

Glycogénose de type I ou maladie de von Gierke

Auteur : Docteur Roseline Froissart¹ et Docteur Irène Maire

Date de création : janvier 2002

Editeur scientifique : Professeur Saudubray

¹Service de biochimie pédiatrique, Hôpital Debrousse, 29 Rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 5, France. roseline.froissart@chu-lyon.fr

Résumé

Mots-clés

Nom de la maladie et ses synonymes

Critères diagnostiques/Définition

Incidence

Description clinique

Mode de prise en charge incluant les traitements

Etiologie

Méthodes de diagnostic biologique

Conseil génétique

Diagnostic prénatal

Questions non résolues et commentaires

Références

Résumé

Les glycogénoses de type I (maladie de von Gierke) sont dues à un dysfonctionnement du système de la glucose-6-phosphatase, étape clef de la régulation de la glycémie. Le déficit concerne soit la sous-unité catalytique (type Ia), soit le transporteur du glucose-6-phosphate (type Ib). Leur incidence est de l'ordre de 1/100 000 naissances et leur transmission récessive autosomique. Les malades présentent une mauvaise tolérance au jeûne, une hépatomégalie majeure, un retard staturo-pondéral (généralement amélioré par une diététique appropriée), une ostéoporose, un faciès poupin, une hypotonie avec retard des acquisitions, de gros reins et une atteinte des fonctions plaquettaires. Il s'y ajoute dans le type Ib, une tendance aux infections liée à une neutropénie, des gingivo-stomatites aphteuses récidivantes et une maladie intestinale inflammatoire. Le diagnostic biologique, suspecté par la mise en évidence des perturbations biologiques à l'état basal et lors d'épreuves fonctionnelles, est confirmé par la mise en évidence du déficit responsable dans une biopsie de foie de préférence non congelée. Les gènes des types Ia et Ib ont été localisés sur les chromosomes 17 et 11, clonés et des mutations ont été identifiées, permettant le diagnostic prénatal des ces glycogénoses. Le traitement diététique vise à éviter les hypoglycémies (repas fréquents, nutrition entérale nocturne par sonde nasogastrique puis addition d'amidon cru oralement), l'acidose (restriction en fructose et galactose) et les complications hépatiques (adénomes). Des transplantations hépatiques, réalisées dans les rares cas où se produit une évolution en hépatocarcinome, corrigent les hypoglycémies.

Mots-clés

Glycogénose de type 1a et glycogénose de type 1b, glucose 6-phosphatase, intolérance au jeûne, hépatomégalie, retard de croissance, ostéoporose, locus 17 et locus 11

Nom de la maladie et ses synonymes

Glycogénose de type I, (GSD I)

Maladie de von Gierke.

glucose-6-phosphatase. Les critères diagnostiques principaux sont l'hépatomégalie, l'hypoglycémie et l'hyperlactacidémie. La transmission est récessive autosomique.

Critères diagnostiques/Définition

La glycogénose de type I est une glycogénose hépatique due à un déficit du système de la

Incidence

Les glycogénoses de type I (GSD I) sont des maladies rares dont l'incidence est estimée à environ 1/100000 naissances. Elles représentent le quart environ des glycogénoses hépatiques dont elles constituent la forme la plus sévère (Chen 2000).

Description clinique

Le début survient généralement dès les premières semaines de vie avec la découverte d'une hépatomégalie très importante. Cette hépatomégalie est de consistance molle dans les premières années puis plus dure voire noduleuse par la suite (Pizzo 1980). La tolérance au jeûne est très limitée. L'hypoglycémie, responsable de convulsions et l'hyperlactacidémie, responsable d'une acidose métabolique sévère font la gravité initiale de cette glycogénose. Le faciès poupin, dû au dépôt de graisses dans le tissu sous-cutané (responsable également de xanthomes cutanés), et l'abdomen protubérant contrastent avec des membres graciles. L'hypotrophie staturale, l'existence d'une ostéopénie (Lee *et al.* 1995) et le retard pubertaire (Nuoffer *et al.* 1997) constituent des signes constants. Les reins sont gros et symétrique. L'atteinte des fonctions plaquettaires explique la tendance aux ecchymoses et aux saignements.

Les complications à long terme (de Parscau *et al.* 1988, Smit 1993, Talente *et al.* 1994) sont retardées par un bon contrôle métabolique chez les patients. Elles sont représentées par les adénomes hépatiques (vers la 2ème ou 3ème décennie) avec un risque d'évolution vers l'hépatocarcinome (Bianchi 1993), l'anémie, l'ostéopénie et/ou les fractures, les kystes ovariens. Les complications rénales débutent par une hyperfiltration glomérulaire silencieuse avant que ne se développe une protéinurie pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale. L'hypercalciurie est fréquente ainsi que les calculs rénaux et/ou une néphrocalcinose. L'hyperuricémie (Cohen *et al.* 1985) doit être traitée car elle peut être responsable de goutte et surtout elle participe à la constitution des lithiases, à la néphrocalcinose et à l'insuffisance rénale (Reitsma-Bierens 1993, Restaino *et al.* 1993) ainsi que l'hypocitaturie (Weinstein *et al.*, 2001). L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication rare mais de pronostic très grave (Pizzo 1980, Furukawa *et al.* 1990). La dyslipidémie semble accroître le risque de pancréatite (Kikuchi *et al.* 1991) mais le risque d'athérosclérose et de complications cardiovasculaires précoces ne semble pas sensiblement accru (Trioche *et al.* 2000).

La fécondité est normale et un certain nombre de grossesses ont été rapportées chez des femmes atteintes. Le risque d'aggraver l'atteinte rénale, le danger accru d'hémorragies et la nécessité d'assurer au fœtus un équilibre métabolique nécessitent un suivi particulièrement attentif de ces grossesses (Ryan *et al.* 1994).

Le type Ib a une évolution similaire. En sus des signes du type Ia, on retrouve généralement une neutropénie (exceptionnellement absente : Kure *et al.* 2000), des anomalies fonctionnelles des monocytes (Bashan *et al.* 1988), responsables d'infections récurrentes (Seger *et al.* 1984) et fréquemment, des ulcérations des muqueuses orales et intestinales ainsi que la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin évoquant une maladie de Crohn (Ambruso *et al.* 1985, Roe *et al.* 1992, Visser *et al.* 2000)

Mode de prise en charge incluant les traitements

Le traitement essentiellement diététique vise à corriger les troubles métaboliques pour éviter les atteintes neurologiques, assurer une croissance normale, et limiter le plus possible les complications à long terme (hépatiques, rénales,...).

Les bases du traitement sont la prise de repas très fréquents, l'instauration d'une nutrition entérale nocturne à débit constant (Greene *et al.* 1976, Fernandes *et al.* 1989, Wolsdorf *et al.* 1999), l'utilisation de glucides à absorption lente (Chen *et al.* 1984) et la restriction des apports en fructose et galactose qui risquent d'aggraver l'hyperlactacidémie.

Il faut respecter les apports caloriques par jour : des apports insuffisants ne permettent pas la correction métabolique (hypoglycémie, hyperlactacidémie, et hyperuricémie) et entraînent un retard de croissance, tandis que des apports excessifs augmentent la surcharge en glycogène, l'hépatomégalie, l'hyperlipémie et sont responsables d'obésité. Les apports doivent être hyperglucidiques (60-65% des apports caloriques) et les apports en lipides réduits (20 à 25% des apports caloriques).

- Chez le petit bébé, des repas fréquents sont préconisés (1 toutes les heures) le jour et une nutrition entérale nocturne à débit constant par sonde nasogastrique (apportant 8 à 10 mg de glucose/kg/mn puis 5 à 7 mg/kg/mn).

- Après 18 mois, l'amidon de maïs cru (maizena) en 1 ou 2 prises de 1 à 2 g/kg/dose par nuit peut remplacer la nutrition entérale nocturne à débit constant (Chen 2000).

Les thérapeutiques adjuvantes incluent des compléments vitaminiques, du calcium pour essayer d'améliorer l'ostéopénie, et de

l'allopurinol quand il existe une hyperuricémie (Chen 2000). L'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la prévention des complications rénales reste à démontrer.

L'efficacité du traitement est évaluée par le suivi de paramètres cliniques (courbe de croissance, importance de l'hépatomégalie, mesure de la pression sanguine,) et biologiques : glycémie préprandiale (le traitement doit assurer une glycémie supérieure à 3,5 mmol/L), lactates urinaires (le traitement doit assurer une concentration en lactates inférieure à 0,6 mmol/L dans les urines de nuit comme de jour), triglycéridémie, cholestérolémie, uricémie, protéinurie, numération sanguine (anémie fréquente).

Des shunts portocaves ont été préconisés dans le passé avec des bénéfices cliniques très limités et sont aujourd'hui abandonnés. Le traitement des complications consiste à effectuer une greffe de foie en cas d'échec du traitement diététique ou de transformation maligne d'adénomes hépatiques ; toutefois, aucun foie explanté n'a montré d'hépatocarcinome confirmé (Faivre *et al.* 1999). La greffe de foie corrige l'hypoglycémie et les autres anomalies biochimiques (Koestinger *et al.* 2000), mais pas la neutropénie dans le type Ib et il n'est pas prouvé qu'elle puisse prévenir l'atteinte rénale. La greffe de rein, réalisée en cas d'insuffisance rénale sévère, ne corrige pas l'hypoglycémie (Emmett et Narins 1978). En cas d'indication de greffe, la logique d'une double greffe foie-rein a été discutée mais n'a jamais été réalisée à ce jour.

Dans la glycogénose de type Ib, l'utilisation de G-CSF (granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors) permet de corriger la neutropénie (Schroten *et al.* 1991), de réduire la sévérité des infections bactériennes et d'améliorer la maladie inflammatoire intestinale (Roe *et al.* 1992).

Etiologie

Les glycogénoses de type I sont dues à un déficit du système de la glucose-6-phosphatase qui catalyse l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (G6P) en phosphate et glucose. Cette réaction joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie puisqu'elle contrôle l'étape ultime de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse.

La GSD I a été décrite initialement en 1929 par von Gierke; puis Cori et Cori ont montré en 1952 que la maladie était due à un déficit en glucose-6-phosphatase (G6Pase), enzyme exprimée principalement dans le foie et le rein et à un degré moindre dans l'intestin et le pancréas. Par la suite, il est apparu que certains malades

n'étaient pas déficitaires en G6Pase, bien qu'un certain nombre d'épreuves fonctionnelles prouve leur incapacité à dégrader le G6P in vivo : cette condition a été dénommée glycogénose Ib par Senior et Loridan (1968). Pour l'expliquer, Arion *et al.* (1975) ont émis l'hypothèse que l'hydrolyse du G6P nécessite la participation de plusieurs protéines membranaires : une unité catalytique (G6Pase) capable d'hydrolyser plusieurs esters phosphates (G6P, mannose-6-phosphate, carbamylphosphate et pyrophosphate) et une translocase bidirectionnelle spécifique du G6P (G6PT1) qui permet son entrée dans la lumière du réticulum endoplasmique où la G6Pase exerce son action. On distingue ainsi un déficit en G6Pase à l'origine de la glycogénose de type Ia ([MIM 232200](#)), et un déficit en G6PT1 responsable de la glycogénose de type Ib ([MIM 232220](#)). Nordlie *et al.* (1983) ont ensuite décrit un malade atteint de glycogénose de type Ic ([MIM 232240](#)), présentant un déficit d'une translocase bidirectionnelle spécifique du phosphate (G6PT2) permettant la sortie du phosphate qui résulte de l'hydrolyse du G6P hors du réticulum endoplasmique. La réalité de cette glycogénose Ic a été remise en cause lorsque, chez certains de ces patients, des mutations ont été identifiées dans le gène de la protéine G6PT1 (Veiga da Cunha *et al.* 1998). Toutefois Lin *et al.* (1999) n'ont pas trouvé de mutation dans le gène de la protéine G6PT1 chez le malade original décrit par Nordlie, suggérant qu'une autre protéine était en cause dans ce cas. L'existence de la glycogénose de type Id par déficit d'une translocase (G6PT3) permettant la sortie du glucose du réticulum endoplasmique n'a jamais été prouvée, et l'hypothèse proposant que l'ADNc du transporteur du glucose GLUT7 coderait pour ce transporteur, s'est révélée incorrecte.

La glucose-6-phosphatase (E.C. : 3.1.3.9) n'a jamais pu être suffisamment purifiée pour permettre sa caractérisation moléculaire. L'ADNc de la G6Pase murine a été d'abord isolé (Shelly *et al.* 1993) puis, celui très homologue de la G6Pase humaine (Lei *et al.* 1993). Le gène a une taille d'environ 12,5 kb, comprend 5 exons et a été localisé sur le chromosome 17 en 17q21. Son promoteur comprend plusieurs éléments de réponse pour les glucocorticoïdes, l'AMP cyclique et l'insuline, régulés par des facteurs nucléaires hépatocytaires qui contrôlent son expression (van de Werve *et al.* 2000). D'après la séquence en acides aminés, la structure prédite est celle d'une protéine très hydrophobe de 357 acides aminés comprenant 9 hélices transmembranaires, dont l'extrémité N-terminale est située dans la lumière du RE et

l'extrémité C-terminale dans le cytoplasme (Chou et Mansfield 1999).

La glucose-6-phosphate translocase (G6PT) : l'identification du gène a combiné deux approches : des analyses de liaison (Annabi *et al.* 1998, Fenske *et al.* 1998) et l'utilisation d'une homologie probable avec les transporteurs bactériens des esters monophosphates pour isoler l'ADNc (Gerin *et al.* 1997) avant de déterminer la structure complète du gène (Marcolongo *et al.* 1998 ; Gerin *et al.* 1999). Le gène a une taille de 4,5 kb et comprend 9 exons dont 8 sont exprimés dans le foie, et a été localisé sur le chromosome 11 en 11q23 (Annabi *et al.* 1998).

A la différence du gène de la G6Pase, le gène G6PT1 est exprimé dans de nombreux tissus adultes et fœtaux mais son expression serait plus tardive (au moins dans les modèles animaux : Pan *et al.* 1998). Celle-ci est particulièrement importante dans le foie, le pancréas, le rein et les cellules hématopoïétiques progénitrices (Ihara *et al.* 2000). Des épissages tissus-spécifiques rendent compte de 6 variants tissulaires dont la signification n'est pas encore élucidée (Middlewich *et al.* 1998, Gerin *et al.* 1999); le variant SV5, exprimé dans le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques, comprend l'exon VII qui code pour 22 acides aminés supplémentaires absents de l'enzyme hépatique. L'expression du gène G6PT1 est affectée, dans les cellules hépatiques, de façon analogue à celle de la G6Pase par le glucose, l'insuline et l'AMP cyclique (van de Werve *et al.* 2000). La G6PT est une protéine très hydrophobe de 429 acides aminés dans le foie, comprenant 10 domaines transmembranaires et dont les deux extrémités N- et C-terminales sont toutes deux situées dans la lumière du réticulum endoplasmique. Son rôle, en dehors du système de la glucose-6-phosphatase n'est pas encore élucidé (Méchin et van de Werve, 2000): son expression beaucoup plus faible dans les cellules du sang périphérique que dans les cellules hématopoïétiques progénitrices suggère un rôle dans la différenciation des neutrophiles, anormale dans la GSD Ib (Ihara *et al.* 2000) . Enfin, le nouveau test diagnostique proposé par (Verhoeven *et al.* 1999) montre que la stimulation du stress oxydatif induite par le glucose extracellulaire en présence de PMA (Phorbol-Myristate-Acétate) est déficitaire dans les polynucléaires neutrophiles de patients atteints de GSD Ib.

Méthodes de diagnostic biologique

Le bilan de base à jeun

Le bilan de base à jeun révèle une hypoglycémie, une hyperlactacidémie, une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie et une hyperuricémie dans la moitié des cas environ.

Les tests indirects

Les tests indirects montrent une absence de réponse glycémique et une aggravation de l'hyperlactacidémie après injection de glucagon (1mg/m² de surface corporelle) à jeun ou 2 heures après un repas riche en glucides. L'injection de galactose à 1g/kg ne permet pas de corriger l'hypoglycémie ou ne provoque pas d'hyperglycémie (Maire *et al.* 1991).

L'étude du système de la glucose-6-phosphatase dans une biopsie de foie

(Maire *et al.* 1991). Le diagnostic biochimique des GSD I nécessite une biopsie de foie (idéalement non congelée), de taille suffisante pour permettre l'étude des différents constituants du système de la glucose-6-phosphatase. Un homogénat de cette biopsie de foie est réalisé dans des conditions permettant ou non le maintien de l'intégrité des membranes microsomales, et en mesurant l'activité hydrolytique vis à vis de plusieurs substrats : mannose-6-phosphate (pour apprécier l'intégrité de la membrane microsomale), G6P et pyrophosphate.

- Dans le type Ia, l'activité hydrolytique est déficitaire quel que soit le substrat utilisé et l'état des membranes microsomales.

- Dans le type Ib, l'activité est déficitaire pour le G6P quand les membranes microsomales sont intactes.

Les études moléculaires

GSD Ia (Rake *et al.* 2000, Janecke *et al.* 2001) Environ 350 malades non apparentés atteints de GSD Ia ont été étudiés à travers le monde et plus 60 mutations ont été identifiées dont la majorité sont des faux-sens. Quelques unes n'ont pas pu être identifiées. Seules certaines mutations ont une fréquence significative :

- Dans la population caucasienne, les mutations R83C et Q347X rendent compte de 55 à 63% des allèles GSD Ia dans la plupart des études.

- Chez les Hispaniques américains, la mutation 459 insTA apparaît relativement fréquente,

- Chez les Chinois, la mutation Q347X n'a jamais été retrouvée, la mutation R83C une seule fois, alors que la mutation R83H rend compte de 40% environ des allèles mutés (Lee *et al.* 1996).

- Chez les Japonais, les mutations Q347X et R83C n'ont jamais été retrouvées, la mutation R83H est exceptionnelle, alors que la mutation 727 G--T, responsable d'une délétion de 91 nucléotides de l'exon V dans l'ADNc, représente plus de 92% des allèles GSD Ia de cette population (Akanuma *et al.* 2000).

Certaines de ces mutations ont été exprimées (Chou et Mansfield 1999, Bruni *et al.* 1999): les mutations faux-sens qui affectent le site actif (R83), ou les hélices transmembranaires abolissent presque toujours l'activité enzymatique (seule la mutation G222R garde environ 4% d'activité résiduelle) tandis que certaines de celles affectant les deux grandes boucles intraluminales conservent une activité résiduelle (E110Q : 18% et W236R : 4%).

Les études moléculaires n'ont pas permis toutefois d'établir de corrélations génotype-phénotype.

A noter que le sujet identifié comme un variant de type Ia (GSD IaSP), qui supposait l'existence d'une protéine stabilisante de l'unité catalytique (Burchell *et al.* 1990), s'est révélé être un homozygote pour la mutation R83C classique du type Ia.

GSD Ib

Dans le transcrit majoritaire, l'exon VII est absent et une partie 5' de l'exon I et une partie 3' de l'exon IX ne sont pas exprimées : aucune mutation GSD Ib n'y a été retrouvée.

Plus de 70 malades ont été étudiés à ce jour et plus de 50 mutations identifiées (Veiga-da-Cunha *et al.* 1998 et 1999, Hiraiwa *et al.* 1999, Hou *et al.* 1999, Santer *et al.* 2000). Parmi les patients préalablement rapportés comme atteints de GSD Ic ou Id, 8 des 11 mutations identifiées étaient également présentes chez des malades atteints de GSD Ib et une neuvième affectait une arginine R300 extrêmement conservée (Veiga-da-Cunha *et al.* 1998). Il est probable que certains patients diagnostiqués comme atteints de type Ic ou Id appartiennent en fait au même groupe allélique que le type Ib. Toutefois aucune mutation dans la protéine G6PT1 n'a été retrouvée chez le malade original de Nordlie (Lin *et al.* 1999).

L'hétérogénéité moléculaire est extrême mais il existe quelques mutations prédominantes, variables selon les populations : la mutation W188R est présente dans plus de 55% des allèles GSD Ib japonais (10/18) (Kure *et al.* 1998) alors que les mutations 1211delCT et G339C sont les plus fréquentes dans la population caucasienne où elles rendent compte de la moitié des allèles GSD Ib étudiés (Veiga-da-Cunha *et al.* 1999).

La connaissance des mutations de la glucose-6-phosphatase et de la glucose-6-phosphate

translocase peut permettre de réaliser le diagnostic chez la majorité des malades sans avoir recours à une biopsie de foie qui reste néanmoins indispensable dans 30% des cas environ.

Conseil génétique

L'identification des mutations permet le diagnostic des hétérozygotes et facilite le conseil génétique dans les familles. La rareté de la maladie dans la population générale et la réponse de la plupart des malades à la diététique rendent le recours des familles au diagnostic prénatal assez rare. Toutefois certains enfants répondent mal au régime et nécessitent une greffe de foie, et la glycogénose de type Ib pose souvent de sérieux problèmes d'infections et d'inflammation intestinale.

Diagnostic prénatal

de la glycogénose de type Ia

Une biopsie de foie fotal de taille suffisante était nécessaire au diagnostic biochimique qui était tardif (Golbus *et al.* 1988) et difficile: en effet, les études ontogénique du système de la glucose-6-phosphatase dans le foie et le rein du rat et de la souris ont objectivé sa faible expression dans le foie fotal (Pan *et al.* 1998), permettant d'expliquer les erreurs du diagnostic biochimique. L'identification de mutations dans la famille permet désormais un diagnostic moléculaire moins invasif, précoce et fiable (Wong 1996, Qu *et al.* 1986).

de la glycogénose de type Ib

Celui-ci était impossible jusqu'à la découverte du gène. Les études moléculaires l'ont rendu fiable et facile quand les deux mutations ont été identifiées dans la famille (Lam *et al.* 2000).

Questions non résolues et commentaires

La chirurgie nécessite des précautions particulières chez ces malades à risque accru d'hémorragies et de déséquilibre métabolique (hypoglycémie et hyperlactacidémie) : il faut maintenir la glycémie (perfusions de glucosé à 10% avant, pendant et après l'intervention) et éviter les solutions qui contiennent du lactate (liquide de Ringer, par exemple).

L'existence ou non d'une glycogénose de type Ic reste à ce jour incomplètement résolue.

Enfin, il reste à comprendre la nature des interactions entre la G6Pase et la translocase G6PT, ainsi que les fonctions de la G6PT autres que le transport du G6P. L'obtention de modèles animaux, rendue possible par la connaissance des gènes codant pour la G6Pase et la G6PT, devrait permettre de répondre à ces questions et

de mieux comprendre la physiopathologie de ces affections. Enfin, ces modèles animaux offrent les outils indispensables aux essais thérapeutiques.

Références

- Akanuma**, J.; Nishigaki, T.; Fujii, K.; *et al.*: Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am J Med Genet* 91: 107-112, 2000.
- Ambruso**, D. R.; McCabe, E. R. B.; Anderson, D.; *et al.*: Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *Am J Dis Child* 139: 691-697, 1985.
- Annabi**, B.; Hiraiwa, H.; Mansfield, B. C.; *et al.*: The gene for glycogen-storage disease type 1b maps to chromosome 11q23. *Am J Hum. Genet* 62: 400-405, 1998.
- Arion**, W. J.; Wallin, B. K.; Lange, A. J.; Ballas, L. M.: On the involvement of a glucose-6-phosphate transport system in the function of microsomal glucose-6-phosphate. *Mol Cell Biochem* 6: 75-83, 1975.
- Bashan**, N.; Hagai, Y.; Potashnik, R.; Moses, S. W.: Impaired carbohydrate metabolism of polymorphonuclear leukocytes in glycogen storage disease Ib. *J Clin Invest* 81: 1317-1322, 1988.
- Bianchi**, L.: Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 152 (suppl. 1): S63-S70, 1993.
- Bruni**, N.; Rajas, F. ; Montano, S. ; *et al.*: Enzymatic characterization of four new mutations in the glucose-6-phosphatase (G6PC) gene which cause glycogen storage disease type 1a. *Ann Hum Genet* 63:141-146, 1999.
- Burchell**, A.; Waddell, I. D.: Diagnosis of a novel glycogen storage disease: type 1aSP. *J. Inherit Metab Dis* 13: 247-249, 1990.
- Chen**, Y.-T.; Cornblath, M.; Sidbury, J. B. : Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J. Med* 310: 171-175, 1984.
- Chen**, Y.-T.: Glycogen storage diseases. In *The Metabolic Bases of Inherited Disease* . Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S.; Valle, D., eds. McGraw-Hill, New-York, 8ème édition, p. 1521-1551, 2000.
- Chou**, J.Y.; Mansfield, B.C.: Molecular genetics of type 1 glycogen storage diseases. *Trends Endocrinol Metab* 10: 104-113, 1999.
- Cohen**, J. L.; Vinik, A.; Faller, J.; Fox, I. H.: Hyperuricemia in glycogen storage disease type I: contributions by hypoglycemia and hyperglucagonemia to increased urate production. *J Clin Invest* 75: 251-257, 1985.
- Cori**, G. T.; Cori, C. F.: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 199: 661-667, 1952.
- de Parscau**, L.; Guibaud, P.; Labrune, P.; Odièvre, M.: Evolution à long terme des glycogénoses hépatiques. Etude rétrospective de 76 observations. *Arch Fr Pediatr* 45: 641-645, 1988.
- Emmett**, M.; Narins, R. G.: Renal transplantation in type I glycogenosis: failure to improve glucose metabolism. *JAMA*. 239: 1642-1644, 1978.
- Faivre**, L.; Houssin, D.; Valayer, *et al.*: Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 22: 723-732, 1999.
- Fenske**, CD.; Jeffery, S.; Weber, JL.; *et al.*: Localisation of the gene for glycogen storage disease type 1c homozygosity mapping to 11q. *J Med Genet* 35 : 269-272, 1998.
- Fernandes**, J.; Alaupovic, P.; Wit, J.M.: Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: its effect on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res* 25 : 327-331, 1989.
- Furukawa**, N.; Kinugasa, A.; Inoue, F.; *et al.*: Type I glycogen storage disease with vasoconstrictive pulmonary hypertension. *J Inherit Metab Dis* 13: 102-107, 1990.
- Gerin**, I.; Veiga-da-Cunha, M.; Achouri, Y.; *et al.*: Sequence of a putative glucose-6-phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type Ib. *FEBS Lett* 419: 235-238, 1997.
- Gerin**, I.; Veiga-da-Cunha, M.; Noel, G.; Van Schaftingen, E.: Structure of the gene mutated in glycogen storage disease type Ib. *Gene* 227(2) : 189-95, 1999.
- Golbus**, M.; Simpson, T. ; Koresawa, M.; *et al.*: The prenatal determination of glucose-6-phosphatase activity by fetal liver biopsy. *Prenat Diagn* 8 :401-404 , 1988.
- Greene**, H. L.; Slonim, A. E.; O'Neill, J. A., Jr.; Burr, I. M. : Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease. *N Engl J Med* 294: 423-425, 1976.
- Hiraiwa**, H.; Pan, C.J., Lin, B; *et al.*: Inactivation of the glucose-6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type Ib. *J Biol Chem*. 274 : 5532-5536, 1999.
- Hou**, DC; Kure, S.; Suzuki, Y; *et al.*: Glycogen storage disease type 1b: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. *Am J Med Genet*. 86 : 253-257, 1999.
- Ihara** K, Nomura A, Hikino S, *et al.*: Quantitative analysis of glucose-6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells. *J Inher Metab Dis* 23 : 583-592, 2000.

- Janecke**, A.R. ;Mayatepek, E. ;Utermann, G.: Molecular genetics of type 1 glycogen storage disease (minireview). *Mol Genet Metab* 73 :117-125, 2001.
- Kikuchi**, M.; Hasegawa, K.; Handa, I.; *et al.*: Chronic pancreatitis in a child with glycogen storage disease type 1. *Europ J Pediatr* 150: 852-853, 1991.
- Koestinger**, A. ; Gillet, M. ; Chioléro, R. ; *et al.* :Effect of liver transplantation on hepatic metabolism in a patient with type I glycogen storage disease. *Transplantation*, 69: 2205-2207, 2000.
- Kure**, S.; Suzuki, Y.; Matsubara, Y.; *et al.*: Molecular analysis of glycogen storage disease type Ib: identification of a prevalent mutation among Japanese patients and assignment of a putative glucose-6-phosphate translocase gene to chromosome 11. *Biochem Biophys Res Commun* 248: 426-431, 1998.
- Kure**, S.; Hou, D.-C.; Suzuki, Y., *et al.* : Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J Pediatr* 137 :253-256, 2000.
- Lam**, C.W.; Sin, S.Y.; Lau, E.T.; *et al.*: Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ib using denaturing high performance liquid chromatography. *Prenat Diagn* 20: 765-768, 2000.
- Lee**, P. J.; Patel, J.V.; Fewtrell, M.; *et al.*: Bone mineralisation in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*.154 : 483-487, 1995.
- Lee**, W.-J.; Lee, H.-M.; Chi, C.-S.; *et al.*: Genetic analysis of the glucose-6-phosphatase mutation of type 1a glycogen storage disease in a Chinese family. *Clin Genet* 50: 206-211, 1996.
- Lei**, K.-J.; Shelly, L. L.; Pan, C.-J.; *et al.*: Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science* 262: 580-583, 1993.
- Lin**, B.; Hiraiwa, H.; Pan, C.-J.; *et al.* : Type 1-c glycogen storage disease is not caused by mutations in the glucose-6-phosphate transporter gene. *Hum Genet* 105 : 515-517, 1999.
- Maire**, I.; Baussan, C.; Moatti, N.; *et al.*: Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases : 20 years French experience. *Clin Biochem* 24 : 169-178, 1991.
- Marcolongo** P, Barone V, Priori G. *et al.*: Structure and mutation analysis of the glycogen storage disease type Ib gene. *FEBS Lett* 436 : 247-250, 1998.
- Mechin**, MC ; van de Werve, G.: Glucose-6-phosphate transporter and receptor functions of the glucose-6-phosphatase system analyzed from a consensus defined by multiple alignments. *Proteins* 41:164-172, 2000.
- Middlewich**, C.; Clottes, E.; Burchell, A.: A different isoform of the transport protein mutated in the glycogen storage disease Ib is expressed in brain. *FEBS Lett* 433 : 33-36, 1998.
- Nordlie**, J.C.; Sukalski, K.; Munoz, J.; Baldwin, J.:Type Ic, a novel glycogenosis. Underlying mechanisms. *J Biol Chem* 258 : 9739-9744 , 1983.
- Nuoffer**, J. M.; Mullis, P. E.; Wiesmann, U. N.: Treatment with low-dose diazoxide in two growth-retarded prepubertal girls with glycogen storage disease type Ia resulted in catch-up growth. *J Inher Metab Dis* 20: 790-798, 1997.
- Pan**, C-J; Lei ,K-J; Chen, H; *et al.*: Ontogeny of the murine glucose-6-phosphatase system. *Arch Biochem Biophys* 358:17-24, 1998.
- Pizzo**, C. J.: Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. *Pediatrics* 65: 341-343, 1980.
- Qu**, Y.; Abdenur, J. E.; Eng, C. M.; Desnick, R. J.: Molecular prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ia. *Prenat.Diagn* 15: 333-336, 1996.
- Rake**, J.P.; ten Berge, A.M.; Visser, G.; *et al.*: Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Eur J Pediatr* 159: 322-330, 2000.
- Reitsma-Bierens**, W. C. C.:Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur. J Pediatr* 152 (suppl. 1): S60-S62, 1993.
- Restaino**, I.; Kaplan, B. S.; Stanley, C.; Baker, L.: Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr* 122: 392-396, 1993.
- Roe**, T. F.; Coates, T. D.; Thomas, *et al.*: Treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 326: 1666-1669, 1992.
- Ryan**, I. P.; Havel, R. J.; Laros, R. K., Jr.: Three consecutive pregnancies in a patient with glycogen storage disease type Ia (von Gierke's disease). *Am J Obstet Gynecol* 170: 1687-1691, 1994.
- Santer** R, Rischewski J, Block G, *et al.*: Molecular analysis in glycogen storage disease 1non-a DHPLC detection of the highly prevalent exon 8 mutations of the G6PT1 gene in German patients. *Hum Mutat* 16 : 177, 2000.
- Schroten**, H.; Roesler, J.; Breidenbach, T.; *et al.*: Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatrics* 119: 748-754, 1991.
- Seger**, R.; Steinmann, B.; Tiefenauer, L.; *et al.*: Glycogenosis Ib: neutrophil microbicidal defects

due to impaired hexose monophosphate shunt. *Pediatr Res* 18: 297-299, 1984.

Senior, B.; Loridan, L. : Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol. *N Engl J Med* 279: 965-970, 1968.

Shelly, L. L.; Lei, K.-J.; Pan, C.-J.; *et al.*: Isolation of the gene for murine glucose-6-phosphatase, the enzyme deficient in glycogen storage disease type 1A. *J Biol Chem* 268: 21482-21485, 1993.

Smit, G. P. A.: The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr* 152 (suppl. 1): S52-S55, 1993.

Talente, G. M.; Coleman, R. A.; Alter, C.; *et al.*: Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 120: 218-226, 1994.

Trioche, P.; Francoual, J.; Odievre, M. ; Lindenbaum, A.; Labrune, P.: Apolipoprotein E polymorphism and serum concentrations in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inher Meta. Dis* 23: 107-112, 2000.

van de Werve G, Lange A, Newgard C, *et al.*: New lessons in the regulation of glucose metabolism taught glucose-6-phosphate system. *Eur J Biochem.* 267: 1533-1549, 2000.

Veiga-da-Cunha, M.; Gerin, I.; Chen, Y.-T.; *et al.*: A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose-6-phosphate translocase is

mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. *Am J Hum Genet.* 63: 976-983, 1998.

Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, *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.* 7: 717-723, 1999.

Verhoeven AJ, Visser G, van Zwieten R, *et al.*: A convenient diagnostic function test of peripheral blood neutrophils in glycogen storage disease type Ib. *Pediatr Res* 45: 881-885, 1999.

Visser, G.; Rake, JP.; Fernandes J.; *et al.*: Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr* 137: 187-191, 2000.

Weinstein, DA.; Somers, M.J.G.; Wolfsdorf, JI.: Decreased urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease. *J Pediatr* 138: 378-382, 2001.

Wolfsdorf, JI.; Crigler, JF Jr.: Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 136- 141, 1999.

Wong, L.J.: Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ia by direct mutation detection. *Prenatal Diagn* 16: 105-108 , 1996.