	86
3.	Prise en charge nutritionnelle .....	87
4.	Retentissement hépatique.....	87
5.	Retentissement musculaire .....	88
6.	Retentissement cardiaque.....	89
7.	Retentissement osseux .....	89
8.	Grossesse .....	90
III.	Population GSD de type IX.....	90
IV.	Population GSD de type VI.....	92
	<b>Discussion .....</b>	<b>93</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>105</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>106</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>117</b>
	Annexe 1 : Métabolisme protéique et métabolisme lipidique .....	117
	Annexe 2 : Organes clés du métabolisme énergétique .....	118
	Annexe 3 : Action de l'insuline sur les principales voies métaboliques .....	119
	Annexe 4 : Action du glucagon sur les principales voies métaboliques.....	120
	Annexe 5 : CRF utilisé pour le recueil de données .....	121
	Annexe 6 : Diagnostic moléculaire population GSD de type I .....	130

## RESUME

**Contexte :** La glycogénose correspond à une pathologie héréditaire rare du métabolisme du glycogène. Elle est liée à un déficit enzymatique dans la voie de synthèse ou de dégradation du glycogène. La glycogénose de type I correspond à une glycogénose hépato-rénale qui se manifeste par des hypoglycémies de jeûne court associées à une hyperlactatémie, une hypertriglycémie, une hyperuricémie et à une hépatomégalie. Sa sévérité est liée aux complications telles que les adénomes hépatiques, le retard de croissance, l'atteinte rénale et la déminéralisation osseuse. Certaines glycogénoses comme la glycogénose de type III et de type IX sont des glycogénoses hépato-musculaires, pouvant associer des manifestations musculaires.

**Méthode :** Nous avons analysé en rétrospectif les caractéristiques phénotypiques de 30 patients suivis à l'âge adulte pour une glycogénose hépatique ou hépato-musculaire au centre de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme du CHU de Lille, Tours et d'Angers. Le lien entre les données anamnestiques pédiatriques et la survenue des complications à l'âge adulte a été étudié.

**Résultats :** 30 patients ont été inclus dans notre étude (18 type I dont 14 type Ia et 4 type Ib, 9 type III, 2 type IX et 1 type 6). L'âge moyen chez les patients GSD de type I est de 31,7+/-9 ans, avec un âge au diagnostic à 12,5+/-11,4 mois. 10 patients (55,5%) présentent des adénomes hépatiques avec un âge moyen d'apparition à 23+/-9,1 ans, 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique pour des complications liées aux adénomes, 1 patient a présenté un carcinome-hépatocellulaire. 9 patients (50%) ont une protéinurie apparue à un âge moyen de 26,3+/-5,4 ans, 1 patiente est en attente de greffe hépato-rénale. 12 patients (70,5%) ont une déminéralisation osseuse. Parmi les GSD de type III, 2 patients (22%) ont une cirrhose et une fibrose hépatique, 6 patients (66,6%) ont un retentissement musculaire, 2 patients ont une cardiomyopathie. 6 patientes ont été suivies pour une grossesse.

**Conclusion :** Les manifestations cliniques et le pronostic des GSD hépatiques et hépato-musculaires sont très hétérogènes à l'âge adulte. La difficulté à l'âge adulte est liée à la prise en charge des complications d'organes qui devient au premier plan. Le suivi doit être spécialisé sur le plan métabolique et en multidisciplinarité avec les spécialistes d'organes.

## INTRODUCTION

Le terme de glycogénose (Glycogen Storage Disease (GSD) en anglais) désigne un groupe de pathologies liées à un déficit énergétique par anomalie héréditaire du métabolisme du glycogène.

Ces pathologies résultent d'un déficit enzymatique, au sein de la voie de dégradation ou de synthèse du glycogène. Ces déficits enzymatiques sont responsables d'une surcharge majeure en glycogène et/ou associée à des anomalies de structure du glycogène lorsque le déficit enzymatique est situé sur la voie de synthèse du glycogène (1).

Le glycogène est une grande molécule de stockage, polymérique car constituée par l'association de molécules de glucose liées entre elles selon un processus de branchement et de ramification. Il est surtout présent dans le foie et le muscle. Le glycogène hépatique représente la forme de stockage du glucose et permet d'assurer le rôle fondamental du maintien de la glycémie pendant les premières heures du jeûne. Le glycogène musculaire quant à lui est surtout une source d'énergie locale. Ainsi, la glycogénogénèse en période postprandiale (formation du glycogène à partir du glucose) et la glycogénolyse en période de jeûne (dégradation du glycogène pour donner du glucose) sont opposées et fonctionnent en alternance, selon la situation nutritionnelle. Les enzymes impliquées dans cette voie métabolique sont régulées par le couple hormonal Insuline/Glucagon.

Les GSD peuvent être regroupées en deux groupes principaux : les GSD hépatiques et les GSD musculaires (2). Mais certaines d'entre elles sont « mixtes », hépato-musculaires.

Il existe 15 sous-types de GSD décrits à l'heure actuelle, en fonction du déficit enzymatique (3). Elles sont pour la plupart d'entre elles de transmission autosomique récessive. Les glycogénoses hépatiques ou hépato-musculaires se manifestent la plupart du temps dès l'enfance, par des hypoglycémies de jeûne court associées à une hépatomégalie par accumulation de glycogène. L'expression clinique, métabolique et morphologique des GSD hépatiques est très variable d'un patient à l'autre et dépend surtout de la sévérité du déficit enzymatique.

Le mode de révélation des GSD hépatiques peut être aigu, dans un contexte d'hypoglycémie sévère associée à une acidose lactique, en période néonatale le plus souvent. Elles peuvent également se révéler pendant l'enfance par la découverte d'un



symptôme, conséquence du retentissement chronique de la pathologie, comme une hépatomégalie ou un retard de croissance. Le traitement repose essentiellement sur la diététique, des apports réguliers en glucides lents permettant d'éviter les complications métaboliques aiguës et limiter le retentissement de la maladie à long terme (1).

Les complications d'organe vont surtout caractériser l'évolution de la pathologie vers l'âge adulte et faire le pronostic de la maladie, notamment concernant l'atteinte hépatique et rénale dans les GSD hépatiques et hépatorénales.

Le but principal de notre travail est de caractériser le phénotype des patients arrivés à l'âge adulte et présentant une glycogénose hépatique (18 patients type I dont 14 type Ia et 4 type Ib et 1 patient type VI) ou une glycogénose hépatomusculaire (9 patients type III, 2 patients type IX). L'objectif secondaire est d'essayer d'évaluer le lien entre les données anamnestiques de l'enfance et l'adolescence et la survenue des complications à l'âge adulte. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une cohorte de patients pris en charge au sein du CHU de Lille (service d'endocrinologie diabétologie et métabolisme), de Tours (service de médecine interne) et d'Angers (service de médecine interne et maladies vasculaires). Certaines études de dossiers ont conduit à consulter l'anamnèse pédiatrique dans le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique à l'hôpital Bécclère à Clamart.

# I. Physiopathologie

Nous rappellerons tout d'abord la physiologie du métabolisme glucidique et du métabolisme du glycogène. Il sera proposé, pour certains aspects de ce travail de se reporter à certaines annexes. Nous développerons ensuite les caractéristiques physiopathologiques et cliniques des glycoséoses hépatiques et hépato-musculaires.

## A. Vue d'ensemble du métabolisme énergétique

Le maintien de l'équilibre glycémique est essentiel et résulte de l'homéostasie de trois voies métaboliques essentielles (4,5) :

- Le métabolisme glucidique
- Le métabolisme protéique
- Le métabolisme lipidique

Les glucides constituent la source énergétique essentielle de l'organisme, ils représentent en moyenne 50 à 55% de l'apport énergétique (1 g de glucides apporte 4 Kcal). Le bon fonctionnement des tissus de l'organisme dépend à des degrés variables du glucose. Le glucose est indispensable aux cellules glucodépendantes telles que les érythrocytes et les cellules du système nerveux central. Il peut également avoir un rôle structural (édification de certaines macromolécules, synthèse des nucléotides par l'intermédiaire du ribose-5-phosphate...). Le foie a un rôle central, permettant de maintenir une glycémie normale, dans un intervalle étroit, alors même que l'apport des nutriments est discontinu :

### 1- A l'état nourri :

Le métabolisme des glucides alimentaires débute par la digestion et l'absorption intestinale. Les nutriments obtenus sont constitués par trois hexoses : le glucose, le galactose et le fructose. Ces hexoses sont transportés par le sang jusqu'aux tissus, comme le foie.

Le foie, sous l'effet de l'augmentation du rapport insuline/glucagon à l'état nourri va :

- Transformer une partie du glucose en pyruvate par la voie de la glycolyse (production de 2 ATP)
- Stocker une autre partie du glucose sous forme de glycogène par la voie de la glycogénogenèse
- Transformer le fructose et le galactose, qui vont intégrer la voie de la glycolyse ou de la glycogénogenèse (5).

Notons qu'en conditions aérobies, le pyruvate est transformé en acétylcoenzyme A (acétyl-CoA), puis entre dans le cycle de Krebs qui conduira à la chaîne respiratoire mitochondriale pour produire de l'énergie sous forme d'ATP. En conditions anaérobies, le pyruvate est transformé en lactate.

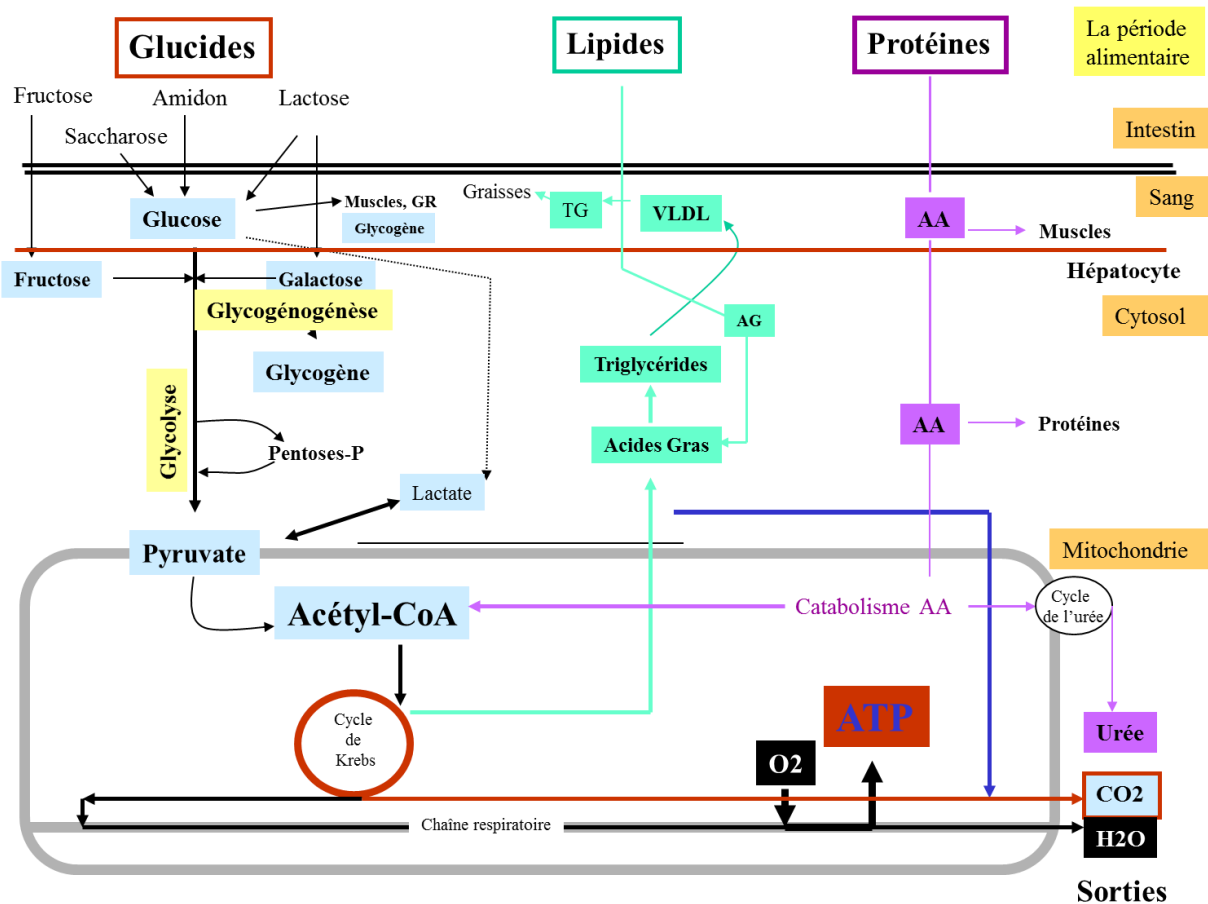
Notons également que lorsque les possibilités de stockage sous forme de glycogène sont saturées, le foie met en réserve le glucose en excès sous forme de lipides via l'acétyl-CoA qui permet de rejoindre la synthèse des acides gras.

2- Lors d'une période de jeûne, sous l'effet d'une baisse du rapport insuline/glucagon, le glucose est libéré par le foie afin de subvenir aux besoins énergétiques de l'organisme (2) : grâce à la glycogénolyse (dégradation du glycogène en glucose), puis grâce à la néoglucogenèse à partir de certains substrats (production de sucres grâce à des substrats non glucidiques : lactates, alanine, glycérol, propionyl-CoA).

Un rappel sur le métabolisme protéique et lipidique sera proposé en Annexe 1.

Les organes clés du métabolisme énergétique sont rappelés en Annexe 2.

La Figure 1 résume les 3 voies principales du métabolisme énergétique.



**Figure 1 : Les 3 voies du métabolisme énergétique**

AA : acides aminés, TG : triglycérides, AG : acides gras, GR : globules rouges

## B. Régulation de la glycémie

### 1. Rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie à l'état nourri

Le glucose apporté par l'alimentation circule dans le sang portal qui draine l'intestin. Il pénètre dans les hépatocytes ainsi que dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas par le transporteur GLUT2. Le glucose est ensuite phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par la glucokinase. Lors de l'alimentation, le taux de G6P augmente au sein des cellules  $\beta$  pancréatiques, il va d'une part stimuler la synthèse d'insuline et d'autre part favoriser la sécrétion puis l'excrétion de l'insuline contenue dans les vacuoles intra-cytoplasmiques.

L'insuline va :

- Activer la glycolyse, en stimulant l'activité enzymatique de la glucokinase, de la phosphofruktokinase et de la pyruvate kinase

- Stimuler la glycogénogenèse dans le foie et dans les muscles, en activant la glycogène synthase
- Stimuler la lipogenèse dans le tissu adipeux, ainsi que la conversion du glucose en acides gras.
- Stimuler la synthèse protéique et l'entrée des acides aminés dans le muscle (5).

L'insuline va par contre, inhiber la glycogénolyse, la néoglucogenèse, la lipolyse et la protéolyse. La Figure 2, que vous trouverez en Annexe 3, résume l'action de l'insuline sur les principales voies métaboliques.

## **2. Rôle du glucagon dans la régulation de la glycémie à l'état de jeûne**

En période de jeûne, le glucagon est sécrété par les cellules  $\alpha$  pancréatiques, tandis que la synthèse et l'excrétion de l'insuline sont diminuées. Il en résulte une baisse du rapport insuline/glucagon qui va stimuler la glycogénolyse pendant les premières heures du jeûne, aboutissant à la production de glucose sanguin. La néoglucogenèse hépatique puis rénale intervient dans un second temps pour fournir du glucose via le pyruvate.

La baisse du rapport insuline/glucagon va également induire une inhibition de la glycolyse dans le but d'épargner le glucose circulant et la source énergétique sera compensée par l'activation de la  $\beta$  oxydation des acides gras. L'acétyl-CoA issu de cette  $\beta$  oxydation rentre soit dans le cycle de Krebs pour donner les substrats de la chaîne respiratoire (équivalents réduits) et conduire à la synthèse de l'ATP, ou soit se dirige vers la voie de la cétogenèse : production des corps cétoniques (5).

La Figure 3, que vous trouverez en Annexe 4, résume l'action du glucagon sur les principales voies du métabolisme.

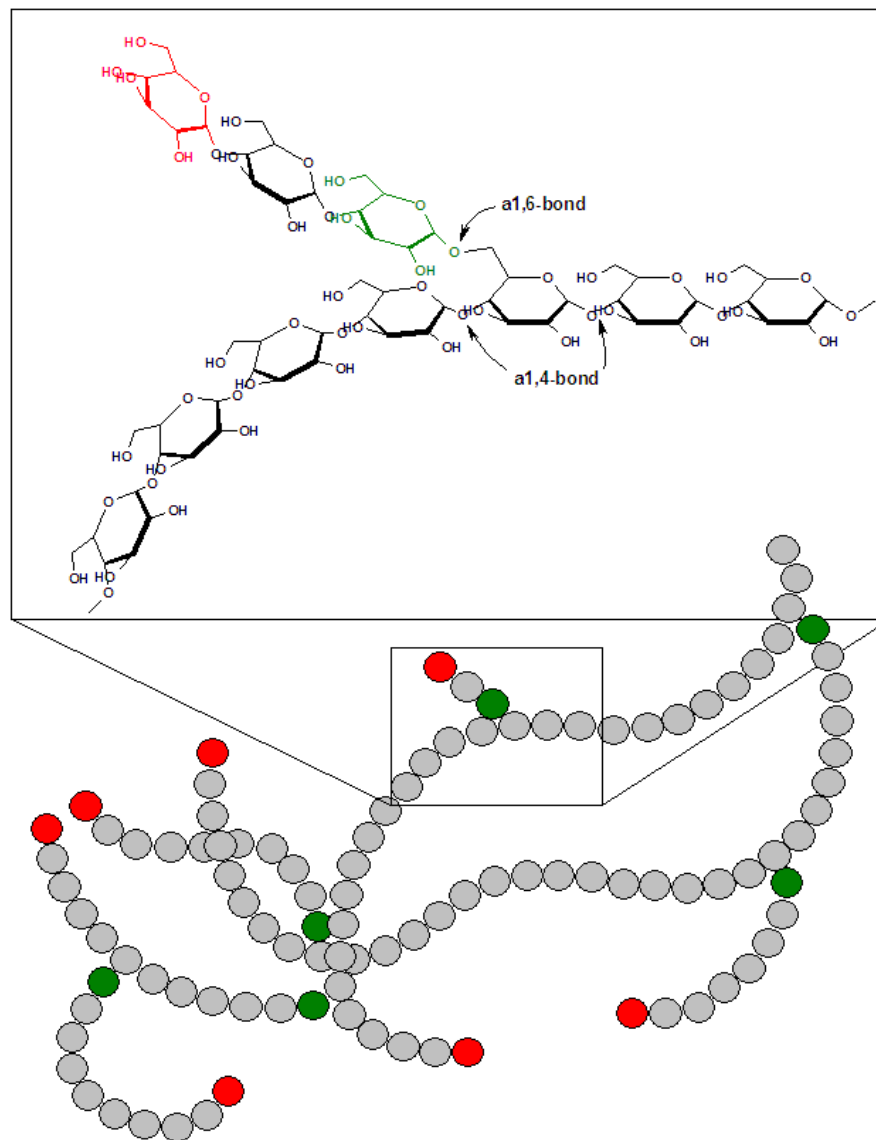
## II. Le glycogène

### A. Structure biochimique du glycogène

Le glycogène est un polymère de molécules de glucose dont la formule brute est  $(C_6 H_{10} O_5)_n$ .

Les molécules de glucose sont reliées dans une structure branchée particulière, par deux types de liaisons glucosidiques : les liaisons  $\alpha(1-4)$  et les liaisons  $\alpha(1-6)$ . Les liaisons  $\alpha(1-4)$  assurent une liaison linéaire entre les molécules de glucose, tandis que les liaisons  $\alpha(1-6)$  correspondent à des points de branchements (6). Les branches de molécules de glucose sont reliées de façon à former une structure sphérique (6).

Le glycogène est synthétisé à partir de la glycogénine, qui constitue une amorce protéique. La polymérisation du glucose dans les cellules musculaires forme des particules  $\beta$ , qui contiennent environ 55 000 résidus de glucose. Dans les cellules hépatiques, la polymérisation du glucose forme une rosette  $\alpha$ , constituée de particules  $\beta$  agrégées. Les particules de glycogène intra-cellulaire sont visibles en microscopie électronique et mesurent entre 10 et 44 nm dans les cellules musculaires et entre 110 et 290 nm dans les cellules hépatiques (7) .



**Figure 4 : Schéma partiel d'une molécule de glycogène (8)**

- Résidu glucosyl lié par une liaison  $\alpha(1-4)$
- Résidu glucosyl lié par une liaison  $\alpha(1-6)$
- Extrémité non réductrice du résidu de glucose

## B. Répartition tissulaire du glycogène

Le glycogène hépatique constitue la réserve principale de glucose et est responsable du maintien de la glycémie les vingt premières heures du jeûne. Le foie stocke jusqu'à 6 g de glycogène pour 100 g de tissu hépatique, il a une capacité de stockage de 50 à 60 g/kg de tissu, ce qui correspond à une capacité de stockage de 100 g environ dans le foie (5).

Le glycogène musculaire a une action in situ et contribue à la contraction des cellules musculaires. Il constitue une source énergétique de glucose (et d'ATP) immédiatement disponible pour le fonctionnement musculaire (9).

Le glycogène peut être également présent au niveau des reins, du tissu adipeux, du cerveau, du cœur, des intestins et des érythrocytes, mais la fonction du glycogène dans ces tissus est mal connue (6).

## C. Métabolisme du glycogène

### 1. Synthèse du glycogène : la glycogénogenèse

La glycogénogenèse correspond à la voie de synthèse du glycogène à partir du glucose. Elle a lieu principalement dans le foie et le muscle. Elle se déroule dans le cytosol des cellules (5).

#### a) Glycogénogenèse hépatique

Le glucose circulant dans le compartiment sanguin entre dans l'hépatocyte par le biais du transporteur GLUT2. Le glucose est ensuite phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par la glucokinase, présente dans le foie (10). Le glycogène est ensuite synthétisé à partir du G6P.

Quatre réactions conduisent à la formation du glycogène (5) :

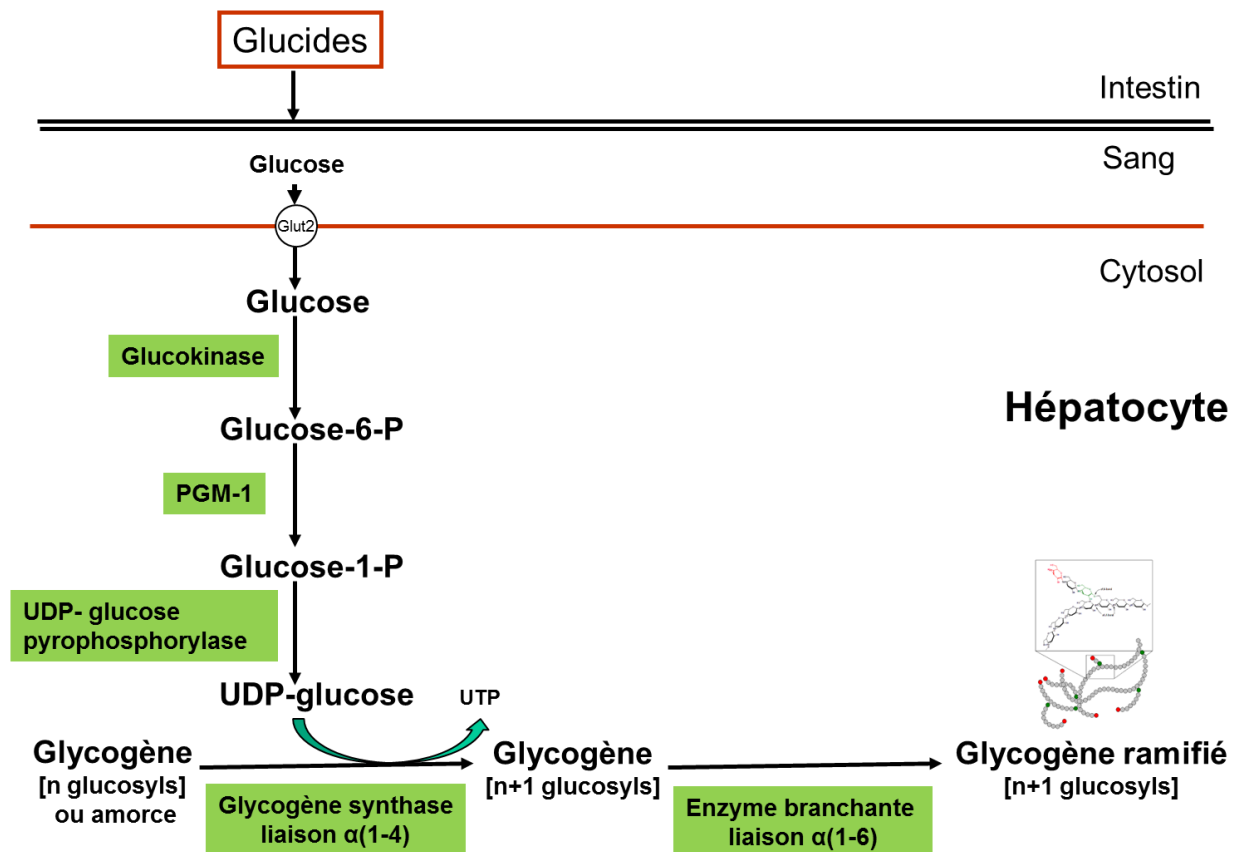
- Le G6P est isomérisé en glucose-1-phosphate (G1P) par l'enzyme phosphoglucomutase-1 (PGM1) (6). La PGM1 est codée par un gène situé sur le chromosome 1p (11).
- Le G1P est « activé » en UDP-glucose par l'enzyme UDP-glucose-pyrophosphorylase.
- Puis la glycogène synthase effectue des ajouts successifs d'unités d'UDP-glucose par des liaisons  $\alpha(1-4)$  ce qui participe à l'élongation du glycogène. La glycogène synthase relie le C<sub>1</sub> d'une unité d'UDP-glucose sur le C<sub>4</sub> du glycogène (12) . Il existe deux isoenzymes de la glycogène synthase : GYS1 codée par le gène *GYS1* situé sur le chromosome



19q13.3 et GYS2 codée par le gène *GYS2* situé sur le chromosome 12p12.2 (13,14).

- Enfin, l'enzyme branchante intervient quand la chaîne linéaire comprend une vingtaine d'unités glucose. Elle transfère 6 à 8 unités glucose sur le C<sub>6</sub> d'un glucose de la chaîne formée, par une liaison  $\alpha(1-6)$ . Cette ramification permet à la glycogène synthase de poursuivre son action. Le gène codant pour l'enzyme branchante (*GBE1*) est localisé sur le chromosome 3p14 (15).

Ces différentes réactions contribuent à former le glycogène, polymère compact inactif sur le plan osmotique, qui permet le stockage du glucose sous un volume minimum (5).



**Figure 5 : Schéma de la glyco-génogenèse hépatique**

## b) Glyco-génogenèse musculaire

Le glycogène peut être également synthétisé dans le muscle. Certaines étapes de la glyco-génogenèse musculaire diffèrent par rapport à la glyco-génogenèse

hépatique. D'une part, l'entrée du glucose dans les cellules musculaires se fait via le transporteur GLUT1 ou via le transporteur GLUT4. Le transporteur GLUT1 permet l'entrée du glucose circulant directement dans les cellules musculaires, alors que le transporteur GLUT4 est transporté sur la membrane des cellules musculaires uniquement en présence d'insuline ou de contractions musculaires (16).

Le glucose est ensuite phosphorylé dans les cellules musculaires en G6P par l'intermédiaire de l'hexokinase de type II (17).

### c) Régulation de la glycogénogenèse

A l'état nourri, l'augmentation du glucose sanguin, induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. L'insuline se lie à son récepteur situé sur la membrane cytoplasmique des cellules cibles. La fixation de l'insuline à son récepteur induit une activation de son récepteur à activité tyrosine-kinase, qui déclenche une cascade de phosphorylation aboutissant à l'activation de la protéine phosphatase-1. A son tour, cette protéine phosphatase-1 va activer la glycogène synthase en la déphosphorylant.

La phosphorylation/déphosphorylation de la glycogène synthase régule son activité et est étroitement liée au rapport Insuline/Glucagon. La phosphorylation de la glycogène synthase (stimulée par le glucagon) conduit à une inactivation de l'enzyme, tandis que la déphosphorylation de la glycogène synthase (stimulée par l'insuline) permet son activation (6).

D'autre part, l'activité de la glycogène synthase est stimulée par le G6P et inhibée par l'augmentation de la concentration en glycogène.

## 2. Dégradation du glycogène : la glycogénolyse

La glycogénolyse correspond à la dégradation du glycogène en glucose. Elle permet à l'organisme de puiser dans sa réserve glucidique, lorsque l'apport alimentaire en glucose est interrompu. Elle se déroule dans le cytoplasme des cellules et dans les lysosomes (6).

Les finalités métaboliques de la glycogénolyse sont différentes selon les tissus :

- Le foie libère du glucose dans le sang à partir du glycogène hépatique,

en situation de jeûne. Il participe au maintien de la glycémie mais son action est de courte durée, car le stock en glycogène hépatique est limité et épuisé après 20 heures de jeûne environ. La glycogénolyse doit donc être relayée par la néoglucogenèse si le jeûne se prolonge.

- Le muscle ne libère pas de glucose dans le sang, malgré une réserve en glycogène importante. Il dégrade le glycogène en G6P qui est oxydé par la voie de la glycolyse, source d'ATP immédiatement opérationnel. La glycogénolyse permet aux muscles de couvrir leurs propres besoins énergétiques en cas de jeûne pendant plusieurs jours.

### a) Dégradation du glycogène dans le cytoplasme

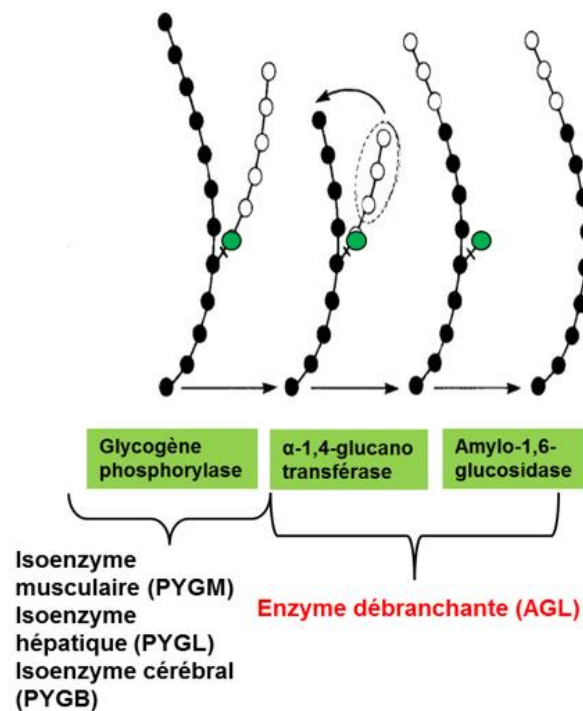
La dégradation du glycogène dans le cytoplasme des cellules est catalysée par l'action coordonnée de deux enzymes : la glycogène phosphorylase et l'enzyme débranchante.

La dégradation du glycogène implique plusieurs réactions :

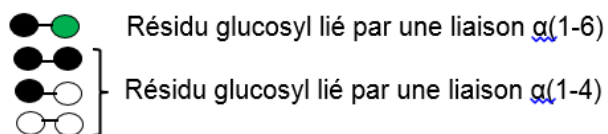
- D'une part, la glycogène phosphorylase va permettre de scinder les liaisons  $\alpha(1-4)$  entre les résidus glucosyls du glycogène par une réaction de phosphorolyse. Ainsi, les unités de glucose sont détachées une à une, sous forme de G1P. La phosphorolyse est répétée jusqu'à ce qu'il ne reste que quatre résidus avant une liaison  $\alpha(1-6)$ . La  $\alpha$ -1,4-glucanotransférase catalyse alors le transfert de trois maillons glucosyls vers une autre chaîne et expose ainsi la liaison  $\alpha(1-6)$ .

Il existe trois isoenzymes de la glycogène phosphorylase codés par trois gènes différents : l'isoenzyme musculaire, l'isoenzyme hépatique et l'isoenzyme cérébral, codés respectivement par les gènes *PYGM*, *PYGL* et *PYGB* (18).

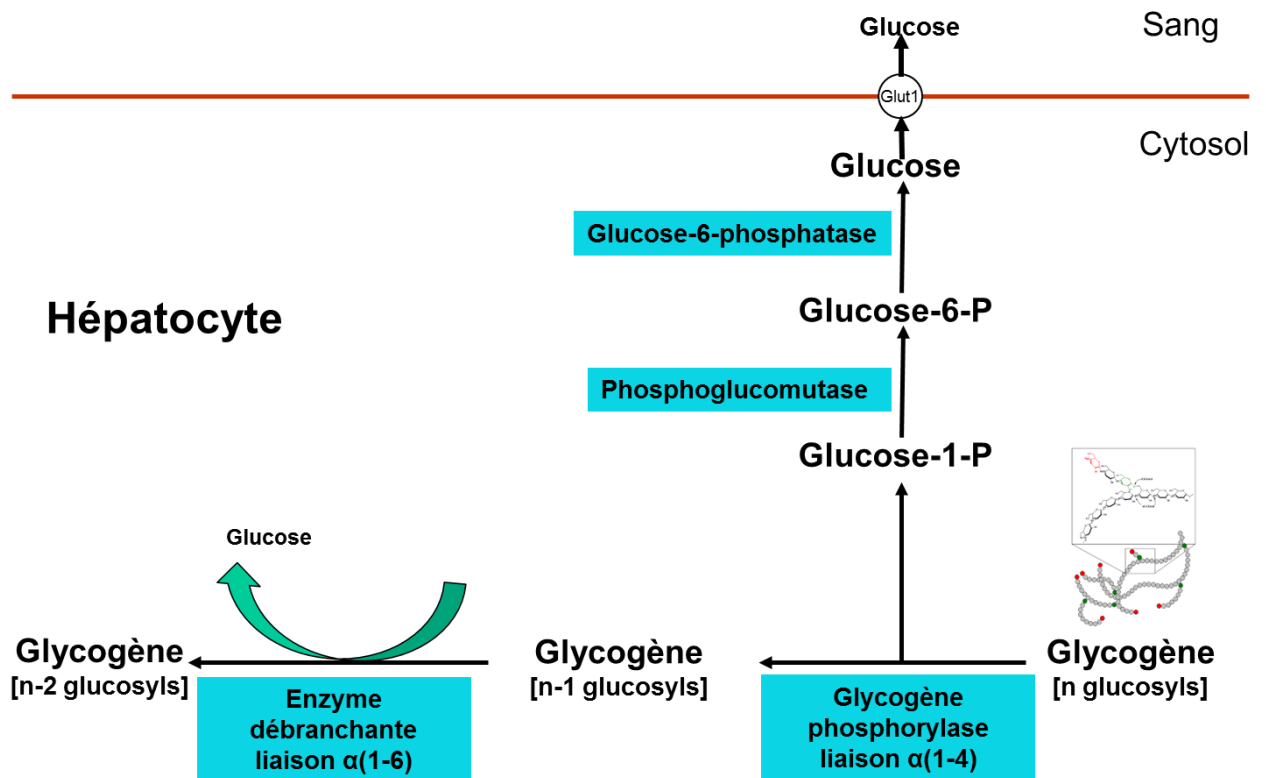
- L'enzyme débranchante (AGL) va ensuite hydrolyser la liaison  $\alpha(1-6)$  présente sur le dernier résidu glucosyl, et libérer du glucose. L'enzyme débranchante est une enzyme monomérique qui possède deux sites catalytiques indépendants l'un de l'autre : la  $\alpha$ -1,4-glucanotransférase et l'amylo-1,6-glucosidase (19,20). Le gène codant pour l'AGL est situé sur le chromosome 1p21 (21).



**Figure 6 : Etapes de la glyco-génolyse (9)**



- Le G1P ainsi obtenu va être converti en G6P par l'action de la phosphoglucomutase.
- Enfin, la glucose-6-phosphatase (G6Pase), enzyme clé, va permettre la déphosphorylation du G6P en glucose. La G6Pase est présente essentiellement dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et dans le rein. Son activité nécessite une action coordonnée de la glucose-6-phosphate translocase (G6PT) et de la G6Pase (22). Le glucose va ensuite être excrété dans le sang par son transporteur GLUT1 présent sur la membrane cytoplasmique.



**Figure 7 : Schéma de la glyco-génolyse**

### b) Dégradation du glycogène dans les lysosomes

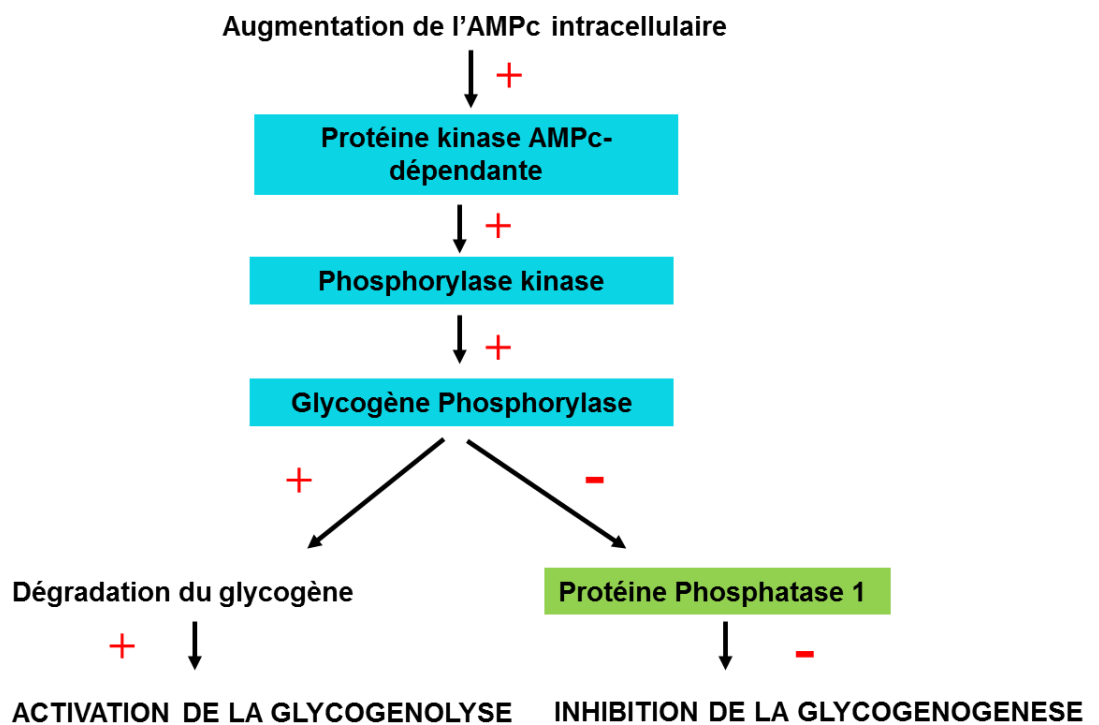
Le glycogène peut être également présent dans les lysosomes au sein de vacuoles qui renferment du cytoplasme. Le glycogène peut être hydrolysé dans les lysosomes en glucose par l'intermédiaire de la maltase acide (GAA ou acid  $\alpha(1,4)$  glucosidase) (6). Cette enzyme hydrolyse la liaison  $\alpha(1-4)$  du glycogène mais les étapes enzymatiques de la dégradation du glycogène sont ensuite mal connues. Le gène codant pour la GAA est situé sur le chromosome 17q25.2-q.25.3 (23).

### c) Régulation de la glyco-génolyse

À l'état de jeûne, la diminution du glucose sanguin induit une augmentation de la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  pancréatiques, et une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques.

La glycogène phosphorylase est l'enzyme clé de la dégradation du glycogène (5). La diminution du glucose sanguin va activer la glycogénolyse en levant l'inhibition de la glycogène phosphorylase. La glycogène phosphorylase phosphorylée est active et va pouvoir initier la dégradation du glycogène.

Dans le foie, le glucagon va activer la glycogène phosphorylase en augmentant la concentration d'AMP cyclique intra cellulaire (24). En effet, le glucagon vient se fixer sur un récepteur couplé à l'adénylate cyclase, qui va permettre la formation d'AMPc intracellulaire. L'AMPc va ensuite initier une cascade de réactions qui aboutit à l'activation de la phosphorylase kinase, de la glycogène phosphorylase et donc à la dégradation du glycogène pour produire du G1P. Par ailleurs, la protéine kinase dépendante de l'AMPc participe à la phosphorylation et donc à l'inhibition de la glycogène synthase, ce qui inhibe la glycogénogenèse.



**Figure 8 : Effet du glucagon sur la régulation de la glycogénolyse**

Dans le muscle, la glycogène phosphorylase est activée par l'AMPc et par l'augmentation de la concentration de glycogène dans le muscle (25,26). En effet, dans le muscle, lors de l'exercice intense, la consommation d'ATP déclenche la

glycogénolyse musculaire, régulée par le rapport AMP/ATP. L'augmentation de l'AMP et des ions  $\text{Ca}^{++}$  libérés lors de l'influx nerveux, activent la dégradation du glycogène.

Dans le foie et le muscle, il existe également une activation de la glycogénolyse indépendante de l'AMPc, qui utilise le calcium. La stimulation des récepteurs adrénergiques et la contraction musculaire vont induire un déplacement du calcium mitochondrial vers le cytoplasme. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium va activer la phosphorylase kinase, par la fixation du calcium sur une sous-unité de la phosphorylase kinase.

Le G6P et l'UDP-glucose vont quant à eux, inhiber la glycogène phosphorylase (27).

Enfin, le glucagon va également inhiber la glycogène synthase et donc la glycogénogenèse.

### 3. Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène

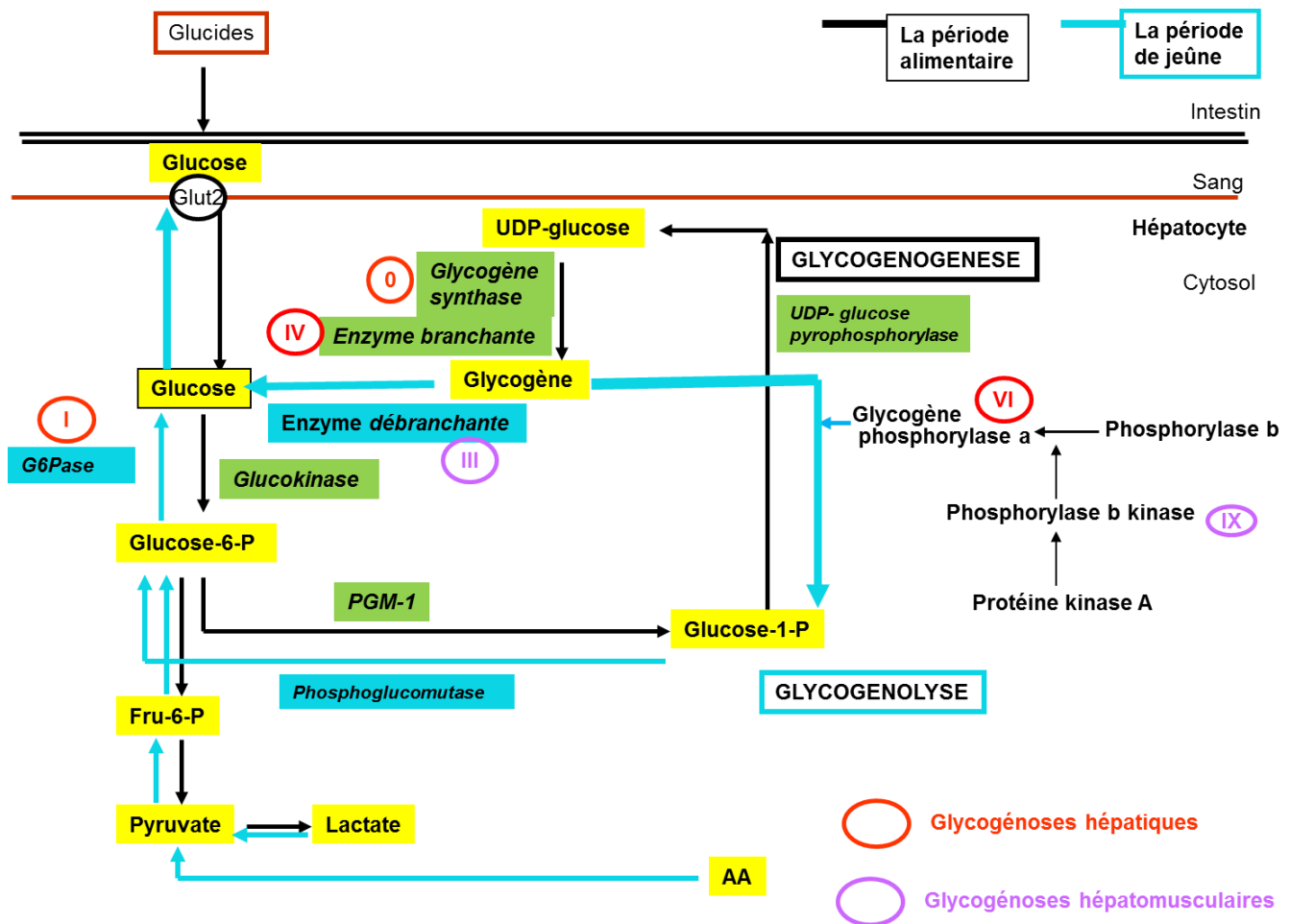
Glycogénogénèse et glycogénolyse sont deux voies métaboliques opposées, qui fonctionnent de manière alternative selon la situation nutritionnelle. Elles sont régulées de façon coordonnée, ce qui permet une adaptation rapide du statut nutritionnel de l'organisme. L'insuline, active pendant la période alimentaire et le glucagon, actif lors des situations de jeûne, assurent une régulation hormonale complexe. Leur action repose sur l'interconversion des enzymes par un mécanisme de phosphorylation/déphosphorylation.

En période alimentaire :

- Le glucose va activer la glycogène synthase et inhiber la glycogène phosphorylase
- L'insuline active la protéine phosphatase 1, qui active à son tour, la glycogène synthase en la déphosphorylant. Elle inhibe la glycogène phosphorylase en la déphosphorylant. Enfin, elle inhibe la glycogène phosphorylase kinase et la protéine kinase.

En période de jeûne :

- Le glucagon active la protéine kinase qui active la phosphorylation de la glycogène phosphorylase et de la glycogène phosphorylase kinase.



**Figure 9 : Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène et principaux déficits enzymatiques responsables des GSD hépatiques et hépatomusculaires**

### III. Glycogénoses

#### A. Classification des glycogénoses

En pratique, les GSD sont classées en deux groupes principaux selon l'atteinte clinique : les GSD musculaires et les GSD hépatiques.

1- Les GSD musculaires sont liées à un déficit enzymatique empêchant la dégradation du glycogène en glucose au niveau des cellules musculaires. Il en résulte



une baisse d'approvisionnement du muscle en glucose, qui se manifeste par une intolérance musculaire à l'effort et une rhabdomyolyse.

Certaines GSD musculaires se révèlent par un déficit musculaire permanent dans l'enfance comme la GSD de type II (ou maladie de Pompe). Elle correspond à un déficit en  $\alpha$ -1,4-glucosidase, enzyme lysosomale. Il s'agit donc d'une maladie de surcharge lysosomale.

Les GSD musculaires peuvent également se révéler par une intolérance musculaire à l'effort à l'adolescence, comme la GSD de type V (ou maladie de Mac Ardle) par déficit en phosphorylase musculaire, la GSD de type VII (ou maladie de Tarui) par déficit en phosphofructokinase musculaire (2). Certaines GSD musculaires peuvent être en lien avec un déficit enzymatique dans la voie de la glycolyse (cf Figure 10).

2- Les GSD hépatiques regroupent principalement :

- la GSD de type I (ou maladie de Von Gierke) liée à un déficit en glucose-6-phosphatase (28)
- la GSD de type III (ou maladie de Cori/Forbes) liée à un déficit en enzyme débranchante
- la GSD de type VI (ou maladie de Hers) liée à un déficit en glycogène phosphorylase
- la GSD de type IX liée à un déficit en phosphorylase kinase

Certaines autres GSD sont rattachées à ce groupe :

- la GSD de type IV (ou maladie de Andersen) liée à un déficit en enzyme branchante (responsable de l'accumulation de glycogène pathologique dans le foie)
- la GSD de type 0 liée à un déficit en glycogène synthase (2).

Certaines GSD peuvent être caractérisées de GSD hépato-musculaires lorsqu'elles sont associées à une atteinte musculaire, comme les GSD de type III et de type IX (2).

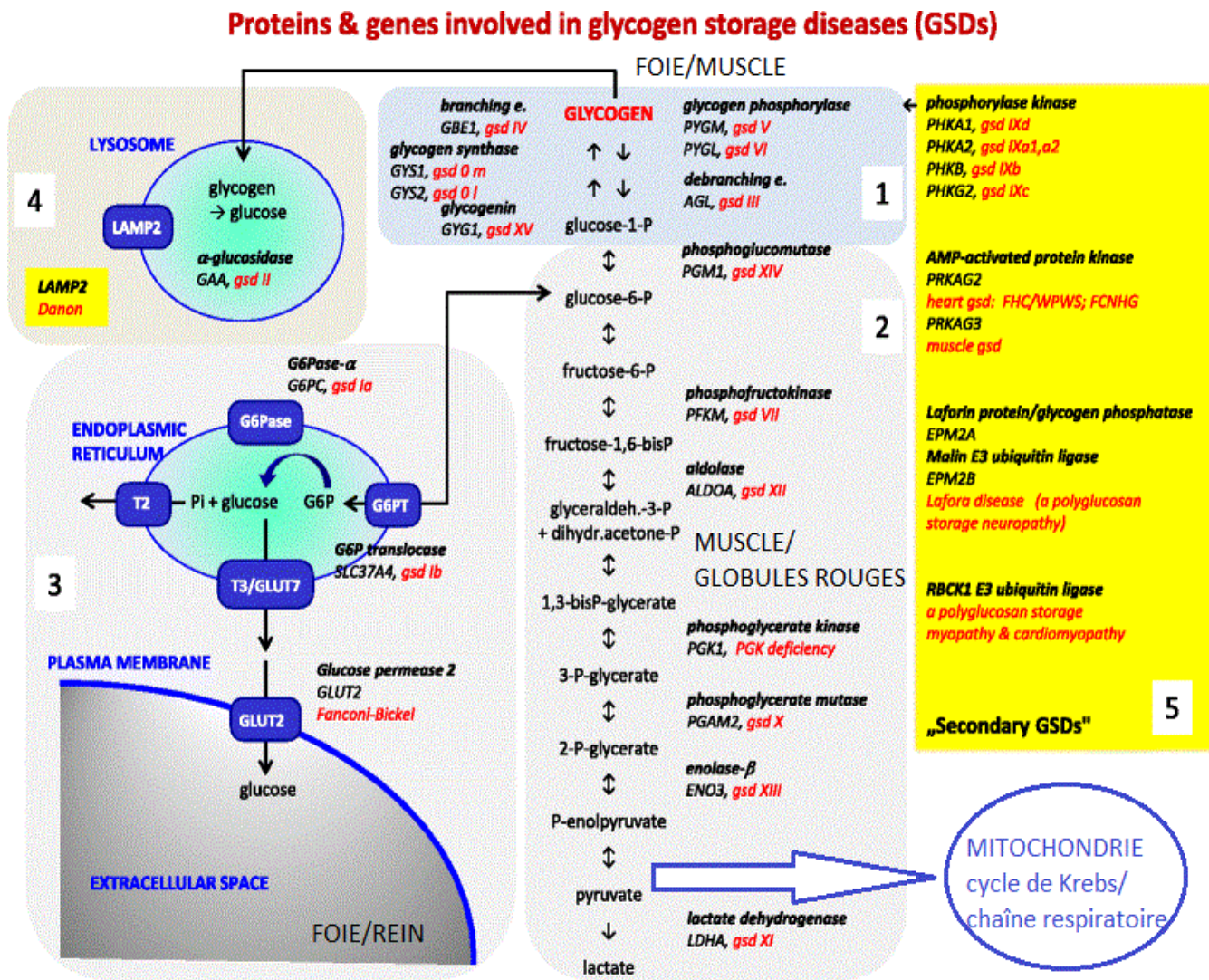
**Seules certaines glycogénoses hépatiques (type I, VI) et hépato-musculaires (type III, IX) seront abordées dans notre travail.** Cependant, 15 différentes formes de GSD sont actuellement décrites.

La classification numérique des types de GSD est encore communément admise mais il est préférable de les dénommer par le déficit enzymatique correspondant. Le système de numérotation pour les GSD les plus récemment décrites devient en effet inadapté.

Les GSD sont classées en fonction de leur ordre de description dans la littérature. La GSD de type I a été décrite pour la première fois en 1929 (29), la GSD de type XV a été décrite en 2010, elle correspond à un déficit en glycogénine-1 (30) (31).

Les 15 GSD principales décrites à l'heure actuelle, sont classées de I à XV, en fonction du déficit enzymatique décrit (3).

La GSD International Conference s'est réunie en 2013 à Heidelberg et a proposé une actualisation de la classification des GSD, comme le montre la Figure 10 (3). Elle propose de distinguer les GSD dites « primaires » qui correspondent à un déficit enzymatique dans la voie de synthèse ou de dégradation du glycogène, dans la voie de la glycolyse, dans le relargage du glucose dans le sang ou dans la voie de dégradation du glycogène au sein des lysosomes. Les GSD dites « secondaires » correspondent à un déficit enzymatique dans une voie intervenant dans le contrôle de ces mécanismes.



**Figure 10 : Classification actualisée des GSD (d’après W. Kiliman) (3)**

- Zone 1 : déficit enzymatique dans la voie de synthèse ou de dégradation du glycogène (foie et muscle)
- Zone 2 : déficit enzymatique dans la voie de la glycolyse (dégradation du G6P dans les muscles et les érythrocytes)
- Zone 3 : déficit enzymatique dans le relargage du glucose dans le sang à partir du foie et des reins
- Zone 4 : déficit enzymatique dans la dégradation du glycogène au sein des lysosomes
- Zone 5 : déficit enzymatique dans les voies de régulation intervenant dans l’homéostasie du métabolisme du glycogène

## B. Glycogénose de type I

Les glycogénoses de type I sont des GSD hépatiques et rénales. Elles sont transmises sur le mode autosomique récessif. Le type Ia est lié à un déficit en glucose-6-phosphatase, enzyme clé de la dernière étape de la glycogénolyse ainsi que de celle de la néoglucogénèse. Le type Ib est lié à un déficit au niveau du transporteur de la glucose-6-phosphatase.

### 1. Histoire

En 1929, von Gierke a décrit la première GSD après avoir pratiqué une autopsie de foie et de reins montrant une surcharge en glycogène (29). En 1952, Cori et Cori ont démontré la responsabilité du déficit en G6Pase dans la maladie de von Gierke (32). Cependant sur les 6 cas rapportés, seuls 2 patients présentaient un déficit enzymatique complet en G6Pase. En 1978, Narisawa et al. décrit la GSD de type Ib et montre que c'est un déficit dans le transporteur de la G6Pase qui est responsable des 4 autres cas décrits (33).

Le gène codant pour la G6Pase a été mis en évidence pour la première fois en 1993 par Lei et al (34). Il se situe en 17q21. Le gène codant pour le transporteur de la G6Pase a ensuite été mis en évidence en 11q23 (35).

### 2. Epidémiologie

L'incidence annuelle de la GSD de type I est d'environ 1/100 000 naissances (36). Le mode de transmission est autosomique récessif. La GSD de type Ia représente près de 80% des GSD de type I contre 20% pour le type Ib.

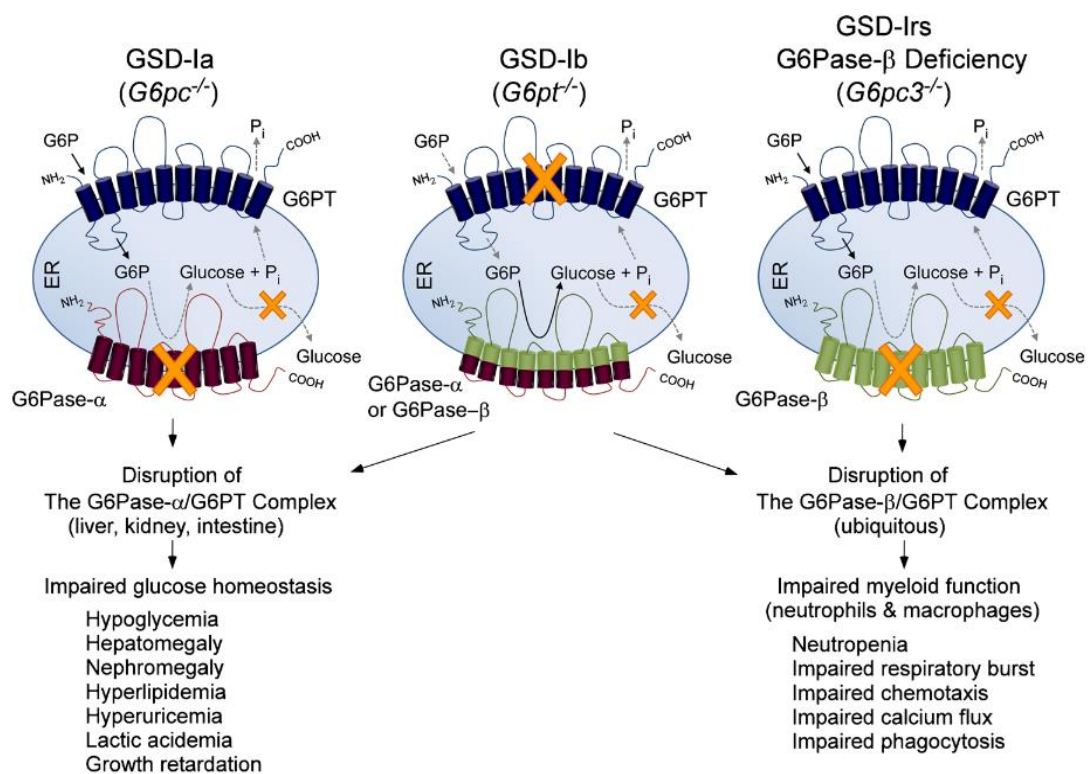
La GSD de type Ia est cinq fois plus fréquente au sein de la population Juive Ashkénaze en comparaison à la population caucasienne. La fréquence au sein de cette population de l'allèle p.R83C du gène de la G6Pase est de 1,4% et explique cette différence (37).

### 3. Biochimie

La glucose-6-phosphatase est l'enzyme clé de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. Il s'agit d'un complexe enzymatique situé dans la membrane du réticulum endoplasmique (35).

La G6Pase permet l'excrétion du glucose intracellulaire issu de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse dans la circulation sanguine. Elle est exprimée dans le foie, le rein et l'intestin (38).

Il s'agit en réalité d'un complexe enzymatique constitué d'une sous-unité  $\alpha$  (G6Pase- $\alpha$ ), d'une sous-unité  $\beta$  (G6Pase- $\beta$ ) et d'un système de translocase (G6PT).



**Figure 11 : Modèle de fonctionnement du système G6Pase (d'après J. Chou)**

**(38)**

- Le complexe G6Pase/G6PT permet de maintenir une homéostasie glucidique en dehors des repas en régulant l'excrétion de glucose dans la circulation sanguine (38).
- Le complexe G6Pase- $\beta$ /G6PT quant à lui est impliqué dans la fonctionnalité et l'homéostasie des neutrophiles.

- La G6Pase- $\alpha$  et la G6Pase- $\beta$  catalyse l'hydrolyse du G6P en une molécule de glucose et un phosphate (34,39).

La sous unité G6Pase- $\alpha$  est une glycoprotéine de 357 acides aminés, ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Elle contient 9 domaines transmembranaires (40). La GSD de type Ia se manifeste par un dysfonctionnement de l'homéostasie glucidique en lien avec un déficit enzymatique en G6Pase- $\alpha$  dans le foie, le rein et l'intestin.

Un déficit en G6PT induit un dysfonctionnement du complexe G6Pase- $\alpha$ /G6PT et du complexe G6Pase- $\beta$ /G6PT dont l'expression est ubiquitaire. Ce déficit enzymatique est responsable de la GSD de type Ib, qui se manifeste d'une part par un dysfonctionnement de l'homéostasie glucidique (comme pour les GSD de type Ia), mais aussi par une altération de la fonction des neutrophiles (38).

En 2009, un déficit en G6Pase- $\beta$  a pu être identifié chez des patients présentant une neutropénie congénitale sévère (41) mais sans anomalie du métabolisme glucidique.

Certaines études ont suggéré l'existence de 4 sous-types de GSD I : le type Ia, le type Ib, le type Ic et le type Id mais il semble que le type Ic et Id ne soient qu'un sous type des types Ib (38).

Dans la littérature, il est communément admis que le terme G6Pase désigne en réalité la sous unité G6Pase- $\alpha$ .

#### **4. Biologie moléculaire**

Le gène codant pour la G6Pase- $\alpha$  est localisé sur le chromosome 17 en 17p21. Il mesure 12,5 kb. Il est constitué de 5 exons (28).

Plus de 85 mutations ont été identifiées à l'heure actuelle (28). La majorité des mutations sont des mutations faux-sens (64%) (28). Les mutations les plus fréquentes pour la GSD Ia sont représentées dans le Tableau 1.



cDNA change <sup>a</sup>	Old cDNA nomenclature <sup>b</sup>	Amino acid change <sup>a</sup>	Ethnicity
c.247C>T	C326T	p.Arg83Cys	Caucasian (32%), Jewish (96%)
c.248G>A	G327A	p.Arg83His	Chinese (38%)
c.378_379dupTA	459insTA	p.Tyr128Thrfs*3	Hispanic (50%)
c.648G>T	G727T	p.Leu216Leu; creates new splice site	Japanese (85–88%), Chinese (36–40%)
c.1039C>T	1118C>T	p.Gln347*	Caucasian (21%)

cDNA, complementary DNA; GSD, glycogen storage disease.

**Tableau 1 : Mutations les plus fréquentes dans la population GSD Ia (d'après l'American College of Medical Genetics and Genomics) (35)**

Le gène codant pour le transporteur du G6P (G6PT) est le gène *SLC37A4* localisé sur le chromosome 11 en 11q23 (42). Il comporte 4,5 kb et 9 exons. Il code pour une protéine hydrophobe contenant 10 domaines transmembranaires (43). Cette protéine est exprimée dans le foie, le rein, le pancréas et dans les cellules hématopoïétiques comme les leucocytes (39). Dans le foie et les leucocytes, l'exon 7 n'est pas exprimé.

Environ 82 mutations du gène *SLC37A4* ont été rapportées (35). Le Tableau 2 présente les mutations les plus fréquentes pour les GSD de type Ib.

cDNA change <sup>a</sup>	Old nomenclature <sup>b</sup>	Amino acid change <sup>a</sup>	Ethnicity
c.352T>C	512T>C	p.Trp118Arg	Japanese (37–50%)
c.1015G>T	1184G>T	p.Gly339Cys	Mixed Caucasian (19–21%), German (29%)
c.1042_1043delCT	1211delCT	p.Leu348Valfs*53	Mixed Caucasian (27–31%), German 32%

cDNA, complementary DNA; GSD, glycogen storage disease.

**Tableau 2 : Mutations les plus fréquentes dans la population GSD Ib (d'après l'American College of Medical Genetics and Genomics) (35)**

La biologie moléculaire permet d'établir le diagnostic de certitude de GSD de type I. Elle est désormais réalisée en première intention pour le diagnostic de GSD (35).

## 5. Physiopathologie

A distance d'un repas, la glycémie commence à diminuer, le rapport insuline/glucagon diminue et va activer la voie de la glycogénolyse.

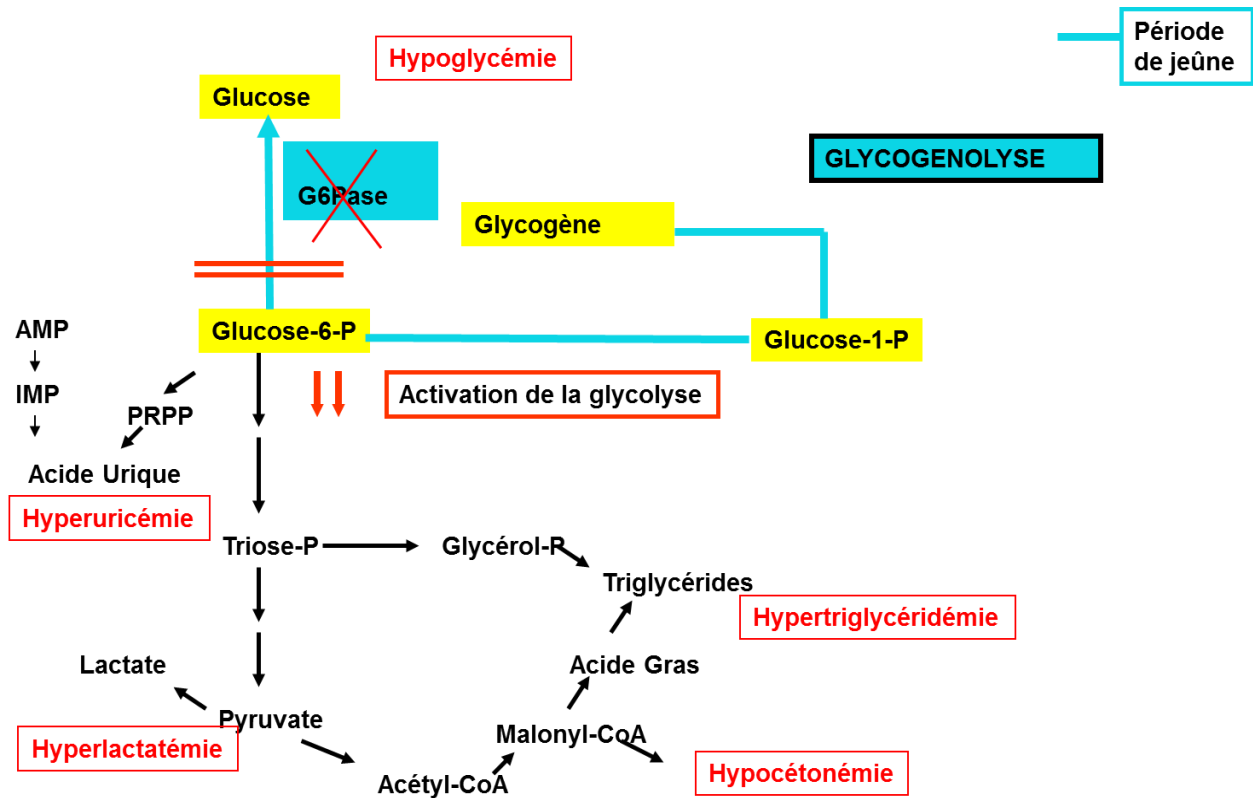
Un déficit en G6Pase est responsable d'une part d'hypoglycémies de jeûne court par défaut de libération de glucose dans la circulation sanguine, puisque le G6P n'est plus converti en glucose par la G6Pase. Le temps de jeûne à l'âge pédiatrique est d'environ 3-4 heures (44).

D'autre part, un déficit en G6Pase conduit à l'accumulation du G6P dans le cytoplasme. Le G6P est alors contraint d'emprunter d'autres voies métaboliques :

- Le G6P va stimuler la voie de la glycolyse alors que l'organisme est à jeun. Le G6P va être dégradé en pyruvate, dont le surplus est transformé en lactates par la lactate déshydrogénase. Il en résulte une hyperlactatémie. Cette hyperlactatémie de jeûne peut entraîner une acidose lorsque les taux de lactates sont très élevés.
- L'activation de la glycolyse est telle que le G6P va stimuler la production d'acétyl-CoA à partir du pyruvate, et celle du Glycerol-phosphate à partir de la voie des Trioses-Phosphate. La stimulation de la voie des Trioses-Phosphate va induire une augmentation du Glycerol-phosphate et donc une hypertriglycémie. Par ailleurs, l'hypoinsulinisme lié à la période de jeûne, va favoriser la lipolyse, qui libère des acides gras. L'augmentation des acides gras via la lipolyse va également participer à l'hypertriglycémie.
- La production d'acétyl-CoA stimule la voie du Malonyl-CoA qui inhibe l'entrée des acides gras vers la voie de la  $\beta$  oxydation, ce qui explique l'hypocétonémie.
- Le G6P va également stimuler la voie des Pentoses-Phosphate. Il en résulte une augmentation de la production d'acide urique et donc une hyperuricémie. L'hyperuricémie dans la GSD de type I peut également être expliquée par la diminution de la clairance rénale de l'acide urique étant donné que l'excrétion rénale de l'acide urique est en compétition avec l'excrétion rénale des lactates (9).

Le glycogène n'est plus dégradé par la voie de la glycogénolyse. Il en résulte une surcharge en glycogène dans le foie et le rein. Le foie se comporte comme s'il était à l'état nourri, alors que le reste de l'organisme est à jeûn. Le foie produit donc des lactates alors qu'habituellement il détoxifie les lactates qui sont produits en majorité par les muscles et les érythrocytes.





**Figure 12 : Conséquences physiopathologiques d'un déficit en G6Pase**

## 6. Signes cliniques évocateurs

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

Durant la période néonatale, le diagnostic est souvent évoqué entre l'âge de 3 et 6 mois devant l'association d'une hépatomégalie à des hypoglycémies de jeûne court.

Classiquement, les enfants présentent un faciès poupin avec un certain degré d'obésité facio-tronculaire pouvant contraster avec des membres graciles. Ils présentent également une pâleur cutanée, une distension abdominale, conséquence de l'hépatomégalie, et un retard de croissance. Ces signes cliniques sont non spécifiques mais leur association doit faire évoquer le diagnostic de GSD I. Plus rarement, des xanthomes cutanés liés à une hypertriglycéridémie majeure ou des manifestations goutteuses liées à l'hyperuricémie peuvent être associés.

L'âge médian de découverte se situe pour les GSD de type Ia à 6 mois (36).

- Les hypoglycémies sont souvent symptomatiques et se manifestent généralement dès les premières semaines de vie par des signes neuroglucopéniques. Elles peuvent également être asymptomatiques tant

que les patients reçoivent des apports fréquents et suffisants en glucose permettant ainsi de prévenir les hypoglycémies. Les symptômes d'hypoglycémies se manifestent typiquement lorsque l'intervalle entre les repas s'allonge ou que l'enfant commence à faire ses nuits (35). Il s'agit d'hypoglycémies de jeûne court se manifestant après 3 à 4 heures de jeûne.

- L'hépatomégalie est classiquement de consistance molle et peut être confirmé par l'échographie hépatique.
- La présence d'une néphromégalie peut dans des situations plus rares contribuer à évoquer le diagnostic.

Le diagnostic de GSD de type I sera donc évoqué devant les paramètres biologiques suivants :

- une glycémie à jeun inférieure à 0,5g/l, et l'absence de cétone,
- une hyperlactatémie à jeun supérieure à 4 mmol/l,
- une hyperuricémie,
- une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie,
- une cytolyse hépatique,
- en regard d'un taux de CPK normal (35) (2).

Plus rarement, la GSD de type Ia peut être évoquée à l'âge adulte devant la découverte d'adénomes hépatiques ou d'une hyperuricémie importante (44).

## 7. Diagnostics différentiels

Devant l'association d'hypoglycémies et d'une hépatomégalie, il est nécessaire de réaliser les explorations suivantes pour orienter le diagnostic :

- Glycémie veineuse à jeun
- Lactatémie à jeun et post-prandiale
- Uricémie
- Bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides)
- Bilan hépatique standard (ASAT, ALAT, PAS, GGT, bilirubine totale)
- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Créatine Kinase (CPK)

- Carnitine totale, carnitine libre et profil des acyls cartinitine,  $\beta$  hydroxy butyrate (35)

Le Tableau 3 résume les diagnostics différentiels d'une GSD de type I.

Pathologies	Paramètres similaires au GSD I	Paramètres différents d'une GSD I
<b>GSD de type 0</b> (déficit en <i>glycogène synthase</i> )	Hypoglycémie de jeûne	Absence d'hépatomégalie, hyperglycémie post-prandiale, hyperalaninémie et hyperlactatémie, cétose de jeûne.
<b>GSD de type III</b> (déficit en enzyme débranchante)	Hépatomégalie Hypoglycémie de jeûne Hyperlipidémie Cytolyse hépatique	Hypoglycémies moins sévères, mais cétose plus importante. Absence d'hyperuricémie et d'hyperlactatémie, mais possibilité d'hyperlactatémie post-prandiale. Cytolyse plus importante. Augmentation des CPK. Atteinte musculaire et cardiaque.
<b>GSD de type IV</b> (déficit en enzyme branchante)	Hépatomégalie Cytolyse hépatique	Progression rapide vers la cirrhose. Hypoglycémie lorsque l'atteinte hépatique est évoluée. +/-Atteinte musculaire associée. GGT augmenté
<b>GSD de type VI</b> (déficit en <i>glycogène phosphorylase</i> )	Hépatomégalie Hypoglycémie de jeûne Cytolyse hépatique Hyperlipidémie	Hypoglycémies moins sévères, peu symptomatiques associées à une cétose. Lactates à jeun normal mais possibilité hyperlactatémie post-prandiale
<b>GSD de type IX</b> (déficit en <i>phosphorylase kinase</i> )	Hépatomégalie Hypoglycémie de jeûne Cytolyse hépatique Hyperlipidémie +/- atteinte rénale tubulaire	Hypoglycémies plus rares, moins sévères, lors d'un jeûne prolongé. Associées à une cétose. Lactates à jeun normal mais possibilité hyperlactatémie post-prandiale. Rares progressions vers cirrhose et fibrose.
<b>GSD de type XI ou syndrome de Fanconi-Bickel</b> (déficit <i>GLUT2</i> )	Hépatomégalie Hypoglycémie de jeûne Cytolyse hépatique Atteinte rénale tubulaire	Hyperglycémies post-prandiales Symptômes digestifs (diarrhées liées à la malabsorption du glucose) Retard statural
<b>Anomalies de la néoglucogénèse</b> (déficit en <i>Fructose-1,6-biphosphatase</i> )	Hépatomégalie Hypoglycémie et hyperlactatémie de jeûne. Hyperuricémie. Cytolyse hépatique	Hypoglycémies survenant après un jeûne plus prolongé ou après une diminution des apports en glucose notamment lors de pathologies intercurrentes
<b>Autres maladies hépatiques</b> (hépatite, déficit en $\alpha$ -1-antitrypsine)	Hépatomégalie Cytolyse hépatique	Absence d'hypoglycémie et d'hyperlactatémie
<b>Autres maladies de surcharge</b> (maladie de <i>Niemann-Pick</i> , maladie de <i>Gaucher</i> )	Hépatomégalie Retard de croissance Hyperlipidémie	Absence d'hypoglycémie. Splénomégalie associée. Signes de surcharge liés à ces pathologies. Atteinte pulmonaire et osseuse
<b>Intolérance héréditaire au fructose</b>	Hépatomégalie Cytolyse hépatique	Atteinte hépatique et rénale à long terme. Symptômes digestifs. Bilirubine augmentée. Hypoglycémie provoquée par la prise de fructose.

**Tableau 3 : Diagnostics différentiels d'une GSD de type I (2,35,45)**

## 8. Diagnostic positif

L'American College of Medical Genetics and Genomics a publié des recommandations pratiques concernant la prise en charge des GSD de type I (35).

Pour la confirmation du diagnostic de GSD de type Ia, il est recommandé de réaliser un diagnostic non invasif par biologie moléculaire et séquençage du gène *G6PC*, codant pour la G6Pase (35). Les techniques de séquençage actuelles permettent de mettre en évidence 100 % des mutations communes référencées chez les individus atteints en fonction du groupe ethnique (46–49). Les techniques de séquençage peuvent être moins performantes lorsque les mutations correspondent à d'importantes délétions ou duplications d'un ou plusieurs exons ou introns ou de la totalité du gène (35).

Pour la confirmation du diagnostic de GSD de type Ib, il est recommandé de réaliser un séquençage complet du gène *SLC37A4*, codant pour la G6PT (35).

Lorsqu'une biopsie hépatique a été réalisée dans le cadre d'explorations de l'hépatomégalie, l'histologie met en évidence des lésions typiques de GSD de type I. Les signes histologiques correspondent à une distension des hépatocytes liée à une surcharge en glycogène et en acides gras, associée à une distribution homogène du glycogène dans le parenchyme hépatique. Il existe également de nombreuses et importantes vacuoles lipidiques intra-cytoplasmiques (50). Contrairement aux biopsies hépatiques réalisées chez les patients GSD de type III, il n'y a pas de fibrose du parenchyme hépatique chez les patients GSD de type I (50). L'activité enzymatique normale de la G6Pase dans le tissu hépatique est de  $3,50 \pm 0,8 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  de tissu. Chez la plupart des patients GSD de type I, l'activité enzymatique est inférieure à 10% de l'activité normale (35). Avant le développement du séquençage moléculaire, la biopsie hépatique avec mesure de l'activité enzymatique de la G6Pase permettait d'établir le diagnostic de GSD de type I. A l'heure actuelle, la biopsie hépatique n'est pas à réaliser en première intention pour le diagnostic de certitude de GSD.

## 9. Evolution et complications

### a) Retentissement métabolique

Les patients GSD de type I sont à risque d'hypoglycémies, d'acidose lactique, d'hypertriglycéridémie et d'hyperuricémie.

L'hypertriglycéridémie est rarement à l'origine de complications (44). Elle peut parfois être à l'origine de pancréatites ou de lithiases biliaires. Il semblerait que l'hyperlipidémie n'augmenterait pas les manifestations vasculaires liées à l'athérome (44).

L'hyperuricémie est fréquente dans la population GSD de type I, elle serait présente chez 57% des patients et apparaîtrait vers un âge médian de 4 ans (36,44). Elle serait compliquée dans 14% des cas de crise de gouttes ou de lithiases rénales (44,51). Elle nécessite un traitement par hypouricémiant.

### b) Retentissement hépatique

L'hépatomégalie est plus prononcée dans l'enfance et génère une protrusion abdominale, elle a tendance à diminuer avec l'âge (35).

#### *i. Adénomes hépatiques*

La survenue d'adénomes hépatiques constitue le problème principal. Ils apparaissent dans la seconde ou la troisième décennie (52). L'âge médian de détection des adénomes hépatiques est de 14,8 ans avec une incidence des adénomes hépatiques retrouvée entre 16 et 75% selon les études (35). La prévalence augmente avec l'âge, puisque 70 à 80% des patients de plus de 25 ans présentent au moins un adénome hépatique (35). Il s'agit dans 2/3 des cas d'adénomes hépatiques multiples. Chez 50% des patients, le nombre d'adénomes hépatiques ou la taille des lésions va augmenter au cours du temps (51). 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. La présence d'adénomes hépatiques dans la population GSD de type I, est semble-t-il la conséquence d'un mauvais équilibre métabolique. La contraception oestro-progestative est associée à la présence

d'adénomes hépatiques dans la population générale (53). En conséquence, par prudence, la contraception oestro-progestative doit être évitée quand cela est possible dans la population GSD de type I.

Il semblerait que les adénomes hépatiques des patients GSD de type I soient caractérisés par un défaut d'inactivation d'HNF1A en lien avec le déficit en G6Pase. Inversement la présence d'une mutation de la  $\beta$ caténine pourrait expliquer une augmentation de la transformation maligne de ces adénomes en carcino-hépatocellulaire (54).

### ***ii. Carcinomes hépatocellulaires***

Plusieurs cas de carcinomes hépatocellulaires (CHC) chez les patients atteints d'une GSD de type I ont été rapportés. L'origine du développement des CHC n'est pas claire mais il semblerait qu'il s'agisse d'une transformation maligne d'un adénome hépatique préexistant. Cependant il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques prédictifs du développement de CHC, l' $\alpha$ -foetoprotéine et l'ACE étant le plus souvent normaux (35).

### ***iii. Prise en charge des adénomes hépatiques***

La prise en charge des adénomes hépatiques repose sur l'amélioration de l'équilibre métabolique, même si dans certains cas les adénomes se développent malgré un bon équilibre métabolique (55,56). La surveillance des adénomes hépatiques est difficile. Elle repose sur des données cliniques, comme la douleur localisée en hypochondre droit, des données biologiques ( $\alpha$ -foetoprotéine, ACE, mais pas toujours élevés) et des données morphologiques (55). La surveillance du bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine et albumine) est à réaliser environ tous les 6 mois (35). Pour surveiller ces adénomes hépatiques, il est préconisé de réaliser une échographie hépatique tous les 1 à 2 ans chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'augmentation du nombre de lésions avec l'âge, incite plutôt à une surveillance par IRM hépatique avec injection de produit de contraste à l'âge adulte tous les 6 à 12 mois (35).

La prise en charge des adénomes hépatiques est conservatrice. La résection chirurgicale est proposée en cas de suspicion de transformation maligne, ou en cas de complications locales comme une hémorragie intra-adénomateuse, ou une

compression des structures voisines. L'équipe de Reddy et al a montré que l'hépatectomie partielle, chez les patients présentant des adénomes hépatiques à risque d'évolution vers le CHC, constituait une option thérapeutique utile avant la réalisation d'une transplantation hépatique (57). Cependant les risques liés à l'hépatectomie partielle chez les GSD de type I n'ont pas été étudiés compte-tenu du faible effectif de patients (35).

La transplantation hépatique constitue l'ultime alternative dans la prise en charge des GSD de type I. Elle peut être indiquée chez des patients présentant des adénomes multiples, dont l'évolution en nombre et en taille est rapide, qui ne régressent pas malgré un régime métabolique bien conduit, et en l'absence d'une localisation métastatique à distance (58). La première transplantation hépatique pour cette indication a été réalisée en 1982 (59). Depuis, plus d'une centaine de transplantations hépatiques ont été réalisées pour les mêmes indications. Tous les patients GSD de type I ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, ont amélioré leur équilibre métabolique, incluant une correction des hypoglycémies, de l'acidose lactique, de l'hyperuricémie et de la dyslipidémie (60). Ils ont également normalisé leur régime diététique (59). Cependant, il existe certains obstacles à la transplantation hépatique chez les patients GSD de type I, comme la pénurie de greffons, la possibilité de dégradation de la fonction rénale parfois déjà altérée par la maladie et liée à la prise d'immunosuppresseurs, ou encore le manque d'observance du traitement chez certains patients (51). La transplantation hépatique peut être proposée chez les patients GSD de type I, pour diminuer le risque d'évolution potentielle des adénomes hépatiques en lésions malignes. Elle peut également être indiquée dans le cas d'important retard de croissance et d'un équilibre métabolique difficile (61).

L'indication de transplantation hépatique doit être discutée au cas par cas de façon pluridisciplinaire. Le risque de néphrotoxicité liée à la prise d'immunosuppresseurs au long cours est également à prendre en compte ainsi que le risque de complications opératoires liées à l'intervention et au risque de saignements.

### **c) Retentissement rénal**

Les manifestations rénales liées à la GSD de type I apparaissent tôt dans l'enfance et doivent être détectées précocement. La néphromégalie est liée à l'accumulation de glycogène dans les reins.

#### ***i. Atteinte tubulaire proximale et distale***

Il existe également une atteinte de la fonction tubulaire distale et proximale. L'atteinte proximale est liée à l'accumulation de glycogène dans les cellules tubulaires proximales ainsi qu'à l'incapacité de produire du glucose à partir du glycogène. Elle se manifeste par une phosphaturie et une amino-acidurie par perte de réabsorption au niveau du tubule proximal (35). Le citrate est également réabsorbé au niveau du tubule proximal et joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre ionique dans les urines. Il chélate le calcium urinaire et aide à prévenir la précipitation du calcium et donc le développement de lithiases urinaires et la néphrocalcinose. Dans les GSD de type I, il existe une hypocitraturie qui prédispose à la précipitation du calcium dans les urines (35). L'hypocitraturie s'accroît à l'adolescence et à l'âge adulte. Elle s'associe à une hypercalciurie par défaut de réabsorption du calcium au niveau du tubule proximal (62). Hypocitraturie et hypercalciurie augmentent la probabilité de précipitation du calcium urinaire et donc la survenue de calcifications. Il semblerait également qu'il existe également un dysfonctionnement au niveau du tubule distal qui contribuerait également à l'hypocitraturie et l'hypercalciurie (63).

La supplémentation orale en citrate (comme par le citrate de potassium) permettrait d'augmenter l'excrétion urinaire de citrate et donc de diminuer le risque de précipitation du calcium urinaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Elle peut être proposée chez les patients présentant une hypercalciurie concomitante ou un antécédent de lithiases rénales ou de néphrocalcinose. Cependant elle nécessite une surveillance précise du ionogramme urinaire et du risque d'HTA. Le traitement par diurétiques thiazidiques peut être utile en cas d'hypercalciurie (35), en association avec une bonne hydratation.



## **ii. Atteinte glomérulaire**

Il existe également une atteinte glomérulaire chez les patients GSD de type I dont les mécanismes sont mal connus. L'activation du système rénine-angiotensine et l'exposition prolongée au stress oxydatif participeraient à l'atteinte de la fonction glomérulaire. Elle se manifeste dès l'enfance par une hyperfiltration glomérulaire avec une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessus de 140ml/min/1,73m<sup>2</sup> (64). Cette hyperfiltration glomérulaire favorise la survenue de microalbuminurie puis d'une protéinurie. Le développement d'une protéinurie semble inévitable, elle est présente chez plus de 50% des patients GSD de type I de plus de 25 ans (36).

Certaines données suggèrent qu'un contrôle de l'équilibre métabolique permettrait de limiter la progression de l'atteinte rénale (65). Le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) permet de limiter la protéinurie et de limiter l'altération de la fonction rénale (35). Un traitement par IEC peut être initié :

- dès que l'hyperfiltration glomérulaire est mise en évidence (DFG supérieur à 140ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- devant une microalbuminurie persistante (microalbuminurie supérieure à 30 µg /mg de créatinine)
- ou devant une protéinurie franche (protéinurie supérieure à 0,2 mg protéine/mg de créatinine) (35).

Le maintien d'une tension artérielle systolique et diastolique normale est également recommandé chez les patients GSD de type I. Le risque à long terme de l'atteinte rénale est le développement d'une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou transplantation rénale.

L'hyperuricémie et l'hyperlipidémie participent également à l'altération de la fonction rénale, tout comme l'acidose chronique qui aggraverait l'excrétion urinaire de calcium et l'hypocitraturie (35). L'équilibre métabolique est donc essentiel pour éviter la dégradation de la fonction rénale, en limitant l'acidose chronique, l'hyperuricémie et l'hyperlipidémie.

Les patients présentant une altération de la fonction rénale avec un DFG inférieur à 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, sont susceptibles de développer une anémie en lien avec une diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) par le rein. Un traitement par EPO doit être initié lorsque l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dl, avec pour objectif une

hémoglobine cible entre 10 et 12 g/dl chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte, un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl sous EPO augmenterait le risque cardiovasculaire.

Enfin, chez les patients GSD de type I, il est préconisé d'éviter les traitements néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En cas d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale peut être proposée. Il peut être indiqué de discuter d'une double transplantation hépatorénale si, lorsque la greffe hépatique est proposée, l'atteinte rénale est déjà marquée (58,66,67).

### ***iii. Explorations de l'atteinte rénale***

Une échographie rénale doit être réalisée de manière régulière à la recherche d'une néphromégalie, de lithiases urinaires et de néphrocalcinose.

La surveillance annuelle de la fonction rénale comprend les dosages suivants :

- Mesure du DFG
- Recherche d'hématurie (la présence d'une hématurie orientera vers une pathologie lithiasique)
- Quantification de la microalbuminurie en regard de la créatininurie
- Quantification de la protéinurie en regard de la créatininurie
- Ionogramme urinaire avec dosage de la phosphaturie, et de la citraturie, et de l'excrétion urinaire de calcium.

### **d) Retentissement hématologique**

Les patients GSD de type I développent fréquemment une anémie multifactorielle souvent difficile à compenser. Ils présentent également un risque hémorragique plus important par rapport à la population standard en lien avec une altération de l'hémostase primaire et des fonctions plaquettaires.

#### ***i. Anémie chez les patients GSD de type Ia***

Dans la littérature il semble que 81% des patients GSD de type I sont anémiés à l'âge adulte (68) contre 17 à 60% des patients à l'âge pédiatrique.

L'anémie est d'origine multifactorielle : elle serait en lien avec le régime restrictif pauvre en vitamine B12 et folates, l'acidose lactique chronique, l'atteinte rénale, la tendance hémorragique, la présence d'adénomes hépatiques ou encore le contrôle non-optimal de l'équilibre métabolique (35). Certaines anémies sont réfractaires chez les patients GSD de type I et cette anomalie pourrait être en lien avec une expression aberrante de l'hepcidine (69). L'hepcidine est produite par le foie et joue un rôle dans le métabolisme du fer. En présence d'adénomes hépatiques, le taux d'hepcidine est fortement augmenté et inhibe l'absorption du fer. Cette anomalie favoriserait donc l'anémie qui ne serait que partiellement corrigée après une supplémentation en fer en intraveineux.

Devant une anémie, il est nécessaire de rechercher une étiologie nutritionnelle liée à une éventuelle carence en vitamine B12, folates ou fer. Il est également nécessaire d'évaluer les adénomes hépatiques ainsi que les étiologies classiques d'anémie ferriprive comme les méno-métrorragies ou les saignements occultes digestifs (35). En cas d'anémie ferriprive, une supplémentation martiale per os ou intraveineuse est préconisée ainsi qu'une optimisation de l'équilibre métabolique.

## ***ii. Majoration du risque hémorragique***

Chez les patients GSD de type I, le risque hémorragique est majoré. Ceci s'explique par la présence d'anomalies de la fonction plaquettaire responsables d'un allongement du temps de saignement, d'une diminution de l'adhésivité des plaquettes et d'un défaut d'agrégation des plaquettes lors d'un épisode hémorragique (35). Les mécanismes physiopathologiques de ces anomalies sont mal connus.

Certains patients GSD de type I ont des anomalies de l'hémostase primaire s'apparentant à des maladies de Willebrand avec une diminution du facteur Willebrand ou une dysfonction de ce facteur.

Les patients GSD de type I ont tendance à présenter des épistaxis récurrentes. Ils peuvent également présenter une tendance ecchymotique, des ménorragies (70) et un risque hémorragique majoré en cas d'interventions chirurgicales (35).

En prévision d'une intervention chirurgicale, le risque hémorragique doit être évalué. Si il existe une altération qualitative ou quantitative de l'hémostase primaire, une perfusion de glucose doit être mise en place dans les jours précédents l'intervention, couplée à une courte corticothérapie voire à l'utilisation de deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) (71,72).

### **e) Retentissement cardiaque**

Chez les patients GSD de type I, il n'y a pas d'atteinte cardiaque directement liée au déficit enzymatique contrairement au GSD de type III.

L'HTA est la complication cardio-vasculaire la plus fréquente, elle est souvent en lien avec l'altération de la fonction rénale. L'âge médian d'apparition est d'environ 17 ans (36). Elle nécessite d'être dépisté dès l'enfance et sa prise en charge est la même que pour une HTA essentielle (35).

Le risque cardio-vasculaire ne semble pas majoré chez les patients GSD de type I, cependant certains cas de complications cardio-vasculaires chez des patients jeunes ont été décrits dans la littérature (68). Il est recommandé de traiter l'hyperlipidémie et notamment l'hypertriglycéridémie pour éviter le risque d'athérosclérose, même si celle-ci n'est pas forcément en lien avec une augmentation des affections vasculaires liées à l'athérome (35).

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutable qui peut survenir de façon exceptionnelle chez certains patients GSD de type I. Son développement reste inconnu mais pourrait être en lien avec des modifications du métabolisme de la sérotonine plaquettaire (73,74). Environ 9 cas de patients GSD de type I présentant une HTAP ont été rapportés dans la littérature (35). Chez ces patients le diagnostic d'HTAP a été porté de façon tardive et a été responsable du décès de ces patients.

Il est préconisé de réaliser une échographie cardiaque chez les patients de GSD de type I avec une estimation de la pression ventriculaire droite à partir de l'âge de 10 ans puis tous les 3 ans ou de façon plus rapprochée s'il existe une symptomatologie clinique (35,75) .

### **f) Retentissement osseux**

La carence en vitamine D est fréquente chez les patients GSD de type I (76). Elle est d'origine multifactorielle et peut être expliquée par une carence d'apport due au régime diététique, ainsi qu'une malabsorption au niveau intestinal.

Il est recommandé de doser la calcémie, l'albuminémie, la 25 hydroxy vitamine D de façon annuelle chez les patients GSD de type I (35).

L'ostéopénie est fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes (77). L'acidose chronique résiduelle favorisée par un mauvais contrôle métabolique serait un facteur favorisant, tout comme la carence en 25 OH vitamine D. En cas d'acidose métabolique, on observe une mobilisation du pouvoir tampon de l'os qui entraîne une augmentation de la résorption osseuse et une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore (78). La baisse de la force musculaire et le déséquilibre métabolique participeraient également à la baisse de la minéralisation osseuse (79).

L'évolution vers l'ostéoporose à l'âge adulte ou parfois même dès l'adolescence est fréquente (77,80,81). Elle nécessite la réalisation régulière d'ostéodensitométrie osseuse. Les complications telles que les fractures pathologiques sont rares (36).

### **g) Retentissement gynécologique**

Concernant la contraception, il est préconisé d'éviter la contraception oestro-progestative chez les patientes GSD de type I dans la mesure où les œstrogènes pourraient favoriser la survenue d'adénomes hépatiques (53,82). Il est préférable d'opter pour une contraception par progestatifs à faible dose en continu ou par progestatifs à doses plus élevées du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle (44,83). Le dispositif intra-utérin est à éviter chez les patientes GSD de type Ib compte-tenu du risque infectieux. Il peut être proposé chez certaines patientes GSD de type Ia, parfois même chez les nullipares. Le choix d'une contraception doit se discuter au cas par cas en accord avec l'équipe de gynécologie.

Les patientes GSD de type I semblent présenter plus facilement des ménorragies, qui participent à l'anémie (70,84).

Il semblerait que la prévalence du syndrome des ovaires poly-microkystiques soit augmentée dans la population GSD de type I et III, probablement en lien avec un profil d'hyperinsulinisme (85).

La fertilité n'est pas altérée chez les patientes GSD de type I (84).

### **h) Retentissement social**

Une étude européenne rétrospective publiée en 2002 a permis de préciser certaines données concernant l'évolution de la population GSD de type I (36,44).

- Le développement intellectuel à l'âge adulte est fonction de l'existence d'épisodes de comas hypoglycémiques. 32% des patients ayant eu au moins un épisode de coma hypoglycémique ont un quotient intellectuel inférieur à 85, contre 16% en l'absence d'antécédent de coma hypoglycémique. Sur la population globale, 3% des patients avaient un quotient intellectuel inférieur à 65, et 18% un quotient intellectuel entre 65 et 85 (36,44).
- Un retard pubertaire est présent chez 56% des patients. La taille définitive est atteinte vers l'âge de 20 ans avec une taille à -1,2 dérivations standards en comparaison avec la population générale (36,44).
- A l'âge adulte, 84% de la population réalise des études et est insérée normalement dans le milieu du travail. 11% des patients sont dans des milieux éducatifs adaptés et 6% en milieu dit protégé (36,44).

## **10. Prise en charge nutritionnelle**

La base du traitement des GSD de type I repose sur la prise en charge nutritionnelle. L'objectif de la prise en charge nutritionnelle est de maintenir une glycémie supérieure à 0,7 g/l (34) et d'ainsi limiter l'hyperlactatémie, l'hypertriglycémie et l'hyperuricémie et les complications qui en découlent.

### **a) Principes diététiques**

Le régime alimentaire des patients doit assurer un apport calorique normal et doit permettre des apports en glucides au plus proche des besoins physiologiques tout en évitant les hypoglycémies. La production hépatique physiologique de glucose varie selon l'âge (1). Elle est représentée dans le Tableau 4 :

Age	Débit glucidique
1-3 ans	6,5-8 mg/kg/min
4-8 ans	6-6,5 mg/kg/min
9-14 ans	5-6,5 mg/kg/min
Adolescent	4,5 mg/kg/min
Adulte	3 mg/kg/min

**Tableau 4 : Production hépatique de glucose en mg/kg/min en fonction de l'âge**

Pour lutter contre l'hypoglycémie, la ration globale doit être hyperglucidique (60 à 70%) avec une répartition iso-glucidique, à intervalle régulier sur le nyctémère. Les glucides conseillés sont les polymères de glucose tels que l'amidon de maïs cru (Maïzena), les amidons crus et la dextrine maltose. Il est préconisé de limiter les apports en fructose, saccharose et galactose, qui ne sont pas métabolisés en G6P lorsqu'il existe un déficit en G6Pase et qui contribuent à augmenter les anomalies métaboliques (86–88).

La ration globale doit être hypolipidique (inférieure à 30%) pour limiter l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie et contrôler les apports énergétiques excessifs.

Enfin, la ration protidique conseillée est d'environ 10 à 15%.

Les carences liées au régime restrictif nécessitent d'être recherchées et supplémentées, telles que les carences en calcium, fer, vitamine C, A et D (35). Une supplémentation en calcium et vitamine D peut être instaurée pour prévenir l'ostéopénie. Une supplémentation martiale per os ou IV est fréquemment nécessaire en cas d'anémie. Certaines études ont montré qu'une supplémentation en vitamine E chez les patients GSD de type Ib a tendance à réduire la fréquence des infections et à améliorer la neutropénie (89,90).

### **a) Prise en charge nutritionnelle chez l'enfant**

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le temps de jeûne est d'environ 3 à 4 heures. L'objectif est d'éviter au maximum les hypoglycémies qui peuvent être

responsables de comas hypoglycémiques et par la suite de séquelles neurologiques (51). Dans l'enfance, l'objectif est de maintenir une vitesse de croissance correcte et de corriger le retard de croissance éventuel.

Pour maintenir la normoglycémie chez les nourrissons et les jeunes enfants GSD de type I, il est recommandé :

1. D'administrer des repas fréquents à la demande toutes les 2-3 heures chez le nourrisson, et toutes les 3-4 heures chez le jeune enfant (35) (si possible lait maternel dans la première année de vie, ou lait sans lactose enrichi avec de la dextrine maltose ; puis à partir de 6 à 12 mois : amidon de maïs cru (Maïzena) dilué dans de l'eau froide (1,36), mais parfois mal toléré sur le plan digestif avant l'âge de 2 ans en raison de l'immaturation de l'amylase pancréatique, à introduire de façon progressive pour limiter la survenue d'effets indésirables tels que les flatulences, les douleurs abdominales et les diarrhées).
2. D'instaurer une nutrition entérale à débit continu nocturne (NEDC). Dans certains cas, la pose chirurgicale d'une sonde ou d'un bouton de gastrostomie peut être envisagée. Cependant, à éviter chez les patients GSD de type Ib, compte-tenu du risque infectieux ou alors sous traitement par G-CSF (35).

La NEDC va permettre un apport continu de glucose, elle va corriger le rapport Insuline/Glucagon et inhiber la glycogénolyse et la néoglucogenèse (1). Elle est quasi-indispensable pour maintenir ou corriger la vitesse de croissance.

Le régime diététique est adapté au cas par cas et nécessite d'être établi par l'équipe médicale et diététicienne spécialisée.

En général, le débit de la NEDC est adapté pour permettre l'administration d'environ :

- 8 à 10 mg/kg/min de glucose dans la petite enfance
- et de 4 à 8 mg/kg/min chez les enfants plus âgés (35,91).

Le débit glucidique doit être adapté en fonction de la surveillance glycémique.

Certaines mesures de sécurité permettent d'éviter les accidents nocturnes de déconnection comme le système d'alarme de pompe ou des dispositifs adaptés (92).



## **b) Prise en charge nutritionnelle chez l'adulte**

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, il est recommandé un apport en fécule de maïs cru compris entre 1,7 et 2,5 g/kg toutes les 4 à 6 heures. Certains adultes nécessitent seulement une prise de fécule de maïs cru au moment du coucher pour maintenir une glycémie supérieure à 0,7 g/l et des lactates inférieurs à 2 mmol/l durant la nuit.

En France, la fécule de maïs cru la plus utilisée est la Maïzena. Idéalement, la quantité de fécule de maïs cru doit être pesée, elle peut être mesurée par des cuillères à soupe, une cuillère à soupe correspondant environ à 8g de Maïzena (100g de Maïzena contiennent 85g de glucides). 1g de Maïzena doit être dilué dans environ 2 à 3 ml de liquide. Le Glycosade (100g de Glycosade contiennent 88g de glucides) est également utilisé depuis plusieurs années, il correspond à un amidon de maïs modifié à libération plus prolongé. Il permettrait d'allonger significativement la période de jeûne nocturne et donc d'améliorer la qualité de vie des patients (93,94).

Chez les patients GSD de type Ib présentant une atteinte digestive, dans certaines situations, la Maïzena peut être administrée en association à des extraits pancréatiques pour améliorer la tolérance digestive (95).

La surveillance glycémique régulière est indispensable chez les patients GSD de type I notamment pour s'assurer du bon contrôle de la glycémie et pour dépister les hypoglycémies asymptomatiques. Il est recommandé de réaliser une autosurveillance glycémique avant chaque repas, avant la prise de Maïzena, avant et après l'activité physique, 2 à 3 jours avant la consultation afin d'adapter le traitement. En cas de modification de la dose de Maïzena, il est conseillé de réaliser un contrôle glycémique 4 heures après la prise de Maïzena.

L'utilisation du holter glycémique (ou monitoring continu du glucose sanguin) au domicile peut aider à l'adaptation du traitement. Il permet de détecter les hypoglycémies asymptomatiques, ainsi que de refléter le profil glycémique dans l'environnement naturel des patients.

Lorsque la glycémie est inférieure à 0,60 g/l, il est nécessaire de corriger l'hypoglycémie par la prise d'une collation à base de glucides ou de Maïzena.

Il est également nécessaire d'éviter le sur-traitement chez les patients GSD de type I, responsable d'une prise de poids et de l'augmentation du stockage du glycogène qui peut conduire à un hyperinsulinisme voire à l'insulinorésistance. D'autre

part, la prise de Maïzena en excès a tendance à diminuer l'appétit au moment des repas et donc de limiter la prise alimentaire au repas et par ce biais d'induire des carences nutritionnelles (96). Elle peut également induire ou aggraver des troubles digestifs.

Le Tableau 5 résume les recommandations pour la prise en charge diététique des patients GSD de type I ((1,35).

Age	Besoins diurnes	Besoins nocturnes
<b>0 à 12 mois</b>	Allaitement maternel ou lait sans lactose enrichi en dextrine maltose toutes les 2 à 3h	NEDC sur 12 h (35% AET)
<b>1-6 ans</b>	3 repas riches en glucides lents 2 collations Maïzena toutes les 4h (1-3 ans) ou toutes les 6h (3-6 ans)	NEDC sur 12h (35% AET) ou Maïzena toutes les 4h (1-3 ans) ou toutes les 6h (3-6 ans)
<b>6-14 ans</b>	3 repas 2 collations Maïzena toutes les 6h (1,7-2,5g/kg)	NEDC sur 12h (30% AET) ou Maïzena toutes les 6h (1,7-2,5g/kg)
<b>Adolescent</b>	3 repas 1 collation Maïzena toutes les 6h (1,7-2,5g/kg)	NEDC sur 12h (30% AET) ou Maïzena toutes les 6h (1,7-2,5g/kg)
<b>Adulte</b>	3 repas 1 collation Maïzena toutes les 6h (1,7-2,5g/kg)	Maïzena toutes les 6-8h (1,7-2,5g/kg) ou NEDC sur 8-10h (25-30% AET)

**Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge nutritionnelle des patients GSD de type I en fonction de l'âge**

%AET : pourcentage des apports énergétiques totaux conseillés pour la NEDC

### **c) Autres mesures thérapeutiques**

Concernant la prise en charge de l'hypertriglycéridémie et de l'hypercholestérolémie, les traitements par fibrates ou par statines peuvent être associés aux mesures diététiques (96). Pour les patients aux antécédents de crise de goutte, un régime pauvre en purines peut être associé au traitement par hypouricémiant.

## 11. Spécificités liées à la GSD de type Ib

Le déficit en G6PT, responsable de la GSD de type Ib correspond à 20% des GSD de type I. En plus, des caractéristiques cliniques et biologiques des GSD de type Ia, les patients atteints d'une GSD de type Ib présentent d'une part une neutropénie, pour 86% d'entre eux (97,98), des anomalies dans la fonction des neutrophiles, responsables d'infections récurrentes et également une atteinte digestive.

La neutropénie est présente dans la majorité des cas dès la naissance, le taux de PNN peut augmenter faiblement dans l'enfance. Dans certains cas la neutropénie peut apparaître plus tardivement, et serait en lien avec une anomalie dans la fonction neutrophile plus qu'avec une anomalie quantitative.

La neutropénie et la susceptibilité aux infections sont dues à des anomalies de production et de fonction des PNN (99). En effet, le glucose est crucial dans le fonctionnement des PNN qui participent à l'ingestion et à la dégradation des microorganismes extérieurs. Une mutation dans le transporteur du G6P (G6PT) est responsable de l'arrêt précoce du développement des PNN, et donc une baisse de production des PNN entraînant la neutropénie (100). Les PNN arrivés à maturité qui passent dans la circulation sanguine ont une fonction de dégradation des microorganismes qui est altérée, ainsi qu'une altération partielle du chimiotactisme. La fonction des monocytes serait également altérée ce qui prédispose à la formation de granulomes et participe à l'inflammation chronique (101).

Les infections sont donc fréquentes, comme les infections péri-buccales (gingivites, aphtose buccale, parodontites), les manifestations digestives à type d'entéocolite, les infections cutanées, les abcès profonds ou encore les infections pulmonaires (97). Ces manifestations surviennent chez 77% des patients GSD de type Ib (36).

L'atteinte digestive s'apparente à une maladie de Crohn. Les patients présentent des diarrhées, des douleurs abdominales persistantes, des saignements digestifs, dont la fréquence et l'intensité doivent être évaluées à chaque consultation. Des explorations digestives par coloscopie/fibroscopie peuvent être nécessaires.

Le traitement par G-CSF est utilisé pour corriger la neutropénie et prévenir les infections chez les patients GSD de type Ib. L'administration de G-CSF permet d'obtenir un taux de PNN normal en quelques heures. Le traitement a un effet

significatif sur l'augmentation des PNN, la diminution de la fréquence des épisodes fébriles et infectieux et améliore l'atteinte digestive (102).

Il est recommandé d'initier le G-CSF à la posologie de 0,5 à 1 µg/kg/j tous les jours ou un jour sur deux en injection sous-cutanée, puis d'augmenter progressivement la posologie toutes les deux semaines, jusqu'à obtenir un taux de PNN compris entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup> (35). Il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace pour éviter le développement d'une splénomégalie, les douleurs osseuses ou la majoration de l'hépatomégalie. La posologie doit ensuite être adaptée en fonction de la fréquence des infections, du taux de PNN, de la survenue d'effets indésirables, du poids et de la croissance du patient. Il est recommandé chez les GSD de type Ib, de contrôler la NFS et le taux de PNN environ 3-4 fois par an.

## 12. Grossesse

De nombreuses grossesses ont été rapportées chez les patientes GSD de type Ia, Ib (35,103,104).

Idéalement, la programmation de la grossesse est souhaitable lorsque l'équilibre métabolique le permet. Un conseil génétique est à proposer à tous les adultes GSD de type I. Lors de la consultation pré-conceptionnelle, il est conseillé d'arrêter certaines thérapeutiques comme l'allopurinol, les fibrates ou les IEC si la situation métabolique le permet. Une surveillance des paramètres métaboliques et une échographie hépatique et rénale sont conseillées avant d'envisager la grossesse.

La grossesse nécessite un suivi multidisciplinaire dans une maternité adaptée au suivi des grossesses à risques, idéalement une maternité de niveau 3.

Le risque de survenue d'hypoglycémies lors de la grossesse est majoré et nécessite une surveillance glycémique rapprochée pluri-quotidienne.

Les besoins en Maïzena sont augmentés par la grossesse et il est parfois nécessaire d'augmenter les doses ou la fréquence des prises.

Durant la grossesse, il est conseillé de surveiller tous les 3 mois :

- L'échographie hépatique. L'élévation des taux d'œstrogènes pendant la grossesse peut provoquer une augmentation de volume des adénomes hépatiques préexistants (105).

- Le rapport microalbuminurie/créatininurie est à surveiller compte-tenu de la survenue de lithiases urinaires décrites lors de plusieurs grossesses chez les patientes GSD de type I (104).
- L'uricémie, le bilan lipidique et hépatique et la NFS sont également à contrôler tous les 3 mois.

Chez les patientes GSD de type Ib, il n'y a pas de recommandation concernant le maintien ou l'arrêt du G-CSF pendant la grossesse (35).

Lors de l'accouchement, une perfusion de sérum glucosé 10% est conseillée afin d'éviter les hypoglycémies parallèlement à la surveillance des glycémies.

Certains cas d'hypoglycémies néonatales transitoires ont été rapportés (34). Les nouveau-nés semblent avoir un poids de naissance normal.

La GSD de type I étant de transmission autosomique récessive, lorsqu'un enfant d'une fratrie est atteint, le risque de transmettre la mutation lors d'une prochaine grossesse du couple est de 25%. Le séquençage du gène *G6PC* ou *SLC37A4* est à proposer aux parents de l'enfant atteint de GSD de type I. Le diagnostic prénatal peut être proposé dans certaines situations par biologie moléculaire réalisée lors de biopsies du trophoblaste ou lors d'une amniocentèse.

### **C. Glycogénose de type III**

La GSD de type III est une glycogénose mixte hépatique et musculaire. Elle est liée à un déficit en enzyme débranchante ou amylo-1,6-glucosidase. Ce déficit est responsable de l'accumulation de glycogène dégradé de façon incomplète dans le foie et dans les muscles. Parmi les GSD de type III, on distingue :

- le type IIIa qui représente 85%, il correspond à une atteinte hépatique, cardiaque et musculaire
- le type IIIb qui représente environ 15% des GSD de type III et correspond à une atteinte hépatique seule (106).
- et le type IIIc et le type III d, beaucoup plus rares.

## 1. Histoire

La GSD de type III ou maladie de Cori-Forbes a été décrite par Cori, en 1952 chez des patients présentant une surcharge en glycogène de structure anormale dans le foie et dans le muscle (32). Le déficit enzymatique en amylo-1,6-glucosidase a été mis en évidence en 1956.

## 2. Epidémiologie

L'incidence annuelle de la GSD de type III est d'environ 1/100 000 naissances (106). La fréquence de GSD de type III est augmentée dans la population Juive Sépharade et Nord-africaine avec une prévalence de 1/5400 (107). Le mode de transmission est de type autosomique récessif.

## 3. Biochimie

L'enzyme débranchante est composée de deux sites catalytiques indépendants et distincts, présents sur une même chaîne polypeptidique (107) :

- la partie  $\alpha$ -1,4-glucanostransférase qui a une activité glucane transférase : elle catalyse le transfert des 3 avant-derniers maillons glucosyls d'une chaîne de glycogène sur une chaîne plus longue de glycogène afin de permettre à la glycogène phosphorylase de poursuivre son action,
- et la partie amylo-1,6-glucosidase qui a une activité glucosidase : elle permet la rupture de la liaison  $\alpha(1,6)$  du dernier maillon glycosyl par hydrolyse, et la libération d'une molécule de glucose (cf Figure 6).

L'enzyme débranchante et la glycogène phosphorylase sont les deux enzymes clés de la dégradation complète du glycogène en glucose dans le cytoplasme.

Dans la GSD de type IIIa, l'enzyme débranchante est déficitaire dans le foie et dans le muscle, alors que dans la GSD de type IIIb, elle est déficitaire uniquement dans le foie. Dans de rares situations, il peut exister un déficit d'un seul des deux sites catalytiques de l'enzyme débranchante : le déficit de l'activité transférase est

responsable de la GSD de type III d et le déficit de l'activité glucosidase est responsable de la GSD de type III c (108).

#### 4. Biologie moléculaire

Le gène codant pour l'enzyme débranchante est situé sur le chromosome 1p21. Ce gène, de grande taille, mesure 85 kb et comporte 35 exons dont 33 exons codants. Il code pour 6 isoformes différents d'ARM messagers, mesurant chacun 7 kb. Ces isoformes diffèrent par leur séquence au niveau de la région 5' non transcrite ainsi que par leur expression tissu-spécifique (21) liée à un phénomène d'épissage alternatif. Ces différents isoformes tissulaires expliquent la variabilité de l'atteinte biochimique. Le transcrit le plus important est présent dans les hépatocytes et dans les cellules musculaires et code pour une protéine de 1532 acides aminés (107), l'enzyme débranchante. Les exons 31 et 32 codent pour le site de liaison au glycogène, tandis que les exons 6, 13, 14 et 15 codent pour les sites catalytiques (109). Plus de 130 mutations du gène *AGL*, codant pour l'enzyme débranchante ont été identifiées (110) à l'heure actuelle.

#### 5. Physiopathologie

Le déficit en enzyme débranchante a des conséquences métaboliques moins importantes que dans le type I.

Au cours du jeûne, le déficit enzymatique dans les cellules hépatiques peut entraîner des hypoglycémies de jeûne. L'hypoglycémie est généralement moins sévère, car la glycogénogenèse et la néoglucogénèse ne sont pas altérées et que la glycogène phosphorylase est active et permet de libérer les résidus glucosyls des ramifications périphériques de la molécule de glycogène. L'hypoglycémie de jeûne ne s'accompagne pas d'hyperlactatémie mais d'une augmentation de la cétonurie sans acidocétose associée. En effet, l'utilisation des acides gras entraîne une production accrue de corps cétoniques.

A l'état nourri, l'augmentation de la glycémie post-prandiale s'accompagne d'une hyperlactatémie et d'un hyperinsulinisme.

Le glycogène musculaire est essentiel au bon fonctionnement du métabolisme en conditions aérobies et anaérobies, de la cellule musculaire. Lorsqu'il existe un déficit en enzyme débranchante dans les cellules musculaires, la dégradation incomplète du glycogène est responsable d'un épuisement plus rapide du stock de glycogène ainsi que de la survenue plus rapide d'une fatigabilité à l'effort (107). La diminution de la production hépatique de glucose contribue également à diminuer la quantité de glucose sanguin disponible habituellement pour les cellules musculaires lors d'un exercice soutenu. Il en résulte une fatigabilité à l'effort, associée à une augmentation des CPK.

## **6. Signes cliniques et paracliniques évocateurs**

Cliniquement les GSD de type III se rapprochent des GSD de type I avec cependant une symptomatologie moins sévère. Classiquement, la GSD de type III a une expression plutôt hépatique et métabolique dans l'enfance et une expression plutôt musculaire à l'âge adulte (44). Il n'existe pas d'atteinte rénale ni de néphromégalie.

L'hépatomégalie est plus importante à l'âge pédiatrique que dans le type I. Elle a tendance à diminuer avec l'âge et à disparaître après la puberté (111). Il peut exister également une obésité facio-tronculaire et souvent un retard de croissance.

Les manifestations musculaires sont spécifiques aux GSD de type III. Chez l'enfant, des douleurs musculaires et une fatigabilité peuvent être présentes (2,44). Les manifestations les plus fréquentes chez l'enfant GSD de type IIIa sont l'hypotonie et/ou le retard d'acquisition à la marche, qui ont tendance à s'améliorer avec l'âge. Les manifestations cliniques d'atteinte myocardique sont rares à l'âge pédiatrique mais nécessitent par précaution une surveillance échographique régulière.

A l'âge adulte, les manifestations musculaires sont plus marquées. Il existe dans la forme IIIa une myopathie à prédominance distale (44). Cette myopathie peut être invalidante. Elle se manifeste par des douleurs musculaires et une faiblesse musculaire à prédominance distale.

L'atteinte musculaire est variable d'un patient à l'autre : certains patients présentent une cardiomyopathie asymptomatique, d'autres une cardiomyopathie



symptomatiques ou encore une atteinte des muscles squelettiques seule sans atteinte cardiaque associée (107).

Le diagnostic de GSD de type III sera évoqué devant les paramètres biologiques suivants :

- une cytolysse hépatique avec élévation des ASAT et ALAT à plus de 2 fois la normale (ou supérieure à 500 UI/l)
- une glycémie à jeûn inférieure à 0,5 g/l en l'absence d'hyperlactatémie de jeûne
- une cétose de jeûne
- une hyperlactatémie post-prandiale
- une uricémie normale
- des CPK augmentées ou normales
- une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie

## 7. Diagnostic positif

En 2010, un comité d'experts a proposé des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des GSD de type III (107).

La confirmation diagnostic des GSD de type III nécessite :

- La mise en évidence d'une surcharge en glycogène de structure anormale dans le tissu hépatique ou musculaire, en lien avec une diminution de l'activité enzymatique de l'enzyme débranchante mesurée sur le prélèvement tissulaire
- Ou l'identification d'une mutation du gène *AGL*.

Le déficit enzymatique peut également être mis en évidence sur les cellules sanguines circulantes ou dans les fibroblastes (107).

La biopsie hépatique a pu être réalisée dans le cadre d'explorations de l'hépatomégalie. L'histologie met alors en évidence une augmentation de la concentration de glycogène dans le tissu hépatique (supérieure à 3-5 fois la normale). Le glycogène hépatique apparaît d'une structure anormale avec notamment des ramifications externes plus courtes et une diminution du ratio G1P/glucose comparé à un tissu normal. La concentration en glycogène hépatique est plus importante dans

les GSD de type III par rapport au type I (50). Il peut également exister une fibrose péri portale, une stéatose, une ballonnisation des hépatocytes.

La biopsie musculaire permet de différencier la GSD de type IIIa de la GSD de type IIIb. Un déficit enzymatique en enzyme débranchante au niveau du muscle orientera vers une GSD de type IIIa.

Le diagnostic moléculaire est moins invasif. Cependant le gène *AGL* étant de grande taille (35 exons dont 33 exons codants), le séquençage entier du gène est long, difficile et coûteux. Le séquençage permet de différencier les sous-types de GSD de type III. L'absence de mutations retrouvées n'exclut pas le diagnostic. Les mutations du gène *AGL* sont très hétérogènes et la majorité des mutations sont spécifiques à chaque famille atteinte de GSD de type III. Il existe également des mutations spécifiques à certaines origines ethniques.

Si l'on suspecte fortement une GSD de type IIIb (atteinte hépatique seule), il est préconisé de séquencer l'exon 3 en premier. Si aucune mutation n'est mise en évidence sur l'exon 3, il est conseillé de réaliser le séquençage complet du gène ou la réalisation d'une biopsie musculaire avec mesure de l'activité enzymatique (107).

## **8. Evolution et complications**

### **a) Retentissement hépatique**

Chez les patients GSD de type III, les ASAT et les ALAT sont élevés dans la première décennie puis ont tendance à se normaliser par la suite (68).

Les adénomes hépatiques sont plus rares par rapport aux patients GSD de type I, ils sont en général moins nombreux, et de plus petite taille. Leur prévalence est estimée entre 4 et 25% des GSD de type III selon les études (107,112).

En revanche, plusieurs cas de fibrose hépatique évoluant vers une cirrhose avec hypertension portale ont été rapportés (44,106,107).

L'évolution en CHC est également rapportée chez 3 patients sur 175 dans l'étude de Sentner et al (106). Il n'existe pas de marqueur prédictif de l'évolution CHC. Tout

comme dans les GSD de type I, l' $\alpha$ -foetoprotéine et l'ACE sont le plus souvent normales.

Dans le cadre du suivi, il est recommandé de :

- Surveiller la fonction hépatique tous les 6 mois (ASAT, ALAT, GGT, PAS, bilirubine, albumine)
- Réaliser une échographie abdominale tous les 12 à 24 mois chez les patients de moins de 18 ans
- Réaliser une IRM hépatique avec injection de produit de contraste tous les 6 à 12 mois chez l'adulte
- La fibrose hépatique est également à surveiller par Fibroscan ou Fibrotest, mais il n'existe pas de recommandations spécifiques quant aux modalités et aux rythmes de surveillance.

Tout comme dans les GSD de type I, la transplantation hépatique peut être envisagée dans certaines indications spécifiques comme la présence de cirrhose hépatique avec hypertension portale ou CHC. Cependant la transplantation hépatique ne permet pas d'améliorer l'atteinte musculaire et cardiaque chez les patients GSD de type IIIa (107).

#### **d) Retentissement musculaire**

La faiblesse musculaire est présente chez 70% des patients GSD de type IIIa dans le troisième et quatrième décade (113). La présentation clinique de l'atteinte musculaire est variable d'un patient à l'autre, il peut exister :

- une myopathie proximale avec atteinte symétrique,
- une faiblesse musculaire plus généralisée,
- une myopathie distale associée à une atrophie musculaire
- ou encore une neuropathie périphérique par accumulation de glycogène autour des nerfs périphériques, donnant des anomalies de conduction visibles à l'électromyogramme (EMG).

Les douleurs musculaires sont présentes chez environ 34% de la population GSD de type III (106).

81% des patients GSD de type IIIa ont une élévation des CPK (106).

L'atteinte musculaire peut engendrer des troubles musculo-squelettiques responsables d'une hypermobilité ligamentaire, d'anomalies de posture rachidienne et pelvienne avec une bascule antérieure du pelvis, de genu valgum ou varum ou de malposition de l'avant-pied (107).

Dans le cadre du suivi de l'atteinte musculaire, il est recommandé de réaliser :

- Une évaluation neuro-musculaire environ tous les 6 mois ou de façon plus rapprochée en fonction des symptômes, comportant :
  - o une évaluation musculo-squelettique
  - o une évaluation de l'endurance
  - o une évaluation de la douleur
- Les troubles musculo-squelettiques peuvent être pris en charge par le biais de séances de kinésithérapie, par le port d'orthèses spécifiques ou d'un traitement orthopédique.
- L'EMG pourra être réalisé en cas de signes cliniques de neuropathies périphériques ou de signes cliniques évocateurs d'un syndrome du canal carpien (les patients GSD III peuvent présenter un syndrome du canal carpien en lien avec une compression du nerf médian liée à un dépôt de glycogène autour du nerf) (107).

### **e) Retentissement cardiaque**

L'atteinte cardiaque est due à un dépôt de glycogène dans le muscle cardiaque. Elle est présente dans le type IIIa.

30 à 80% des patients GSD de type III développent une hypertrophie ventriculaire (107). Une faible proportion de ces patients développera une cardiomyopathie symptomatique (114). Dans l'étude de Sentner et al, 22 patients sur 151 GSD de type IIIa, soit 15%, ont présenté une cardiomyopathie (106). Les facteurs prédictifs du développement d'une cardiomyopathie sont mal connus (présence d'une myopathie distale, présence de douleurs musculaires après un exercice peu intense) (106). L'atteinte de la fonction diastolique précède en général l'atteinte de la fonction systolique.

Certains cas d'arythmie par fibrillation auriculaire ont été rapportés (107).

Dans le cadre du suivi, il est recommandé de réaliser (107) :

- une échographie cardiaque tous les 12-24 mois chez les patients GSD de type IIIa et tous les 5 ans chez les type IIIb (107).
- un ECG standard à 12 dérivations tous les 2 ans chez les patients GSD de type IIIa à la recherche d'arythmie. L'ECG sera à réaliser de façon plus rapprochée en cas d'hypertrophie ventriculaire ou de symptômes cardiaques.

Le traitement par bêta-bloquant est à utiliser avec prudence chez les patients GSD de type III présentant une cardiomyopathie et peut masquer certains signes d'hypoglycémie.

#### **f) Retentissement osseux**

Les patients GSD de type III sont également à risque de déminéralisation osseuse. Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'atteinte osseuse sont mal compris. Une étude récente suggère une corrélation positive entre l'hyperlipidémie chronique, les taux d'IGF1 bas. La présence d'un taux de CPK élevé ainsi que des ALAT élevés seraient corrélées à la présence d'ostéoporose (106).

#### **g) Retentissement endocrinien**

Environ 9% des patients adultes suivis dans la cohorte ISGSDIII présentent un diabète de type 2 avec un âge médian d'apparition à 38 ans (106).

Il semblerait que dans certaines études près de 40% des patients GSD de type III présentent une hyperlipidémie (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) (107).

### **9. Prise en charge diététique spécifique au GSD de type III**

La prise en charge diététique des patients GSD de type III est moins stricte que pour les GSD de type I. Les principes diététiques sont les mêmes, à la différence de certaines caractéristiques :

- Fructose et lactose sont autorisés car la voie de la néoglucogenèse n'est pas altérée dans les GSD de type III

- Chez l'enfant, en fonction de la tolérance au jeûne et de la présence d'hypoglycémies, la prise en charge repose sur la prise de repas fréquents et/ou de collations à base de sucres lents ou de Maïzena, voire d'une nutrition entérale nocturne notamment lorsqu'il existe un retard de croissance associé (1,107).
- Chez l'adolescent et l'adulte, les apports protidiques conseillés sont de 20 à 30% de la ration globale. Un régime hyper protéiné peut avoir plusieurs bénéfices :
  - o Le catabolisme des protéines va permettre à l'alanine d'être utilisé comme une alternative au glucose pendant le jeûne. L'alanine va pouvoir entrer dans la voie de la néoglucogenèse qui est préservée et participer au maintien de la glycémie.
  - o Il permet également d'améliorer la fonction musculaire en augmentant la synthèse des protéines musculaires
  - o Et contribue à réduire la surcharge en glycogène en diminuant la synthèse du glycogène par l'utilisation de protéines apportées par l'alimentation de façon préférentielle par rapport aux glucides (107).
- Chez l'adolescent et l'adulte, il est également conseillé de privilégier les apports en glucides complexes. La ration glucidique conseillée est 35 à 55% des apports totaux, avec une ration lipidique conseillée autour de 20-35% (105).
- Certaines données de la littérature suggèrent qu'un régime hyperprotéiné (115) ou un régime cétogène permettrait une amélioration de la cardiomyopathie (116).

## 10. Grossesse

De nombreux cas de grossesses ont également été décrits dans les GSD de type III. Tout comme dans les GSD de type I, la grossesse nécessite d'être programmée et suivie dans une maternité adaptée. Le but est de maintenir une glycémie dans les limites de la normale lors de la grossesse, en adaptant le régime diététique au cas par cas pour éviter les hypoglycémies. La surveillance et l'accouchement suivent les mêmes modalités que lors des grossesses chez les patientes GSD de type I.

## D. Glycogénose de type VI

La GSD de type VI ou maladie de Hers est une forme de GSD plus rare, moins sévère. Elle correspond à un déficit en glycogène phosphorylase hépatique. Une mutation du gène *PYGL*, situé en 14q21-q22 va induire un déficit de l'isoenzyme hépatique de la glycogène phosphorylase (45).

Cliniquement, la GSD de type VI se manifeste dans l'enfance par une hépatomégalie associée à un retard de croissance, qui ont tendance à régresser à l'adolescence. L'atteinte musculaire ou cardiaque sont rarement décrites (6). La tolérance au jeûne est bonne et les hypoglycémies sont rares (117). Il peut exister une cytolyse hépatique, une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie et une cétose modérée.

A l'âge adulte, la majorité des patients sont asymptomatiques. Lors de la grossesse, certaines patientes peuvent présenter des hypoglycémies (117). La maladie peut être considérée comme bénigne et le pronostic est bon. La majorité des patients ne nécessitent pas de traitement. Il convient d'éviter le jeûne prolongé. En cas d'hypoglycémies, des repas ou collations fréquentes sont conseillés.

## E. Glycogénose de type IX

La GSD de type IX correspond à un déficit en phosphorylase kinase. Il s'agit d'une GSD hépatomusculaire. Les GSD de type VI et IX représentent 25 à 30% des GSD hépatiques (117).

La phosphorylase kinase est une enzyme composée de 4 sous unités :

- La sous-unité  $\alpha$  : la forme hépatique est codée par le gène *PHKA2* situé sur le chromosome X, tandis que la forme musculaire est codée par le gène *PHKA1* lui aussi situé sur le chromosome X.
- La sous-unité  $\beta$  codée par le gène *PHKB* situé sur le chromosome 16.
- La sous-unité  $\gamma$  : la forme hépatique est codée par le gène *PHKG2* situé sur le chromosome 16 et la forme musculaire est codée par le gène *PHKG1* situé sur le chromosome 7 (6).
- La sous-unité  $\delta$  ou calmoduline correspond à une protéine calcium dépendante, impliquée dans de nombreuses voies métaboliques.

Le tableau 6 présente les différentes caractéristiques des GSD de type IX :

	GSD IXa	GSD IXb	GSD IXc
<b>Sous-unité impliquée</b>	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
<b>Gène impliqué</b>	<i>PHKA2</i>	<i>PHKB</i>	<i>PHKG2</i>
<b>Mode de transmission</b>	Lié à l’X	Autosomique récessif	Autosomique récessif
<b>Sexe ratio</b>	♂ ++	♀ = ♂	♀ = ♂
<b>Manifestations cliniques pédiatriques</b>	Hépatomégalie +/- Retard de croissance Hypoglycémies inconstantes et modérées	Hépatomégalie +/- Retard de croissance +/- Hypoglycémies +/- Hypotonie musculaire	Hypoglycémies Risque d’évolution vers la fibrose ou cirrhose hépatique
<b>Manifestations cliniques à l’âge adulte</b>	Asymptomatique le plus souvent	Asymptomatique le plus souvent	Risque d’évolution vers la fibrose ou cirrhose hépatique

**Tableau 6 : Caractéristiques des GSD de type IX**

La mutation d’un des gènes (*PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*) codant pour une sous-unité de la phosphorylase kinase hépatique va impliquer un déficit enzymatique et donc une GSD de type IX.

On distingue plusieurs sous type de GSD de type IX :

- Le type IXa : lié à une mutation du gène *PHKA2*, qui code pour la sous-unité  $\alpha$  de l’isoforme hépatique de la phosphorylase kinase. Elle représente 75% des GSD de type IX.
- Le type IXb : lié à une mutation du gène *PHKB*, qui code pour la sous-unité  $\beta$  de l’isoforme hépatique.
- Le type IXc : lié à une mutation du gène *PHKG2*, qui code pour la sous-unité  $\gamma$  de l’isoforme hépatique.

D’autres formes de GSD de type IX avec atteinte musculaire ont été décrites comme :

- Le type IXd, qui correspond à un déficit en phosphorylase kinase musculaire, par mutation du gène *PHKA1*, liée à l’X. Elle entraîne une atteinte myopathique pure.
- Le type IXf qui correspond à un déficit en phosphorylase kinase cardiaque.

Ces formes de GSD sont beaucoup plus rares (6,45).



## MATERIELS ET METHODES

### I. Patients

Cette étude rétrospective multicentrique concerne 30 patients. Les critères d'inclusion correspondent aux patients suivis à l'âge adulte en centre de référence ou de compétence des maladies métaboliques au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, d'Angers ou de Tours pour lequel un diagnostic de glycogénose hépatique ou hépato-musculaire a été posé par analyse moléculaire et/ou diagnostic enzymatique ou histo-enzymatique.

### II. Design de l'étude

Le recueil des données a été effectué entre mars 2015 et avril 2016.

Pour chaque patient, nous avons recueilli :

- les données à l'âge adulte, par analyse du dossier médical disponible au CHU de Lille, d'Angers ou de Tours,
- les données pédiatriques, par analyse du dossier médical disponible au CHU de Lille, d'Angers, de Tours, de l'hôpital Antoine Bécclère à Clamart, de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, et du centre hospitalier de Cambrai.

Les paramètres cliniques, morphologiques, métaboliques et nutritionnels ont été recueillis dans les dossiers médicaux (papier et informatique) à partir :

- du bilan d'évaluation standard,
- du bilan lors de décompensations métaboliques,
- du bilan réalisé lors d'hospitalisations pour des pathologies intercurrentes.

Les paramètres ont été recueillis à différents temps d'évaluation :

- à l'âge pédiatrique : 2 ans, 6 ans, 10 ans et 14 ans
- à l'âge adulte : correspond à la dernière évaluation en milieu adulte

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un CRF établi pour ce travail (Annexe 5).

### III. Paramètres analysés

#### A. Paramètres cliniques

Les patients ont été numérotés de 1 à 14 pour les GSD Ia, 15 à 18 pour les GSD Ib, de 19 à 27 pour les GSD III, de 28 à 29 pour les GSD IX et 30 pour les GSD VI.

Ont été recueillis les paramètres suivants :

- Symptomatologie clinique au diagnostic : hépatomégalie clinique, hypoglycémie, retard de croissance, adénomes hépatiques

- Age, Sexe
- Poids (kg), taille finale acquise (m), IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Tension artérielle systolique et diastolique (mmHg)
- Retard pubertaire
- Retard de croissance (taille finale acquise < - 2 DS)

La pratique d'une activité physique, la réalisation d'études supérieures, et le statut de travailleur en activité ont également été recueillis.

#### 1. Retentissement métabolique

- Temps de jeûne à 6 ans et à l'âge adulte (heures)
- Nombre de décompensations métaboliques annuelles : nombre d'hospitalisations annuelles pour une décompensation métabolique. La décompensation métabolique est définie dans notre étude par la survenue d'une hypoglycémie (glycémie veineuse < 0.50 g/l) ou d'un taux de lactates > 4 mmol/l.

- Glycémie à jeun : 1<sup>ère</sup> glycémie de la journée mesurée lors des cycles métaboliques (même si il y a eu prise de Maizena nocturne ou NEDC nocturne)

- Lactatémie à jeun (mmol/l) : même condition que glycémie à jeun

- Lactates maximum (mmol/l) : valeur maximale de lactates notée au cours d'un cycle métabolique

- Lactaturie (mg/l ou mg/24h) si disponible

- Bilan lipidique : triglycérides (g/l), cholestérol total (g/l), HDL-cholestérol (g/l), LDL-cholestérol (g/l)

- Triglycérides maximum (g/l) : valeur maximale des triglycérides au cours du suivi à l'âge adulte

- Uricémie à jeun (mg/l)
- Traitement hypo-lipémiant et âge d'introduction
- Traitement hypo-uricémiant et âge d'introduction
- Nombre d'épisodes de crise de goutte
- Nombre d'épisodes de pancréatites aiguës

## **2. Retentissement hépatique**

- ASAT, ALAT, Gamma GT (GGT), Phosphatases alcalines (PAS) (UI/l), bilirubine totale (mg/l)
  - Age d'apparition des nodules hépatiques
  - Antécédent de chirurgie hépatique et âge lors de la chirurgie hépatique
  - Nombre de nodules hépatiques lors de la dernière évaluation morphologique (échographie ou IRM hépatique)

## **3. Retentissement rénal**

- Clairance corrigée de la créatininémie (ml/min) ou estimée selon la formule MDRD, Clairance à l'EDTA (ml/min)
  - Protéinurie (g/24h),
  - Microalbuminurie (mg/24h),
  - Age d'apparition de la protéinurie
  - Traitement par IEC et âge d'introduction
  - Nombre d'épisodes de lithiases urinaires
  - Calciurie (mg/ 24h)
  - Uraturie (mg/24h)
  - Citraturie (mmol/24h)

## **4. Retentissement osseux**

- Minéralisation osseuse évaluée par le T-score total à l'ostéodensitométrie (DMO). La déminéralisation correspond soit à une ostéoporose (Tscore < -2,5 DS), soit à une ostéopénie (-1,5 DS < Tscore < -2,5DS)
  - Supplémentation en vitamine D ou en calcium
  - Calcémie (mg/l), 25 OH vitamine D (ng/ml), albuminémie (g/l)

### **5. Retentissement hématologique**

- Hémoglobine (g/dl), Leucocytes (/mm<sup>3</sup>), Plaquettes (/mm<sup>3</sup>)
- Ferritine lors de la dernière évaluation
- Syndrome inflammatoire biologique chronique (défini par une CRP > 10 mg/l en dehors de tout épisode infectieux)
  - Accidents hémorragiques sévères (déglobulisation sévère nécessitant le recours à une transfusion de culots globulaires), accidents hémorragiques mineurs (épistaxis, gingivorragies)
    - Recours à une transfusion de culots globulaires pour motifs variés
    - Exploration de l'hémostase

### **6. Retentissement cardiaque**

- Hypertension artérielle
- Hypertension artérielle pulmonaire

## **B. Paramètres nutritionnels**

- Age d'introduction et d'arrêt de la NEDC
- Quantité de sucres d'absorption lente (Maizena ou Glycosade) (g/kg/j), nombre de prises par jour
- Part moyenne des glucides en % des AET

## **C. Autres paramètres endocriniens recueillis**

- Prise de contraception
- Présence d'un SOPK
- Grossesses et infertilité
- Gmycémie, Insulinémie et C-peptide chez certains patients

## **D. Paramètres spécifiques recueillis pour les GSD Ib**

Concernant les GSD de type Ib, ont également été recueillis :

- Le type de complications infectieuses
- Age d'introduction du traitement par G-CSF et complications sous G-CSF

## E. Paramètres spécifiques recueillis pour les GSD III et IX

Concernant les GSD de type III, les paramètres suivants ont été recueillis :

- La présence d'une atteinte cardiaque, définie par la présence d'anomalies à l'ECG ou à l'ETT correspondant à une hypertrophie ventriculaire.
- La présence d'une cardiomyopathie, définie par la présence d'une hypertrophie ventriculaire associée soit à une intolérance à l'effort (dyspnée) soit à l'utilisation d'un traitement pharmacologique cardiaque.
- La présence d'une fibrose hépatique ou d'une cirrhose évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan
- L'atteinte musculaire (douleur musculaire à l'effort, signes de myopathie distale ou proximale à l'examen neurologique ou à l'EMG).

## IV. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées en termes de moyenne et d'écart-type ou de médiane et d'intervalles interquartile. La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La comparaison des groupes sur les paramètres qualitatifs a été réalisée par le test exact de Fisher. Pour comparer les paramètres quantitatifs entre les groupes, c'est le test t de Student ou U de Mann-Whitney qui a été utilisé.

La comparaison des paramètres mesurés aux différents temps, a été réalisée par le test t de Student pour données appariées ou le test des rangs signés de Wilcoxon pour données appariées.

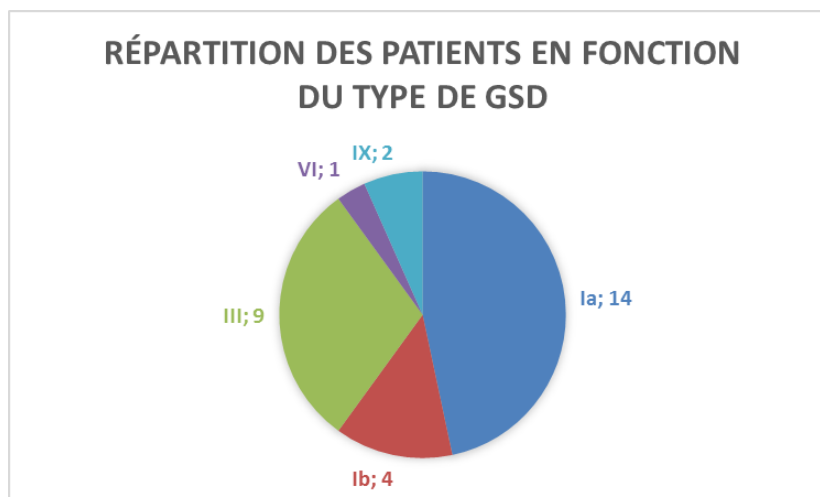
Le lien entre les variables quantitatives a été étudié par le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4).

## RESULTATS

30 patients ont été inclus dans notre étude. Le nombre de patients étudiés, selon le type de GSD et le centre de suivi, est présenté dans le Tableau 7 et la Figure 13.

		GSD Ia	GSD Ib	GSD III	GSD VI	GSD IX
<b>Nombre de patients</b>		14	4	9	1	2
<b>Répartition en fonction du centre</b>	Lille	4	0	1	1	2
	Tours	9	2	4	0	0
	Angers	1	2	4	0	0



**Tableau 7, Figure 13 : Répartition des patients en fonction du centre et du type de GSD**

### I. Population GSD de type I

#### 1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population GSD de type I sont présentées dans le Tableau 8. La cohorte étudiée est composée de 18 patients dont 14 type Ia (77,7%) et 4 type Ib (22,2%). **L'âge moyen de la population est de 31,7 ans (+/- 9,6)**. La répartition homme/femme est de 10/8 dans notre population.

Les patients 1 et 2 sont issus de la même fratrie, ainsi que les patients 6 et 7. Les parents des patients 1 et 2 sont consanguins. Les patients 2 et 7 ont pu bénéficier d'un diagnostic plus précoce compte-tenu des antécédents familiaux de GSD. La patiente 4 a également pu bénéficier d'un diagnostic précoce en raison d'un diagnostic enzymatique de GSD de type I réalisé chez un frère aîné décédé à l'âge de 8 mois dans un contexte d'hypoglycémie.

**Le tableau résumant l'atteinte génétique est joint dans l'Annexe 6.**

**Le diagnostic a été réalisé à l'âge pédiatrique chez 16 patients et à l'âge adulte chez 2 patients.** Le diagnostic a été évoqué pour 16 patients (88%) devant une hépatomégalie, pour 16 patients (88%) devant des hypoglycémies, pour 7 patients (38%) devant un retard de croissance et pour 2 patients (11%) devant des adénomes hépatiques. Le seuil d'hypoglycémie au diagnostic est de 0,28 g/l (+/-0,15) (n=10).

Parmi les 16 patients dont le diagnostic a été évoqué à l'âge pédiatrique, **l'âge moyen au diagnostic est de 12,5 mois (+/- 11)**. Le diagnostic de 2 patients (patient 9 et patient 11) a été réalisé à l'âge adulte, respectivement à 38 et 41 ans devant des adénomes hépatiques multiples.

- Le patient 9, a été adressé au centre de référence des maladies métaboliques à l'âge de 38 ans suite à une chirurgie hépatique d'adénomes hépatiques multiples révélant une surcharge en glycogène et une stéatose majeure à l'examen anatomopathologique. La chirurgie s'est compliquée d'une acidose lactique. A l'interrogatoire, le patient décrivait des épisodes d'hypoglycémies depuis l'enfance pour lesquelles il avait spontanément adopté une alimentation riche en glucides d'absorption lente. Il présentait également une atteinte rénale glomérulaire et tubulaire avec insuffisance rénale modérée au diagnostic, et rapportait des épisodes de lithiases urinaires et une ostéoporose connue depuis plusieurs années. A l'âge de 3 ans, une glycogénose de type III avait été évoquée devant des hypoglycémies et une hépatomégalie, mais en raison d'une rupture de suivi jusqu'à l'âge adulte, aucune exploration n'avait été réalisée.
- La patiente 11, dont le diagnostic a été effectué à l'âge de 41 ans, présentait des adénomes hépatiques multiples, mis en évidence lors d'une échographie abdominale réalisée lors d'un bilan d'asthénie associée à une

élévation des GGT. La biopsie hépatique montrait une stéatose avec une surcharge en glycogène au niveau des hépatocytes. L'interrogatoire retrouvait également des malaises en relation avec des hypoglycémies et une dyslipidémie depuis l'âge de 14 ans.

Caractéristiques de la population	Population GSD de type I (n=18)
Type Ia/Type Ib	14/4
Sexe	8F/10H
Age (années) [minimum-maximum]	31,7+/- 9 [17-53]
Age au diagnostic (mois) (patients 9 et 11 exclus) [min-max]	12,5 +/- 11 [0,8-36]
Symptomatologie au diagnostic	
• Hépatomégalie	16 (88%)
• Hypoglycémies	16 (88%)
• Retard de croissance	7 (38%)
• Adénomes hépatiques	2 (11%)
Seuil d'hypoglycémie au diagnostic (g/l)	0,28 +/- 0,15 (10/16)*
Paramètres anthropométriques	
• Taille finale acquise (mètres)	1,62+/- 0,08
• Taille finale acquise (dérivation standard)	-1,15 +/- 1,18
• Taille finale < -2 DS (Retard de croissance)	6/18 (33%)
• Poids actuel (kg)	60,1 +/- 11
• IMC actuel (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 +/- 3
• Retard pubertaire	9/16 (56%)**
Patiente ayant eu au moins 1 grossesse	3/8 (37%)
Patient/Patiente ayant eu au moins 1 enfant	7/18 (38%)
Exercice d'une activité professionnelle	13/18 (72%)
Etudes supérieures	12/18 (66%)
Pratique d'une activité sportive régulière	7/18 (38%)
Nombre moyen annuel d'hospitalisations pour décompensation métabolique	
• A l'âge pédiatrique	0,38 +/- 0,56
• A l'âge adulte	0,22 +/- 0,38

\*10/16 = seuil de glycémie le plus bas au moment du diagnostic pour 10 patients parmi les 16 ayant présenté des hypoglycémies au moment du diagnostic / \*\* 9/16 = 9 patients ont un antécédent de retard pubertaire parmi les 16 patients pour lesquels des données ont été recueillies concernant le développement pubertaire.

**Tableau 8 : Caractéristiques de la population GSD de type I**



Dans notre cohorte, la taille finale acquise est de 1,62 m (+/- 0,08) soit -1,15 DS (+/- 1,18). 6/18 patients (33%) ont une taille finale acquise inférieure à -2 DS.

Le poids moyen lors de la dernière évaluation est de 60,17 kg (+/- 11) :

- 13/18 patients ont un IMC normal compris en 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup> (72%),
- 4/18 patients ont un surpoids avec IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (22%) et
- 1 patient à un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (5%).

9/16 patients (56%) ont présenté un antécédent de retard pubertaire.

**L'âge moyen de la première consultation dans un centre de référence des maladies métaboliques adultes est de 24,7 ans (+/- 6). 14/18 patients (77,7%) bénéficient d'un suivi multidisciplinaire à l'âge adulte (comprenant au moins 2 intervenants spécialistes).**

**Un décès** a été rapporté dans notre cohorte. Le patient 9 est décédé à l'âge de 43 ans dans des circonstances non parfaitement déterminées (contexte d'acidose métabolique majeure, sepsis sévère à point d'appel digestif).

Analyses statistiques :

- Nombre de décompensations métaboliques annuelles : **il apparaît plus bas à l'âge adulte** (0,22 +/- 0,38) versus 0,3 (+/- 0,56) à l'âge pédiatrique mais la différence n'atteint pas la significativité (p=0,21).
- Il n'existe pas de corrélation entre la taille finale acquise et le seuil d'hypoglycémie le plus bas au diagnostic (r=0,28 ; p=0,27).

## 2. Retentissement métabolique

### **Temps de jeûne**

**Dans notre cohorte, il existe une différence significative entre le temps de jeûne à l'âge pédiatrique vers 6 ans et le temps de jeûne à l'âge adulte (4,32 +/- 0,78 heures vs 6,93 +/- 1,17 heures ; p=0,011).**

	Age pédiatrique	Age adulte	p
<b>Temps de jeûne moyen (heures)*</b>	4,32 +/- 0,78	6,93 +/- 1,17	<b>0,0011</b>

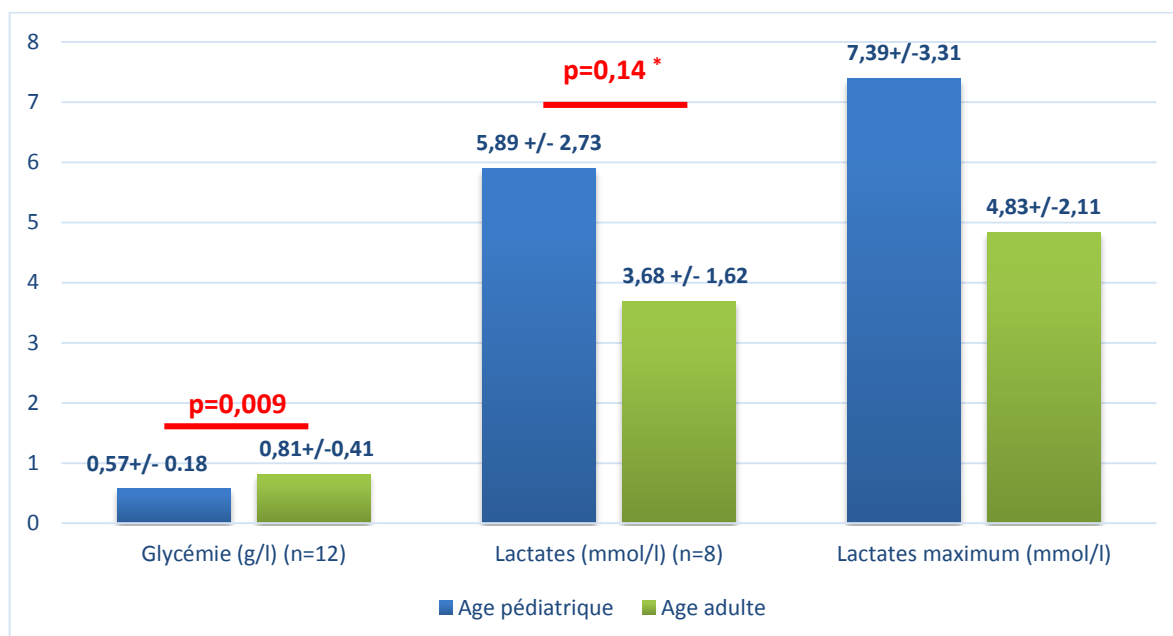
\*le temps de jeûne à l'âge pédiatrique a été recueilli vers 6 ans. Le temps de jeûne n'a pas été établi après une épreuve de jeûne compte-tenu de la difficulté inhérente à la pathologie à réaliser une épreuve de jeûne. Il correspond au temps maximal séparant deux prises alimentaires ou d'amidon cru, et reflète en général la durée de jeûne nocturne sans hypoglycémie.

**Tableau 9 : Temps de jeûne à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte**

### **Glycémie à jeun, lactates à jeun, lactates maximum**

La Figure 14 représente la variation de la glycémie à jeun, des lactates à jeun et du taux de lactates maximal, entre l'âge de 6 ans et l'âge adulte :

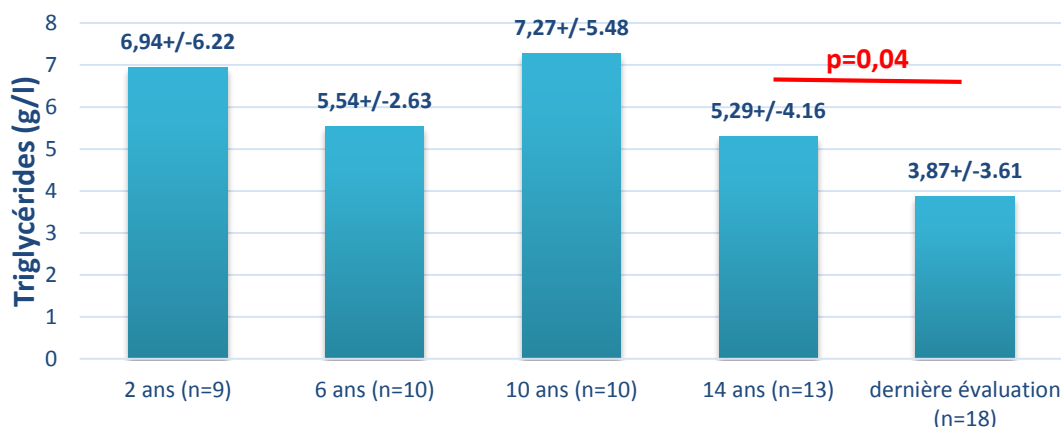
- **La glycémie à jeun à l'âge de 6 ans est significativement plus basse que la glycémie à jeun à l'âge adulte** ( $0,57 \pm 0,18$  vs  $0,81 \pm 0,41$  g/l ;  $p=0,009$ ) ( $n=12$ ).
- Le taux de lactates à jeun à l'âge de 6ans ( $5,89 \pm 2,73$  mmol/l) est plus élevé que celui à l'âge adulte ( $3,68 \pm 1,62$  mmol/l), sans cependant atteindre la significativité ( $p=0,14$  ;  $n=8$ ).
- **Le taux de lactates maximum à l'âge de 6 ans** ( $7,39 \pm 3,31$  mmol/l) **est plus élevé que celui à l'âge adulte** ( $4,83 \pm 2,11$ ).



**Figure 14 : Comparaison entre glycémie à jeun et lactates à jeun à 6 ans et à l'âge adulte ; taux de lactates maximum aux 2 temps**

### **Bilan lipidique**

La Figure 15 représente les valeurs de triglycérides aux différents temps. **Il existe une différence significative entre le taux de triglycérides à 14 ans comparé à celui à l'âge adulte** ( $5,29 \pm 4,16$  vs  $3,87 \pm 3,61$  g/l ;  $p=0,004$ ) ( $n=13$ ).



**Figure 15 : Triglycérides aux différents temps**

Le taux de triglycérides maximum durant l'âge adulte est de 11,23 +/- 15 g/l.

**7/18 patients (38%) sont sous traitement hypolipémiant. L'âge moyen d'introduction du traitement hypolipémiant est de 19,7 ans (+/- 5).**

La patiente 4 a eu des taux de triglycérides jusqu'à 70g/l. Elle a présenté une vingtaine d'épisodes de pancréatites aiguës à partir de l'âge de 19 ans, nécessitant des hospitalisations itératives et également 3 épisodes d'angiocholites sur migration lithiasique nécessitant la pose endoscopique d'endoprothèse biliaire. A partir de l'âge de 20 ans, elle a révélé sur un mode acido-cétosique, un diabète insulino-prive secondaire à une pancréatite chronique calcifiante. Le bilan auto-immun à la découverte était négatif (anticorps anti-GAD et anticorps anti-IA2 négatifs, avec cependant un typage HLA DR3/DR3 susceptible pour le diabète de type I). Le scanner pancréatique révélait un pancréas atrophique siège de multiples calcifications. Un schéma d'insulinothérapie basal-bolus a été introduit dès la découverte. L'équilibre glycémique est imparfait avec des Hba1c variant entre 7,4 et 11%. Compte-tenu de plusieurs périodes de rupture thérapeutique, la patiente 4 a été hospitalisée à 3 reprises en réanimation pour des décompensations métaboliques sévères dans un contexte de sepsis sévère (pneumopathie ou pyélonéphrite).

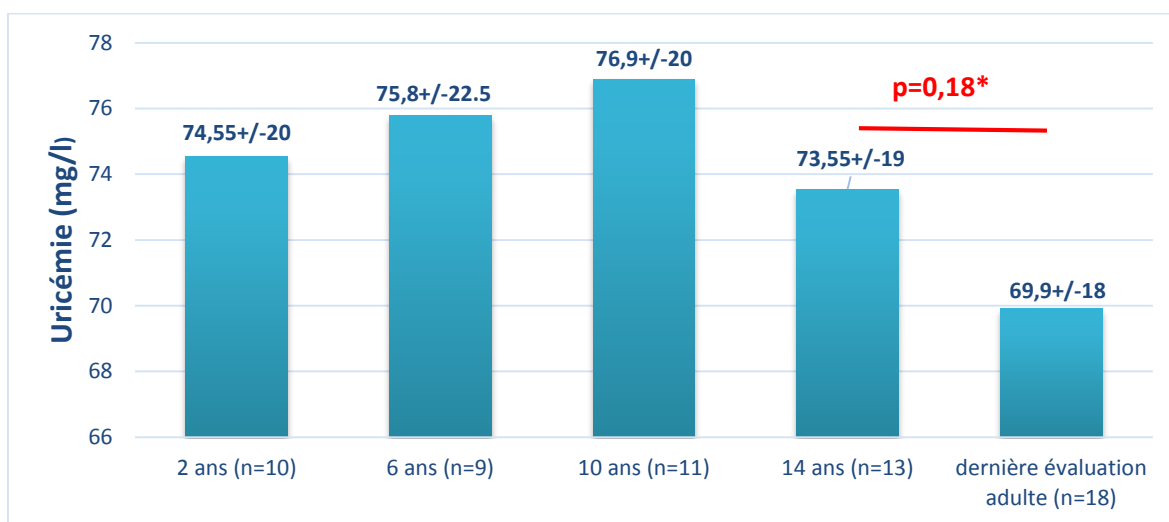
Le taux de cholestérol total à l'âge pédiatrique (6 ans) n'est pas statistiquement différent par rapport à la dernière évaluation (2,51 +/- 0,91 [1,11-4,4] vs 2,28 +/- 0,62 [1,4-3,69] g/L, p=0,22) (n=13).

	Age pédiatrique (n=13)	Age adulte (n=18)
Cholestérol total (g/l)	2,51+/-0,91	2,28+/-0,62 (N 1,5-2,4)
LDL cholestérol (g/l)		1,20 +/- 0,33
HDL cholestérol (g/l)		0,37 +/- 0,10

**Tableau 10 : Bilan lipidique à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte**

### Uricémie à jeun

La Figure 16 représente les valeurs de l'uricémie aux différents temps. L'uricémie moyenne lors de la dernière évaluation est à 69,9 mg/l (+/-18). Il n'existe pas de différence franchement significative entre l'uricémie à l'âge de 14 ans et l'uricémie à l'âge adulte (73,55 +/-19 vs 69,9 +/- 18 mg/l ; p=0,18) (n=12).



**Figure 16 : Uricémie aux différents temps (N : 30-70)**

**11/18 patients (61%) sont sous traitement hypouricémiant. L'âge moyen d'introduction du traitement hypouricémiant est de 16,4 ans (+/- 8).**

**3/18 patients (16 %) ont présenté au moins un épisode de crise de goutte.**

Recherche de corrélation :

- A l'âge de 6 ans, il existe une corrélation inverse entre la glycémie à jeun et l'uricémie ( $r=-0,6$  ;  $p=0,08$ ) (n=9), même si elle est à la limite de la significativité, probablement du fait du faible effectif.
- Il existe une corrélation significative entre les lactates à jeun et l'uricémie ( $r=0,79$  ;  $p=0,009$ ) (n=9), ainsi qu'entre les triglycérides et l'uricémie ( $r=0,7$  ;  $p=0,05$ ) (n=9) à l'âge de 6 ans. En revanche, il n'existe pas de

corrélation entre les triglycérides et les lactates à jeun ( $p=0,11$  ;  $r=0,53$ ) ( $n=10$ ) à l'âge de 6 ans.

- Il n'y a pas de corrélation inverse entre l'uricémie à l'âge adulte et la glycémie à jeun à l'âge adulte ( $p=0,16$  ;  $r=-0,34$ ).

### **Paramètres endocriniens**

La glycémie postprandiale moyenne à l'âge adulte est de 1,35 g/l ( $\pm 0,20$ ) ( $n=17$ ) avec une HbA1c moyenne à 5,34 % ( $\pm 1,2$ ) ( $n=10$ ).

Les réserves insuliniques ont été étudiées chez 3 patients :

Patients	Patient 1	Patiente 2	Patiente 3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8	21,5	29
Glycémie à jeun / Post-prandiale (g/l)	0,76 / 1,02	0,78 / 0,88	0,78 / 1,04
Insulinémie (mUI/l)	6,5 / -	0,78 / 0,88	1,2 / 39
C-peptide à jeun / Post-prandial (ng/ml)	3,4 / 6,5		
Glycémie à T120 après HPO 75g de glucose (g/l)	2		
HbA1c%	5,2	5,1	4,9

**Tableau 11 : Réserves insuliniques des patients 1, 2 et 3**

Les profils glycémiques sont normaux. L'insuline reste basse en post prandial chez la patiente 2, sa valeur est plus élevée chez la patiente 3, qui présente d'ailleurs un IMC en surcharge pondérale. Il existe un probable trouble de la tolérance glucidique chez le patient 1 (glycémie à 2 g/l en conditions hors physiologiques lors d'une HPO (75g de glucose)), son HbA1c reste normale.

D'une manière générale, il n'a **pas été mis en évidence de diabète parmi la cohorte de nos patients, en dehors de** la patiente 4 pour des raisons insulinoprives secondaires à des épisodes de pancréatites aiguës à répétition.

### **3. Prise en charge nutritionnelle**

Dans notre cohorte, **14/17 patients (82%) ont bénéficié d'une nutrition entérale nocturne à l'âge pédiatrique**, avec un âge moyen de début de la NEDC à 2,1 ans [0,08-9]. Le nombre moyen d'années sous NEDC est de 13,4 ans [0,5-36] avec un âge moyen à l'arrêt de la NEDC à 15,6 ans [1-36]. Les 3 patients n'ayant pas

bénéficié de NEDC à l'âge pédiatrique sont les patients 9 et 11, dont le diagnostic de GSD a été établi à l'âge adulte et le patient 14, qui a eu une longue période de rupture de suivi à cette période.

Le patient 5 poursuit la NEDC par autosondage à l'âge adulte, en raison d'une intolérance digestive à la Maïzena. Le patient 16, présentant une GSD de type Ib poursuit également une NEDC nocturne par Modulen et Dextrine maltose.

A l'âge adulte :

- 10/18 patients (55%) sont sous Maïzena avec en moyenne une dose de 3,35 g/kg/j (+/-1) et un nombre moyen de prises par jour de 2,8 (+/-0,8).
- 7/18 patients (38%) sont sous Glycosade avec en moyenne une dose de 3,28 g/kg/j (+/-0,8) et un nombre moyen de prise par jour de 2,8 (+/-1,5).
- 1/18 patients (5%) ne prend ni Maïzena ni Glycosade, il s'agit du patient 14 (suivi aléatoire).

Population GSD de type I (n=18)	
<b>Nutrition entérale nocturne (NEDC)</b>	
• Nutrition entérale nocturne à l'âge pédiatrique	14/17 (82%)
• Nutrition entérale nocturne à l'âge adulte	2/18 (11%)
• Age moyen de début de la NEDC (années) [min-max]	2,1 [0,08-9]
• Age moyen d'arrêt de la NEDC (années) [min-max]	15,67 [1-36] (12/17)
• Nombre moyen d'années sous NEDC (années) [min-max]	13,4 [1-36] (12/17)
<b>Nombre de patients à l'âge adulte sous Maïzena</b>	10/18 (55%)
<b>Nombre de patients à l'âge adulte sous Glycosade</b>	7/18 (38%)
<b>Nombre de patients sans Maïzena/Glycosade</b>	1/18 (5%)
<b>% moyen de glucides dans l'alimentation</b>	
• A l'âge pédiatrique	60 +/- 4 (12/18)
• A l'âge adulte	57,7 +/- 8 (17/18)

**Tableau 12 : Paramètres nutritionnels chez les patients GSD de type I**

Il n'y a pas de différence significative concernant la part représentée par les glucides dans l'alimentation entre l'âge pédiatrique et l'âge adulte (60 +/- 4 vs 57,7 +/- 8 % ; p=0,68) que le patient soit sous Maïzena ou sous Glycosade.

Parmi les 14 patients ayant bénéficié d'un dosage de vitamine B12 et de folates :

- 1 patient a une carence en vitamine B12,
- 2 patients ont une carence en folates non supplémentée et 4 ont une carence en folates corrigée par la supplémentation au long cours.

La ferritine est diminuée chez 6/18 patients (35%) bien qu'une supplémentation soit observée pour certains d'entre eux.

Certains liens statistiques ont été recherchés mais ne permettent pas de conclure à une différence significative compte-tenu du faible effectif. Cependant il est intéressant de noter que :

- **Parmi les patients n'ayant pas d'antécédent de retard de croissance (12/18), 100% ont bénéficié d'une nutrition entérale dans l'enfance.**
- **60% des patients qui ont un antécédent retard de croissance, n'ont pas eu de nutrition entérale nocturne dans l'enfance contre 40% qui ont présenté un retard de croissance malgré une nutrition entérale nocturne dans l'enfance.**
- **Sur 13 patients ayant eu une NEDC dans l'enfance : 8 présentent à l'âge adulte une déminéralisation et 5 n'ont pas de déminéralisation osseuse. Les 3 patients n'ayant pas eu de NEDC dans l'enfance présentent tous une déminéralisation osseuse à l'âge adulte.**

#### 4. Retentissement hépatique

Le Tableau 13 représente les paramètres hépatiques de la population GSD de type I.

**Le retentissement hépatique est présent pour plus de la moitié des patients.**

**10/18 patients (55%) présentent des adénomes hépatiques.** L'âge moyen de détection des adénomes hépatiques est de 23 ans (+/- 9,1), avec un âge minimum à la découverte à 15 ans (patient 4) et un âge maximum de découverte à 41 ans (patient 11). Il existe plus de 10 adénomes hépatiques lors de la dernière évaluation morphologique chez les 6 patients présentant des adénomes hépatiques.

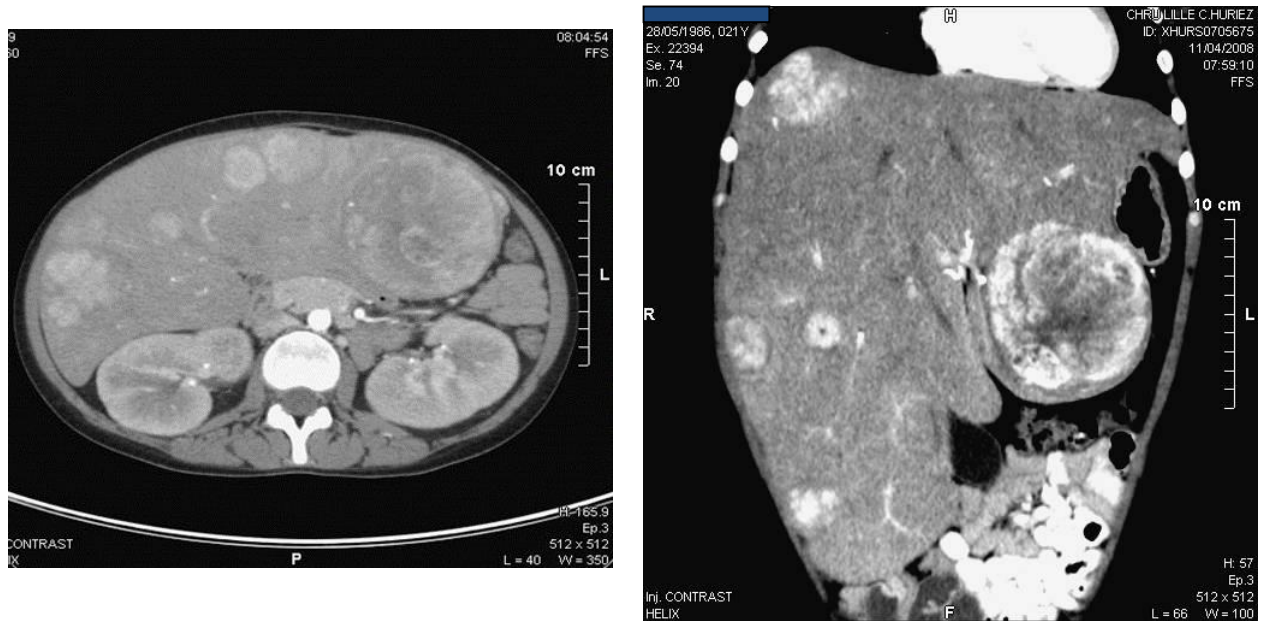
Population GSD de type I (n=18)	
<b>Retentissement morphologique</b>	n=10
• Adénomes hépatiques	10/18 (55%)
• Age de détection (années)	23 [15-41]
• >10 adénomes à l'âge adulte	6/10 (60%)
• Antécédent de chirurgie hépatique	4/18 (22%) ou 4/10 (40%)
• Age lors de la chirurgie (années)	27,2 [22-38]
• Carcinome hépato-cellulaire	1/18 (5%) ou 1/10 (10%)
<b>Bilan hépatique à l'âge de 10 ans</b>	n=10
• Cytolyse	5/10 (50%)
• Cholestase anictérique	2/10 (20%)
• Gamma GT (Ui/l) [min-max]	66 [17-155]
<b>Bilan hépatique à l'âge adulte</b>	n=18
• Cytolyse	3/18 (16%)
• Cholestase anictérique	6/18 (33%)
• Gamma GT (Ui/l) (N 10-50) [min-max]	126 [22-624]

**Tableau 13 : Paramètres hépatiques chez les patients GSD de type I**

#### **4 patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique :**

- La patiente 2 a bénéficié à l'âge de 23 ans d'une hépatectomie partielle du lobe gauche en raison d'un nodule hépatique de plus de 10 cm douloureux, suspect en raison de sa taille et avec suspicion d'hémorragie intratumorale entraînant une anémie. La patiente a bénéficié d'une préparation métabolique péri-opératoire en raison de troubles de l'hémostase avec une perfusion de sérum glucosé 4mg/kg/min, une corticothérapie IV 1 mg/kg/j les 3 jours précédents l'intervention, une transfusion de 3 culots globulaire pour ramener le taux d'hémoglobine à 11 g/dl ainsi qu'une injection de desmopressine 30 min avant le geste opératoire. L'examen anatomopathologique était en faveur d'une lésion adénomateuse de 10 cm sans signe de malignité, avec une recherche de mutation de la  $\beta$ caténine négative. Il n'y a pas eu de complications péri-opératoires. La Figure 17 correspond aux coupes scannographiques en pré-opératoire.





**Figure 17 : Coupes scannographiques pré-opératoires de la patiente 2**

- La patiente 3 a bénéficié d'une hépatectomie droite à l'âge de 26 ans en raison d'une augmentation de taille d'une lésion du segment VIII qui a doublé de taille en 6 mois (20 à 40 mm). La patiente 3 a bénéficié de la même préparation métabolique que la patiente 2. Les suites opératoires ont été simples. L'examen anatomopathologique retrouvait un adénome de 4 cm, associé à une stéatose macrovacuolaire sur 70% des hépatocytes et une fibrose F3 METAVIR. La recherche de mutation  $\beta$ caténine était négative.
- Le patient 9 a bénéficié d'une chirurgie hépatique à l'âge de 38 ans suite à un épisode de déglobulisation à 7,9 g/dl associé à des douleurs abdominales révélant la présence de 2 volumineuses lésions du lobe droit hépatique de 8 cm et 9 cm dans les segments VIII et V associées à de multiples adénomes hépatiques. L' $\alpha$  foeto-protéine était négative en pré-opératoire. La chirurgie a consisté en une hépatectomie partielle droite avec exérèse des 3 nodules hépatiques. Dans les suites opératoires, le patient a présenté une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie à 17 mmol/L. L'examen anatomopathologique du foie a mis en évidence une stéatose à plus de 80% associée à une surcharge en glycogène et à une fibrose septale incomplète. L'examen anatomopathologique des nodules a mis en évidence 3 adénomes

hépatiques et un CHC bien différencié de 2 cm, encapsulé et sans embolies.

- Le patient 14 a bénéficié de 3 chirurgies hépatiques à l'âge de 22 ans, 27 ans et 31 ans. Les trois chirurgies ont été réalisées dans un contexte d'hémorragies intra-adénomateuses. Nous ne disposons pas des résultats anatomopathologiques.

### **Aucun de nos patients n'a présenté d'élévation de l' $\alpha$ foeto-protéine.**

Le patient 1 présente une hépatite C de génotypage de type 1b suite à une transfusion en période néonatale. Il n'a pas de cytolyse ni de nodules hépatiques. Il n'a jamais nécessité de traitement antirétroviral. Il bénéficie d'une surveillance régulière par Fibroscan.

Dans notre cohorte :

- **83% des patients ayant un retard de croissance présentent un ou plusieurs adénomes hépatiques contre 41% des patients ne présentant pas de retard de croissance.** Parmi les 8 patients n'ayant pas d'adénomes hépatiques, 7 n'ont pas d'antécédent de retard de croissance.
- **8 patients sur 10 ayant des adénomes hépatiques (80%) ont un syndrome inflammatoire biologique chronique.**
- L'âge d'apparition des adénomes apparait corrélé de manière inverse aux lactates à l'âge de 6 ans ( $r=-0,7$  ;  $p=0,08$  ;  $n=6$ ), mais pas de façon significative à la glycémie à l'âge de 6 ans ( $r=-0,14$  ;  $p=0,7$  ;  $n=7$ ) ni aux triglycérides à 6 ans ( $r=-0,4$  ;  $p=0,3$  ;  $n=6$ ). Le faible effectif de données disponibles ne nous a pas permis d'aller plus loin dans cette analyse.
- Par ailleurs, le taux de triglycérides et le taux de triglycérides maximum à l'âge adulte est toujours plus élevé chez les patients présentant des adénomes hépatiques comparé aux patients sans adénomes (5,81 vs 4,87 g/l et 13,07 vs 8,92 g/l) (l'effectif étant trop faible pour réaliser un test statistique).

Dans notre cohorte, le patient 5 et le patient 9 ont présenté une symptomatologie digestive chronique associant douleur abdominale et constipation. Les explorations morphologiques digestives étaient en faveur d'une iléo-colite, pour laquelle un traitement par Mésalazine (Pentasa®) a été introduit et a permis un amendement de la symptomatologie.

## 5. Retentissement rénal

La clairance de la créatinine moyenne lors de la dernière évaluation est de 131 ml/min (+/- 53,5).

Dans notre cohorte, **4 patients ont une insuffisance rénale à différents stades :**

- La patiente 2 présente une insuffisance rénale sévère (15-29 ml/min) avec un DFG à 24 ml/min à l'âge de 30 ans. Cette même patiente a bénéficié d'une néphrectomie partielle droite à l'âge de 28 ans pour une lésion rénale. L'examen anatomo-pathologique révélait un carcinome papillaire de type 1 de 2 cm classé pT1a Nx de grade 2 de Furhman. Les suites opératoires ont été marquées par une aggravation de son insuffisance rénale (réduction néphronique sur une insuffisance rénale pré-existante) et par un épanchement pleural ayant nécessité un drainage (brèche pleurale).

La patiente est désormais dialysée depuis l'âge de 30 ans. Elle est en attente d'une greffe hépato-rénale puisqu'elle présente également des adénomes hépatiques multiples ayant déjà nécessité une chirurgie hépatique à l'âge de 24 ans. Ces adénomes hépatiques multiples présentent un risque de dégénérescence augmenté en cas de traitement immunosuppresseur, qui serait justifié par une greffe rénale. Une greffe rénale seule ne permettrait pas de guérir la maladie et ne mettrait pas à l'abri le greffon des effets néfastes de l'hyperlactatémie. **Une greffe combinée foie/rein a été proposée (projet en attente).**

- 1 patient présente une insuffisance rénale modérée (30-59 ml/min) avec un DFG à 31 ml/min lors de la dernière évaluation (patient 9).
- 2 patients ont une insuffisance rénale débutante (60-89 ml/min) avec un DFG à 64 ml/min pour la patiente 4, et à 78 ml/min pour la patiente 11.

**9/18 patients (50%) ont une protéinurie** et 1/18 patient (5%) présente une microalbuminurie sans protéinurie associée (patient 15). **L'âge moyen de détection de la protéinurie est de 26,3 ans [20-35]**. La protéinurie moyenne lors de la dernière évaluation est de 0,88 g/24h [0,12-2,6] sous IEC. 9/18 patients (50%) sont sous IEC, qui a été introduit en moyenne à l'âge de 28,5 ans [22-40].

Population GSD de type I (n=18)	
Clairance de la créatinine (ml/min) à 10 ans [min-max]	131 +/- 20 [100-162]
Clairance de la créatinine (ml/min) à l'âge adulte [min-max]	131 +/- 53 [24-240]
Insuffisance rénale chronique (DFG<60ml/min)	2/18 (11%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de patients ayant une protéinurie</li> <li>• Nombre de patients ayant une microalbuminurie sans protéinurie</li> <li>• Age de détection de la protéinurie (années) [min-max]</li> <li>• Protéinurie à l'âge adulte (g/24h) [min-max]</li> </ul>	9/18 (50%) 1/18 (5%) 26,3 [20-35] (10/18) 0,88 [0,12-2,66] (7/18)*
Traitement par IEC	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de patients sous IEC</li> <li>• Age d'introduction des IEC (années) [min-max]</li> </ul>	9/18 (50%) 28,56 [22-40]
Lithiases rénales	5/18 (27%)

\*protéinurie connue chez seulement 7 patients sur 18 à l'âge adulte, tous sous IEC. Le faible nombre de données concernant la protéinurie s'explique par le manque de données concernant le recueil urinaire, la créatinine urinaire et l'inhomogénéité des résultats d'un patient à l'autre (mg/l, mg/24h, mg/g créatininurie).

**Tableau 14 : Paramètres rénaux chez les patients GSD de type I**

**5/18 patients (27%) ont des antécédents de lithiases rénales symptomatiques, allant de 1 à 3 épisodes par patient.**

L'acide citrique urinaire, l'uraturie et la calciurie ont été étudiés chez 3 patients :

Patients	Patient 1	Patiente 2	Patiente 3
Acide citrique urinaire (mmol/24h) (N : 1,5-4,7)	0,3	0,2	0,5
Uraturie (mg/24h) (N : 300-800)	638	92*	262
Calciurie (mg/24h) (N : 60-300)	175	12*	95

\*contexte d'insuffisance rénale

**Tableau 15 : Acide citrique urinaire, uraturie, calciurie des patients 1, 2, 3**

Les lactates à l'âge adulte sont statistiquement plus augmentés chez les patients ayant une protéinurie par rapport aux patients n'ayant pas de protéinurie (5,5 +/-2,1 vs 3,5 +/- 1,4 ; p=0,04 ; n=9).

Le taux de triglycérides est toujours plus élevé dans le groupe de patients ayant une protéinurie positive comparé à ceux ayant une protéinurie négative, cependant l'effectif trop faible ne permet pas de réaliser un test statistique.

## 7. Retentissement hématologique

Le Tableau 16 regroupe les paramètres hématologiques de notre cohorte.

Population GSD de type I (n=18)	
Hémoglobine à l'âge adulte (g/dl) (N : 13-17 chez l'homme, 12-16 chez la femme)	11,38 +/- 1,8
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> ) (N : 4000-10 000)	
• A l'âge pédiatrique (10 ans)	6200 +/- 753 (11/18)*
• A l'âge adulte	6900 +/- 2447 (14/18)**
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> ) (N : 150 000-400 000)	
• A l'âge pédiatrique	371 000 +/- 132 000 (11/18)*
• A l'âge adulte	342 000 +/- 104 000 (14/18)**

\*type Ib exclus / \*\*14/18 correspond aux 14 patients GSD de type Ia (GSD de type Ib exclus)

**Tableau 16 : Paramètres hématologiques chez les patients GSD de type I**

5/18 patients ont présenté au moins un épisode d'hémorragie sévère et 7/18 patients ont déjà nécessité une transfusion sanguine. 12/18 patients (66%) décrivent des épisodes hémorragiques mineurs tels que des épistaxis ou des gingivorragies fréquentes.

4/18 patients (16%) ont bénéficié d'une exploration de l'hémostase complète.

	Patient 1	Patiente 2	Patiente 3
<b>Test PFA</b>	Allongé	Allongé	Allongé
• Collagène/épinéphrine (N : 96-170)	>242	212	>272
• Collagène/ADP	215 (N 71-114)	194 (N 71-114)	179 (N59-120)
<b>Etude des fonctions plaquettaires</b>	Normale	Anormale	Anormale
<b>Etude du facteur Willebrand</b>	Normal	Anormale	Normale

**Tableau 17 : Paramètres de l'hémostase primaire des patients GSD Ia**

Les troubles de l'hémostase primaire sont variables d'un patient à l'autre, cependant il n'existe aucun marqueur biologique spécifique reflétant l'hémostase primaire des patients GSD de type I.

8/18 patients (44%) présentent un syndrome inflammatoire biologique chronique défini par une CRP > 10 mg/l en dehors de tout épisode infectieux.

## 6. Retentissement cardiovasculaire

La tension artérielle moyenne lors de la dernière évaluation est de 119 mmHg (+/- 12) en systolique contre 73 mmHg (+/- 10) en diastolique. Les patients 9 et 11 dont le diagnostic de GSD a été effectué à l'âge adulte présentent une HTA (soit 2 patients sur 18), bien équilibrée sans retentissement cardiaque. Ces mêmes patients avaient un DFG à 31 ml/min et 78 ml/min.

La surveillance par échographie cardiaque régulière, dans notre cohorte, n'a retrouvé aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire, ni d'HVG chez les 2 patients hypertendus.

Aucun événement cardio-vasculaire n'a été rapporté dans notre cohorte.

## 8. Retentissement osseux

**12/17 patients (70%) ont une déminéralisation osseuse lors de la DMO :**

- 7/17 patients ont une ostéoporose (T-score < -2,5 DS) et
- 5/17 patients ont une ostéopénie (-1,5 DS < T-score < -2,5 DS).

Le T-score moyen le plus bas est de -2,12 DS (+/- 1,38). **L'âge moyen d'apparition de la déminéralisation osseuse est de 28,2 ans (+/- 9).** Parmi les 7 patients ayant une ostéoporose, 4 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement ostéoporotique transitoire par biphosphonates.

La calcémie moyenne lors de la dernière évaluation est de 96,2 mg/l (+/- 6), toujours en regard d'une albumine normale et d'une 25-OH-vitamine D moyenne basse à 19 ng/ml (+/- 7) (N : 30-60).

10/18 patients (55%) bénéficient d'une supplémentation en vitamine D et 38% d'une supplémentation associée en calcium. **Sur les 10 patients recevant une**

**supplémentation en vitamine D au long cours, 9 patients restent carencés. Par ailleurs, tous les patients qui ne reçoivent pas de supplémentation en vitamine D au long cours sont carencés en 25-OH-vitamine D.**

83% des patients présentant une ostéoporose ont un antécédent de retard de croissance alors que 18% des patients ostéoporotiques qui n'ont pas d'antécédent de retard de croissance.

La recherche d'une corrélation entre le taux de lactates à jeun à l'âge pédiatrique et le T-score s'est révélée à la limite de la significativité ( $p=0,16$  ;  $r=-0,5$ ).

## 9. Retentissement gynécologique

Parmi, les 8 patientes suivies dans notre cohorte GSD de type I, seules 2 patientes (patiente 2 et 3) ont bénéficié d'une recherche de SOPK :

- La patiente 2 n'a pas de SOPK : le compte des follicules antraux (CFA) est inférieur à 12 à l'échographie pelvienne, il n'y a pas d'hyperandrogénie clinique ni biologique (testostérone totale normale à 0,19 ng/ml ( $<0,39$ ), et androsténédione normale à 1,07 ng/ml (N 0,83-2,07)), et le dosage de l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) est normale.
- La patiente 3 n'a pas de SOPK : CFA  $< 12$ , absence d'hyperandrogénie clinique et biologique (testostérone totale normale à 0,05 ng/ml ( $<0,39$ ), androsténédione normale à 1,38 (N 0,83-2,07)) et dosage de l'AMH normal.

Sur les 8 patientes, la patiente 11 a été ménopausée à l'âge de 50 ans. 3 patientes bénéficient d'une contraception par progestatifs, et 2 patientes sont porteuses d'un DIU au cuivre.

Parmi les 8 patientes suivies pour une GSD de type I, 3 patientes ont eu des grossesses :

- La patiente 4 a eu une grossesse spontanée à l'âge de 21 ans qui s'est compliquée d'une pré-éclampsie. Lors de sa grossesse les hypoglycémies étaient nombreuses et mal ressenties malgré la diminution des doses d'insuline chez cette patiente présentant par ailleurs un diabète secondaire à une pancréatite chronique calcifiante. L'Hba1c était à 4,9%

lors de la grossesse témoignant d'hypoglycémies nombreuses. La patiente a accouché à terme par voie basse d'un enfant déclaré en bonne santé de 3510g.

- La patiente 8 a eu 2 grossesses spontanées respectivement à l'âge de 25 et 27 ans. Elle a présenté de nombreuses hypoglycémies lors de ses 2 grossesses malgré l'augmentation des doses de Maïzena, nécessitant plusieurs hospitalisations pour réadaptation du traitement diététique. Les 2 accouchements ont été par voie basse sans complication. Le poids de naissance était 2330 g à 38 SA pour le premier enfant et à 3000 g à 39 SA pour le second enfant.
- La patiente 11 a également eu une grossesse spontanée à l'âge de 26 ans. Il s'agit de la patiente ayant bénéficié du diagnostic de GSD de type I à l'âge adulte. Elle a accouché à terme par voie basse et aurait présenté une hémorragie du post-partum dans les suites immédiates.

## 10. Suivi à l'âge adulte

La durée moyenne entre la première évaluation à l'âge adulte et la dernière évaluation est de 7 ans [1-15].

	1 <sup>ère</sup> évaluation à l'âge adulte	Dernière évaluation à l'âge adulte	n	P
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (N :18-25)	21,9 +/-2,6	22,74 +/-3	18	NS
Glycémie à jeun (g/l)	0,6 +/-0,14	0,81 +/-0,41	18	<b>p=0,05</b>
Lactates à jeun (mmol/l) (N : 0,5-2,2)	4,4 +/- 2	3,68 +/- 1,6	16	NS
Uricémie (mg/l) (N : 30-70)	77,7 +/-18	69,9 +/-18	17	NS
Triglycérides (g/l) (N : 0,3-1,3)	5,3 +/- 3	3,87 +/- 1,9	18	NS
Cholestérol (g/l) (N : 1,5-2,4)	2,35 +/-0,6	2,28 +/-0,62	18	NS
LDL cholestérol (g/l)	1,2 +/-0,5	1,20 +/-0,53	16	NS
HDL cholestérol (g/l)	0,35 +/- 0,1	0,37 +/-0,1	16	NS
Gamma GT (Ui/l) (N : 10-50)	127 +/- 210	126 +/- 167	18	NS
TA systolique (mmHg)	123 +/- 11	119 +/- 12	18	NS
TA diastolique (mmHg)	73,7 +/- 11	73,7 +/- 10	18	NS

**Tableau 18 : Suivi des paramètres anthropométriques et métaboliques à l'âge adulte**



L'IMC, les lactates à jeun, l'uricémie, les triglycérides, le bilan lipidique, le taux de Gamma GT, la tension artérielle ne sont pas statistiquement différents entre la prise en charge initiale et la dernière évaluation à l'âge adulte. Seule la glycémie à jeun dans notre cohorte augmente de façon significative entre ces 2 temps (0,6 +/- 0,14 vs 0,81 +/- 0,41 g/l ; p=0,05 ; n=18).

### 11. Spécificités de la population GSD de type Ib

Dans notre cohorte, 4 patients ont une GSD de type Ib (22%).

Le Tableau 19 regroupe les complications infectieuses présentes chez les patients GSD type Ib de notre cohorte :

- Les manifestations digestives sont présentes chez les 4 patients GSD de type Ib qui ont des épisodes d'aphtose buccale à répétition. Le patient 16, âgé de 22 ans bénéficie d'une nutrition entérale nocturne par Modulen au long cours depuis l'âge de 11 ans ayant permis une amélioration franche de l'atteinte digestive.
- Le patient 17 est suivi pour des ulcères des membres inférieurs étendus, ayant nécessité de multiples greffes cutanées.
- Le patient 17 a également présenté un abcès cérébral responsable d'une épilepsie séquellaire.

	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18
<b>Manifestations digestives :</b>				
Aphthose buccale	oui	oui	oui	oui
Diarrhées	oui	oui	non	non
Lésions périanales	oui	non	oui	non
Douleur abdominale	non	non	non	non
<b>Antécédent d'infections cutanées sévères</b>	non	non	oui ulcères+++	oui abcès cutané
<b>Antécédent d'infections profondes</b>	non	non	oui abcès cérébral	non

**Tableau 19 : Manifestations infectieuses de la population GSD de type Ib**

Les 4 patients GSD de type Ib ont une ostéoporose à l'âge adulte. Seule la patiente 18 a une taille définitive inférieure à – 2DS.

Les 4 patients GSD de type Ib ont une neutropénie et bénéficient d'un traitement par G-CSF, et d'une antibioprophylaxie au long cours. 2 d'entre eux bénéficient d'un suivi régulier en consultation d'hématologie.

	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18
PNN au diagnostic (/mm <sup>3</sup> )	200	270		
Age d'introduction du G-CSF (années)	3	5	20	6
Posologie actuelle du G-CSF	5 µg/kg /36h	5 µg/kg 3 fois/semaine	6 µg/kg/j	5 µg/kg/j
Complications sous G-CSF	Splénomégalie, nécessitant une splénectomie*	Splénomégalie	Splénomégalie, 2 nodules spléniques	0
Antibioprophylaxie au long cours	oui	oui	oui	non

**Tableau 20 : Paramètres hématologiques et traitement chez les patients GSD de type Ib**

\*Le patient 15 a développé une splénomégalie, qui a nécessité une splénectomie à l'âge de 18 ans en raison d'une symptomatologie douloureuse.

## II. Population GSD de type III

### 1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population GSD de type III sont présentées dans le Tableau 21. La cohorte étudiée est composée de 9 patients. **L'âge moyen de la population est de 37,2 ans [20-63]**. La répartition homme/femme est de 5/4 dans notre population.

**L'âge moyen au diagnostic est de 8 mois [6-12]**. Le diagnostic a été évoqué à l'âge pédiatrique pour les 9 patients de notre cohorte. Le diagnostic a été évoqué pour 7 patients (77%) devant une hépatomégalie, pour 8 patients (88%) devant des hypoglycémies et pour 2 patients (22%) devant un retard de croissance.

Caractéristiques de la population	Population GSD de type III (n=9)
Sexe	4F/5H
Age (années) [minimum-maximum]	37,2 +/- 14 [20-63]
Age au diagnostic (mois)	8 [6-12]
<b>Symptomatologie au diagnostic</b>	
• Hépatomégalie	7/9 (77%)
• Hypoglycémies	8/9 (88%)
• Retard de croissance	2/9 (22%)
<b>Paramètres anthropométriques</b>	
• Taille finale acquise (mètres)	1,67 +/- 0,11
• Taille finale acquise (dérivation standard)	-0,19 +/- 1,02
• Poids actuel (kg)	77,9 +/- 13
• IMC actuel (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 +/- 7
<b>Patiente ayant eu au moins 1 grossesse</b>	2/5
<b>Patient/Patiente ayant eu au moins 1 enfant</b>	4/9 (44%)
<b>Exercice d'une activité professionnelle</b>	6/9 (66%)
<b>Etudes supérieures</b>	6/9 (66%)
<b>Pratique d'une activité sportive régulière</b>	5/9 (55%)

**Tableau 21 : Caractéristiques de la population GSD de type III**

Le diagnostic enzymatique a été réalisé chez les 9 patients GSD de type III et le diagnostic moléculaire par séquençage du gène *AGL* a été réalisé chez 2 patients :

- Le patient 22 présente une délétion [c.18\_19delGA] responsable de la modification de séquence peptidique [p.Gln6HisfsX20] dans l'exon 2 du gène *AGL* à l'état homozygote.
- Le patient 23 présente une hétérozygotie composite pour deux mutations [c.2309-1G>A] dans l'intron 17-18 et [c.2728C>T] dans l'exon 21 du gène *AGL*.

Dans notre cohorte, la taille finale acquise est de 1,67 m (+/- 0,11) soit -0,19 DS (+/- 1,02). 1/9 patients a une taille finale acquise inférieure à -2 DS (patient 21).

Le poids moyen à l'âge adulte est de 77,9 kg (+/- 13) avec une IMC moyen à 28,1 (+/- 7) kg/m<sup>2</sup> :

- 5/9 patients ont un IMC compris en 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>,
- 1/9 patient a un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> et
- 3/9 patients ont un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.

1 patient a un antécédent de retard pubertaire mentionné (patient 21).

**L'âge moyen de la première consultation dans un centre de référence des maladies métaboliques adultes est de 29,8 ans (+/- 11).** 7/9 patients (77,7%) bénéficient d'un suivi multidisciplinaire à l'âge adulte (comprenant au moins 2 intervenants spécialistes).

## 2. Retentissement métabolique

**Le temps de jeûne moyen à l'âge adulte est de 11,4 heures (+/- 2,4) (n=9)** soit le double de celui à l'âge pédiatrique est de 6,6 heures (+/- 3,2) (n=5), cependant cette donnée n'a été retrouvée que pour 5 patients.

**Les hypoglycémies sont plus fréquentes à l'âge pédiatrique (5/9) qu'à l'âge adulte (3/9).**

Le Tableau 22 regroupe les différents paramètres métaboliques étudiés :

Population GSD de type III (n=9)	
<b>Glycémie à jeûn (g/l)</b>	
• Age pédiatrique (6 ans)	0,57 +/- 0,12 (n=5)
• Age adulte	0,80 +/- 0,14 (n=8)
<b>Lactates à jeûn (mmol/l) (N : 0,5-2,2)</b>	
• Age pédiatrique (6 ans)	1,29 +/- 0,21 (n=5)
• Age adulte	1,52 +/- 1,24 (n=6)
<b>Glycémie post-prandiale (g/l) à l'âge adulte</b>	1,42 +/- 0,2 (n=4)
<b>Lactates post-prandial (mmol/l) (N : 0,5-2,2)</b>	
• Age pédiatrique (6 ans)	3,49 +/- 0,82 (n=5)
• Age adulte	3,79 +/- 0,49 (n=4)
<b>Bilan lipidique à l'âge adulte (g/l)</b>	
• Cholestérol total (N : 1,5-2,4)	2 +/- 0,18 (n=8)
• HDL cholestérol	0,53 +/- 0,11 (n=6)
• LDL cholestérol	1,20 +/- 0,18 (n=6)
• Triglycérides (N : 0,3-1,3)	1,25 +/- 0,22 (n=9)

**Tableau 22 : Paramètres métaboliques chez les patients GSD de type III**

### 3. Prise en charge nutritionnelle

**2 patients sur 9 (patient 20 et patient 22) ont bénéficié d'une NEDC nocturne à l'âge pédiatrique.**

Le patient 20 a présenté de nombreuses hypoglycémies sévères nécessitant des hospitalisations fréquentes et une NEDC nocturne de l'âge de 1 an à 4 ans. Le temps de jeûne à l'âge adulte chez ce même patient est d'environ 7 heures, nécessitant 5 prises de Maïzena par jour. Ce patient est scolarisé en IME et présente un retard des acquisitions, conséquences des nombreuses hypoglycémies à l'âge pédiatrique.

A l'âge adulte :

- 3 patients sont traités par Maïzena (33%), il s'agit des 3 patients présentant des hypoglycémies à l'âge adulte avec un nombre de prise allant de 1 à 5.
- La part moyenne des glucides dans l'alimentation est de 59% (+/- 8,5) (n=7).
- La part moyenne des protides dans l'alimentation est de 16,5 % (+/- 2,5) (n=7).

Un régime hyperprotéinié a été prescrit chez 3 patients sans que l'enquête diététique ne confirme par la suite l'observance des consignes. Un traitement par corps cétoniques a été proposé chez 2 patients non maintenu à long terme.

### 4. Retentissement hépatique

**A l'âge adulte, 6/9 patients ont des perturbations du bilan hépatique** (5 ont une cytolysse et 4 ont une cholestase anictérique, parmi eux 3 ont une cytolysse et une cholestase).

**2/9 patients (22%) sont porteurs d'adénomes hépatiques à l'âge adulte** (patient 25 et patient 27). Ces adénomes hépatiques ont été diagnostiqués respectivement à l'âge de 61 ans et 45 ans.

**2/9 patients (22%) sont suivis pour une cirrhose** (patient 25 et 26). La patiente 26 est suivie pour une cirrhose hépatique avec hypertension portale ayant nécessité la ligature de varices oesophagiennes à l'âge de 37 ans.

**Le patient 27 et le patient 25 ont bénéficié d'une chirurgie hépatique, avec notamment une transplantation hépatique chez le patient 25 :**

- Le patient 27 aurait bénéficié vers l'âge de 2 ans d'une dérivation porto-cave. Il est actuellement âgé de 45 ans et présente une forme mineure de GSD de type III sans expression clinique musculaire. La surveillance échographique récente a mis en évidence un adénome hépatique de 50 mm.
- Le patient 25 a développé une cirrhose Child C10. Il a bénéficié d'une hépatectomie centrale à l'âge de 63 ans des segments IV, V et VIII devant une augmentation de taille de 3 nodules hépatiques d'allure suspecte, associée à une augmentation de l'alpha-foeto à 59 ng/ml (N<10). L'examen anatomopathologie révélait 3 foyers de CHC ainsi qu'une fibrose portale classé F2. Le bilan d'extension était négatif. La chirurgie hépatique s'est compliquée d'une fistule biliaire. A 2 mois de la chirurgie, le patient 25 a présenté un sepsis sévère dans un contexte de sténose biliaire partiellement levée suite à la pose d'une endoprothèse biliaire. Devant un nouveau sepsis sévère et un échec de reconstruction chirurgicale des voies biliaires, le patient 25 est inscrit sur liste de transplantation hépatique. Il bénéficie d'une transplantation hépatique à l'âge de 63 ans, 1 mois après son inscription sur la liste de greffe. L'intervention se complique d'un choc hémorragique nécessitant la transfusion de 14 culots globulaires et 14 concentrés plaquettaires, d'un choc septique ainsi que d'une détresse respiratoire liée à des épanchements pleuraux.

## **5. Retentissement musculaire**

**6/9 patients (66,6%) rapportent des douleurs musculaires à l'effort.** Parmi ces patients, 4 présentent une myopathie distale ou proximale au testing musculaire ou à l'EMG. Chez les 6 patients présentant une symptomatologie musculaire, **l'âge moyen au début des signes neurologiques est de 15,6 ans (+/-7).** Les 3 patients ayant un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> présentent une symptomatologie musculaire contribuant à une limitation de l'activité physique.

**Les CPK sont élevés chez 7/9 patients (77%) dans notre cohorte** : ils sont élevés chez les 6 patients rapportant des douleurs musculaires à l'effort et également chez un patient (patient 27) ne rapportant pas de douleur musculaire. Le taux de CPK maximum peut monter jusqu'à 5000 UI/l chez le patient 20 lors des épisodes de rhabdomyolyse.

## 6. Retentissement cardiaque

**Il existe une atteinte cardiaque avec cardiomyopathie chez 2 patients** (patient 21 et patient 23) qui a été diagnostiquée respectivement à l'âge de 14 ans et 4 ans. Aucun patient n'a présenté d'épisode d'arythmie.

- La patiente 21 actuellement âgée de 51 ans présente une dyspnée NYHA III. L'échographie retrouve une cardiopathie hypertrophique septale avec une hypokinésie du ventricule gauche et une FEVG à 50%.
- La patiente 23 actuellement âgée de 39 ans présente une dyspnée NYHA III associée à une cardiomyopathie avec une FEVG à 60%. Elle bénéficie d'un traitement par bêta-bloquant au long cours.

A l'âge adulte, la tension artérielle systolique moyenne est de 125 mmHg (+/- 8) et la tension artérielle diastolique moyenne de 74 mmHg (+/-9). Seul le patient 27 est hypertendu depuis l'âge de 42 ans, sans HVG à l'échographie cardiaque.

## 7. Retentissement osseux

Sur les 8 patients ayant bénéficié d'une DMO, seule la patiente 23 présente une ostéoporose, malgré qu'elle ait bénéficié d'une NEDC dans l'enfance. Elle est la seule à être supplémentée en calcium. 4 patients sont supplémentés en vitamine D.

## 8. Grossesse

- La patiente 21 a présenté une grossesse spontanée à l'âge de 33 ans. Elle n'a pas présenté de complications pendant sa grossesse et a accouché à terme par voie basse.
- La patiente 23 a présenté une grossesse spontanée à l'âge de 26 ans, sans complication.
- La patiente 26 a bénéficié de 4 tentatives de fécondation in-vitro dans le cadre d'une infertilité jugée inexplicée.

## III. Population GSD de type IX

Dans notre cohorte, 2 patients sont suivis pour une GSD de type IX. Les caractéristiques des patients GSD de type IX sont détaillées dans le Tableau 23.

	Patient 28	Patient 29
Age actuel (années)	32	40
Age au diagnostic (années)	3	2
Symptomatologie au diagnostic	Hépatomégalie Cytolyse hépatique	Hépatomégalie Hypoglycémie
Diagnostic positif	Histo-enzymatique	Histo-enzymatique Diagnostic moléculaire
Antécédents de consanguinité	oui	Non
Antécédents familiaux	Non	oui (neveu et oncle)
Paramètres anthropométriques		
• Taille finale (m)	1,8	1,77
• Poids (kg)	91	76
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28	24
Evaluation à l'âge adulte		
• Hypoglycémies	non	non
• Cytolyse	oui	non
• Cholestase	oui	non
• Stéatose hépatique	oui	non
• Fibrose hépatique	oui	non

**Tableau 23 : Caractéristiques de la population GSD de type IX**



Le diagnostic de GSD de type IX a été évoqué chez le patient 28 à l'âge de 3 ans devant l'apparition d'une hépatomégalie associée à une cytolyse hépatique. Les parents seraient apparentés. Le diagnostic a été confirmé par biopsie hépatique à l'âge de 3 ans qui a mis en évidence une surcharge en glycogène avec une activité enzymatique de la phosphorylase kinase nulle. A l'âge de 18 ans, le patient 28 a bénéficié d'une épreuve de jeune métabolique durant 72 heures qui n'a pas objectivé d'hypoglycémie. La glycémie à jeun est à 0,71 g/l s'élève à 1,8 g/l après HPO. **Le patient ne décrit pas d'hypoglycémie à l'âge adulte.**

Sur le plan hépatique, le patient 28 présente une cytolyse et une cholestase anictérique. La surveillance morphologique par IRM hépatique ne met pas en évidence d'adénome hépatique mais **une stéatose évaluée sur 19% des hépatocytes. La réalisation récente d'un Fibroscan, à l'âge de 32 ans, a retrouvé une élasticité augmentée à 12,3 kPa en faveur d'une fibrose hépatique**, pour laquelle une ponction biopsie hépatique a été proposée et n'a pas encore été effectuée.

Le patient 28 ne présente pas d'atteinte musculaire et les CPK sont normaux.

L'ostéodensitométrie réalisée à l'âge de 30 ans révélait une ostéopénie. Le patient est supplémenté en calcium et en vitamine D.

Le diagnostic de GSD de type IX a été évoqué vers l'âge de 2 ans chez le patient 29 devant une hépatomégalie associée à une tendance hypoglycémique. Le diagnostic a été confirmé par diagnostic histo-enzymatique qui a mis en évidence un déficit en phosphorylase kinase. Le patient a bénéficié du diagnostic moléculaire à l'âge de 33 ans : l'étude du gène *PHKA2* a mis en évidence une insertion homozygote [c.2561insG] dans l'exon 23 conduisant à une protéine tronquée [p.G584Gfs87X]. La transmission est liée à l'X. Le patient a également un oncle maternel et un neveu porteurs de la même mutation.

Lors de la dernière évaluation à l'âge de 37 ans, le patient a bénéficié d'un holter glycémique sur 5 jours qui n'a pas mis en évidence d'hypoglycémie, avec une glycémie moyenne à 1,5 g/L. La glycémie à jeun est à 0,83 g/l et s'élève 2 heures après HPO à 1,29 g/l. **Le patient ne décrit pas d'hypoglycémie mais il réalise 3 repas par jour et 2 collations.**

La surveillance hépatique objective une hépatomégalie isolée sans stéatose.

Il ne décrit pas d'atteinte musculaire et pratique une activité physique régulière d'endurance.

## IV. Population GSD de type VI

La patiente 30 est suivie pour une GSD de type VI. Le diagnostic a été évoqué à l'âge de 2 ans devant une hépatomégalie responsable de ballonnements abdominaux. Elle a bénéficié d'une ponction biopsie hépatique qui retrouvait une baisse de l'activité enzymatique de la glycogène phosphorylase hépatique (valeur non retrouvée).

Durant l'enfance, la patiente a présenté de rares hypoglycémies au réveil, elle a bénéficié d'un traitement par Maïzena de manière transitoire jusqu'à l'âge de 12 ans. C'est lors du suivi de sa grossesse gémellaire à l'âge de 25 ans, que la patiente 30 a présenté une recrudescence des hypoglycémies. Elle a pu bénéficier de la pose d'un holter glycémique sur 5 jours au deuxième et troisième trimestre de grossesse qui a objectivé une glycémie moyenne à 0,94 g/l avec plusieurs hypoglycémies allant jusqu'à 0,39 g/l. Le traitement par Maïzena a du être réintroduit pendant la grossesse.

La surveillance hépatique objective une hépatomégalie modérée isolée.

La patiente 30 a également présenté une dyslipidémie sous contraception oestro-progestative s'améliorant sous contraception progestative seule.

## DISCUSSION

L'intérêt de notre étude est d'avoir décrit l'ensemble des caractéristiques phénotypiques des patients adultes atteints de GSD suivis dans 3 centres spécialisés dans la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte et chacun en lien étroit avec un service de pédiatrie également à orientation métabolique. Le recueil de données pédiatriques (y compris parfois au sein du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique) a conduit à décrire de manière longitudinale le retentissement de la maladie avec pour certains patients des données datant de plus de 40 ans. Cette méthodologie a permis de souligner la singularité de certaines anamnèses et parfois de rechercher un lien statistique voire une corrélation entre des données pédiatriques et celles à l'âge adulte, ce qui est rarement été rapporté dans la littérature.

Cependant, notre étude est limitée en puissance par le faible effectif de patients porteurs de ces pathologies rares et par la nature rétrospective de notre travail et son caractère incomplet ou inhomogène du recueil des données, notamment au niveau rénal.

### **Population GSD de type I**

La répartition des GSD entre le type Ia et Ib dans notre cohorte correspond à celle décrite dans la littérature avec environ 80% de type Ia et 20 % de type Ib (35). Tous les patients ont bénéficié d'un diagnostic enzymatique ou histo-enzymatique et 14 patients sur 18 ont bénéficié d'un diagnostic moléculaire, une corrélation génotype/phénotype n'a pas été recherchée dans notre groupe de patient.

L'âge au moment du diagnostic positif dans notre population est très précoce dès les premiers mois, comme ce qui est classiquement décrit. Cependant, nous soulignons l'existence dans notre cohorte de 2 modes de révélation atypiques puisque survenant à l'âge adulte lors de l'enquête étiologique réalisée devant la présence d'adénomes hépatiques. Ce mode de révélation tardif a déjà été décrit dans la littérature par Cassiman et al (118) chez un homme de 42 ans.

L'étude ESGSD I (European Study of Glycogen Storage Disease Type I), publiée en 2002 constitue à ce jour la plus grande cohorte de patients GSD de type I dans la littérature (36). Sa population est essentiellement pédiatrique mais sur un effectif total de 288 patients, 45 patients sont âgés de plus de 20 ans. Les caractéristiques phénotypiques de nos patients seront parfois confrontées à celles du groupe de l'ESGSD I.

Concernant les paramètres anthropométriques à l'âge adulte (IMC, taille finale acquise), ils sont superposables à ceux décrits dans la littérature (36), tout comme la prévalence du retard pubertaire qui est de 56% (36).

### ***Retentissement métabolique***

Dans notre cohorte, les patients présentent moins souvent d'hypoglycémies ou de décompensations métaboliques à l'âge adulte, la glycémie à jeun est significativement un peu plus élevée et les lactates à jeun plus bas qu'à l'âge pédiatrique. La gestion des hypoglycémies à l'âge adulte apparaît moins problématique qu'à l'âge pédiatrique.

Concernant les triglycérides, leur taux moyen chez les patients de plus de 20 ans est de 8,4 g/l dans l'ESGSD I contre 3,7 g/l dans notre cohorte, en sachant que 38% de nos patients sont sous traitement hypolipémiant. Notons dans notre étude l'amélioration significative du taux de triglycérides entre 14 ans et l'âge adulte. L'hypertriglycéridémie majeure chez une de nos patientes est impliquée dans la survenue de pancréatites aiguës récidivantes responsables d'une pancréatite chronique calcifiante et d'un diabète secondaire insulino-prive. Le niveau de triglycérides chez nos patients (qu'il s'agisse du taux à jeun ou de la valeur maximale décelée à l'âge adulte) est également volontiers plus élevé chez les patients présentant des adénomes hépatiques.

La proportion des patients traités par hypouricémiant est la même dans la littérature et au sein de notre cohorte (57% vs 61%) (36). Cependant, même sous traitement hypouricémiant, nous constatons que parfois l'hyperuricémie a tendance à persister, en lien étroit avec l'équilibre métabolique. La diminution de la clairance rénale de l'acide urique (liée à une compétition entre l'excrétion de l'acide urique et l'excrétion de lactates) et la stimulation de la voie des pentose-phosphates (l'accumulation d'esters de phosphate sous forme de G6P lève l'inhibition de l'AMP-

désaminase hépatique aboutissant à la dégradation de nucléotides et à la formation d'acide urique) favorisent l'hyperuricémie (119) .

Concernant la prise en charge diététique, nous constatons que les quantités journalières en amidon cru (aussi bien en Maïzena qu'en Glycosade) sont superposables aux quantités recommandées (1,35). Certaines données récentes de la littérature, se basant sur une méta-analyse, suggèrent que l'administration nocturne de Maïzena à intervalles réguliers pour prévenir les hypoglycémies nocturnes serait plus efficace que la NEDC (120), ce que nous n'avons pas pu vérifier dans notre population.

Même si nous sommes limités par l'effectif de notre échantillon de patients, le bénéfice de la NEDC nocturne dans l'enfance semble se dégager très nettement sur le retard de croissance et le risque de déminéralisation.

Les paramètres métaboliques à l'initiation du suivi à l'âge adulte et lors de la dernière évaluation à l'âge adulte semblent stables dans notre cohorte, ce qui est toutefois à nuancer compte-tenu de la durée moyenne de suivi qui n'est pour l'instant que de 7 ans et qui est variable d'un patient à l'autre.

Finalement, la problématique dans notre population est surtout celle de la gestion des complications à l'âge adulte.

### ***Retentissement hépatique***

Dans notre cohorte, 55% des patients présentent des adénomes hépatiques avec un âge moyen de survenue de 23 ans. L'incidence de survenue des adénomes hépatiques semble comparable aux données de la littérature (35) mais l'âge moyen de détection initiale des adénomes est plus tardif dans notre cohorte (23 ans vs 14, 8 ans en moyenne) (35). Cela s'explique par le diagnostic de la glycogénose porté à un âge tardif à l'âge adulte chez 2 de nos patients, devant la présence d'adénomes hépatiques multiples.

Il a été rapporté une association entre le taux de triglycérides et la formation d'adénomes hépatiques (121) ce qui semble se vérifier dans notre cohorte : le niveau de triglycérides est plus élevé chez les patients présentant des adénomes hépatiques.

L'influence de l'équilibre métabolique sur la survenue d'adénomes hépatiques est encore discutée dans la littérature : Parker rapporte des cas de régression d'adénomes hépatiques en cas de bon équilibre métabolique (122) tandis que d'autres

études comme celle de Reddy et al décrivent la survenue d'adénomes hépatiques chez des patients bien équilibrés sur le plan métabolique (57). Dans notre population, malgré un bon équilibre métabolique, 2 patientes (patientes 2 et 3) ont nécessité une chirurgie hépatique devant la progression importante et rapide du volume des adénomes hépatiques. L'une d'elles avait souhaité l'arrêt de la nutrition entérale vers l'âge de 10 ans mais qui avait finalement dû être reprise dans un second temps compte tenu d'un retard de croissance. L'autre patiente a montré un défaut d'observance de son traitement hypolipémiant à plusieurs reprises avec une hypertriglycémie rarement bien maîtrisée à l'adolescence. L'équilibre métabolique des 2 autres patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique n'était pas connu puisque l'un d'entre eux ne bénéficiait d'aucun suivi métabolique à l'âge adulte avant ses chirurgies hépatiques (patient 14) et que l'autre patient (patient 9) a bénéficié d'un diagnostic de GSD à l'âge adulte. Ce même patient a présenté un foyer de CHC isolé de 2 cm.

Les mécanismes exacts de la genèse des adénomes hépatiques dans le cadre des glycoséoses restent encore à l'étude ainsi que ceux du développement des CHC. Kishnani et al a permis d'identifier des aberrations chromosomiques intra-hépatocytaires avec perte ou gain du chromosome 6p et qui seraient impliquées dans le développement des adénomes hépatiques (123). De façon plus récente, Calderaro et al a montré que les adénomes chez les GSD de type I sont caractérisés par un défaut d'inactivation d'HNF1A, conséquence du déficit en G6Pase (54,121). Une mutation de la  $\beta$ caténine au sein des adénomes hépatiques des patients GSD de type I pourrait expliquer l'augmentation de transformation maligne de ces adénomes en CHC. Les patientes 2 et 3 de notre cohorte n'ont pas de mutation de la  $\beta$ caténine au sein des adénomes réséqués. La recherche de mutation  $\beta$ caténine n'a pas été effectuée chez le patient 9 qui présentait un CHC in situ. Les adénomes développés chez les GSD de type I auraient un risque de transformation maligne compris entre 10 et 20% (54) d'où la nécessité d'une surveillance morphologique régulière. Un modèle murin d'atteinte hépatique de GSD Ia, a été élaboré par l'équipe de Mutel et al en invalidant le gène G6PC spécifiquement dans le foie (souris L-G6pc<sup>-/-</sup>) (124), ce modèle pourrait être utilisé par la suite pour des tests thérapeutiques, préventifs ou curatifs.

La transplantation hépatique apparaît comme le meilleur moyen de prévenir le risque de transformation maligne chez les patients présentant des adénomes hépatiques multiples. Elle est indiquée lorsque les adénomes hépatiques évoluent

rapidement en nombre et en taille et font craindre une évolution vers un CHC, malgré un équilibre métabolique bien conduit (58). Dans la littérature, la mortalité à long terme est moindre chez les patients transplantés hépatiques qui ont une GSD de type I par rapport aux patients greffés pour d'autres indications (125). La transplantation hépatique améliore le profil métabolique des patients. Elle doit cependant être discutée au cas par cas et reste délicate à proposer s'il existe une atteinte rénale qui limiterait la tolérance éventuelle aux traitements immunosuppresseurs. Une greffe combinée foie/rein peut alors parfois être indiquée. Aucun patient dans notre population GSD de type I n'a bénéficié d'une transplantation hépatique, le projet d'une greffe combinée foie/rein est en cours d'évaluation pour l'une de nos patientes.

L'étude de Choi et al publiée en 2016 a comparé les bénéfices sur la croissance, la minéralisation osseuse et le développement d'adénomes hépatiques chez les patients GSD de type I ayant bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle seule, ou de la réalisation d'une dérivation porto-cave ou de celle d'une transplantation hépatique. Ces 3 paramètres étaient améliorés après transplantation hépatique, et partiellement améliorés après réalisation d'une dérivation porto-cave, comparativement à une prise en charge nutritionnelle seule (126). La dérivation porto-cave reste une alternative possible lorsque la transplantation hépatique est contre-indiquée même si certains adénomes peuvent se développer par la suite (126).

### ***Retentissement rénal***

Concernant le retentissement rénal, le développement d'une protéinurie semble inévitable et est rapportée chez plus de 50% des patients GSD de type I de plus de 25 ans (36), ce qui est en adéquation avec les résultats de notre cohorte puisque 50% des patients ont une protéinurie à l'âge adulte avec un âge moyen d'apparition à 26,3 ans. L'atteinte rénale est expliquée à la fois par une atteinte tubulaire distale et proximale et également une atteinte glomérulaire. L'atteinte tubulaire proximale est liée à l'accumulation de glycogène dans les cellules tubulaires proximales ainsi qu'à l'incapacité de produire du glucose à partir du glycogène. Elle se manifeste par une phosphaturie, une amino-acidurie, une hypocitraturie liée à un défaut de réabsorption du citrate au niveau du tube proximal et qui prédispose à la précipitation du calcium dans les urines (35) et donc à la survenue de lithiases. L'hypocitraturie s'associe à une hypercalciurie par défaut de réabsorption du calcium au niveau du tubule proximal (62) et un dysfonctionnement au niveau du tubule distal serait également impliqué (63). La

supplémentation orale en citrate peut être proposée chez les patients présentant une hypercalciurie concomitante ou un antécédent de lithiases rénales ou de néphrocalcinose. Aucun patient dans notre cohorte n'a bénéficié d'une supplémentation par citrate.

Il existe également une atteinte glomérulaire chez les patients GSD de type I dont les mécanismes sont sans doute multifactoriels. L'activation du système rénine-angiotensine et l'exposition prolongée au stress oxydatif participeraient à l'atteinte de la fonction glomérulaire. Les travaux de recherche sur les mécanismes de l'atteinte rénale ont mis en lumière certaines analogies avec la néphropathie diabétique (127,128). L'atteinte rénale se manifeste dès l'enfance par une hyperfiltration glomérulaire qui favorise la survenue de microalbuminurie puis d'une protéinurie (64). Certaines données suggèrent qu'un contrôle de l'équilibre métabolique permettrait de limiter la progression de l'atteinte rénale (65). Le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) permet de limiter la protéinurie et de limiter l'altération de la fonction rénale (35). Tous les patients ayant une protéinurie dans notre cohorte bénéficient d'un traitement par IEC.

L'hyperuricémie, l'hypertriglycémie et l'acidose chronique participent à l'altération de la fonction rénale (35). Plus exactement, l'acidose et l'hyperlactatémie sont liés à l'atteinte tubulaire tandis que l'âge et l'hypertriglycémie sévère sont liés à l'atteinte glomérulaire (129). L'équilibre métabolique est donc un des déterminismes de la dégradation de la fonction rénale, en limitant l'acidose chronique, l'hyperuricémie et l'hyperlipidémie.

Dans notre étude, nous avons été confrontés à une difficulté dans l'évaluation de l'atteinte rénale. En effet, les marqueurs d'anomalie tubulaire n'ont que très rarement été évalués (notamment l'hypercalciurie, l'hyperuraturie et l'hypocitratémie) et nous avons également été confrontés à un nombre important de données manquantes concernant l'atteinte glomérulaire : hétérogénéité de recueil pour la protéinurie évaluée aussi bien sur échantillon que sur 24 heures et exprimée en diverses unités (mg/l, en g/24h ou en mg/g de créatininurie, mais parfois sans volume de diurèse ou de créatininurie en regard). Le manque de données a sans doute conduit à une sous-estimation de l'atteinte rénale dans notre groupe de patients. Néanmoins, nous avons retrouvé une protéinurie positive chez plus de la moitié d'entre eux, avec des éléments en faveur d'un très probable lien statistique avec une hypertriglycémie et une hyperlactatémie.



La patiente 2 a développé un carcinome papillaire rénal qui a nécessité une néphrectomie partielle à l'âge de 28 ans. Aucun cas de carcinome papillaire rénal n'a été décrit dans la littérature chez les patients GSD de type I. La fonction rénale s'étant fortement dégradée (évolution naturelle de l'atteinte rénale malgré un contrôle métabolique satisfaisant et réduction néphronique par néphrectomie partielle), la patiente 2 est dialysée depuis 3 mois et un projet de transplantation hépato-rénale est en discussion. Plusieurs cas de transplantation combinée hépato-rénale ont été rapportés dans la littérature (58,66,67).

### ***Retentissement hématologique***

La transplantation hépatique ou hépato-rénale et plus largement la chirurgie, exposent les patients GSD de type I à un risque hémorragique important, lié aux troubles de l'hémostase primaire par trouble des fonctions plaquettaires. Un déficit énergétique en ATP secondaire à une carence chronique intraplaquettaire en glucose a été évoqué. Toute chirurgie doit être si possible anticipée par une évaluation complète de l'hémostase (notamment l'étude des fonctions plaquettaires et du facteur de Willebrand), même si il n'y a aucun marqueur spécifique chez les patients GSD de type I. Afin de corriger les troubles de l'hémostase, il est préconisé de réaliser les 5 jours précédents une intervention ou un geste invasif une préparation métabolique selon un protocole défini en collaboration avec l'équipe spécialisée en hémostase (apport glucosé, corticothérapie, DDAVP) (72,130).

Dans notre cohorte, plusieurs complications hémorragiques peropératoires ont été constatées notamment lors des chirurgies hépatiques, mais également lors de chirurgies plus bénignes. Certaines interventions lourdes programmées ont en revanche été indemnes de complications lorsqu'une préparation métabolique a pu être appliquée.

Le taux d'hémoglobine à l'âge adulte est comparable à celui décrit dans la population européenne (11,38 vs 11,8 g/dl) (36). L'anémie est classiquement liée à une carence martiale (réfractaire à une recharge orale), à la présence d'un syndrome inflammatoire qui n'est pas rare en cas d'adénomes hépatiques multiples et enfin à d'éventuels remaniements hémorragiques au sein de volumineux adénomes hépatiques. Dans la littérature, il existerait une association positive entre anémie sévère et présence d'adénomes hépatiques, ainsi qu'une association positive entre le

taux de lactates sanguins élevés et la sévérité de l'anémie (69), celles-ci n'ont pas été recherchées dans notre étude.

### ***Retentissement cardiovasculaire***

Aucun patient n'a présenté d'HTAP dans notre cohorte. Le pronostic de cette atteinte étant extrêmement sévère, il est nécessaire de la dépister par surveillance échographique régulière (35). L'augmentation de la pression ventriculaire droite sans retentissement clinique est décrite chez 27% de la population GSD de type I (73,131). Humbert et al rapporte que le mécanisme physiopathologique de l'HTAP serait en lien avec une perturbation de la sérotonine plaquettaire qui favoriserait une vasoconstriction pré-capillaire (73,74).

Dans notre cohorte, 2 patients présentent une HTA à l'âge adulte, ces 2 mêmes patients présentent également une altération de la fonction rénale.

### ***Retentissement osseux***

L'ostéoporose demeure une complication majeure et fréquente de la GSD de type I. Celle-ci a été difficile à évaluer dans notre cohorte compte-tenu du manque de standardisation des mesures à l'ostéodensitométrie (Z-score vs T-score) d'un patient à l'autre. Sa fréquence de 41% dans notre cohorte à l'âge adulte est comparable à celle décrite dans les études de Rake et al (80) mais supérieure à celle décrite dans la cohorte ESGSD I, cohorte essentiellement pédiatrique.

La déminéralisation osseuse semble corrélée à l'acidose métabolique qui induit une mobilisation du pouvoir tampon de l'os qui entraîne une augmentation de la résorption osseuse et de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore. Par ailleurs, l'hypo-insulinisme des patients GSD de type I pourrait être à l'origine d'une baisse de la forme musculaire, l'insuline régulant de nombreux gènes impliqués dans la trophicité musculaire (78). La stimulation de la néoglucogenèse favorisant la protéolyse musculaire pourrait également contribuer à cette baisse de la force musculaire (79). La pratique d'une activité physique régulière est donc préconisée même si nous manquons de recul pour juger l'influence de la pratique d'une activité physique sur la constitution de la masse osseuse chez les patients GSD de type I. Seuls 38% de nos patients pratiquent une activité physique régulière.

Il semble que dans notre cohorte, les patients ayant développé une ostéoporose à l'âge adulte aient pour 83% d'entre eux un antécédent de retard de croissance, ces

patients présentaient tous un déséquilibre métabolique dans l'enfance. Les 3 plus jeunes patients de notre cohorte GSD de type Ia (patients 10, 12 et 13) ayant un bon équilibre métabolique à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte, n'ont pas encore de déminéralisation osseuse, ce qui semble différent pour les 2 plus jeunes patients GSD de type Ib (patients 16 et 18) qui ont développé une ostéoporose dès l'âge de 20 ans et 19 ans (malgré un bon équilibre métabolique pour la patiente 18).

Sur les 10 patients supplémentés en vitamine D dans notre cohorte, 9 d'entre eux restent carencés soit 90% d'entre eux, contre 61% dans l'étude de Banugaria et al (76). La persistance de la carence en vitamine D pourrait s'expliquer par une malabsorption de la vitamine D chez les patients GSD de type I, une carence d'apports (76) et surtout un défaut d'exposition solaire, comme cela est classique dans les pathologies chroniques.

Aucune fracture pathologique n'a été décrite dans notre cohorte, mais il semble important de renforcer encore l'apport vitaminocalcique pour la plupart des patients, en sus d'une optimisation du contrôle métabolique.

### ***Retentissement gynécologique et obstétrical***

Un SOPK a été recherché chez seulement 2 de nos patientes. Nous ne disposons pas d'informations quant à la régularité des cycles chez les autres patientes, qui bénéficient d'une contraception progestative ou mécanique (par DIU) pour 5 d'entre elles. Il semblerait que la prévalence du SOPK soit augmentée dans la population GSD de type I et III, probablement en lien avec un profil d'hyperinsulinisme (85), ce qui n'a pas été retrouvé chez 2 de nos patientes explorées en ce sens.

La majoration des hypoglycémies est fréquente pendant la grossesse et décrite dans la littérature par Mairovitz et al ainsi que par Ferrechia et al (83,132), ce qui se confirme chez l'une de nos 3 patientes (patiente 8) ayant eu une grossesse et ceci lors de ses 2 grossesses. L'utilisation du holter glycémique permet de dépister et de prévenir au mieux ces hypoglycémies. Dans la littérature, 1 cas de prééclampsie avec majoration brutale de la protéinurie a été décrit chez une patiente de GSD de type Ia (133), à l'image de la patiente 4.

### ***Spécificités liées à la population GSD de type Ib***

100% des 4 patients GSD de type Ib ont une neutropénie sévère contre 86% dans l'étude ESGSD I, avec un taux de PNN inférieur à 500/mm<sup>3</sup> (97) (98). La

neutropénie n'est pas en rapport avec l'équilibre métabolique et elle ne semble pas se corriger après transplantation hépatique (134). Le myélogramme réalisé chez les patients GSD Ib retrouve une hyperplasie de la lignée granuleuse, sans blocage de maturation associée. La surveillance du myélogramme n'est pas recommandée de manière systématique chez ces patients, il pourra être effectué en cas d'anomalies dans les autres lignées sanguines (35).

Le G-CSF est efficace pour corriger la neutropénie souvent à des doses inférieures à 5µg/kg/j ce qui semble être le cas chez nos 4 patients.

Dans la littérature, Donadiou et al a décrit 13 cas de leucémie aigüe ou de myélodysplasie, survenant chez 230 patients traités par GCS-F au long cours pour une neutropénie chronique sévère (135). Deux facteurs semblent augmenter le risque de survenue d'une leucémie et d'une myélodysplasie : la dose cumulée de G-CSF et une dose moyenne par injection supérieure à 15 µg/kg/j, selon le registre des neutropénies chroniques sévères (135). Les autres effets secondaires décrits sous G-CSF sont la survenue d'une splénomégalie (présente chez 21% des patients traités par G-CSF pour une neutropénie sévère congénitale (136), elle est présente chez 3 patients sur 4 dans notre cohorte.

### **Population GSD de type III**

L'étude de Sentner et al publiée en 2016 est une étude descriptive rétrospective internationale concernant le suivi de 175 patients GSD de type III dont 91 patients suivis à l'âge adulte (106). L'âge de découverte se situe vers 8-9 mois (106), ce qui est comparable à notre cohorte. Cette étude a permis de préciser certaines données concernant l'évolution des patients GSD de type III : le développement intellectuel est normal chez la majorité des patients GSD de type III sauf chez 3% des patients qui présentaient un déficit intellectuel léger ou modéré, ces caractéristiques sont retrouvées dans notre population chez 2 patients sur 9. Dans notre population, 45% des patients adultes ont un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, contre 24% dans cette étude.

Le diagnostic moléculaire a été réalisé chez seulement 2 patients dans notre étude ces dernières années, ce qui s'explique possiblement par les difficultés initiales de séquençage du gène *AGL* liées à sa grande taille (110).

Nous sommes surpris par la fréquence des hypoglycémies à l'âge adulte dans notre cohorte malgré la prise de Maïzena. En effet, les hypoglycémies sont

généralement moins sévères chez les patients GSD III car la glycogénogenèse et la néoglucogenèse restent fonctionnelles.

La fréquence des atteintes hépatiques et cardiaques semble plus importante dans notre cohorte de patients GSD de type III par rapport à celle décrite dans l'étude de Sentner. Ceci pourrait être expliqué par une proportion de patients plus âgés dans notre population et donc un risque de complications plus élevé. Une surveillance régulière de la fibrose hépatique est désormais proposée quasi de manière systématique par la réalisation de Fibrotest ou Fibroscan, en sus de l'évaluation morphologique hépatique (évaluation de la stéatose et recherche de formations nodulaires hépatiques). Une attention particulière sur le devenir hépatique est indispensable du fait du risque de cirrhose (dont sont atteints 2 de nos patients) et de celui d'hépatocarcinome.

66% des patients rapportent des douleurs musculaires à l'effort contre 34% dans l'étude de Sentner. Ceci a éventuellement pu contribuer à une baisse d'activité physique dont peut-être le reflet de la surcharge pondérale au sein de notre groupe de 9 patients (IMC moyen de 28 Kg/m<sup>2</sup> versus 22,7 pour le groupe de glycogénose de type I). C'est un aspect à prendre en compte dans la prise en charge nutritionnelle de ces patients afin d'éviter d'aggraver leur retentissement hépatique notamment le degré de stéatose. Bien que l'IMC moyen soit modérément élevé dans notre groupe de patients, aucun cas de diabète de type 2 n'a été décrit alors que 9% des patients de l'étude de Sentner présentent un diabète de type 2 avec un âge moyen d'apparition de 38 ans. L'âge moyen de notre population GSD de type III est de 37,2 ans et ces résultats doivent nous inciter à être vigilant quant au risque de développer un diabète de type 2 (106).

### **Population GSD de type VI et IX**

La moindre sévérité des manifestations cliniques des GSD de type VI et IX est manifeste chez nos 3 patients. Notons toutefois chez notre patiente avec glycogénose de type VI la recrudescence des hypoglycémies modérées au cours d'un jeûne plus prolongé (la nuit) lors d'une grossesse gémellaire et l'apport diagnostique du holter glycémique dans cette situation. Le retentissement est peu péjoratif sur le plan hépatique mais une surveillance régulière, espacée, reste de mise. En effet, un cas d'hépatocarcinome a déjà été rapporté dans le cas de glycogénose de type VI (137). Enfin, de manière plus classique, l'apport alimentaire de ces patients est volontiers

enrichi en glucides et même si les sucres lents sont privilégiés, le risque de stéatose hépatique au long cours n'est pas négligeable comme c'est déjà le cas pour un de nos patients avec glycogénose de type IX : l'apparition d'une cytolysse a conduit à diagnostiquer une fibrose hépatique justifiant des explorations en cours. L'évolution reste toutefois largement favorable pour ce type de glycogénose à l'âge adulte.

### **Perspectives**

A l'heure actuelle, sept modèles de mammifères ont été développés pour la recherche en laboratoire sur les GSD. Ces modèles permettent d'étudier le développement de nouvelles thérapies, comme la thérapie génique : celle-ci pourrait permettre chez le chien avec une GSD la survie prolongée ainsi que l'absence d'hypoglycémie de jeûne pendant près d'un an (138).

## CONCLUSION

Les glycoséoses hépatiques et hépato-musculaires sont des pathologies métaboliques héréditaires rares et potentiellement graves, notamment concernant les glycoséoses de type I et III. Cette étude descriptive a permis de souligner l'hétérogénéité phénotypique de l'ensemble des patients. Nous pensons que la singularité de l'anamnèse de certains patients présente une valeur informative forte. Cette étude montre également d'un patient à l'autre la variabilité du pronostic.

A l'âge adulte et dans notre cohorte, les déséquilibres métaboliques aigus sont moins fréquents qu'à l'âge pédiatrique. La gestion de l'équilibre métabolique reste au cœur de la prise en charge du patient mais la problématique des atteintes d'organes devient tout aussi prépondérante. Concernant les glycoséoses de type I, la présence d'adénomes hépatiques, le retentissement rénal et osseux sont chacun présents dans plus de la moitié des cas de notre cohorte. L'atteinte hépatique et rénale grève lourdement le pronostic de certains patients. Cette étude confirme également que l'équilibre de certains paramètres métaboliques à l'âge pédiatrique semble lié au statut de certains paramètres hépatiques et rénaux à l'âge adulte. L'impact de la nutrition entérale pendant l'enfance apparaît également déterminant sur le plan osseux.

L'ensemble des atteintes d'organes à l'âge adulte et la complexité de la pathologie soulignent l'importance d'un suivi métabolique spécialisé (médical, diététique) et en multidisciplinarité avec les différents spécialistes d'organes. Cette optimisation de la prise en charge est incontournable, notamment pour aborder chez certains patients les problématiques de transplantation hépatique ou hépato-rénale.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. de Lonlay P. Glycogénoses. In: *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer Paris; 2013.
2. Santer R. Disorders of Carbohydrate Metabolism and Glucose Transport. In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 2014. p. 265-301.
3. Kilimann MW, Oldfors A. Glycogen pathways in disease: new developments in a classical field of medical genetics. *J Inherit Metab Dis*. mai 2015;38(3):483-7.
4. Borg J. *Biochimie métabolique*. 2e édition. Ellipses; 2008.
5. Hecketsweiler B. P. *Voyage en biochimie. Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique*. 3e édition. 2006.
6. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin*. juin 2016;5:85-100.
7. Chikwana VM, Khanna M, Baskaran S, Tagliabracci VS, Contreras CJ, DePaoli-Roach A, et al. Structural basis for 2'-phosphate incorporation into glycogen by glycogen synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 déc 2013;110(52):20976-81.
8. Provonost M. Organisation moléculaire des structures du vivant. In: 2015<sup>e</sup> éd. Disponible sur: [http://mpronovost.profweb.ca/BIONP1/bionp1\\_molecules\\_glucides.html](http://mpronovost.profweb.ca/BIONP1/bionp1_molecules_glucides.html)
9. Mayes A. Métabolisme du glycogène. In: *Biochimie de Harper*.
10. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem*. 2 mai 2014;289(18):12189-94.
11. Putt W, Ives JH, Hollyoake M, Hopkinson DA, Whitehouse DB, Edwards YH. Phosphoglucomutase 1: a gene with two promoters and a duplicated first exon. *Biochem J*. 1 déc 1993;296 ( Pt 2):417-22.
12. Nielsen JN, Richter EA. Regulation of glycogen synthase in skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand*. août 2003;178(4):309-19.
13. Lehto M, Stoffel M, Groop L, Espinosa R, Le Beau MM, Bell GI. Assignment of the gene encoding glycogen synthase (GYS) to human chromosome 19, band q13.3. *Genomics*. févr 1993;15(2):460-1.



14. Nuttall FQ, Gannon MC, Kubic VL, Hoyt KJ. The human liver Glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. *Genomics*. 15 janv 1994;19(2):404-5.
15. Akman HO, Kakhlon O, Coku J, Peverelli L, Rosenmann H, Rozenstein-Tsalkovich L, et al. Deep intronic GBE1 mutation in manifesting heterozygous patients with adult polyglucosan body disease. *JAMA Neurol*. avr 2015;72(4):441-5.
16. Lauritzen HPMM, Schertzer JD. Measuring GLUT4 translocation in mature muscle fibers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. août 2010;299(2):E169-179.
17. Lehto M, Xiang K, Stoffel M, Espinosa R, Groop LC, Le Beau MM, et al. Human hexokinase II: localization of the polymorphic gene to chromosome 2. *Diabetologia*. déc 1993;36(12):1299-302.
18. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet*. avr 1998;62(4):785-91.
19. Roach PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med*. mars 2002;2(2):101-20.
20. Chen YT, He JK, Ding JH, Brown BI. Glycogen debranching enzyme: purification, antibody characterization, and immunoblot analyses of type III glycogen storage disease. *Am J Hum Genet*. déc 1987;41(6):1002-15.
21. Bao Y, Dawson TL, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics*. 1 déc 1996;38(2):155-65.
22. van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J*. 15 mars 2002;362(Pt 3):513-32.
23. Remiche G, Ronchi D, Magri F, Lamperti C, Bordoni A, Moggio M, et al. Extended phenotype description and new molecular findings in late onset glycogen storage disease type II: a northern Italy population study and review of the literature. *J Neurol*. janv 2014;261(1):83-97.
24. Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, De Wulf H. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepatology*. avr 1993;17(4):610-4.
25. Rath VL, Ammirati M, LeMotte PK, Fennell KF, Mansour MN, Danley DE, et al. Activation of human liver glycogen phosphorylase by alteration of the secondary structure and packing of the catalytic core. *Mol Cell*. juill 2000;6(1):139-48.
26. Munger R, Temler E, Jallut D, Haesler E, Felber JP. Correlations of glycogen synthase and phosphorylase activities with glycogen concentration in human muscle biopsies. Evidence for a double-feedback mechanism regulating glycogen synthesis and breakdown. *Metabolism*. janv 1993;42(1):36-43.
27. Ercan-Fang N, Gannon MC, Rath VL, Treadway JL, Taylor MR, Nuttall FQ. Integrated effects of multiple modulators on human liver glycogen phosphorylase a. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. juill 2002;283(1):E29-37.

28. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27.
29. [Von Gierke's glycogenosis. First description in a female patient in the Karlsruhe Franz Lust Pediatric Clinic in 1929]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/8620828>
30. Glycogen storage diseases of all types.pdf.
31. Malfatti E, Nilsson J, Hedberg-Oldfors C, Hernandez-Lain A, Michel F, Dominguez-Gonzalez C, et al. A new muscle glycogen storage disease associated with glycogenin-1 deficiency. *Ann Neurol.* déc 2014;76(6):891-8.
32. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem.* déc 1952;199(2):661-7.
33. Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K. A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 août 1978;83(4):1360-4.
34. Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science.* 22 oct 1993;262(5133):580-3.
35. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, 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 Off J Am Coll Med Genet.* nov 2014;16(11):e1.
36. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S20-34.
37. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D, et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet A.* 30 août 2004;129A(2):162-4.
38. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis.* mai 2015;38(3):511-9.
39. Shieh J-J, Pan C-J, Mansfield BC, Chou JY. A glucose-6-phosphate hydrolase, widely expressed outside the liver, can explain age-dependent resolution of hypoglycemia in glycogen storage disease type Ia. *J Biol Chem.* 21 nov 2003;278(47):47098-103.
40. Pan CJ, Lei KJ, Annabi B, Hemrika W, Chou JY. Transmembrane topology of glucose-6-phosphatase. *J Biol Chem.* 13 mars 1998;273(11):6144-8.
41. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med.* 1 janv 2009;360(1):32-43.

42. Annabi B, Hiraiwa H, Mansfield BC, Lei KJ, Ubagai T, Polymeropoulos MH, et al. The gene for glycogen-storage disease type 1b maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet.* févr 1998;62(2):400-5.
43. Marcolongo P, Barone V, Priori G, Pirola B, Giglio S, Biasucci G, et al. Structure and mutation analysis of the glycogen storage disease type 1b gene. *FEBS Lett.* 2 oct 1998;436(2):247-50.
44. Labrune P, Eberschweiler PT, Boudjemline AM, Hubert-Buron A, Petit F, Gajdos V. [Natural history of hepatic glycogen storage diseases]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. août 2008;37(7-8):1172-7.
45. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2007;13(18):2541-53.
46. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, Lee PJ, Leonard JV, Maire I, et al. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur J Hum Genet EJHG.* sept 1999;7(6):717-23.
47. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen Y-T. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* mars 2002;2(2):121-43.
48. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen Y-T. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S10-19.
49. Seydewitz HH, Matern D. Molecular genetic analysis of 40 patients with glycogen storage disease type Ia: 100% mutation detection rate and 5 novel mutations. *Hum Mutat.* janv 2000;15(1):115-6.
50. McAdams AJ, Hug G, Bove KE. Glycogen storage disease, types I to X: criteria for morphologic diagnosis. *Hum Pathol.* juill 1974;5(4):463-87.
51. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S112-119.
52. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S46-49.
53. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(2):153-62.
54. Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prévot S, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol.* févr 2013;58(2):350-7.
55. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* sept 2011;159(3):442-6.

56. Di Rocco M, Calevo MG, Taro' M, Melis D, Allegri AEM, Parenti G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Mol Genet Metab.* avr 2008;93(4):398-402.
57. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, Koeberl DD, Desai DM, Skinner MA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* nov 2007;47(5):658-63.
58. Labrune P. Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S53-55.
59. Malatack JJ, Finegold DN, Iwatsuki S, Shaw BW, Gartner JC, Zitelli BJ, et al. Liver transplantation for type I glycogen storage disease. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 1983;1(8333):1073-5.
60. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology.* mai 2008;134(6):1764-76.
61. Reddy SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* sept 2009;51(3):483-90.
62. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* déc 1995;9(6):705-10.
63. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 7 janv 1988;318(1):7-11.
64. Baker L, Dahlem S, Goldfarb S, Kern EF, Stanley CA, Egler J, et al. Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. *Kidney Int.* juin 1989;35(6):1345-50.
65. Martens DHJ, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CML, Smit GPA. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* nov 2009;4(11):1741-6.
66. Marega A, Fregonese C, Tulissi P, Vallone C, Gropuzzo M, Toniutto PL, et al. Preemptive liver-kidney transplantation in von Gierke disease: a case report. *Transplant Proc.* mai 2011;43(4):1196-7.
67. Belingheri M, Ghio L, Sala A, Menni F, Trespidi L, Ferrareso M, et al. Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease Ia: a case beyond the guidelines. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2007;13(5):762-4.
68. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1 févr 1994;120(3):218-26.
69. 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.* 15 nov 2002;100(10):3776-81.

70. Austin SL, El-Gharbawy AH, Kasturi VG, James A, Kishnani PS. Menorrhagia in patients with type I glycogen storage disease. *Obstet Gynecol.* déc 2013;122(6):1246-54.
71. 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 Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* déc 1998;18(6):243-6.
72. Marti GE, Rick ME, Sidbury J, Gralnick HR. DDAVP infusion in five patients with type Ia glycogen storage disease and associated correction of prolonged bleeding times. *Blood.* juill 1986;68(1):180-4.
73. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S93-96.
74. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, Le Gall C, Callebert J, Hervé P, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J.* juill 2002;20(1):59-65.
75. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* mars 2010;23(3):225-239-334.
76. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, Weber TJ, Kishnani PS. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab.* avr 2010;99(4):434-7.
77. Cabrera-Abreu J, Crabtree NJ, Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(1):1-9.
78. Feillet F. [Inborn errors of metabolism and long-term skeletal outcome]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* juin 2007;14(6):552-4.
79. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr.* sept 2002;141(3):350-6.
80. Rake JP, Visser G, Huismans D, Huitema S, van der Veer E, Piers DA, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(4):371-84.
81. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 5 avr 2012;
82. 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.* nov 2006;1089:228-36.
83. Mairovitz V, Labrune P, Fernandez H, Audibert F, Frydman R. Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S97-101.

84. Sechi A, Deroma L, Lapolla A, Paci S, Melis D, Burlina 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.* janv 2013;36(1):83-9.
85. 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).* juin 1995;42(6):601-6.
86. Fernandes J, Van De Kamer JH. [GLUCOSE, FRUCTOSE AND GALACTOSE IN THE DIET OF PATIENTS WITH GLYCOGEN ACCUMULATION DISEASE TYPE I]. *Maandschr Kindergeneesk.* janv 1964;32:29-34.
87. Fernandes J. The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose-6-phosphatase-deficient children. *Acta Paediatr Scand.* sept 1974;63(5):695-8.
88. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc.* déc 1993;93(12):1423-30.
89. Melis D, Della Casa R, Parini R, Rigoldi M, Cacciapuoti C, Marcolongo P, et al. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr.* sept 2009;168(9):1069-74.
90. Melis D, Minopoli G, Balivo F, Marcolongo P, Parini R, Paci S, et al. Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib. *JIMD Rep.* 30 juin 2015;
91. Schwenk WF, Haymond MW. Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *N Engl J Med.* 13 mars 1986;314(11):682-5.
92. Leonard JV, Dunger DB. Hypoglycaemia complicating feeding regimens for glycogen-storage disease. *Lancet Lond Engl.* 2 déc 1978;2(8101):1203-4.
93. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 25 août 2015;
94. Bhattacharya K, Mundy H, Lilburn MF, Champion MP, Morley DW, Maillot F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:18.
95. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr.* nov 2008;88(5):1272-6.
96. Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis.* oct 1999;22(7):795-801.
97. Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S120-123.

98. Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, 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.* oct 2002;161 Suppl 1:S83-87.
99. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type 1b glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol.* janv 2010;17(1):36-42.
100. Jun HS, Lee YM, Cheung YY, McDermott DH, Murphy PM, De Ravin SS, et al. Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase-beta-deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood.* 14 oct 2010;116(15):2783-92.
101. Kilpatrick L, Garty BZ, Lundquist KF, Hunter K, Stanley CA, Baker L, et al. Impaired metabolic function and signaling defects in phagocytic cells in glycogen storage disease type 1b. *J Clin Invest.* juill 1990;86(1):196-202.
102. Alsultan A, Sokol RJ, Lovell MA, Thurman G, Ambruso DR. Long term G-CSF-induced remission of ulcerative colitis-like inflammatory bowel disease in a patient with glycogen storage disease 1b and evaluation of associated neutrophil function. *Pediatr Blood Cancer.* 15 déc 2010;55(7):1410-3.
103. Johnson MP, Compton A, Drugan A, Evans MI. Metabolic control of von Gierke disease (glycogen storage disease type 1a) in pregnancy: maintenance of euglycemia with cornstarch. *Obstet Gynecol.* mars 1990;75(3 Pt 2):507-10.
104. Dagli AI, Lee PJ, Correia CE, Rodriguez C, Bhattacharya K, Steinkrauss L, et al. Pregnancy in glycogen storage disease type 1b: gestational care and report of first successful deliveries. *J Inherit Metab Dis.* déc 2010;33 Suppl 3:S151-157.
105. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, Ijzermans JN. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *Liver.* avr 2000;20(2):186-7.
106. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 22 avr 2016;
107. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* juill 2010;12(7):446-63.
108. Ding JH, de Barsey T, Brown BI, Coleman RA, Chen YT. Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III. *J Pediatr.* janv 1990;116(1):95-100.
109. Elpeleg ON. The molecular background of glycogen metabolism disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* juin 1999;12(3):363-79.
110. Sentner CP, Vos YJ, Niezen-Koning KN, Mol B, Smit GPA. Mutation Analysis in Glycogen Storage Disease Type III Patients in the Netherlands: Novel Genotype-Phenotype Relationships and Five Novel Mutations in the AGL Gene. *JIMD Rep.* 2013;7:19-26.

111. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Chen YT. Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features. *J Inher Metab Dis.* 1992;15(6):869-81.
112. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 1997;24(3):276-9.
113. Cornelio F, Bresolin N, Singer PA, DiMauro S, Rowland LP. Clinical varieties of neuromuscular disease in debrancher deficiency. *Arch Neurol.* oct 1984;41(10):1027-32.
114. Akazawa H, Kuroda T, Kim S, Mito H, Kojo T, Shimada K. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* mars 1997;18(3):532-3.
115. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GPA. Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient. *JIMD Rep.* 2012;5:13-6.
116. Brambilla A, Mannarino S, Pretese R, Gasperini S, Galimberti C, Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep.* 2014;17:91-5.
117. Dagli AI, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 25 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/>
118. Cassiman D, Libbrecht L, Verslype C, Meersseman W, Troisi R, Zucman-Rossi J, et al. An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* juill 2010;53(1):213-7.
119. Cohen JL, Vinik A, Faller J, Fox IH. Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. Contributions by hypoglycemia and hyperglucagonemia to increased urate production. *J Clin Invest.* janv 1985;75(1):251-7.
120. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* août 2013;26(4):329-39.
121. Calderaro J. Caractérisation moléculaire des adénomes hépatocytaires et des lésions préneoplasiques hépatique [Thèse]. Paris V René Descartes; 2014.
122. Parker P, Burr I, Slonim A, Ghishan FK, Greene H. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology.* sept 1981;81(3):534-6.
123. Kishnani PS, Chuang T-P, Bali D, Koeberl D, Austin S, Weinstein DA, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum Mol Genet.* 15 déc 2009;18(24):4781-90.



124. Mutel E, Abdul-Wahed A, Ramamonjisoa N, Stefanutti A, Houberdon I, Cavassila S, et al. Targeted deletion of liver glucose-6 phosphatase mimics glycogen storage disease type 1a including development of multiple adenomas. *J Hepatol.* mars 2011;54(3):529-37.
125. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* déc 1999;158 Suppl 2:S43-48.
126. Choi Y, Yi N-J, Ko J-S, Moon J-S, Suh S-W, Lee J-M, et al. Reappraisal of the Role of Portacaval Shunting in the Growth of Patients With Glycogen Storage Disease Type I in the Era of Liver Transplantation. *Transplantation.* mars 2016;100(3):585-92.
127. Rajas F, Labrune P, Mithieux G. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* oct 2013;39(5):377-87.
128. Clar J et al, Gri B, Calderaro J, Birling MC, Héroult Y, Smit GP, Mithieux G, Rajas F. Targeted deletion of kidney glucose-6 phosphatase leads to nephropathy. *Kidney Int.* oct 2014;86(4):747-56.
129. Ben Chehida A et al, Bensmaïl T, Ben Rehouma F, Ben Abdelaziz R, Azzouz H, Boudabbous H, Slim Abdelmoula M, Abdelhak S, Kaabachi N, Ben Turkia H, Tebib N. [Renal involvement in glycogen storage disease type 1: Practical issues]. *Nephrol Ther.* juill 2015;11(4):240-5.
130. Mollet-Boudjemline A, Hubert-Buron A, Boyer-Neumann C, Aldea R, Franco D, Trioche-Eberschweiller P, 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.
131. Kishnani P, Bengur AR, Chen YT. Pulmonary hypertension in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(2):213-6.
132. Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, Weinstein DA. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs.* mars 2014;28(1):26-31.
133. Yamamoto T, Suzuki Y, Kaneko S, Hattori Y, Obayashi S, Suzumori N, et al. Glycogen storage disease type Ia (GSD Ia) during pregnancy: report of a case complicated by fetal growth restriction and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2010;36(5):1125-9.
134. Lachaux A, Boillot O, Stamm D, Canterino I, Dumontet C, Regnier F, et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr.* déc 1993;123(6):1005-8.
135. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, 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.* janv 2005;90(1):45-53.

136. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* juill 2006;43(3):189-95.
137. Manzia TM et al, Angelico R, Toti L, Cillis A, Ciano P, Orlando G, Anselmo A, Angelico M, Tisone G. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. *mai 2011;43(4):11-81.*
138. Brooks ED, Koeberl DD. Large animal models and new therapies for glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis.* mai 2015;38(3):505-9.
139. Bary C. Analyse retrospective de 15 cas de glycogénoses hépatiques suivis au CHU de Nancy [Thèse]. Nancy 1; 2010.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Métabolisme protéique et métabolisme lipidique

#### Métabolisme protéique

A l'état nourri, le catabolisme des protéines en acides aminés permet de renouveler constamment les protéines de l'organisme et le foie met en réserve l'excès d'acides aminés (après élimination de la fonction azote) sous forme de lipides : apport de pyruvate et acétyl-CoA, conduisant à la formation d'acides gras et triglycérides.

En situation de jeûne, la protéolyse libère les acides aminés qui, après élimination de la fonction azotée :

- Soit intègrent le métabolisme mitochondrial en donnant l'acétyl-CoA, qui entrera dans le cycle de Krebs et dont la production de coenzymes réduits alimentera la chaîne respiratoire pour donner de l'ATP
- Soit seront transformés en glucose (via le pyruvate) : c'est la néoglucogenèse, l'Alanine étant l'acide aminé glucoformateur le plus important.

#### Métabolisme lipidique

A l'état nourri les lipides sont directement stockés dans les graisses ou alors les acides gras sont captés par le foie et convertis en triglycérides.

En situation de jeûne, les acides gras sont captés par le foie et oxydés en acétyl-CoA qui entre soit dans le cycle de Krebs et permet ainsi la production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale, soit dans la voie de synthèse des corps cétoniques.

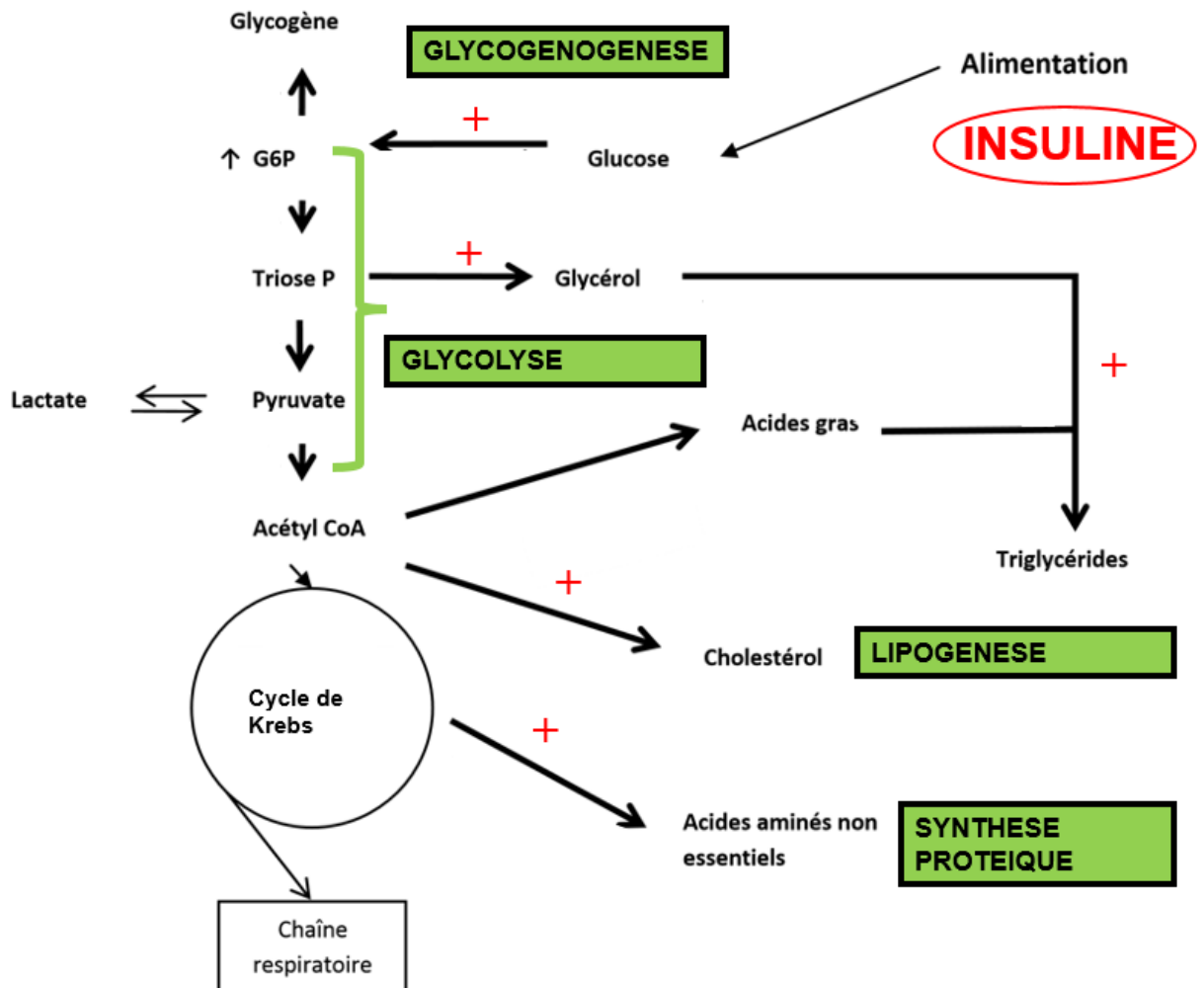
Ainsi, les divers métabolites issus de la dégradation des nutriments dans le cytosol sont transportés dans la mitochondrie. Leur dégradation se poursuit et aboutit à la formation de l'acétyl-CoA, molécule à deux atomes de carbone. Le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire sont la voie finale commune de l'oxydation des glucides, des lipides et des protides. Le carbone sera éliminé sous forme de dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>, l'hydrogène sera éliminé sous forme d'eau H<sub>2</sub>O, et l'énergie récupérée conduira à la formation d'ATP (5).

## Annexe 2 : Organes clés du métabolisme énergétique

Certains organes ont un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme énergétique :

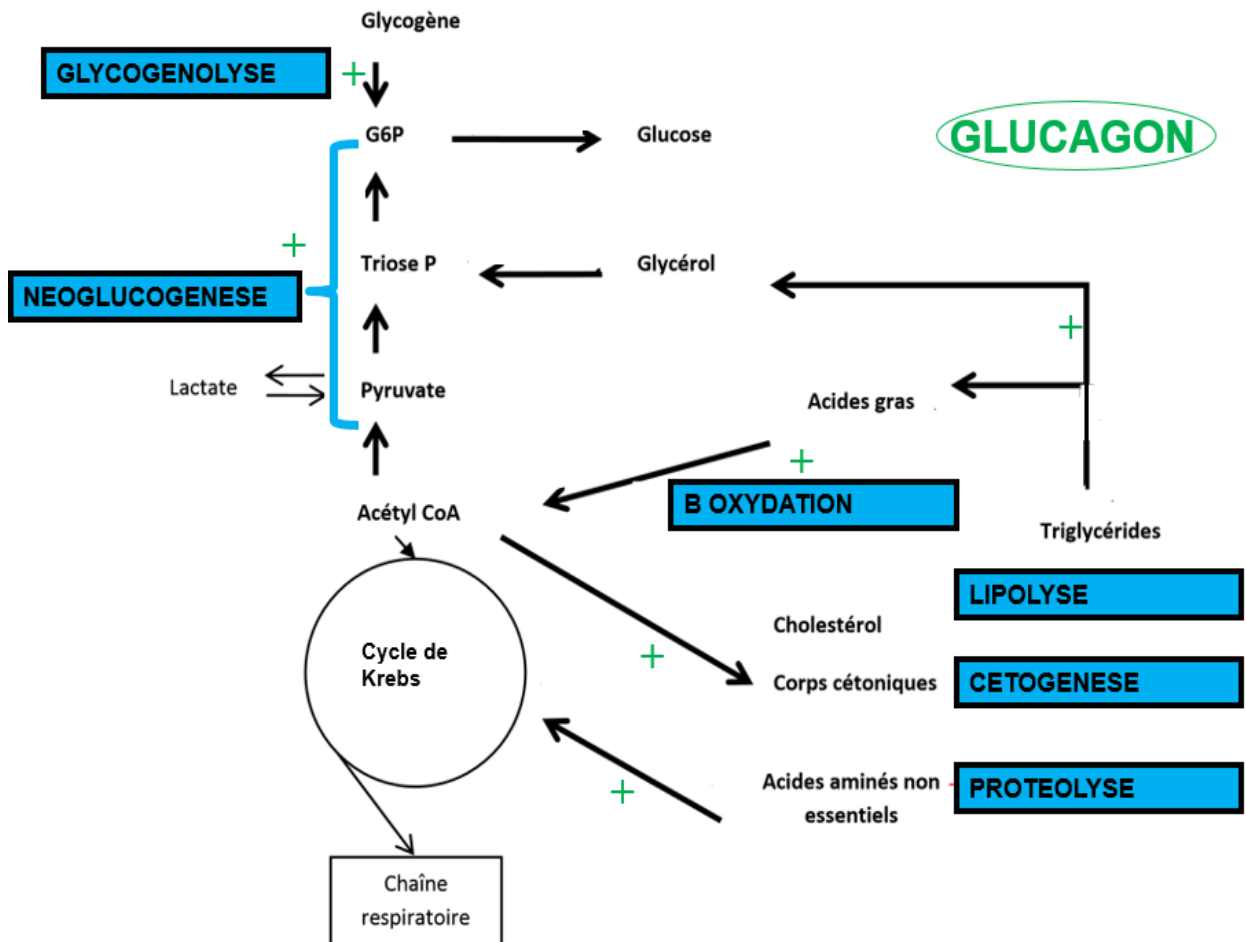
- Le foie stocke le glucose sous la forme de glycogène à l'état nourri, il participe donc à la glycogénogenèse. Il permet également de relarguer du glucose dans le sang en participant à la glycogénolyse et à la néoglucogenèse. Il assure également la synthèse de nombreux autres composés essentiels et un rôle de détoxification.
- Le muscle constitue, quant à lui, la principale réserve d'acides aminés. Il peut également stocker du glycogène. C'est l'organe principal utilisant l'énergie.
- Le tissu adipeux est le site principal de stockage d'énergie sous forme d'acides gras, produits à partir des triglycérides alimentaires. En période de jeûne, la lipolyse adipocytaire libère les acides gras.
- Le rein participe également à la néoglucogenèse en faible quantité par rapport au foie. Il intervient après plusieurs jours de jeûne.
- Les érythrocytes, dépourvus de mitochondries, consomment le glucose et produisent des lactates qui sont ensuite utilisés par le foie et divers tissus.
- Le cerveau, utilise le glucose principalement pour maintenir son activité. En période de jeûne prolongé, il utilise les corps cétoniques (5) (4).

### Annexe 3 : Action de l'insuline sur les principales voies métaboliques



**Figure 2 : Action de l'insuline à l'état nourri sur les principales voies métaboliques (d'après (139))**

## Annexe 4 : Action du glucagon sur les principales voies métaboliques



**Figure 3 : Action du glucagon à l'état de jeûne sur les principales voies métaboliques (d'après (139))**

**Annexe 5 : CRF utilisé pour le recueil de données****CRF GLYCOGENOSES HEPATIQUES ou HEPATOMUSCULAIRES****Centre** (1=Lille ; 2=Tours ; 3=Angers ; 4=Paris) ..... |\_ |**Nom** .....**Prénom** .....**Date de naissance** (JJ,MM,AA) ..... |\_ |\_ |\_ |\_ |\_ |**Sexe** (M=Masculin; F=Féminin) ..... |\_ |**Type de Glycogénose** (Ia, Ib, III, IV, VI, IX, 0) ..... |\_ |**Premiers symptômes évocateurs (période s'étalant sur 2 ans)** (cocher les cases)

Hépatomégalie ..... |\_ |

Hypoglycémie ..... |\_ |

Cholestase ..... |\_ |

Cytolyse ..... |\_ |

Retard de croissance ..... |\_ |

Dysmorphie (faciès, répartition des graisses) ..... |\_ |

Signes musculaires ..... |\_ |

Rhabdomyolyse biologique ..... |\_ |

Signes cardiaques ..... |\_ |

**Antécédents familiaux**

Antécédents familiaux de glycogénose (1=oui ; 2=non) ..... |\_ |

Consanguinité (1=oui ; 2=non) ..... |\_ |

**DIAGNOSTIC DE GLYCOGENOSE****Diagnostic confirmé** (1=oui ; 2=non) ..... |\_ |**Age au diagnostic** (années) ..... |\_ |

<b>Histologie</b>	<b>Enzymologie</b>	<b>Diagnostic moléculaire</b>
Surcharge en glycogène : Oui  _   Non  _	Sur biopsie hépatique : Oui  _   Non  _	Oui  _   Non  _   Age :  _
Stéatose : Oui  _   Non  _	Détails* :	Détails :
Quantité de glycogène en % :  _	Sur cellules sanguines : Oui  _   Non  _	

\* : spécifier l'activité enzymatique de l'enzyme déficiente si possible avec la norme du laboratoire

**PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES**

Age	Poids (kg)	Taille (m)	TAS/TAD (mmHg)
Naissance			/
2 ans			/
6 ans			/
10 ans			/
Adolescence (âge :  _)			/
1 <sup>ère</sup> évaluation adulte (âge :  _)			/
Dernière évaluation adulte (âge :  _)			/

**PARAMETRES METABOLIQUES****1. TEMPS DE JEÛNE**

Age	Temps de jeûne max (h)	Apports glucides / 24h (sans amidon de maïs)	Nombre de prises /24h d'amidon de maïs	Quantité amidon de maïs/24h
	(h)	(g/24h)		(g/24h)
Naissance				
2 ans				
6 ans				
10 ans				
Adolescence				
1 <sup>ère</sup> évaluation âge adulte				
Dernière évaluation adulte				

**2. CYCLE GLYCEMIE/LACTATES/CO2**

2 ANS	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			

6 ANS	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			

10 ANS	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			

14 ANS	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			



DERNIERE EVAL. ADULTE	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			

1 <sup>ère</sup> EVAL ADULTE	Glycémie (g/l)	Lactates (mmol/l)	CO2 (mmol/l)
8h			
10h			
12h			
16h			
20h			
22h			
<u>Horaires repas</u>			
<u>Horaires Maizena</u>			

### 3. TRIGLYCERIDES/ CHOLESTEROL TOTAL/ URICEMIE

Age	Triglycérides (g/l)	Cholestérol total (g/l)	TTT hypo-lipémiant (nom, poso)	Uricémie (mg/l)	TTT hypo-uricémiant (nom, posologie)
Naissance					
2 ans					
6 ans					
10 ans					
Adolescence (âge : I_I)					
1 <sup>ère</sup> éval. adulte (âge : I_I)					
Dernière éval. adulte (âge : I_I)					

### 4. NFS/ CRP/ BILAN MARTIAL

Age	Hb (g/dl)	GB (/mm3)	Plaquettes (/mm3)	VGM	CRP (mg/l)	Ferritine (ng/ml)	CSS (%)
Naissance							
2 ans							
6 ans							
10 ans							
Adolescence							
1 <sup>ère</sup> éval. adulte							
Dern. éval.							

## EVOLUTION DU TRAITEMENT

### 1. NEDC ET REGIME AU LONG COURS

NEDC

	Age Début	Age arrêt	Age reprise	Age arrêt
<b>NEDC 24h/24h</b>				
<b>NEDC nocturne</b>				

**MAIZENA** (1=oui ; 2=non) ..... | |  
 Age à l'introduction de la Maïzena (années)..... | |  
 Age à l'arrêt de la Maïzena (années)..... | |  
 Si Glycosade : âge à l'introduction (années)..... | |

### REGIME AU LONG COURS

Age	Protéines (g/j)	Lipides (g/j)	Glucides* (g/l)	P (%)	L (%)	G (%)	Apports journaliers (kcal)	Maizena** (g/j)	Nb de prises/j
Naissance									
2 ans									
6 ans									
10 ans									
Adolescence									
1 <sup>ère</sup> éval. adulte									
Dem. éval.									

\*apports en glucides comprenant les apports en amidon cru

\*\* si glycosade, le préciser et inscrire la quantité en g/j

## 2. AUTRES TRAITEMENTS

### IEC

Age à l'introduction (années) ..... | |  
 Si arrêt : âge (années) ..... | |  
 Nom du traitement : .....  
 Posologie à la dernière évaluation : .....

### HYPO-LIPEMIANT

Age à l'introduction (années) ..... | |  
 Si arrêt : âge (années) ..... | |  
 Nom du traitement : .....  
 Posologie à la dernière évaluation : .....

### HYPO-URICEMIAN

Age à l'introduction (années) ..... | |  
 Si arrêt : âge (années) ..... | |  
 Nom du traitement : .....  
 Posologie à la dernière évaluation : .....

### SUPPLEMENTATION VITAMINO-CALCIQUE

Age à l'introduction (années) ..... | |  
 Nom du traitement : .....  
 Posologie à la dernière évaluation : .....

**AUTRES TRAITEMENTS** (1=oui ; 2=non)..... | |

## COMPLICATIONS AIGUES

**HYPOGLYCEMIES** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Nombre par an dans l'enfance..... âge : | | nb : | |

Nombre par an à l'âge adulte..... âge : | | nb : | |

Nombre d'hypoglycémies ayant nécessité le recours à 1 tiers ou une hospitalisation ..... | |

Seuil de glycémie le plus bas (g/l)..... | |

**CRISES DE GOUTTE** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Age à la première crise de goutte (années)..... | |

Uricémie lors de la première crise de goutte (mg/l)..... | |

Traitement lors de la première crise de goutte (mg/l).....

Localisation de la première crise de goutte (mg/l).....

Nombre total de crises de goutte ..... | |

**COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Nombre total de complications..... | |

Type de complications et contexte ..... | |

Nécessité de recours à une transfusion (1=oui ; 2=non) ..... | |

Motif recours à une transfusion (anémie sévère ? préparation métabolique ?) .....

Epistaxis (1=oui ; 2=non) ..... | |

Recours à une cautérisation (1=oui ; 2=non) ..... | |

**RHABDOMYOLYSE** (1=oui ; 2=non) (*patients GSD III*) ..... | |

Nombre total d'épisode de rhabdomyolyse..... | |

Taux de CPK (UI/l) ..... | |

**AUTRES COMPLICATIONS AIGUES** (1=oui ; 2=non) ..... | |

**COMPLICATIONS CHRONIQUES**

### 1. COMPLICATIONS HEPATIQUES

Age	TGO (UI/l)	TGP (UI/l)	GGT (UI/l)	PAS (UI/l)	Bilirubine Totale (mg/l)	Alpha FP (microg/dl)	CRP (mg/l)
Naissance							
2 ans							
6 ans							
10 ans							
Adolescence							
1 <sup>ère</sup> éval. adulte							
Dern. éval.							

**NODULES HEPATIQUES** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Age d'apparition (années) ou date ..... | |

Nombre de nodules sur la dernière IRM hépatique et date..... | |

Si pas d'IRM : Nombre de nodules sur la dernière échographie hépatique et date

Taille du nodule le plus volumineux (mm) ..... | |

Localisation du nodule le plus volumineux (segment hépatique)..... | |

Chirurgie hépatique (1=oui ; 2=non) ..... | |

Si oui, spécifier :

Date ..... | |

Type d'intervention..... | |

Histologie du tissu hépatique..... | |

Anatomo pathologie des nodules..... | |

Préparation métabolique (1=oui ; 2=non)..... | |

Complications (1=oui ; 2=non)..... | |

Prélèvements envoyés pour génétique de l'adénome (1=oui ; 2=non)..... | |

### **SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE (si pas d'IRM hépatique)**

Age	Flèche hépatique (cm)	Hépatomégalie	Stéatose hépatique	Nodules hépatiques	Nombre de nodules
Naissance		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
2 ans		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
6 ans		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
10 ans		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
Adolescence		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
1 <sup>ère</sup> éval. adulte		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
Dern. éval.		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	

### **SURVEILLANCE IRM HEPATIQUE**

Age	Flèche hépatique (cm)	Hépatomégalie	Stéatose hépatique	Nodules hépatiques	Nombre de nodules
Naissance		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	
2 ans		Oui     Non	Oui     Non	Oui     Non	

6 ans		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
10 ans		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Adolescence		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
1 <sup>ère</sup> éval. adulte		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Dern. éval.		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

**FIBROSE HEPATIQUE** (1=oui ; 2=non) .....

Evaluation par FIBROSCAN (1=oui ; 2=non).....

Si oui, spécifier :

Date du Fibroscan.....

Score de fibrose.....

## 2. COMPLICATIONS RENALES

### FONCTION RENALE

Age	Créat (mg/l)	Urée (g/l)	Cl de la créat (ml/min)	Micro albumin. (mg/24h)	Prot des 24h (g/24h)	Béta2 µglobulinurie * (mg/l)	Uraturie* (mg/24h)	Lactaturie* (/24h)	Citraturie* (/24h)
Naissance									
2 ans									
6 ans									
10 ans									
Ado									
1 <sup>ère</sup> éval. adulte									
Dern. éval. Adulte									

\*si unités différentes : préciser l'unité et la diurèse

**SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE** (1=oui ; 2=non) .....

Néphromégalie (1=oui ; 2=non) .....

Si oui, spécifier :

Date d'apparition.....

Taille des reins.....

Lithiases urinaires (1=oui ; 2=non).....

Si oui, spécifier :

Symptomatique (1= oui ; non).....

Date d'apparition.....

Taille des calculs et type.....

## 3. COMPLICATIONS PANCREATIQUES

**PANCREATITES AIGUES** (1=oui ; 2=non) .....

Nombre total d'épisodes .....

Pancréatite chronique évaluée scannographiquement (1=oui ; 2=non) .....

Chirurgie pancréatique (1=oui ; 2=non) .....

### FONCTION PANCREATIQUE

Age	Lipasémie (UI/l)	Stéatorrhée	Hba1c (%)	Diabète
Naissance		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
2 ans		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
6 ans		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
10 ans		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Adolescence		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
1 <sup>ère</sup> éval. adulte		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Dern. éval.		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Age	Glycémie À Jeun (g/l)	C peptide à jeun (ng/ml)	Glycémie post prandial (g/l)	C peptide post prandial (ng/ml)
Naissance				
2 ans				
6 ans				
10 ans				
Adolescence				
1 <sup>ère</sup> éval. adulte				
Dem. éval.				

#### 4. COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

##### EVALUATION HEMOSTASE\*

TP	
TCA	
Test PFA : collagène/épinephrine	
Test PFA : collagène/ADP	
F Wb	
Activité F Wb	
Fibrinogène (g/dl)	

\*date de réalisation du bilan : .....

**COMPLICATIONS INFECTIEUSES** (*seulement glycogénose Ib*) (1=oui ; 2=non) ..... | |

#### 5. COMPLICATIONS CARDIAQUES

**HTA PULMONAIRE** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Si oui, spécifier :

PAPs (mmhg) sur ETT.....

Age d'apparition.....

**CARDIOMYOPATHIE** (1=oui ; 2=non) ..... | |

Si oui, spécifier :

Age d'apparition.....

Type de cardiomyopathie.....

Symptomatologie.....

Critères échographiques (FEVG).....

**EVALUATION PAR EPREUVE D'EFFORT METABOLIQUE** (*uniquement pour glycogénose hépatomusculaires*) (1=oui ; 2=non) ..... | |

Si oui, spécifier :

Date.....

Résultats..... :

#### 6. RETENTISSEMENT OSSEUX

##### BILAN PHOSPHO-CALCIQUE

Age	Calcémie (mg/l)	Phosph. (mg/l)	25 OH Vit D (pg/ml)	Albu mine (g/l)	PTH (pg/ ml)	Magnésémie (mg/l)	Calciurie* (mg/24h)
Naissance							
2 ans							
6 ans							
10 ans							

Adolescence							
1 <sup>ère</sup> éval. adulte							
Dern. éval.							

\*si unités différentes : préciser l'unité et la diurèse

**OSTEODENSITOMETRIE**

Date	T score vertébral	T score hanche

**7. RETENTISSEMENT MUSCULAIRE (uniquement pour glycogénoses hépato-musculaires)**

**RETENTISSEMENT MUSCULAIRE** (1=oui ; 2=non) .....

Si oui, spécifier :

Tolérance musculaire à l'effort.....

**ACTIVITE PHYSIQUE** (1=oui ; 2=non) .....

Si oui, spécifier :

Type d'activité physique réalisée.....

Fréquence/semaine.....

Age	CPK (UI/l)
Enfance	
Adolescence	
1 <sup>ère</sup> éval. adulte	
Dern. éval.	

**8. RETENTISSEMENT ENDOCRINIEN**

**RETARD DE CROISSANCE** (1=oui ; 2=non) .....

Joindre courbe de croissance+++

Nécessité d'un traitement par GH (1=oui ; 2=non).....

**PUBERTE**

Age du début de la puberté (années).....

Age des ménarches (années).....

Retard pubertaire (1=oui ; 2=non) .....

**EXPLORATION AXE GONADOTROPE**

Age	Bilan en phase foll ? si F	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	Testost érone (ng/ml)	SBP	AMH Si F	PRL (ng/ml) Si F	Oestradiol (ng/ml) Si F	Inhibine B (pg/ml) Si M
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>								
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>								
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>								
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>								

**RETENTISSEMENT GYNECOLOGIQUE**

SOPK (1=oui ; 2=non).....

Contraception (1=oui ; 2=non) .....

Si oui, spécifier :

Date d'introduction.....

Type de contraception.....

Antécédent de fausse couche (1=oui ; 2=non) .....

**GROSSESSE** (1=oui ; 2=non).....

Si oui, spécifier :

Combien de grossesses.....

**Pour chaque grossesse :**

Date.....

Poids en début de grossesse.....

Poids à l'accouchement .....

Hypoglycémie grave pendant la grossesse ? ..... Oui  Non

Si oui : valeurs.....

Recrudescence hypoglycémie ? ..... Oui  Non

Moins d'hypoglycémie ? ..... Oui  Non

Situation métabolique inchangée ? ..... Oui  Non

Accouchement voie basse ou césarienne

Péridurale ?..... Oui  Non

Préparation Minirin ?..... Oui  Non

Préparation métabolique : .....

.....

Complications éventuelles.....

Date du terme.....

Poids de naissance, taille, sexe, score Apgar.....

**AUTRES PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES** (1=oui ; 2=non) .....

Si oui, préciser l'atteinte.....

### SUIVI MULTI-DISCIPLINAIRE à l'âge adulte

<b>Médecine interne</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Métabolisme</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Gastro-entérologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Endocrinologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Néphrologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Rhumatologue</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Neurologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Gynécologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Hématologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Nutritionniste</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Pneumologie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Chirurgien</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Pédiatrie</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
<b>Autres À préciser</b>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

### Annexe 6 : Diagnostic moléculaire population GSD de type I

Patient	Gène	Allèle 1	Allèle 2	Séquence peptidique 1	Séquence peptidique 2	Référence 1	Référence 2
1	G6PC	c.79delC	c.79delC	p.Gln27Argfs*40	p.Gln27Argfs*40	Lei et al., 1995	Lei et al., 1995
2	G6PC	c.79delC	c.79delC	p.Gln27Argfs*40	p.Gln27Argfs*40	Lei et al., 1995	Lei et al., 1995
3	G6PC	c.247C>T	c.1012G>T	p.Arg83Cys	p.Val338Phe	Lei et al., 1993	Rake et al., 1999
4							
5	G6PC	c.1012G>T	c.1012G>T	p.Val338Phe	p.Val338Phe	Rake et al., 1999	Rake et al., 1999
6	G6PC	c.79delC	c.1039C>T	p.Gln27Argfs*40	p.Gln347*	Lei et al., 1995	Lei et al., 1994
7	G6PC	c.79delC	c.1039C>T	p.Gln27Argfs*41	p.Gln347*	Lei et al., 1995	Lei et al., 1994
8							
9	G6PC	c.563G>C	c.1039C>T	p.Gly188Arg	p.Gln347*	Chevalier-Porst et al., 1996	Lei et al., 1994
10	G6PC	c.113A>T	c.713_714delTG	p.Asp38Val	p.Leu238Argfs*16	Chevalier-Porst et al., 1996	non publiée
11	G6PC	c.247C>T	c.370G>A	p.Arg83Cys	p.Ala124Thr	Lei et al., 1993	Chevalier-Porst et al., 1996
12	G6PC	c.1039C>T	c.1039C>T	p.Gln347*	p.Gln347*	Lei et al., 1994	Lei et al., 1994
13	G6PC	c.247C>T	c.1039C>T	p.Arg83Cys	p.Gln347*	Lei et al., 1993	Lei et al., 1994
14	G6PC	c.14T>G	c.724C>T	p.Met5Arg	p.Gln242*	Trioche et al., 2000	Lei et al., 1995
15	SLC37A4	c.148G>C	c.1015G>T	p.Gly50Arg	p.Gly339Cys	Veiga-da-Cunha et al., 1999	Gerin et al., 1997
16							
17	SLC37A4	c.82C>T	c.1063G>T	p.Arg28Cys	p.Glu355*	Veiga-da-Cunha et al., 1998	Gerin et al., 1997
18							

Le diagnostic moléculaire a été réalisé chez 14 patients GSD de type I (12 type Ia et 2 type Ib). Tableau réalisé grâce à la contribution de Monsieur François Petit du Service de Génétique Moléculaire des Hôpitaux Universitaires Paris Sud.





**AUTEUR : Nom : LE ROY – de MARCELLUS**

**Prénom : Capucine**

**Date de Soutenance : Jeudi 7 juillet 2016**

**Titre de la Thèse : Etude descriptive d'une cohorte de patients adultes présentant une glycogénose hépatique et hépato-musculaire : à propos de 30 cas.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

**Mots-clés : glycogénose, hypoglycémie, hypotriglycémie, hyperuricémie, adénomes hépatiques, transplantation hépatique, néphropathie, ostéoporose**

### **Résumé :**

**Contexte :** La glycogénose correspond à une pathologie héréditaire rare du métabolisme du glycogène. Elle est liée à un déficit enzymatique dans la voie de synthèse ou de dégradation du glycogène. La glycogénose de type I correspond à une glycogénose hépato-rénale qui se manifeste par des hypoglycémies de jeûne court associées à une hyperlactatémie, une hypertriglycémie, une hyperuricémie et à une hépatomégalie. Sa sévérité est liée aux complications telles que les adénomes hépatiques, le retard de croissance, l'atteinte rénale et la déminéralisation osseuse. Certaines glycogénoses comme la glycogénose de type III et de type IX sont des glycogénoses hépato-musculaires, pouvant associer des manifestations musculaires.

**Méthode :** Nous avons analysé en rétrospectif les caractéristiques phénotypiques de 30 patients suivis à l'âge adulte pour une glycogénose hépatique ou hépato-musculaire au centre de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme du CHU de Lille, Tours et d'Angers. Le lien entre les données anamnestiques pédiatriques et la survenue des complications à l'âge adulte a été étudié.

**Résultats :** 30 patients ont été inclus dans notre étude (18 type I dont 14 type Ia et 4 type Ib, 9 type III, 2 type IX et 1 type 6). L'âge moyen chez les patients GSD de type I est de 31,7+/-9 ans, avec un âge au diagnostic à 12,5+/-11,4 mois. 10 patients (55,5%) présentent des adénomes hépatiques avec un âge moyen d'apparition à 23+/-9,1 ans, 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique pour des complications liées aux adénomes, 1 patient a présenté un carcinome-hépatocellulaire. 9 patients (50%) ont une protéinurie apparue à un âge moyen de 26,3+/-5,4 ans, 1 patiente est en attente de greffe hépato-rénale. 12 patients (70,5%) ont une déminéralisation osseuse. Parmi les GSD de type III, 2 patients (22%) ont une cirrhose et une fibrose hépatique, 6 patients (66,6%) ont un retentissement musculaire, 2 patients ont une cardiomyopathie. 6 patientes ont été suivies pour une grossesse.

**Conclusion :** Les manifestations cliniques et le pronostic des GSD hépatiques et hépato-musculaires sont très hétérogènes à l'âge adulte. La difficulté à l'âge adulte est liée à la prise en charge des complications d'organes qui devient au premier plan. Le suivi doit être spécialisé sur le plan métabolique et en multidisciplinarité avec les spécialistes d'organes.

### **Composition du Jury :**

**Président : Professeur Marie-Christine Vantyghem**

**Assesseurs :** Professeur Philippe Labrune, Professeur François Maillot, Docteur Christian Lavigne, Docteur Karine Mention et Docteur Claire Douillard