

SGLT2 inhibitors for treating neutropenia in Glycogen storage disease Type Ib and G6PC3-deficiency

Guidelines for off-label use of dapagliflozin
and registry of patients

Enregistrement des cas et contact

trs-registre-neutropenies@aphp.fr

Hopital Trousseau Paris 12

Fax 33 1 44 73 65 73

Contenu

1	Introduction and Rationale	6
1.1	Glucose-6-phosphatase complex disorders: glycogen storage disease type Ib and G6PC3 ...	6
1.2	Pathophysiology.....	8
1.3	Current medical management of GSDIb and G6PC3 neutropenia	10
1.4	SGLT2 inhibitors	12
1.5	Potential side effects of gliflozins.....	14
1.6	Therapeutic effect of gliflozins in G6PC3 and GSDIb: preliminary data.....	15
1.7	French Severe Chronic Neutropenia Registry	18
2	Inclusion and exclusion criteria	18
2.1	Inclusion criteria	18
2.2	Exclusion criteria	19
3	Study design and therapeutic schedule	19
3.1	Design	19
3.2	Aims.....	19
3.3	Guidelines for dapagliflozine therapy	19
3.3.1	Pre-therapeutic evaluation.....	20
3.3.2	Induction phase	20
3.3.3	Glucose monitoring in GSDIb patients during the induction phase	22
3.3.4	Maintenance phase	23
3.4	Arrest rules for the patient	23
3.5	Side-effects management	23
3.6	Follow-up and flow chart.....	25
3.7	Response evaluation.....	27
3.8	Secondary endpoints	28
4	Annex.....	29
4.1	Annex 1: DHR study.....	30
4.2	Annex 2: Bone marrow study	31
4.3	Annex 3: IBD score ⁵³	32
4.4	Annex 4: biobank sample preparation	33
4.5	Annex 5: Patient Information and informed consent (french)	37
4.5.1	Notice d'information aux patients adultes sur l'utilisation hors AMM du dapagliflozine 38	
4.5.2	Notice d'information aux parents de patients mineurs sur l'utilisation hors AMM du dapagliflozine pour les parents	42
4.5.3	Lettre d'information pour le registre français des neutropénies chroniques.....	46
4.5.4	Consentement de participation pour le registre des neutropénies – patients mineurs.....	47
4.5.5	Consentement de participation pour le registre des neutropénies – patients majeurs....	48
4.6	Annex 6: Notification sheet of treatment by dapagliflozin	49
4.7	Annex 7: Toxicity report sheet in case of severe adverse event	50
4.8	Annex 8: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0	51
4.9	Annex 9: Investigators list	72
4.10	Annex 10: résumé des caractéristiques du produit.....	Erreur ! Signet non défini.
5	Références.....	74

Organization and synopsis

Coordination of the Study		
Sponsor	Groupe d'Etude des Neutropénies Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France SIRET 421 223 272 00020 ; SIREN 421 223 272	
Medical coordinators	G6PC3	Jean Donadieu, MD, PhD Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, CRMR des neutropénies, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris jean.donadieu@aphp.fr ;
	GSD1b	Philippe LABRUNE Service de pédiatrie CRMR Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique Hôpital Antoine Béchère 157 rue de la porte de Trivaux 92141 Clamart philippe.labrune@aphp.fr
Project Manager	Elodie GOUACHE, MD Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris elodie.gouache@aphp.fr ;	
Database Manager	Blandine BEAUPAIN, MSc Blandine.beaupain@aphp.fr	
Methodologist & biostatistician	Jean Donadieu, MD, PhD jean.donadieu@aphp.fr	

SYNOPSIS

INTERVENTION

Guidelines for off-label treatment by dapagliflozin and registry of patients

Criteria for treatment by dapagliflozin

Glycogen storage disease type Ib confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant.

Glucose 6 phosphatase type 3 C confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant.

In addition to the genetic condition, the patients are eligible if they present

a neutropenia (Absolute neutrophil count < 500/mm³)

or

a chronic IBD manifestations requiring a chronic therapy (steroid or anti TNF alpha / Enteral artificial nutrition).

Letter of information for patients and parents for the off-label use of treatment

Inclusion criteria for registry

Absolute neutrophil count < 500/mm³

Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French Severe Chronic Neutropenia Registry

Exclusion criteria

Parents or patients refusal

Pregnancy or breast feeding

Allergy to Dapagliflozin

METHODOLOGY

Observationnal study of off-label use of dapagliflozin for patients in French Severe Chronic Neutropenia registry

OBJECTIVES

Guidelines for the repurposing of Dapagliflozin as treatment for GSDIb and G6PC3 patients

Primary objective of the treatment is to obtain a complete or partial response with DAPAGLIFOZIN at month 3 (between D80 and D100)

The response criteria are defined as follows:

	Criteria
Complete response	GCSF stop and Neutrophil > 1500/mm ³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations
Good partial response	GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations
Poor partial response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations
No response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations

Secondary criteria:

- * The side effects which are classified according to the CTCAE classification.
- * The duration to obtain GCSF stop
- * The IBD score at month 3
- * The neutrophil function evaluated by the DHR test
- * 1,5anhydroglucitol and 1,5AG6P (Blood and Urine)
- * Glycosylation of LAMP2 in isolated PMN and PBMC
- * Bone marrow differential (including electronic microscopy)

STUDY DESIGN AND MAIN PROCEDURES

1. Inclusion: inclusion form filled and send at trs-registre-neutropenies@aphp.fr

2: the treatment is divided in 3 phases**Pre therapeutic phase (D-60 to D-1)**

- Blood evaluation : complete blood cell count,
- Bone marrow sampling
- Heart ultrasound
- Kidney function
- Abdominal ultra sound
- Clinical evaluation
- GCSF dose and schedule
- IBD scoring
- Current therapy and management of the IBD

Induction phase (D1 to D90)

Dapagliflozin is proposed at an approximate dose of 0.15-0.2 mg per kg and per day, once a day.

The available pills of dapagliflozin are 5 mg and 10 mg.

The aims of this period of therapy are

- 1) To evaluate the safety of the drug, in term of malaise, hypoglycaemia
- 2) To lower blood 1,5AG and neutrophil 1,5AG6P, to prepare the patient for the decrease of the supportive treatment care both for neutropenia and IBD
- 3) To observe morphological change on the bone marrow

Maintenance phase (after D90)

We just want to maintain a good clinical result with a long term therapy of dapagliflozin. Side effects and any reactivation of the IBD will closely be monitored.

1 Introduction and Rationale

1.1 Glucose-6-phosphatase complex disorders: glycogen storage disease type Ib and G6PC3

The aim of the present document is to propose guidelines for off-label use of dapagliflozine for the neutropenia associated with mutations in the genes SLC37A4 and G6PC3.

The proteins encoded by these genes are functionally related to glucose-6-phosphatase.

Glucose-6-phosphatase is a system of three types of proteins: an enzyme (glucose-6-phosphatase)*, a glucose-6-phosphate transporter**, and the Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3***. They are bound to the endoplasmic reticulum, and are responsible of the de-phosphorylation of the Glucose-6-phosphate to glucose – a key step in the glucose catabolism – allowing the use of glucose stored in the liver as glycogen. A dysfunction of each protein of this system leads to 3 distinct genetic diseases, two of them being associated with a severe chronic neutropenia (SCN) - the glycogen storage disease type Ib and the G6PC3 disease.

* The Glucose-6-phosphatase encoded by the G6PC gene is an enzyme present in the endoplasmic reticulum of the liver and the kidneys, and which serves to produce glucose from glycogen and gluconeogenic precursors. Its deficiency, due to mutations in its gene, lead to a metabolic disease (glycogen storage disease type Ia; OMIM # 232200) characterized by glycogen accumulation in the liver and the kidneys, hypoglycemia and lactic acidosis. There is no neutropenia in glycogen storage disease type Ia.

** As the glucose-6-phosphate used by glucose-6-phosphatase is made in the cytosol, a transporter, known as glucose-6-phosphate transporter (G6PT) and encoded by the SLC37A4 gene (OMIM # 602671), allows glucose-6-phosphate to cross the membrane of the endoplasmic reticulum and is

mandatory for this metabolic pathway. Genetic deficiency in this transporter leads to glycogen storage disease type Ib (GSDIb; OMIM # 232220), which shares with glycogen storage diseases type Ia the same metabolic symptoms (hepatic and kidney glycogen accumulation, fasting intolerance, hypoglycemic events, and hyperlactacidemia), but is characterized by chronic neutropenia, susceptibility to infections^{1;2}, and colitis mimicking Crohn's disease, both clinically and radiologically^{2;3}. The current management of GSDIb involves both frequent meals and snacks to avoid fasting hypoglycemia, and measures to prevent infections and Crohn's disease^{4;5}. Due to an increase in liver damage, GSDIb may require a liver transplant^{4;6}, while neutropenia and Crohn's disease are often treated by chronic administration of G-CSF⁷⁻¹⁰. The latter can be occasionally complicated by leukemia¹¹. GSDIb can lead to death by severe pulmonary hypertension¹². Lastly, few patients may have an indication of hematopoietic stem cell transplantation¹³.

*** Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (G6PC3, *611045) is a phosphatase related to glucose-6-phosphatase ($\approx$ 35% sequence identity) and present in the endoplasmic reticulum of virtually all tissues and cell types. The G6PC3-deficiency is a complex syndrome associating severe congenital neutropenia and developmental aberrations such as congenital heart defects, urogenital malformations, and increased visibility of superficial veins. Mutations in the gene encoding G6PC3 were identified as the molecular cause of this disorder^{14;15}. G6PC3-deficiency (OMIM # 612541) is associated with increased myeloid cell apoptosis, which has been suggested to be linked to activation of the so-called "unfolded protein response", activation of glycogen synthase kinase 3 and degradation of anti-apoptotic MCL-1¹⁴. As GSDIb, G6PC3-deficiency is also associated with Crohn's disease¹⁵⁻¹⁷ as well as with thrombocytopenia.

Table 1 presents a summary of the different and common features of GSDIb and G6PC3-deficiency manifestations.

Table 1: Disorders of G6PT and G6PC3-deficiencies – main features.

	Glycogen storage type Ib	G6PC3-deficiency
OMIM	# 232220	# 612541
Gene	<i>SLC37A4 gene</i> ¹⁸ ,	<i>G6PC3</i> ¹⁴
Chromosome localisation	11 q23	17q21
Clinical features		
Penetrance	Almost 100%	Almost 100%
Glycogenosis syndrome	All	Never
Hepatomegaly with glycogen storage		
Fasting hypoglycaemia		
Kidney dysfunction	++ frequent (proteinuria)	No
Urogenital malformations	No	Frequent
Heart abnormalities	No	+++ (Atrio septal defect)
Pulmonary hypertension	Rare	Frequent
Skin abnormalities	No	Yes
Neutropenia	Almost all	Almost all
Thrombocytopenia	Yes, about 20%	Yes, about 20%
Myopathic syndrome	No	Rarely
Crohn's disease	++	++
Leukemia	Yes rare	Yes rare
GSCF therapy	Almost all	Almost all
Bone marrow aspect	Hyperplasia	Hyperplasia, sometimes myelokathexis
Neutrophil function defect	Defect ^{5;7;19;20}	Defect ^{21;22}
Glycosylation abnormalities	Present ²³	Present ²³

Noteworthy, G6PC3-deficiency and GSDIb exhibit a similar dysfunction of protein glycosylation in neutrophil²³

1.2 Pathophysiology

The metabolic consequences of the defect of G6PT in GSDIb are well understood. The impossibility to translocate glucose-6-phosphate into the lumen of the endoplasmic reticulum does

not allow the glucose-6-phosphatase (G6PC) to work. This leads to glycogen accumulation in liver and kidneys, hypoglycaemia and lactic acidemia.

However, the mechanism explaining the neutropenia in GSDIb and in G6PC3-deficiency has long remained mysterious. Since the energy metabolism of neutrophils is not dependent on glucose production, it was difficult to understand how the lack of transport of glucose-6-phosphate into the endoplasmic reticulum of neutrophils would explain the default in neutrophil function seen in GSDIb and G6PC3-deficient patients. Neutropenia in GSDIb is unrelated to the liver problems, as indicated by the fact that liver transplantation in patients with GSDIb resolves the metabolic problems (e.g. hypoglycaemia), but does not resolve neutropenia and neutrophil dysfunction^{24;25}.

Fortunately for these patients, the mechanism of the neutropenia and neutrophil dysfunction in both of these diseases was recently elucidated. A recent study has indeed shown that in neutrophils the transporter G6PT and the phosphatase G6PC3 collaborate to destroy 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P), a phosphorylated analogue of glucose that otherwise accumulates in neutrophils from these patients and intoxicates them due to powerful inhibition of the glucose phosphorylating enzyme hexokinase²⁶. Therefore, G6PT transports not only glucose-6-phosphate, but also its structural analogue 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (*i.e.* 1-deoxyglucose-6-phosphate), which is dephosphorylated by G6PC3 in the endoplasmic reticulum, preventing its accumulation in neutrophils. When either G6PT (GSDIb patients) or G6PC3 (G6PC3-deficient patients) are deficient, 1,5AG6P accumulates in neutrophils of these patients²⁶.

Cytosolic accumulation of 1,5AG6P inhibits glucose phosphorylation and therefore glycolysis, the sole energy source for mature neutrophils. This mechanism explains neutrophil dysfunction and apoptosis not only in GSDIb, but also in G6PC3-deficiency²⁶. Of note, 1,5AG6P is formed by phosphorylation of 1,5-anhydroglucitol (1,5AG), a glucose analogue derived from food and normally present in the blood at a concentration of 100-150 μ M.

Several lines of evidence support this discovery²⁶:

- 1- Human HAP1 cells deficient in G6PC3 or G6PT accumulate 1,5AG6P when 1,5AG is added to the culture media.
- 2- Physiological concentrations of 1,5AG (100-200 μ M) added to the culture media of an immortalized mouse neutrophil precursor cell line deficient in G6PC3 lead to toxicity and compromise survival.
- 3- Modulating the concentration of 1,5AG in blood of G6PC3-deficient mice²⁷ impacts their neutrophil numbers. Increasing 1,5AG in blood decreases neutrophil numbers and decreasing it, following the administration to mice of a sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor, has the opposite effect²⁶.

The latter finding has a potential clinical impact as it opens the possibility, in GSDIb and G6PC3-deficient patients, to reverse the clinical manifestations of neutropenia and neutrophil dysfunction. Indeed, using SGLT2 inhibitors, such as empagliflozin or dapagliflozin that are commonly used in clinics as anti-diabetic drugs to treat type 2 diabetes (T2D), will inhibit renal glucose uptake and cause glycosuria. The observation that this leads to a decrease in plasma 1,5AG, suggests that it also blocks renal 1,5AG reabsorption and thereby lowers serum concentrations. In mice, empagliflozin was also shown to decrease intracellular 1,5AG6P in G6PC3-deficient mice and normalize their absolute neutrophil counts (ANC)²⁶. The use of empagliflozin in the mouse model showed a dramatic effect on neutrophil count, in parallel to the 1,5AG levels.

.

1.3 Current medical management of GSDIb and G6PC3 neutropenia

Both GSDIb and G6PC3 have almost a 100% penetrance, meaning that almost all patients bearing a Class 4 or 5 variant of the genes involved in such diseases have clinical manifestations of the disease as shown in table 1.

It can be said the medical management of such diseases is mandatory. The natural history, in the lack of medical support, is death early in life, probably always before age of 5.

The medical management of GSDIb and G6PC3 is multidisciplinary. GSDIb patients should be followed by metabolism physicians, hematologist and frequently gastro enterologist, while G6PC3 are followed by hematologist and frequently gastroenterologist.

In GSDIb, the referent physician is expert in metabolism as such patients always have a fast intolerance responsible of dramatic hypoglycemia, which may be responsible of seizures, coma and major cerebral lesions. The consequence of this absolute intolerance to fast is the need of constant nutrition, with a specific diet based on cornstarch repeated meals even overnight²⁸. But even nutritional support may be insufficient and some patients may undergo a enteral nutritional or even a liver transplant to equilibrate this defect.⁶

Both GSDIb^{5;8} and G6PC3^{14;15;17} have a neutropenia, sometimes associated with mild or severe thrombocytopenia. Such neutropenia are associated to very frequent severe and potentially lethal bacterial infections. As every chronic neutropenia, they present stomatological infections, with teeth loss early in life. These 2 entities are frequently complicated by a IBD manifestations^{2;16;17}.

GCSF is largely proposed to limit the consequences of infections, with several severe side effects like leukemia^{11;17}, lethal pulmonary hypertension¹². It results of such heavy burden of medical supports, that hematopoietic stem cell transplantation should be indicated both in GSDIb¹³ and in G6PC3¹⁵.

All the clinical consequences of the bone marrow dysfunction related to the 1,5AG accumulation explain why the possibility to control this dysfunction just by an oral drug is not only a promising progress for the quality of life of the patients, but rather a potential progress of their life expectation.

Moreover, all the therapies proposed to managed neutropenia and IBD are costly. The monthly cost of GCSF in such patients is about 2000 €.

1.4 SGLT2 inhibitors

SGLT2 inhibitors, also called **gliflozins**, are a class of medications that reduce the reabsorption of glucose and sodium in the S1 segment of the proximal tubule, thereby augmenting urinary glucose and sodium excretions. Several medications of this class have been approved in the treatment of T2D mellitus or are currently under development and the main characterises are presented in table 2^{29;30}. They act by inhibiting SGLT2. Apart from blood sugar control, gliflozins have been shown to provide significant reduction of cardiovascular and renal events in T2D patients³¹⁻³⁴. In contrast to other hypoglycaemic therapies, reduction of both macro and microvascular complications of T2D by gliflozins is partly independent of the reduction of blood glucose levels. Thus, reduction of sodium reabsorption leads to increased delivery of sodium to the macula densa, which in turn stimulates the tubulo glomerular feedback and vasoconstriction of the glomerular afferent arteriola. Consequently, it reduces glomerular hyperfiltration, a mainstay of diabetic nephropathy treatment³⁵. Interestingly, when compared to placebo, gliflozins reduced cardiovascular death, all causes of death and admissions for cardiac insufficiency (table 3). Current research demonstrated that gliflozins promote metabolic switch in myocardium by changing mitochondrial functionality³⁶. In addition, empagliflozin modifies favorably the $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ homeostasis in diabetic cardiomyopathy³⁷. Lastly, gliflozins reduced significantly liver fat mass, an independent cardiovascular risk factor³⁸. The gliflozins are used to treat T2D mellitus. Considering the benefits of gliflozins on the cardiovascular events and mortality, the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) proposed gliflozins as the first line therapy for patients with type 2 diabetes with a high or a very high risk to develop a cardiovascular event³⁹.

This proposal was also justified by the acceptable safety of this drug family especially the low risk of hypoglycaemic events even though some warning has been arisen with regards to a possible high risk of urinary infections and acido ketosis.

Table 2: Main pharmacokinetics features of the available gliflozins.

Name of drug	Bioavailability	Protein binding	t_{max} (hours)	t_{1/2} (hours)	C_{max}	SGLT2 selectivity over SGLT1
<u>Canagliflozin</u>	65% (300 mg dose)	99%	1–2	10.6 (100 mg dose); 13.1 (300 mg dose)	1096 ng/mL (100 mg dose); 3480 ng/mL (300 mg dose)	250 fold
<u>Dapagliflozin</u>	78%	91%	1–1.5	12.9	79.6 ng/mL (5 mg dose); 165.0 ng/mL (10 mg dose)	1200 fold
<u>Empagliflozin</u>	90–97% (mice); 89% (dogs); 31% (rats)	86.20%	1.5	13.2 (10 mg dose); 13.3h (25 mg dose)	259nmol/L (10 mg dose); 687nmol/L (25 mg dose)	2500 fold
<u>Ertugliflozin</u>	70-90%	95%	0.5-1.5	11-17	268 ng/mL (15 mg dose)	2000 fold
<u>Ipragliflozin</u> (50 mg)	90%	96.30%	1	15–16 (50 mg dose)	975 ng/mL	360 fold
<u>Luseogliflozin</u>	35.3% (male rats); 58.2% (female rats); 92.7% (male dogs)	96.0–96.3%	0.625±0.354	9.24±0.928	119±27.0 ng/mL	1650 fold
<u>Tofogliflozin</u> (10 mg)	97.50%	83%	0.75	6.8	489 ng/mL	2900 fold

Table 3: Summary of the cardiovascular effects of gliflozins in randomized vs placebo clinical trials

Compound	Clinical trial	MACE (major adverse cardiovascular events)	Cardiovascular death	Other criteria
<u>Dapagliflozin</u>	DECLARE – TIMI58 ⁴⁰⁻⁴²	No inferiority		Hospitalization of chronic cardiac insufficiency - 39%
<u>Empagliflozin</u>	EMPA -REG ⁴³⁻⁴⁵	-14%	-38%	Non fatal infarcts -13% Hospitalization of chronic cardiac insufficiency - 32% Death all causes: -32% Non fatal stroke +24%
<u>Canagliflozin</u>	CANVAS ⁴⁶⁻⁴⁸	-14%	² No effect	Hospitalization of chronic insufficiency - 32%
<u>Canagliflozin</u>	CREDENCE ⁴⁹	-30%		Hospitalization of chronic cardiac insufficiency - 32%

1.5 Potential side effects of gliflozins

With regards to the mechanism of action of the gliflozin, it is important to observe that hypoglycaemia may not be induced by such drugs.

Concerns have been raised on the risk of lower limb amputations with SGLT2 inhibitors. A meta-analysis was performed to assess of the effect of SGLT2 inhibitors on peripheral artery disease and lower limb amputations in randomized controlled trials comparing SGLT2 inhibitors at approved dose with placebo or other active comparators different from SGLT2 inhibitors performed in

patients with T2D⁵⁰. This meta-analysis showed an increased overall incidence of peripheral artery disease with SGLT2 inhibitors (MH-OR: 1.26 [1.04, 1.52]). The increase of risk was statistically significant only with canagliflozin. This study concluded that there is no reason to believe that empagliflozin or dapagliflozin increases the risk of either peripheral artery disease or lower limb amputations.

A second concern was the infection-related safety profile of SGLT2 inhibitors. Another meta-analysis aimed at determining the effect of SGLT2 inhibitors on genito-urinary and other infections via systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized control trials enrolling at least 50 patients with T2D which compared an SGLT2 inhibitor to placebo or active comparator⁵¹. The risk of urinary tract infection (UTI) was not increased with SGLT2 inhibitors compared to placebo (RR 1.03, 95% CI 0.96-1.11, I(2) 0%) or active comparator (RR 1.08, 95% CI 0.93-1.25, I(2) 22%). In drug-specific analyses, only dapagliflozin 10 mg daily was associated with a significantly increased risk of UTI compared to placebo (RR 1.33, 95% CI 1.10-1.61, I(2) 0%). Although there is no association overall between SGLT2 inhibitors and UTI, higher doses of dapagliflozin are associated with an increased risk.

1.6 Therapeutic effect of gliflozins in G6PC3 and GSD1b: preliminary data

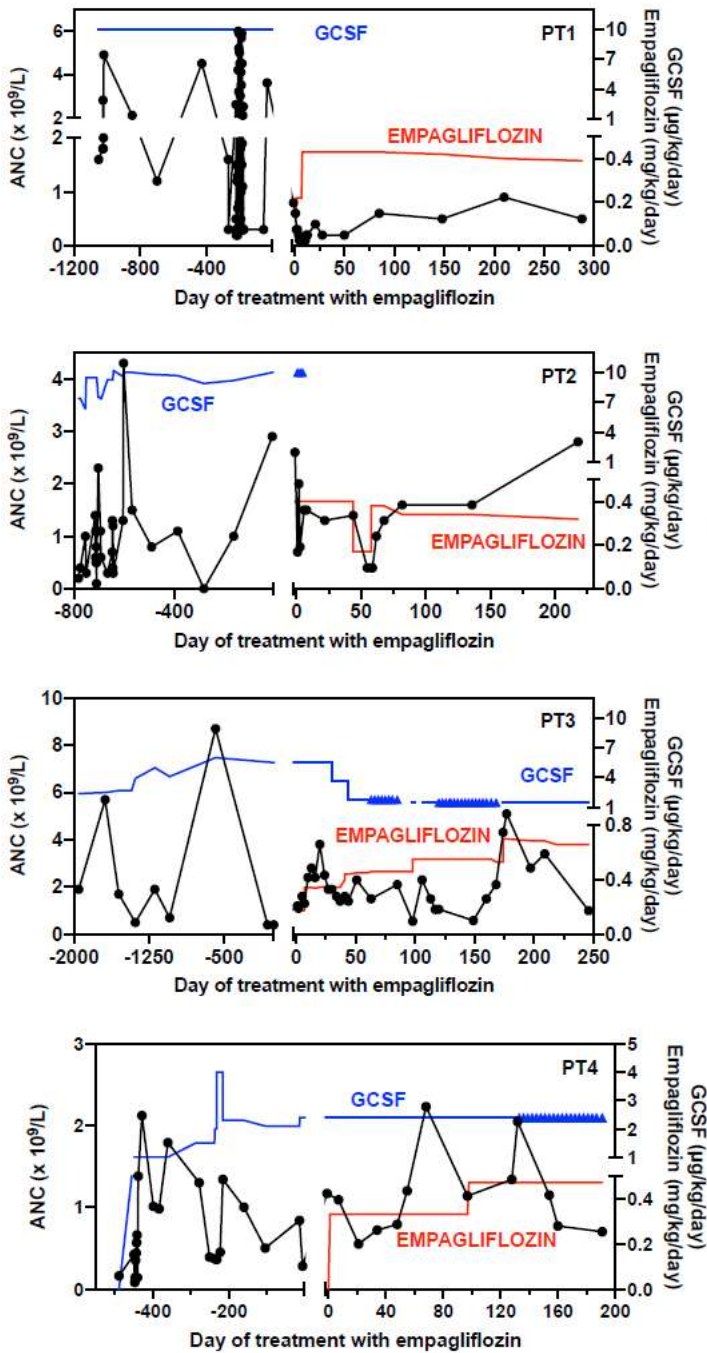
The therapy by empagliflozin of 4 patients with GSD1b has been reported recently in *Blood*.⁵² We present a table (table 4) and a figure (figure 1) extracted from this study which can be summarized briefly by the following points. In 4 patients (3 children, 1 adult) with GSD1b a dose between 0.3 to 0.7 mg/kg/day of empagliflozin was provided for a median duration of 7.7 months. No side effect was observed including any hypoglycemia. The therapy was efficient and results 1) in a constant recovery of the neutropenia without G-CSF use or with G-CSF dose reduction and 2) in a clinical improvement of digestive symptoms when present.

In France, Empagliflozin is not available contrary to Dapagliflozin which is used for treatment of type 1 or T2D as well as cardiac insufficiency. Off-label use of medication is possible if no other alternate treatment is available. This is why we propose repurposing of dapagliflozin for patients with GSD1b or G6PC3 deficiency.

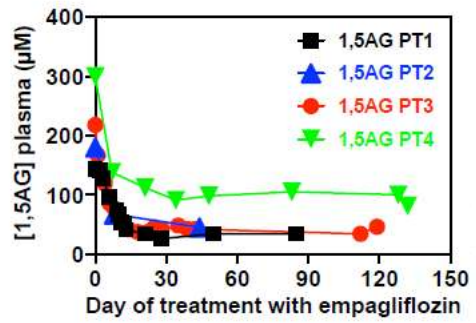
	PT1, female, 21 y, 46 kg	PT2, female, 2 y, 12 kg	PT3, male, 6 y, 27 kg	PT4, female, 2 y, 16 kg
Variants in <i>SLC37A4</i> (NM_001467.6)	c.[359_360insC];[547T>C], (p.[Cys121Metfs*10];[Cys183Arg])	c.1042_1043delCT, (p.Leu348Valfs*53) homozygous	c.1042_1043delCT, (p.Leu348Valfs*53) homozygous	c.59G>A, (p.Gly20Asp) homozygous
Days of treatment	288	217	246	191
Empagliflozin final dose (mg/kg/d)	0.4 in two daily doses	0.3 once daily	0.7 in two daily doses	0.5 once daily
GCSF (µg/kg/week)	BL: 72; UE: stop at d -2	BL: 70, stop after d 6	BL: 51; UE: 10 (-81%)	BL: 17; UE 7.2 (-57%)
Median ANC	BL: 0.5; UE: 0.1 (d1-14), 0.5 (d15-288) (ref. 1.8 -8) x 10 ⁹ /L	BL: 0.8; UE: 1.5 (d1-14), 1.3 (d15-136) (ref. 1.5 – 8.5) x 10 ⁹ /L	BL: 1.8; UE: 1.6 (d1-14), 1.9 (d15-246) (ref. 1.6 - 7.6) x 10 ⁹ /L	BL: 0.5; UE: 1.1 (d1-14), 1.1 (d15-160), (ref. 1.8 – 5.4) x 10 ⁹ /L
Hemoglobin (g/L)	BL: 82; UE: 118 (d288) (ref. 114 - 135)	BL: 106; UE: 138 (d136) (ref. 114 - 135)	BL: 98; UE: 114 (d 246) (ref. 118 - 146)	BL: 103; UE: 128 (d191) (ref. 103 - 138)
Thrombopenia (ref 140 - 440 g/L)	BL, UE: no (197 – 485)	BL, UE: no (174 – 621)	BL, UE: no	BL, UE: no (median 259-356)
Skin and mucosal lesions	BL: constant; UE: incidental, self-limiting	BL: constant; UE: incidental, self-limiting	BL: recurrent aphthous stomatitis; UE: less frequent	BL: frequent; UE: incidental, self-limiting
IBD*	BL: severe; UE: remission d 12	BL: clinically not suspected	BL: severe; UE: mild	BL: moderate; UE: absent
Stool consistency	BL: up to 20 x/d watery, bloody stools; UE: 1 -2 x/d soft stools	BL: soft stools; UE: constipation	BL: 5-9 x/d watery, bloody stools; UE: 2-3 x/d formed	BL: up to 8 x/d watery, stools; UE: 2 x/d soft stool
Fecal calprotectin	BL: 419; UE 58 (d 8), 14 (d288) (ref. < 50) mg/kg	not available	BL: 265; UE max 60 - 251 (ref. 60 < mg/kg)	BL: 18 ; UE 33 (ref. < 50 mg/kg)
Other	UE: increased appetite and oral feeds, weight gain 5 kg (BMI increase 20 to 22)	UE: increased appetite and oral feeds; height (p10) and BMI (p 90) remained on	BL: continuous drip feeding; UE: oral feeds in portions (interval between meals 3 h), uncooked comstarch tolerated, eating by himself; height improved from p2 to p8, BMI decreased 23 to 20.7 (>p97)	BL: interval between meals 1.5 hours; UE: interval between meals 2 - 2.5 hours; (height remained on p30, BMI on p95)
Organomegaly (ultrasound and physical examination)	BL: hepatosplenomegaly; UE: hepatomegaly unchanged, splenomegaly decreased	BL, UE: hepatomegaly, no splenomegaly unchanged	BL: hepatosplenomegaly; UE: decreased	BL, UE: hepatomegaly no splenomegaly, unchanged
Clinical relevant hypoglycemia UE	No	No	No (improvement of glycemic control, no more hypoglycemia induced seizures)	No (improvement of glycemic control)

Table 4: Therapy by Empagliflozin of 4 patients with glycogen storage disease type 1b, main features

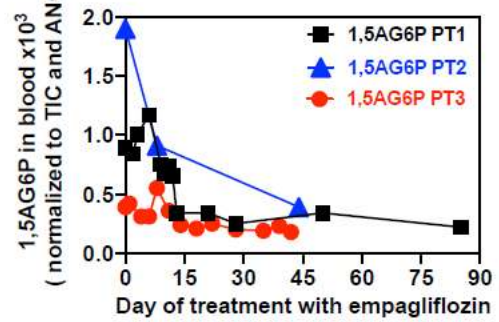
A. Absolute Neutrophil Counts before and during treatment



B. 1,5-anhydroglucitol in plasma during treatment



C. 1,5-anhydroglucitol-6P in blood during treatment



D. 1,5-anhydroglucitol-6P in granulocytes (PMN) and lymphocytes (PBMC)

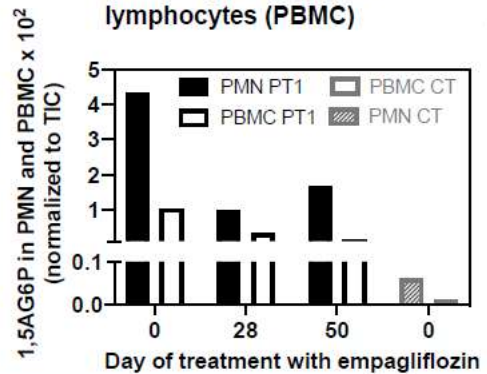


Figure 1 : Therapy by Empagliflozin of 4 patients with glycogen storage disease type Ib,

1.7 French Severe Chronic Neutropenia Registry

Patients with congenital neutropenia are registered in the French Severe Chronic Neutropenia Registry. The registry was created in 1993; since then patients have been enrolled prospectively. The database was approved by the French computer watchdog commission (CNIL certificate #97.075) and have been qualified since 2008 by the Comité d'évaluation des registres. The patients, or the patient's parents, provided written informed consent for participation in the study. Reports are available on the web site www.neutropenie.fr.

2 Inclusion and exclusion criteria

2.1 Inclusion criteria

Criteria for treatment by dapagliflozine

Glycogen storage disease type Ib confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant.

Glucose 6 phosphatase type 3 C confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant.

In addition to the genetic condition, the patients are eligible if they present

a neutropenia (Absolute neutrophil count < 500/mm³)

or

a chronic IBD manifestations requiring a chronic therapy (steroid or anti TNF alpha /

Enteral artificial nutrition).

Letter of information for patients and parents for the off-label use of treatment

Inclusion criteria for registry

Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French

Severe chronic neutropenia Registry

2.2 Exclusion criteria for Dapaglifozin therapy

Parents or patients refusal

Pregnancy

Breast feeding

Allergy to Dapaglifozin

3 Therapeutic schedule

3.1 Design

Observationnal study of off-label use of patients treated by dapaglifozinin the French Severe Chronic Neutropenia Registry.

3.2 Aims

To withdraw the supportive treatment by GCSF for the neutropenia and the supportive therapy for inflammatory bowel disease with a sustained absolute neutrophil count and no further IBD manifestations.

3.3 Guidelines for dapaglifozine therapy

We differentiate 3 periods of treatment.

3.3.1 Pre-therapeutic evaluation

We collect information on medical history of the patient.

The following tests will be systematically performed:

- Genetic test (should have been done in labelised lab)
- Blood evaluation: complete blood cell count with ANC, glycemia, ionogramme, liver tests
- Bone marrow differential count
- Heart ultrasound
- Kidney function
- Abdominal ultra sound
- Pregnancy test

The following information will be systematically collected:

- GCSF dose and schedule
- Current therapy and management of the IBD
- IBD scoring

A consultation in diabetology will be organized for patients with GSDIb diagnosis.

3.3.2 Induction phase

Duration: 3 months (about 90 days)

During this period, the SGTL2 inhibitor is started.

Dapagliflozin is proposed at an approximate dose of 0.15-0.2 mg per kg and per day, once a day. The available pills of dapagliflozin are 5 mg and 10 mg.

Experience from patients previously treated by empagliflozine in Belgium and those reported in the recently published work⁵², suggest that the dose needed to lower the body pool of 1,5AG is likely to be higher in GSD1b patients (closer to 0.5-0.6 mg/kg/day) than in G6PC3 patients (closer to 0.3-0.4 mg/kg/day). This could be for at least two reasons: 1) GSD1b patients are likely to be more hypoglycemic which is likely to result in a lower urinary excretion of glucose and consequently a less efficient inhibition of the transporter of 1,5-anhydroglucitol and 2) the uncooked cornstarch which is required for GSD1b patients, is an important source of 1,5AG in the body. However, there is no data yet available concerning the optimal dose of Dapagliflozin to efficiently reduce the body pool of 1,5-anhydroglucitol in either GSD1b patients or G6PC3 patients.

The aims of this period of therapy are:

- 1) To evaluate the safety of the drug, in term of malaise, hypoglycaemia
- 2) To lower blood 1,5AG and neutrophil 1,5AG6P, to prepare the patient for the decrease of the supportive treatment care both for neutropenia and IBD
- 3) To observe any morphological change on the bone marrow as well as on the function of neutrophil by DHR test.

No changes will be made in the ongoing (current) patient treatment during the induction phase including immuno modulating drugs.

Weekly visits are proposed to check safety, ANC, 1,5AG concentration in plasma, and improvement in IBD parameters and infectious status.

A continuous glucose measuring device should be installed before starting the treatment in GSD1b patients.

For patients that are also taking GCSF, once 1,5AG in blood has decreased (experience showing that this is the case after one month with dapagliflozin), an attempt to remove GCSF is possible.

This should be done by progressively reducing the doses taken over 30 – 60 days. For example, daily injections could be reduced to 3 injections per week.

Five weeks later, if ANC remain $\geq 1500 \text{ mm}^3$ and patient's clinical status is good with no ongoing infection, GCSF can be further reduced to twice weekly injection and finally stopped. This is likely to be easier in G6PC3-deficient patients and might be possible only in some GSDIb ones.

Regarding IBD, if the activity score becomes nil, the IBD therapy is first diminished by 50% and if the situation remains stable, all therapies and supportive care can be stopped.

3.3.3 Glucose monitoring in GSDIb patients during the induction phase

Hypoglycemia is not a frequent side effect of SGTL2 inhibitor, probably because such molecules do not stimulate insulin secretion and mainly act through a stimulation of kidney glucose secretion. Moreover, endogenous glucagon secretion is maintained during SGTL2 inhibitor therapy, and maintained a physiological feedback of hypoglycaemia.

But patients with GSDIb are however subject to hypoglycemia, as a common manifestation of the glycogen storage syndrome, with a limited capacity to support fast. Even if no hypoglycaemia has been observed in the first GSDIb treated by empaglifozin⁵², it seems cautious to monitor closely the glycemia during the 2 initial months of therapy. We therefore propose to closely monitor, the glucose level during the initial phase of the therapy in GSDIb and we do not recommend, in case of overt glycemia, prolonging the dapaglifozin treatment. For this purpose, a continuous glucose monitoring will be inserted, under the responsibility of a diabetology unit.

We also recommend, in case of malaise, the measure glycemic level and to propose an emergency approach in case of hypoglycaemia.

Any malaise or hypoglycaemic events would be considered as a side effect. The continuation of the study should be evaluated by the medical coordinators.

3.3.4 Maintenance phase

As we already know that GSDIb and G6PC3 neutropenia are chronic diseases, we consider that a chronic medication will be useful. Dapagliflozin will therefore be prescribed in a long term fashion and during the maintenance phase, we just expect to maintain both the therapy and the best quality of life as long as possible.

At least 1 visit every 3 months is recommended during the first year.

The dose might have to be tailored with increase in weight, especially in children. It is also possible that, by treating IBD, the intestinal absorption of nutrients increases, leading to weight increase. This might require the caloric intake of these patients to be carefully followed, particularly in GSDIb patients who take uncooked cornstarch.

Long term safety will be also tailored closely.

3.4 Arrest rules for the patient

The therapy with dapagliflozin must be withdrawn if:

- patient presenting a grade 3 or 4 side effect (annex 8) related to the drug
- patients or parents wish
- lack of effect according to the table 6

3.5 Side-effects management

The most common side-effects reported in the safety study in T2D patients⁵³ were:

- Urinary infection
- Hypoglycemia and acidocetosis (even if GSDIb are not likely to be prone to acido cetosis).

Patients with type 1 diabetes had similar side-effects. In the case of GSDIb patients, it's important that any side effect on glucose homeostasis is closely monitored (annex 8).

At least 1 consultation every 2 weeks is mandatory for the two first months then monthly. At least one blood test with blood cell count, ionogramme and glycemia should be performed at D1, D15, D30, D60 D90. See Follow-up chart for more details.

All side effects – whatever the liability - should be acknowledged to: trs-registre-neutropenies@aphp.fr within 24 hours after observation (annex 7).

3.6 Follow-up and flow chart

	Pretherapeutic ¹	D1	D8	D15	D29	D45	D60	D90	D120	D180	D365	Month 18	Month 24
Dapagliflozin 0.15-0.2 mg per kg and per day, once a day.	Pretherapeutic phase	Induction Phase							Maintenance Phase				
GCSF	Usual schedule	Dose and schedule tapered down							Aim : NO GCSF and Neutrophils > 1500/mm3				
IBD treatment	Steroid oral	Dose and schedule tapered down Stop or dose decreased of more than 50%							Aim: no IBD therapy/ IBD score nul				
	Anti TNF injection												
	Sulfasalazine												
	Enteral Nutrition												
Diabetes consultation	X	X	X	X	X								
Glucose meter (If GSDIb)		The glycemia follow up is continued after D29 only in case of hypoglycemia											
Clinical evaluation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IBD score	X	X			X		X		X	X	X	X	X
Complete blood count	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ESR, CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T B cells phenotype , Ig GAM	X							X			X		
Ionogramme & glycemia	X	X	X	X				X				X	
Liver test & albuminemia	X				X			X	X		X	X	X
1,5anhydroglucitol Plasma ²	X				X		X	X			X	X	X
1,5AG6P in blood cells ² LAMP2 glycosylation ²	X				X		X	X			X	X	X
Urine glucose and 1,5anhydroglucitol	X				X		X	X			X		
Urine Culture	X				X		X						
Neutrophil function DHR	X						X				X		
Heart Ultra sound	X							X			X		X
Abdominal ultra sound	X							X			X		X
Bone Marrow puncture	X							X ³					
Electronic microscopy	X							X ³					

¹ Pretherapeutic: less than 3 months prior of D1

² See annex 4

³ if Blood count normal

Bone marrow NGS	X							X ³					
-----------------	---	--	--	--	--	--	--	----------------	--	--	--	--	--

3.7 Response evaluation

The response to dapagliflozine will be evaluated at the end of the month 3 (between D80 and D100).

The response is a composite criteria developed in table 6.

A partial or a complete response is considered as a good response. Otherwise the response is considered as negative.

Table 6: Response Criteria

	Criteria
Complete response	GCSF stop and Neutrophils > 1500/mm ³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations
Good partial response	GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations
Poor partial response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations
No response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations

We consider that a complete response is observed if it is possible to avoid all the supportive cares – G-CSF and any therapy of IBD – without further infections manifestations and without further IBD manifestations (table 6).

We consider that a good partial response is observed if it is possible to diminish the supportive cares (compare to the 3-month pre-inclusion period) in a proportion of more than 50%, – without further infections manifestations and without further IBD manifestations.

We consider that a poor partial response is observed if it is possible to diminish the supportive cares (compare to the 3-month pre-inclusion period) in a proportion of less than 50%, – without further infections manifestations and without further IBD manifestations.

We consider that no partial response is observed if it is not possible to diminish the supportive cares (compare to the 3-month pre-inclusion period) in a proportion of less than 50%, –or with reactivation of infections manifestations or any IBD manifestations.

3.8 Secondary endpoints

We will also take in consideration the following secondary criteria

- * The side effects which are classified according to the CTCAE classification.
- * The duration to obtain GCSF stop
- * The IBD score at month 3.
- * The neutrophil function evaluated by the DHR test
- * 1,5anhydroglucitol and 1,5AG6P (Blood and Urine)
- * Glycosylation of LAMP2 in isolated PMN and PBMC
- * Bone marrow differential (including Electronic microscopy)

4 Annexes

4.1 Annex 1: DHR study

DHR study: should be done in the CEDI laboratory. Please remember that a control sample should be sent the same day with the patient's sample.

CENTRE D'ETUDE DES DEFICITS IMMUNITAIRES – CEDI
Hôpital Necker – Enfants Malades, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 15
RDV : 01.44.49.50.85 Biologistes : 01.44.49.50.85 Secrétariat : 01.44.49.58.96
Bâtiment Lavoisier – Porte L1 – 2^{ème} étage

FICHE EXTERNE DE DEMANDE D'EXPLORATIONS A FAXER préalablement à l'envoi du prélèvement au 01.42.73.06.40

IDENTITÉ PATIENT	IDENTITÉ PRESCRIPTEUR
NOM :	NOM : Pr/CcA :
Prénom :	Service :
Date de naissance :/...../.....	Hôpital :
Sexe : M ☐ F ☐	Tél : Fax :
Date du prélèvement :/...../.....	
Heure du prélèvement : :	

DATE SOUHAITÉE DU RENDEZ-VOUS :
(soumise à l'accord du Pr PICARD ou Dr BUSTAMANTE)

Accord :

Réservé au laboratoire
(étiquette GLIMS)

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

☐ recherche d'un déficit immunitaire ☐ suivi immunologique

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES **OBLIGATOIRES** (joindre courrier ou un CRH) :

Dosage pondéral des immunoglobulines si recherche de déficit immunitaire : IgG..... IgA..... IgM.....

Les tubes doivent être conservés et transportés à température ambiante

IMMUNOLOGIE	GÉNÉTIQUE
→ TUBE EDTA, bouchon mauve ☐ Phénotypage lymphocytaire T (CD3, CD4, CD8) } 2 ml ☐ Phénotypage lymphocytaire T, B et NK } 2 ml ☐ Recherche de lymphocytes T activés ☐ Phénotypage T naïfs / mémoires ☐ Expression du DR (T, B, monocytes) ☐ Étude de l'expression intracellulaire de la Perforine ** ☐ Étude de l'expression intracellulaire de DOK8 ** ☐ Étude des mol. d'adhésion leucocytaires (CD11, CD18) ** tube témoin obligatoire sur EDTA (contrôle sain) ☐ Phénotypage B CD19/CD20 (traitement par anti-CD20) ☐ Phénotypage B mémoires CD19/CD27 ☐ Phénotypage B naïfs / mémoires CD19/CD27/IgD ☐ Phénotypage B complet (CD21, CD24, CD38, IgD) ☐ Étude de l'apoptose (doubles négatifs, FasL et IL-10) ☐ Autres : → TUBE HEPARINATE DE LITHIUM, bouchon vert ☐ Proliférations lymphocytaires (TTL) : ☐ mitogènes : nombre de lymphocytes (NFS) * = ☐ Anatoxine tétanique : date dernière vaccination * = ☐ Tuberculine : date vaccination BCG * = ☐ Autres : justifier * = Les proliférations sont réalisées uniquement du lundi au mercredi * à compléter impérativement (analyse non réalisée le cas échéant) ☐ Étude de la dégranulation T ** ☐ Étude de l'explosion oxydative – DHR ** ☐ Étude de l'expression de CD40L ** ☐ Phénotypage des lymphocytes T régulateurs ** ** tube témoin obligatoire sur héparinate de lithium (contrôle sain)	Le consentement génétique signé et l'arbre généalogique sont IMPÉRATIFS pour toute étude génétique → TUBE EDTA, bouchon mauve (5 à 10 ml) ☐ Étude des gènes des déficits immunitaires combinés ☐ Étude des gènes des déficits de l'immunité humorale ☐ Étude des gènes des lymphohistiocytoses héréditaires ☐ Étude des gènes des déficits de l'apoptose ☐ Étude des gènes des déficits phagocytaires ☐ Autre étude de gènes : ☐ Congélation d'ADN ☐ Autres : → TUBE HEPARINATE DE LITHIUM, bouchon vert (10 ml) ☐ Congélation de PBL → BIOPSIE DE PEAU ☐ Etablissement de lignées de fibroblastes ===== → CHEVEUX ☐ Étude du cheveu

Pour les services EXTERIEURS à l'AP, un **BON DE COMMANDE est OBLIGATOIRE**.
Toute fiche de demande incomplète et/ou non faxée préalablement à l'envoi du prélèvement sera refusée.
NE-CEDI-PLUS-DE-002-01 Mise à jour par Jacinta BUSTAMANTE 26/12/2017

4.2 Annex 2: Bone marrow study

At the pre-therapeutic evaluation and at D60 a bone marrow examination will be performed.

This evaluation involves 3 tests on the same samples

- a cytological evaluation (4 slides) (can be done locally)
- a NGS study of several somatic mutations observed as clonal events in congenital neutropenia (2 ml on EDTA tube) (St Antoine Hematological lab).
- an electronic microscopic study which is evaluated at the following adress

Bone marrow should be collected and sent within 3 hours:

2 ml to 4ml on ACD tube

2 ml to 4 ml on EDTA tube

To be shipped to

INSERM U1170 - Gustave Roussy, PR1

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif cedex

Contact: Isabelle Plo, Isabelle.PLO@gustaveroussy.fr

+33 1 42 11 54 93

+33 6 61 53 59 10

4.3 Annex 3: IBD score⁵⁴

IBD score should be evaluated at each consultation.

Clinical History – Recall, 1 Week			
Abdominal Pain			Score _____
0=None	10=Mild Brief .Does not interfere with activities	20: Moderate / severe Daily , longer lasting, affects activities / nocturnal	
Patients functioning , General well being			Score _____
0= No limitation of activities, well	10= Occasional difficulty in maintaining age appropriate activities	20= Frequent limitation of activity, very poor	
Stools (per day)			Score _____
0= 0-1 liquid stools, no blood	7.5 = Up to 2 semi-formed with small blood , or 2 – 5 liquid	15 = Gross Bleeding , or > = 6 liquid , or nocturnal diarrhoea	
Laboratory			
Erythrocyte Sedimentation rate (ESR)			Score _____
0: < 20 mm/hr	7.5 = 20-50 mm/hr	15 : >=50 mm/hr	
Albumin			Score _____
0 : >= 3.5 g/dl	10 : 3.1 to 3.4 g/dl	15 : < 3.0 g/dl	
Examination			
Weight			Score _____
0= Weight gain or voluntary weight stable or loss	5: Involuntary weight stable or weight loss 1-9%	10= Weight loss ≥ 10%	
Perirectal disease			Score _____
0= None, asymptomatic tags	7.5: 1- 2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness	15: Active fistula, drainage, tenderness, or abcess	
Extra-intestinal Manifestations (Fever ≥ 38,5°C for 3 days over the past week, definite arthritis, uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum)			Score _____
0: None		10: One or more	
Total Score (0-125)			
Scoring 0-12.5 None Remission 12.5 -40 Mild disease > 40-57.5 Moderate Disease > 57.5 Severe disease			

4.4 Annex 4: biobank sample preparation

A Measurement by LCMS of 1,5-anhydroglucitol in plasma and 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate in blood cells.

Isolate plasma from EDTA Blood (2 x 0.4 ml in 1.5 ml eppendorf tubes) and prepare the samples for analysis of 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate.

Protocol to prepare samples:

Solutions needed:

- **2 x 0.4 ml EDTA blood**
- 2.5 ml (10% chloroform + 90% methanol) freshly prepared solution

1. Take 0.4 ml of fresh **whole EDTA blood** in **two eppendorf** tubes and spin for 10 min at 800 x g at room temperature
2. Immediately remove the plasma layer from each eppendorf tube into a clean and labelled eppendorf tube **very carefully without touching the interphase – “buffy coat”**. You may leave a little plasma to prevent removing any white blood cells at the interphase between plasma and the pellet (buffy coat + red blood cells). Freeze at -80°C for **1,5-AG analysis – sample :1,5-AG plasma (tube 1)** to send to Brussels in **dry ice**. Tube 2 to keep in France in case there is any problem with the transport.
3. To **each of the two pellets** (buffy coat + red blood cells) add **1 ml** of (10% chloroform + 90% methanol) freshly prepared solutions. Vortex for 30 sec and freeze immediately and -80°C. Freeze at -80°C for **1,5-AG6P analysis - sample : 1,5-AG6P blood (tube 1)** to send to Brussels in **dry ice**. Tube 2 to keep frozen in France in case there is any problem with the transport.

B. Measurement of 1,5-anhydroglucitol and 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate in dry blood spots – Trial

This is a trial to see if we can measure 1,5-anhydroglucitol and 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate in dry blood spots.

Spot blood on the universal filter-paper card (Guthrie card) used for serological screening programmes in newborns:

1. Two spots before treatment (day -1)
2. Two spots after 30, 60 and 90 days of DAPA (day +30; +60; +90)
3. Send cards to Brussels accompanied by corresponding neutrophil counts (ANC) for each measurement.

4.5 Annex 5: biobank organisation of shipping France

Les modalités d'organisation de recueil des échantillons sont adaptées à chaque type d'échantillons.

Le registre des neutropénies peut gérer l'organisation des envois en coordination avec l'investigateur – prévenir 24h avant (jours ouvrables). Il est recommandé de faire le bilan en début de semaine et jamais le vendredi

Modules & Destination de l'échantillon	Modalités et organisation	Responsabilité de l'investigateur
Dosage 1 5 anhydroglucitol Sang et Urine	5 ml EDTA et 5 ml urine le site congèle au fur et à mesure les échantillons de plasma et urine et un envoi unique en carboglace est effectué centralisation des échantillons sur le laboratoire d'hématologie hopital trousseau. (biothèque neutropénie) et environ tous les mois les échantillons sont dosés soit à l'université de louvain soit sur paris si la technique est disponible.	Prévenir 24h avant (jours ouvrables) le transporteur (feuille ci-dessous)
Moelle Microscopie électronique	Envoi du lundi au jeudi Réception impérative avant le vendredi midi 5 ml ACD	Contact INSERM U1170 - Gustave Roussy, PR1 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif cedex Contact: Isabelle Plo, Isabelle.PLO@gustaveroussy.fr +33 1 42 11 54 93
Etude des fonctions du neutrophile DHR	prendre contact avec le laboratoire du CEDI. Tel 0144445088 ou 0144495896	



FORMULAIRE "DEMANDE DE TRANSPORT"

Merci de renvoyer cette demande **IMPERATIVEMENT** au plus tard la veille de l'enlèvement avant 14 Heures par fax au 01.34.02.46.40 ou par mail demande.transport@area-time.fr
CONTACT AREA TIME Logistics : 01.34.02.46.88

Cadre réservé au client

Vos références

N° de client : 1201089

Nom et adresse de facturation :

ASSOCIATION GROUPE ETUDE DES NEUTROPENIES
Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique
Hôpital Trousseau - M Jean DONADIEU
26 Avenue du Dr Netter
75012 PARIS

Cadre réservé à AREA TIME LOGISTICS

Nom de l'entreprise Hôpital TROUSSEAU

Devis n° 29232-00

Date 01/01/2017

Contact Monsieur Jean DONADIEU

Tel 01 44 73 66 98

Fax

Mail jean.donadieu@trs.aphp.fr

RESUME DE VOTRE PRESTATION TRANSPORT DECRITE AU DEVIS N° 29232 - VALIDITE DU 01/01/2017 AU 31/12/2018

- Température : Ambiante
- Nature des échantillons : Echantillon sanguin
- Nombre d'échantillons : - de 10 tubes / transport
- Dangerosité : Matières biologiques de catégorie B, UN 3373
- Emballage fourni par : Fournis par AREA TIME, conformes aux réglementations en vigueur
- Assurance Ad Valorem : NON

MERCI DE CONFIRMER CI-DESSOUS LES INFORMATIONS POUR VOTRE TRANSPORT

Nom de la personne qui demande le transport : N° de Commande Interne :

N° de téléphone fixe : portable

Nombre de tubes ou de flacons à transporter Volume contenu dans chaque tube ou flacon ml

Si les colis sont fournis par le client, merci d'en indiquer ici le nombre :

Température au cours du transport : Ambiante [] Réfrigérée [] Congelée []

Date d'enlèvement

Date de livraison

VOTRE TRANSPORT SERA EFFECTUE ENTRE 8h30 - 12h et 14h - 18h
(ces horaires pouvant varier en fonction de notre logistique)

Site

Adresse :

Contact :

Téléphone :

Site

Adresse :

Laboratoire d'Hématologie / biobanque Neutro

Professeur Hélène LAPILLONNE

Bâtiment PARROT ROUSSEL Porte 25

Hopital TROUSSEAU

26 avenue Dr Netter

75012 PARIS

Contact : Alexia VERNIER

Tel 01 44 73 67 23 ou 01 44 73 69 90

Précisions adresse (Bât / étage / service):

Précisions adresse (Bât / étage / service):

Informations: Délai de livraison J +1

Le tarif s'entend pour un transport et un emballage isotherme conforme P650 Frigeo 6L + sachet kPa

4.6 Annex 5: Patient Information and informed consent (french)

4.6.1 Notice d'information aux patients adultes sur l'utilisation hors AMM du dapaglifozine

Madame, Monsieur,

L'équipe médicale vous propose un traitement par Dapaglifozine (Forxiga®).

L'objet de ce présent document est de vous expliquer en quoi consiste ce traitement et de vous informer sur les éventuels effets secondaires indésirables de celui-ci.

Dans votre cas, ce traitement vous est proposé hors des indications de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et par l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency en anglais).

Avant d'accepter ou de refuser, il est important que vous compreniez pourquoi ce traitement est proposé et ce que cela implique. Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information et de poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin prescripteur avant de prendre une décision.

1) Pourquoi ce traitement ?

Vous êtes porteur d'une glycoséose de type Ib ou d'une neutropénie de type G6PC3.

Ces 2 maladies sont des maladies génétiques chroniques et ont de nombreuses conséquences sur votre vie quotidienne. Certaines conséquences sont spécifiques à un type de maladie précis. Il existe ainsi une difficulté particulière, dans la glycoséose de type Ib, à tolérer le jeûne, rendant nécessaire la prise fréquente de collations ou de repas.

Mais d'autres conséquences sont communes aux 2 maladies: la neutropénie – baisse des neutrophiles (sous-groupe des globules blancs) dans le sang – , la susceptibilité aux infections cutanées et buccales, à faire des aphtes, et une inflammation chronique des gencives avec risque de perte dentaire prématurée ; enfin dans les 2 maladies, il existe un risque d'avoir une inflammation du tube digestif, entraînant des diarrhées fréquentes, des maux de ventre, parfois du sang dans les selles. Cette atteinte digestive est souvent appelée maladie de Crohn ou maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) (ou IBD pour Inflammatory bowel disease en anglais).

Pour chacune des 2 maladies, la présentation des symptômes est complètement personnelle et chaque patient a une combinaison propre à lui des symptômes physiques et de leur gravité.

Pour traiter et prévenir les infections et les manifestations digestives, dans la glycoséose Ib et dans la neutropénie G6PC3, de nombreuses approches sont couramment utilisées. On peut citer l'utilisation du G-CSF (facteur de croissance des neutrophiles) qui est commercialisé sous le nom de filgrastim Neupogen®, Zarzio®, Nivestim® ou Lenograstim, Granocyte® pour faire remonter le nombre de neutrophiles. On peut citer les corticoïdes, les immunosuppresseurs (Imurel®, Methotrexate®), la Salazopyrine, les anti-TNF-alpha (étanercept : ENBREL® ; adalimumab : HUMIRA® ; infliximab : REMICADE® ; certolizumab pegol : CIMZIA® et golimumab : SIMPONI®) pour traiter la maladie de Crohn. Ces traitements sont des traitements correcteurs des conséquences de la maladie et non un traitement spécifique de la cause de la maladie.

De façon très récente, un travail fondamental a montré que les 2 maladies (Glycoséose Ib et G6PC3) partageaient un mécanisme commun expliquant la neutropénie et la présence d'une maladie de Crohn.

En effet, dans ces maladies, il a pu être montré que la neutropénie était le résultat est l'accumulation excessive dans les neutrophiles d'un sucre qui s'appelle le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate. L'accumulation de ce sucre entraîne non seulement la neutropénie, mais facilite l'inflammation du tube digestif.

A partir de cette découverte fondamentale, une nouvelle voie thérapeutique s'est ouverte puisque ce sucre phosphorylé est formé à partir de 1,5 anhydroglucitol et peut être éliminé par des médicaments appelés inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

Ces médicaments agissent en bloquant une protéine située au niveau des reins appelée SGLT2 et entraînent l'élimination du glucose et du 1,5-anhydroglucitol par l'urine. Ceci a pour conséquence une diminution modérée du taux de glucose dans le sang et une diminution profonde de la concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang.

La première indication de ce type de médicament est le diabète sucré de type 2, qui est lié à une mauvaise utilisation de l'insuline. Cela permet à ces patients diabétiques de faire baisser leur glucose sanguin.

L'utilisation de ce type de produit pour traiter les neutropénies dans les glycogénoses Ib et les déficiences en G6PC3 est apparue possible pour 4 raisons:

- Ce type de médicaments fait baisser le 1,5-anhydroglucitol sanguin.
- Ce type de médicaments n'a pas d'effet sur le taux de glucose si ce dernier n'est pas élevé.
- Un modèle de souris porteuse de l'anomalie G6PC3, voit son 1,5-anhydroglucitol baisser dans le sang et une presque correction de sa neutropénie.
- L'expérience d'un médicament de cette classe (empagliflozine) chez 4 patients porteurs de glycogénose Ib – dont 3 enfants – est apparue spectaculaire et a permis d'arrêter le GCSF et d'améliorer voire de faire disparaître les signes d'inflammation digestive et aussi d'infections telles que celles de la peau, des muqueuses et de la bouche.

Dès lors, nous vous proposons de recevoir ce type de traitement pour traiter votre neutropénie et la maladie de Crohn que vous pouvez présenter dans le cadre de la Glycogénose Ib ou d'un déficit en G6PC3.

Parmi plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozine, notre choix s'est porté sur la dapagliflozine, commercialisée sous le nom de Forxiga®.

Ce choix a été fait car, sur le plan biochimique, c'est un produit très actif, qu'il y a déjà une large expérience dans le diabète de type 2, et qu'il est déjà commercialisé en France avec une AMM dans le cadre du diabète de type 2 et de type 1. Par ailleurs, un autre médicament de même classe, l'empagliflozine, qui a été le premier utilisé avec succès pour des patients atteints de neutropénie n'est pas disponible en France.

2) Quels sont les bénéfices attendus ?

Nous espérons à la fois pour vous-même mais aussi globalement pour tous les patients porteurs d'une neutropénie G6PC3 ou d'une Glycogénose Ib pouvoir corriger la neutropénie et les manifestations de la maladie de Crohn, tout en arrêtant ou en diminuant de façon très importante, le GCSF et les médicaments immunosuppresseurs.

3) Quels sont les risques et effets secondaires prévisibles ?

Ce médicament est couramment utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Dans ce cadre-là ont été observé des acido-cétoses diabétiques, des hypoglycémies, des infections génitales, des infections urinaires et plus rarement un angio-œdème ou des troubles des vaisseaux aboutissant à des amputations. Ces troubles étaient potentiellement liés au diabète lui-même et non au médicament, mais seront surveillés très attentivement.

4) Quel est le calendrier du traitement ?

Le schéma thérapeutique que nous proposons se déroule en 3 phases : une phase de pré-bilan, une phase d'initiation du traitement, une phase d'entretien du traitement.

Dans la **phase de pré-bilan**, il importe qu'il y ait une évaluation la plus précise de votre situation médicale : antécédents médicaux, histoire de vos traitements et bilan biologique qui comprend une évaluation sanguine et une ponction de moelle osseuse. Une échographie du cœur et de l'abdomen, des reins est effectuée.

Dans la **phase d'initiation** du traitement, le dapagliflozine est d'abord proposé en plus de vos traitements usuels et une surveillance très rapprochée est mise en place.

Cette surveillance doit comporter un contrôle du dosage du sucre en continu **dans le cas des glycosémoses Ib**, qui sont à risque de faire des hypoglycémies.

Dans le même temps, usuellement après 4 à 6 semaines de traitement par Forxiga® il devient possible d'espacer les autres traitements de la maladie de Crohn et les injections de GCSF.

La concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang est aussi contrôlée.

Cette période se termine par une nouvelle évaluation hématologique avec une ponction de moelle.

Phase d'entretien :

Cette phase ne doit plus comporter que le traitement par Forxiga®, mais pour certains patients il est possible que des doses faibles de GCSF soient encore utiles.

Le suivi est d'abord toutes les 2 semaines, mais si les contrôles sont satisfaisants, il sera possible d'espacer les consultations.

Nous prévoyons une durée totale de surveillance de 2 ans mais le traitement peut être prolongé. Au delà de ce délai, nous espérons que le médicament pourra bénéficier d'une disposition réglementaire (AMM ou ATU) permettant son utilisation pour le traitement de la neutropénie G6PC3 ou d'une Glycosémoses Ib.

5) Modalité d'utilisation du Forxiga

Quelle dose prendre ?

- La dose initiale de Forxiga® est décidée en fonction de votre poids : 0,15 à 0,2 mg/kg par jour. Les comprimés sont à 5 mg. Il faut prendre le médicament une fois par jour.
- Votre médecin pourrait limiter la dose si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.
- Votre médecin prescrira le dosage approprié pour vous. Ne changez pas votre dose à moins que le médecin ne vous ait indiqué de le faire.

Prise du médicament

- Avaler le comprimé entier avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans aliments.
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quel moment de la journée. Cependant, essayez de le prendre à la même heure tous les jours. Ceci vous aidera à vous souvenir de le prendre.

Si vous avez pris plus de Forxiga® que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Forxiga® que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital immédiatement. Emportez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Forxiga®

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend de l'intervalle de temps avant la prise de la dose suivante.

- Si l'intervalle est de 12 heures ou plus avant la dose suivante, prenez Forxiga® dès que vous vous en souvenez. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si l'intervalle est de moins de 12 heures avant la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Ne PRENEZ PAS de dose double de Forxiga ® pour compenser la dose oubliée.**

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Forxiga® si vous êtes enceinte. On ne sait pas si Forxiga ® est nocif pour l'enfant à naître.

N'utilisez pas Forxiga® si vous allaitez. On ne sait pas si Forxiga ® est excrété dans le lait maternel.

Forxiga® contient du lactose

Forxiga® contient du lactose (un sucre présent dans le lait). Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Comment conserver Forxiga® ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?

En cas de problèmes, d'événements indésirables sous ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :

.....

Je reconnais avoir été informé (e) du fait

1. que l'utilisation du Forxiga® dans le cadre de la Glycogénose Ib ou d'un déficit en G6PC3n'a pas encore été validée par les autorités sanitaires françaises.

2. que la prescription de ce traitement va nécessiter une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière pour dépister d'éventuelles complications décrites plus haut.

Après avoir pris connaissance de ce document, je soussigné.e(Nom, prénom)

☐ Je donne mon accord au Drpour la réalisation de ce traitement.

☐ Je ne donne pas mon accord pour la réalisation de ce traitement.

Date,

Signature

4.6.2 Notice d'information aux parents de patients mineurs sur l'utilisation hors AMM du dapaglifozine pour les parents

Madame, Monsieur,

L'équipe médicale vous propose à votre enfant un traitement par Dapaglifozine (Forxiga®).

L'objet de ce présent document est de vous expliquer en quoi consiste ce traitement et de vous informer sur les éventuels effets secondaires indésirables de celui-ci.

Dans votre cas, ce traitement vous est proposé hors des indications de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et par l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency en anglais).

Avant d'accepter ou de refuser, il est important que vous compreniez pourquoi ce traitement est proposé et ce que cela implique. Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information et de poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin prescripteur avant de prendre une décision.

1) Pourquoi ce traitement ?

Votre enfant est porteur d'une glycogénose de type Ib ou d'une neutropénie de type G6PC3.

Ces 2 maladies sont des maladies génétiques chroniques et ont de nombreuses conséquences sur votre vie quotidienne. Certaines conséquences sont spécifiques à un type de maladie précis. Il existe ainsi une difficulté particulière, dans la glycogénose de type Ib, à tolérer le jeûne, rendant nécessaire la prise fréquente de collations ou de repas.

Mais d'autres conséquences sont communes aux 2 maladies: la neutropénie – baisse des neutrophiles (sous-groupe des globules blancs) dans le sang – , la susceptibilité aux infections cutanées et buccales, à faire des aphtes, et une inflammation chronique des gencives avec risque de perte dentaire prématurée ; enfin dans les 2 maladies, il existe un risque d'avoir une inflammation du tube digestif, entraînant des diarrhées fréquentes, des maux de ventre, parfois du sang dans les selles. Cette atteinte digestive est souvent appelée maladie de Crohn ou maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) (ou IBD pour Inflammatory bowel disease en anglais).

Pour chacune des 2 maladies, la présentation des symptômes est complètement personnelle et chaque patient a une combinaison propre à lui des symptômes physiques et de leur gravité.

Pour traiter et prévenir les infections et les manifestations digestives, dans la glycogénose Ib et dans la neutropénie G6PC3, de nombreuses approches sont couramment utilisées. On peut citer l'utilisation du GCSF (facteur de croissance des neutrophiles) qui est commercialisé sous le nom de filgrastim Neupogen®, Zarzio®, Nivestim® ou Lenograstim, Granocyte® pour faire remonter le nombre de neutrophiles. On peut citer les corticoïdes, les immunosuppresseurs (Imurel®, Methothexate®), la Salazopyrine, les anti-TNF-alpha (étanercept : ENBREL® ; adalimumab : HUMIRA® ; infliximab : REMICADE® ; certolizumab pegol : CIMZIA® et golimumab : SIMPONI®) pour traiter la maladie de Crohn. Ces traitements sont des traitements correcteurs des conséquences de la maladie et non un traitement spécifique de la cause de la maladie.

De façon très récente, un travail fondamental a montré que les 2 maladies (Glycogénose Ib et G6PC3) partageaient un mécanisme commun expliquant la neutropénie et la présence d'une maladie de Crohn.

En effet, dans ces maladies, il a pu être montré que la neutropénie était le résultat est l'accumulation excessive dans les neutrophiles d'un sucre qui s'appelle le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate. L'accumulation de ce sucre entraîne non seulement la neutropénie, mais facilite l'inflammation du tube digestif.

A partir de cette découverte fondamentale, une nouvelle voie thérapeutique s'est ouverte puisque ce sucre phosphorylé est formé à partir de 1,5 anhydroglucitol et peut être éliminé par des médicaments appelés inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

Ces médicaments agissent en bloquant une protéine située au niveau des reins appelée SGLT2 et entraînent l'élimination du glucose et du 1,5-anhydroglucitol par l'urine. Ceci a pour conséquence une diminution modérée du taux de glucose dans le sang et une diminution profonde de la concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang.

La première indication de ce type de médicament est le diabète sucré de type 2, qui est lié à une mauvaise utilisation de l'insuline. Cela permet à ces patients diabétiques de faire baisser leur glucose sanguin.

L'utilisation de ce type de produit pour traiter les neutropénies dans les glycogénose Ib et les déficiences en G6PC3 est apparue possible pour 4 raisons:

- Ce type de médicaments fait baisser le 1,5-anhydroglucitol sanguin
- Ce type de médicaments n'a pas d'effet sur le taux de glucose s'il n'est pas élevé.
- Un modèle de souris porteuse de l'anomalie G6PC3, voit son 1,5-anhydroglucitol baisser dans le sang et une presque correction de sa neutropénie
- L'expérience d'un médicament de cette classe (empagliflozone) chez 4 patients porteurs de glycogénose Ib – dont 3 enfants – est apparue spectaculaire et a permis d'arrêter le GCSF et d'améliorer – voire de faire disparaître- les signes d'inflammation digestive et aussi d'infections telles que celles de la peau, des muqueuses et de la bouche.

Dès lors, nous vous proposons d'administrer ce type de traitement à votre enfant pour traiter sa neutropénie et la maladie de Crohn qu'il peut présenter cadre de la Glycogénose Ib ou d'un déficit en G6PC3.

Parmi plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozine, notre choix s'est porté sur la dapagliflozine, commercialisée sous le nom de Forxiga®.

Ce choix a été fait car, sur le plan biochimique, c'est un produit très actif, qu'il y a déjà une large expérience dans le diabète de type 2, et qu'il est déjà commercialisé en France avec une AMM dans le cadre du diabète de type 2 et de type 1. Par ailleurs, un autre médicament de même classe, l'empagliflozine, qui a été le premier utilisé avec succès pour des patients atteints de neutropénie n'est pas disponible en France.

2) Quels sont les bénéfices attendus ?

Nous espérons à la fois pour votre enfant mais aussi globalement pour tous les patients porteurs d'une neutropénie G6PC3 ou d'une Glycogénose Ib pouvoir corriger la neutropénie, les manifestations de la maladie de Crohn, tout en arrêtant ou en diminuant de façon très importante, le GCSF et les médicaments immunosuppresseurs.

3) Quels sont les risques prévisibles ?

Ce médicament est couramment utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Dans ce cadre-là ont été observé des acido-cétoses diabétiques, des hypoglycémies, des infections génitales, des infections urinaires et plus rarement un angio-œdème ou des troubles des vaisseaux aboutissant à des amputations. Ces troubles étaient potentiellement liés au diabète lui même et non au médicament, mais seront surveillés très attentivement.

4) Quel est le calendrier du traitement?

Le schéma thérapeutique que nous proposons se déroule en 3 phases : une phase de pré-bilan, une phase d'initiation du traitement, une phase d'entretien du traitement.

Dans la **phase de pré-bilan**, il importe qu'il y ait une évaluation la plus précise de la situation médicale de votre enfant : antécédents médicaux, histoire de ses traitements et un bilan biologique qui comprend une évaluation sanguine et une ponction de moelle osseuse. Une échographie du cœur et de l'abdomen, des reins est effectuée.

Dans la **phase d'initiation** du traitement, le Forxiga® est d'abord proposé en plus de ses traitements usuels de votre enfant et une surveillance très rapprochée est mise en place.

Cette surveillance doit comporter un contrôle du dosage du sucre en continu dans le cas des glycosémiens Ib, qui sont à risque de faire des hypoglycémies.

Dans le même temps, usuellement après 4 à 6 semaines de traitement par Forxiga®, il devient possible d'espacer les autres traitements de la maladie de Crohn et les injections de GCSF.

La concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang est aussi contrôlée.

Cette période se termine par une nouvelle évaluation hématologique avec une ponction de moelle.

Phase d'entretien :

Cette phase ne doit plus comporter que le traitement par Forxiga®, mais pour certains patients il est possible que des doses faibles de GCSF soient encore utiles.

Le suivi est d'abord toutes les 2 semaines, mais si les contrôles sont satisfaisants, il sera possible d'espacer les consultations.

Nous prévoyons une durée totale de surveillance de 2 ans et pourrait être prolongé après. Au delà de ce délai, nous espérons que le médicament pourra faire l'objet d'une disposition réglementaire permettant son utilisation (AMM) pour le traitement de la neutropénie G6PC3 ou d'une Glycosémiens Ib.

5) Modalité d'utilisation du Forxiga®

Quelle dose prendre ?

- La dose initiale de Forxiga® est décidée en fonction du poids de votre enfant : 0,15 à 0,2 mg/kg par jour. Les comprimés sont à 5 mg. Il faut prendre le médicament une fois par jour.
- Le médecin pourrait limiter la dose si votre enfant a des problèmes rénaux.
- Le médecin prescrira le dosage approprié pour votre enfant. Ne changez pas sa dose à moins que le médecin ne vous ait indiqué de le faire.

Prise du médicament

- Avaler le comprimé entier avec de l'eau.
- Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.
- Le comprimé peut être pris à n'importe quel moment de la journée. Cependant, essayez de le donner à la même heure tous les jours. Ceci vous aidera à vous souvenir de le donner.

Si vous avez donné plus de Forxiga® que vous n'auriez dû

Si vous avez donné plus de Forxiga® à votre enfant que vous n'auriez dû, informez-en son médecin.

Si vous oubliez de donner Forxiga®

Ce que vous devez faire si vous oubliez de donner un comprimé à votre enfant dépend de l'intervalle de temps avant la prise de la dose suivante.

- Si l'intervalle est de 12 heures ou plus avant la dose suivante, donnez Forxiga® dès que vous vous en souvenez. Puis donnez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si l'intervalle est de moins de 12 heures avant la dose suivante, ne donnez pas la dose oubliée. Puis donnez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Ne DONNEZ PAS de dose double de Forxiga® pour compenser la dose oubliée.**

Forxiga® contient du lactose

Forxiga ® contient du lactose (un sucre présent dans le lait). Si votre médecin vous a dit que votre enfant a une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Comment conserver Forxiga® ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée de votre enfant.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?

En cas de problèmes, d'événements indésirables au cours de l'étude ou de questions, vous pouvez vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :

.....

Nous reconnaissons avoir été informé(e)s du fait

1. que l'utilisation du Forxiga® dans le cadre de la Glycogénose Ib ou d'un déficit en G6PC3 n'a pas encore été validée par les autorités sanitaires françaises.

2. que la prescription de ce traitement chez notre enfant va nécessiter une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière pour dépister d'éventuelles complications décrites plus haut.

Après avoir pris connaissance de ce document, nous soussigné(e)s(père/mère)
 et(père/mère) de l'enfant.....

☐ Donnons notre accord au Drpour la réalisation de ce traitement chez notre enfant.

☐ Ne donnons pas mon accord pour la réalisation de ce traitement.

Date,

Signature

4.6.3 Lettre d'information pour le registre français des neutropénies chroniques

Information aux patients et aux parents au sujet du registre français des neutropénies chroniques.

Vous - ou votre enfant – présentez une neutropénie chronique. Cette anomalie sanguine - baisse du chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles qui sont un des constituants des globules blancs du sang - peut être complètement isolée ou être associée à diverses autres anomalies cliniques, sanguines ou biologiques permettant de définir plusieurs maladies qui portent des noms différents comme le syndrome de WHIM, la maladie de Shwachman Diamond, le syndrome de Kostmann., le syndrome de Barth, la neutropénie ELANE, glycogénose Ib, GATA2, Neutropénie idiopathique (il existe près de 30 sous types de diagnostics différents)....

La neutropénie expose à un risque d'infection aiguë et/ou chronique parfois très invalidante, nécessitant des hospitalisations et/ou des soins répétés. Le risque infectieux varie d'un sujet à un autre. Parfois, selon chaque sous type de maladies, des problèmes de santé différents peuvent être présents.

L'utilisation d'antibiotique par voie orale permet en partie de se protéger du danger des infections, mais cette protection n'est que partiellement efficace. Depuis les années 1988, un facteur de croissance hématopoïétique - c'est à dire une hormone naturellement produite par le corps, du nom de Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF), qui est active sur la croissance et la multiplication des cellules sanguines - est couramment employée pour corriger l'anomalie sanguine elle-même. Cette hormone est commercialisée sous plusieurs noms comme le Neupogen® ou Granocyte® ou Neulasta® ou Zarzio® ou Nivestim®. Le GCSF peut entraîner des effets secondaires le plus souvent transitoires (douleurs osseuses..) mais parfois plus permanents (augmentation de la taille de la rate, apparition de cellules sanguines jeunes dit "blastés"). L'interprétation de ces effets secondaires n'est pas simple car il est très difficile de faire la part entre ce qui revient à la maladie initiale ou traitement.

Dans certains cas enfin, une transplantation de moelle osseuse peut être proposée.

Afin de permettre une évaluation des différentes approches thérapeutiques, de leurs avantages et aussi de leurs dangers, un enregistrement des patients a été mis en place. Cet enregistrement ne requiert aucun examen supplémentaire car il comporte juste un recueil des informations médicales concernant votre santé ou celle de votre enfant. L'origine géographique est notée à la fois pour connaître la distribution des patients sur le territoire français et parce que certaines neutropénies sont associées à une origine géographique particulière. Si des examens génétiques ont été réalisés, ces informations sont enregistrées car elles permettent de mieux définir ces maladies.

Le recueil des informations se fait par l'intermédiaire de votre médecin traitant, dans le cadre du secret médical. Le transfert des informations recueillies ne peut s'effectuer que de façon anonyme dans le cadre d'un projet scientifique à la fois vers un registre européen des neutropénies (localisé à l'université de Hanovre, Allemagne) et un registre européen des déficits immunitaires (ESID localisée en Allemagne à Freiburg). Aucune transmission d'informations individuelles n'est prévue auprès des administrations, de la sécurité sociale ou de tout autre organisme.

Votre médecin traitant sera tenu informé de l'avancée des travaux et des rapports réguliers sont effectués à partir des informations collectés et peuvent être adressés sur demande auprès du coordinateur du registre. Ces documents sont publiés sur le site du centre de référence des neutropénies : www.neutropenie.fr

Nous rappelons que vous avez à tout moment la possibilité de supprimer votre autorisation de participation au registre, sans que cela puisse conduire à une suspension des soins de votre enfant ou de vous même.

Nous vous rappelons aussi que votre participation n'est pas de nature à altérer votre liberté dans le choix de votre médecin traitant.

L'enregistrement de ces données a reçu l'avis favorable de la CNIL et du Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé en date du 16/6/97 et du règlement général de protection des données. L'adresse du centre coordinateur de l'étude est la suivante : Registre des neutropénies chroniques sévères, Service d'hémo-oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr A Netter, 75012 Paris. Fax: 01 44 73 65 73 téléphone: 01 44 73 60 62 (secrétariat).

4.6.4 Consentement de participation pour le registre des neutropénies – patients mineurs

MINEURS

Consentement de participation des parents ou responsable légal de l'enfant au registre des neutropénies chroniques :

Nous, soussignés (mère, père, tuteur ou responsable légal de l'enfant) certifions avoir été pleinement informés par le Docteur de la maladie de notre enfant et de sa participation au registre des neutropénies chroniques.

Une notice d'information concernant sa maladie et ce projet nous a été remise. Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous voulions concernant la maladie, l'intérêt de cette étude et ses modalités pratiques. Nous connaissons la possibilité qui nous est réservée de refuser la participation de notre enfant à cette étude.

Nous en informons le Docteur

Nous acceptons que les données nominatives concernant notre enfant, recueillies à l'occasion de cette étude, soient adressées de façon confidentielle au centre coordinateur du registre des neutropénies et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les investigateurs de ce projet dans le respect de la loi "informatique et liberté". Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et liberté" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, nous exercerons ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de notre choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978). Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives.

En conséquence, nous acceptons que notre enfant soit inclus dans le registre des neutropénies et nous signons ce consentement.

Fait à : le :

signature du patient :

signature des parents ou du titulaire de l'exercice de l'autorité parentale

mère :

père :

J'ai expliqué aux parents les objectifs du registre des neutropénies. J'ai répondu à leurs questions.

Je les informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse / téléphone :

Signature du médecin :

4.6.5 Consentement de participation pour le registre des neutropénies – patients majeurs

MAJEUR

Consentement de participation du patient au registre des neutropénies chroniques :

Je, soussigné

certifie avoir été pleinement informé par le Docteur de ma maladie et de ma participation au registre des neutropénies chroniques. Une notice d'information concernant ma maladie et ce registre m'a été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions concernant ma maladie, l'intérêt de ce registre et ses modalités pratiques.

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à ce registre.

J'ai bien compris que je resterai libre à chaque instant de retirer mon consentement. J'en informerai le Docteur qui continuera à me prodiguer les soins les plus appropriés.

Je sais que mon consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et que je conserverai tous les droits garantis par la loi.

J'accepte que les données concernant ma maladie et son traitement soient adressées au centre coordinateur du groupe d'étude et puissent faire l'objet d'une analyse dans le respect de la loi "informatique et liberté".

En conséquence, j'accepte de participer au registre international des neutropénies et je signe ce consentement.

Fait à : le :

signature du patient :

J'ai expliqué au patient l'intérêt et l'organisation pratique de la participation au registre des neutropénies. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Signature du médecin :

4.7 Annex 6: Notification sheet of treatment by dapaglifozin

A adresser par fax et courrier

Registre des neutropénies - Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique

Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73

Médecin et Centre qui fait la déclaration :

Nom et Prénom du médecin :

Nom du centre :

Téléphone ou e mail :

Patient :

Nom (3 premières initiales) :

Prénom :

Date de Naissance :

Dénomination de la neutropénie (cocher la case adéquate) :

☐ Déficit en G6PC3

☐ Glycogénose Ib

Les informations ci-dessous sont vraies pour le patient mentionné ci-dessus (cocher les cases) :

☐ Le diagnostic génétique est établi par un laboratoire de référence.

☐ La notice d'information du registre des neutropénies chroniques a été remise.

☐ Un accord de participation au registre des neutropénies chroniques a été signé.

☐ Un accord de traitement par dapaglifozine a été signé après remise d'une notice d'information.

4.8 Annex 7: Toxicity report sheet in case of severe adverse event

Patient's Surname Initials | ____ | ____ | ____ | Patient's First Name Initial | ____ |

Name of the physician:

Contact with referent physician: ☐ Yes ☐ No

Description of event	
Date of onset (DD / MM/YY)	I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I
Date of end (DD / MM/YY)	I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I
Did the event modify a pre-existing condition	☐ No ☐ Yes ☐ Progression ☐ Stable ☐ Regression ☐ Not applicable
Did the event result in death	☐ No ☐ Yes
If death: Main cause	
CTCAE grade	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Frequency of the event	☐ Unique ☐ Temporary ☐ Permanent ☐ Not assessable
Relation with the therapy	☐ NO ☐ DOUBTFUL ☐ PROBABLE ☐ NOT ASSESSABLE
Symptomatic therapy:	☐ No ☐ Yes
Hospitalization or prolongation If yes duration	☐ No ☐ Yes Total number of days.....
Withdrawal of the therapy	☐ No ☐ Yes ☐ Temporary
Other potential causes of adverse event? If yes detailed :	☐ No ☐ Yes
Outcome	☐ Recovered ☐ Ongoing ☐ Other :
Comments	

4.9 Annex 8: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0

Blood and lymphatic system disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Anemia		Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL;	8.0 <Hgb <10.0 - g/dL;	6.5 <Hgb <8.0 - g/dL; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hemolysis		Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and ≥ 2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hemolytic uremic syndrome		Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Leukocytosis		-	-	$>100,000/\text{mm}^3$	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death
Thrombotic thrombocytopenic purpura		Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death

Cardiac disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Left ventricular systolic dysfunction		-	-	Symptomatic due to drop in ejection fraction responsive to intervention	Refractory or poorly controlled heart failure due to drop in ejection fraction; intervention such as ventricular assist device, intravenous vasopressor support, or heart transplant indicated	Death
Right ventricular dysfunction		Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe symptoms, associated with hypoxemia, right heart failure; oxygen indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., ventricular assist device); heart transplant indicated	Death
Cardiac disorders - Other, specify		Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Ear and labyrinth disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Hearing impaired		Adults enrolled on a monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear or subjective change in the absence of a Grade 1 threshold shift Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): >20 dB at any frequency tested and does not meet criteria for >Grade 2	Adults enrolled in monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear Adult not enrolled in monitoring program: hearing loss but hearing aid or intervention not indicated; limiting instrumental ADL Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): >20 dB at >4 kHz	Adults enrolled in monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated Adults not enrolled in monitoring program: hearing loss with hearing aid or intervention indicated; limiting self care ADL Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids; >20 dB at 3 kHz and above in one ear; additional speech-language related services indicated	Adults: profound bilateral hearing loss (>80 dB at 2 kHz and above); non-serviceable hearing Pediatric: audiologic indication for cochlear implant and additional speech-language related services indicated	-

Gastrointestinal disorders

Note : nutrition parentérale totale (TPN)

Grade	0	1	2	3	4	5
Constipation		Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Diarhea		Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mucositis oral		Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Nausea		Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Vomiting		1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	≥6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

General disorders and administration site conditions

Grade	0	1	2	3	4	5
Fatigue		Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-	-
Fever		38.0 - 39.0 degrees C (100.4 - 102.2 degrees F)	>39.0 - 40.0 degrees C (102.3 - 104.0 degrees F)	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for ≤24 hrs	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for >24 hrs	Death
Injection site reaction		Tenderness with or without associated symptoms (e.g., warmth, erythema, itching)	Pain; lipodystrophy; edema; phlebitis	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Hepatobiliary disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Hepatic failure		-	-	Asterixis; mild encephalopathy; limiting self care ADL	Moderate to severe encephalopathy; coma; life-threatening consequences	Death

Immune system disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Allergic reaction		Transient flushing or rash, drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F); intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for ≤24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Infections and infestations

Grade	0	1	2	3	4	5
Abdominal infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Anorectal infection		Localized; local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Appendicitis		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Appendicitis perforated		-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Arteritis infective		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Biliary tract infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Bladder infection		-	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Bone infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Breast infection		-	Local infection with moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	Severe infection; axillary adenitis; IV antibacterial, antifungal, or antiviral intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Bronchial infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Catheter related infection		-	Localized; local intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cecal infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cervicitis infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Conjunctivitis infective		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Corneal infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cranial nerve infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Device related infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Duodenal infection		-	Moderate symptoms; medical intervention indicated (e.g., oral antibiotics)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Encephalitis infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; severe changes in mental status; self-limited seizure activity; focal neurologic abnormalities	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Encephalomyelitis infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Endocarditis infective		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Endophthalmitis		-	Local intervention indicated	Systemic intervention or hospitalization indicated	Blindness (20/200 or worse)	-

Enterocolitis infectious		-	Passage of >3 unformed stools per 24 hrs or duration of illness >48 hrs; moderate abdominal pain	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated; profuse watery diarrhea with signs of hypovolemia; bloody diarrhea; fever; severe abdominal pain; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Esophageal infection		-	Local intervention indicated (e.g., oral antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Eye infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated; enucleation	Death
Gallbladder infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Gum infection		Local therapy indicated (swish and swallow)	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hepatic infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hepatitis viral		Asymptomatic, treatment not indicated	-	Symptomatic liver dysfunction; fibrosis by biopsy; compensated cirrhosis; reactivation of chronic hepatitis	Decompensated liver function (e.g., ascites, coagulopathy, encephalopathy, coma)	Death

Infective myositis		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Joint infection		-	Localized; local intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral); needle aspiration indicated (single or multiple)	Arthroscopic intervention indicated (e.g., drainage) or arthrotomy (e.g., open surgical drainage)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Kidney infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Laryngitis		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Lip infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Lung infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Lymph gland infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Mediastinal infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Meningitis		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated; focal neurologic deficit	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mucosal infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Nail infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Otitis externa		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Otitis media		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Ovarian infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pancreas infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Papulopustular rash		Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10-30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering >30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life-threatening consequences	Death
Paronychia		Nail fold edema or erythema; disruption of the cuticle	Localized intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral); nail fold edema or erythema with pain; associated with discharge or nail plate separation; limiting instrumental ADL	Surgical intervention or IV antibiotics indicated; limiting self care ADL	-	-
Pelvic infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Penile infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Periorbital infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peripheral nerve infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Peritoneal infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pharyngitis		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Phlebitis infective		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pleural infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Prostate infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Rash pustular		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Rhinitis infective		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	-	-	-
Salivary gland infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Scrotal infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Sepsis		-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Sinusitis		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Skin infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Small intestine infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Soft tissue infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Splenic infection		-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Stoma site infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Tooth infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Tracheitis		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Upper respiratory infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Urethral infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Urinary tract infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Uterine infection		-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Vaginal infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Vulval infection		Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Wound infection		-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Infections and infestations - Other, specify		Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Investigations

Grade	0	1	2	3	4	5
Alanine aminotransferase increased		>ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with ALT >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; >5 x ULN for >2 weeks	>20.0 x ULN	-
Aspartate aminotransferase increased		>ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with AST >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; >5 x ULN for >2 weeks	>20.0 x ULN	-
Creatinine increased		>1 - 1.5 x baseline; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	-

Metabolism and nutrition disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Anorexia		Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypoalbuminemia		<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypocalcemia		<LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; Ionized calcium <LLN - 1.0 mmol/L	<8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; Ionized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	<7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	<6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Obesity		-	BMI 25 - 29.9 kg/m2	BMI 30 - 39.9 kg/m2	BMI ≥40 kg/m2	

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Avascular necrosis		Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Grade	0	1	2	3	4	5
Treatment related secondary malignancy		-	-	Non life-threatening secondary malignancy	Acute life-threatening secondary malignancy; blast crisis in leukemia	Death

Nervous system disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Peripheral motor neuropathy		Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peripheral sensory neuropathy		Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Seizure		Brief partial seizure; no loss of consciousness	Brief generalized seizure	Multiple seizures despite medical intervention	Life-threatening; prolonged repetitive seizures	Death
Nervous system disorders - Other, specify		Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Psychiatric disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Personality change		Mild personality change	Moderate personality change	Severe personality change; hospitalization not indicated	Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated	Death

Renal and urinary disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Chronic kidney disease		eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m2 or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m2; dialysis or renal transplant indicated	Death
Renal and urinary disorders - Other, specify		Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Adult respiratory distress syndrome		-	-	Present with radiologic findings; intubation not indicated	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Pneumothorax		Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; intervention indicated (e.g., tube placement without sclerosis)	Sclerosis and/or operative intervention indicated; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pulmonary fibrosis		Mild hypoxemia; radiologic pulmonary fibrosis <25% of lung volume	Moderate hypoxemia; evidence of pulmonary hypertension; radiographic pulmonary fibrosis 25 - 50%	Severe hypoxemia; evidence of right-sided heart failure; radiographic pulmonary fibrosis >50 - 75%	Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic/pulmonary complications); intubation with ventilatory support indicated; radiographic pulmonary fibrosis >75% with severe honeycombing	Death

Skin and subcutaneous tissue disorders

Grade	0	1	2	3	4	5
Alopecia		Hair loss of up to 50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-

4.10 Annex 9: Investigators list

Pediatrics centers

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU ANGERS Pôle Femme Mère Enfant ; Service de Génétique CHU Angers 4 rue Larrey 49033 ANGERS CEDEX 9	Dr BARTH Magalie
CHU BORDEAUX Groupe Hospitalier Pellegrin Hôpital de Enfants, Unité Onco-Hématologie Pédiatrique Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX Cedex	Dr Nathalie ALADJIDI
CHRU LILLE Hôpital Jeanne de Flandre Unité d'hématologie pédiatrique CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE CEDEX	Dr Wadih ABOU CHAHLA
CHU NICE Hôpital l'Archet 2 Service d'hémo-oncologie pédiatrique 151 Route de Saint-Antoine 06200 NICE	Pr Pierre Simon ROHRLICH
APHP HOPITAL ARMAND TROUSSEAU Centre de référence des Neutropénies Chroniques Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12	Dr Jean DONADIEU Dr Elodie GOUACHE
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Unité d'Immunologie Hématologie Rhumatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Dr Martin CASTELLE
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Centre de référence des Maladies Héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Pascale DE LONLAY
APHP HOPITAL BECLERE Centre de référence des Glycogénoses Service de Pédiatrie 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12	Pr Philippe LABRUNE
INSTITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (IHOP) - Hospices Civils de Lyon (HCL) Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique Centre Léon Bérard 1 Place Joseph Renaut 69373 LYON CEDEX 08	Dr Cecile RENARD
CHU STRASBOURG Hôpital de Hautepierre Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique Et Service de maladie Métabolique et Hépatologie Pédiatrique Avenue Molière 67098 STRASBOURG	Pr Catherine PAILLARD Dr Camille WICKER
CHU TOULOUSE Hôpital des enfants Service Pédiatrie - Hématologie Immunologie Oncologie 330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 TOULOUSE cedex 9	Dr Geneviève PLAT Dr Marlène PASQUET

CHU TOULOUSE Hôpital des enfants Service Pédiatrie Gastro Entérologie Hépatologie 330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 TOULOUSE cedex 9	Dr Magali GORCE
CHU TOULOUSE Hôpital des enfants Service Pédiatrie – Maladies Métaboliques 330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 TOULOUSE cedex 9	Dr Guy TOUATI

ADULTS participating centres

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Diabétologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Fabrizio ANDREELLI
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service d'Hématologie Adulte 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Felipe SUAREZ

5 Références

Reference List

1. Ambruso DR, McCabe ER, Anderson DC et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogen Ib. *Am.J.Dis.Child.* 2003; 139: 691-697.
2. Wicker C, Roda C, Perry A et al. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort. *Mol.Genet.Metab Rep.* 2020; 23: 100581.
3. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N.Engl.J.Med.* 1992; 326(25): 1666-1669.
4. Lee KW, Lee JH, Shin SW et al. Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Cell Transplant.* 2007; 16(6): 629-637.
5. 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.* 2000; 137(2): 187-191.
6. Lachaux A, Boillot O, Stamm D et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J.Pediatr.* 1993; 123(6): 1005-1008.
7. Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with

- neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. *Blood* 2001; 97(2): 376-382.
8. Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand Y et al. Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type 1b. Report of 7 cases. *Nouv.Rev.Fr.Hematol.* 1994; 35(6): 529-534.
 9. Ishiguro A, Nakahata T, Shimbo T et al. Improvement of neutropenia and neutrophil dysfunction by granulocyte colony-stimulating factor in a patient with glycogen storage disease type 1b. *European Journal of Pediatrics* 1993; 152(1): 18-20.
 10. Wang WC, Crist WM, Ihle JN, Arnold BA, Keating JP. Granulocyte colony-stimulating factor corrects the neutropenia associated with glycogen storage disease type 1b. *Leukemia* 1991; 5(4): 347-9.
 11. Pinsk M, Burzynski J, Yhap M et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2002; 24(9): 756-758.
 12. Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* 2009; 94(8): 1175-1177.
 13. Pierre G, Chakupurakal G, McKiernan P et al. Bone marrow transplantation in glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr* 2008; 152(2): 286-288.
 14. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N.Engl.J.Med.* 2009; 360(1): 32-43.
 15. Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M et al. Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr.* 2012; 160(4): 679-683.

16. Begin P, Patey N, Mueller P et al. Inflammatory Bowel Disease and T cell Lymphopenia in G6PC3 Deficiency. *J.Clin.Immunol.* 2012;
17. Desplantes C, Fremond M, Beaupain B et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of 14 cases with G6PC3 mutations from the French severe congenital neutropenia registry. *Orphanet.J Rare.Dis.* 2014; 9(1): 183.
18. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT 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.* 1998; 63(4): 976-983.
19. Latger-Cannard V, Marchand-Arvier M, Vidailhet M et al. Neutrophil adherence receptor deficiency regressing with granulocyte-colony stimulating factor therapy in a case of glycogen storage disease type Ib. *Eur.J.Pediatr.* 2002; 161(2): 87-93.
20. McCawley LJ, Korchak HM, Douglas SD et al. In vitro and in vivo effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils in glycogen storage disease type 1B: granulocyte colony-stimulating factor therapy corrects the neutropenia and the defects in respiratory burst activity and Ca²⁺ mobilization. *Pediatric Research* 1994; 35(1): 84-90.
21. Cheung YY, Kim SY, Yiu WH et al. Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J.Clin.Invest* 2007; 117(3): 784-793.
22. Jun HS, Lee YM, Cheung YY 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* 2010; 116(15): 2783-2792.

23. Hayee B, Antonopoulos A, Murphy EJ et al. G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: a novel mechanism for neutrophil dysfunction. *Glycobiology* 2011; 21(7): 914-924.
24. Lachaux A, Boillot O, Stamm D et al. Orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib--treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Transplant.Proc.* 1994; 26(1): 265.
25. Martinez-Olmos MA, Lopez-Sanroman A, Martin-Vaquero P et al. Liver transplantation for type Ib glycogenosis with reversal of cyclic neutropenia. *Clin.Nutr.* 2001; 20(4): 375-377.
26. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2019; 116(4): 1241-1250.
27. Gautam S, Kirschnek S, Gentle IE et al. Survival and differentiation defects contribute to neutropenia in glucose-6-phosphatase-beta (G6PC3) deficiency in a model of mouse neutrophil granulocyte differentiation. *Cell Death.Differ.* 2013; 20(8): 1068-1079.
28. Rake JP, Visser G, Labrune P et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur.J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1: S112-S119.
29. Madaan T, Husain I, Akhtar M, Najmi AK. Exploring novel pharmacotherapeutic applications and repurposing potential of sodium glucose CoTransporter 2 inhibitors. *Clin Exp.Pharmacol.Physiol* 2018;
30. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur.J Pharm.Sci.* 2016; 93: 244-252.

31. Raz I, Cernea S, Cahn A. SGLT2 inhibitors for primary prevention of cardiovascular events. *J Diabetes* 2019;
32. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2): 119-129.
33. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137(4): 405-407.
34. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528-2536.
35. Cianciolo G, De PA, Capelli I et al. Mineral and Electrolyte Disorders With SGLT2i Therapy. *JBM.R.Plus.* 2019; 3(11): e10242.
36. Lee HK. Cardiorenal protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and mitochondrial function. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(3): 557-559.
37. Lee TI, Chen YC, Lin YK et al. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int.J Mol.Sci.* 2019; 20(7)
38. Arase Y, Shiraishi K, Anzai K et al. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Liver Fat Mass and Body Composition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(7): 631-641.

39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur.Heart J* 2019;
40. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(8): 606-617.
41. Norhammar A, Bodegard J, Nystrom T et al. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes.Metab* 2019; 21(12): 2651-2659.
42. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes.Metab* 2018; 20(5): 1102-1110.
43. Bohm M, Slawik J, Brueckmann M et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur.J Heart Fail.* 2019;
44. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(8): 610-621.
45. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur.Heart J* 2016; 37(19): 1526-1534.

46. Shah SR, Najim NI, Abbasi Z et al. Canagliflozin and Cardiovascular disease- results of the CANVAS trial. *J Community Hosp.Intern.Med.Perspect.* 2018; 8(5): 267-268.
47. Perkovic V, de ZD, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(9): 691-704.
48. Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc.Diabetol.* 2019; 18(1): 64.
49. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am.J Nephrol.* 2017; 46(6): 462-472.
50. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res.Clin Pract.* 2019; 153: 138-144.
51. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018; 55(5): 503-514.
52. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease IB with an SGLT2-inhibitor. *Blood* 2020;
53. Cahn A, Raz I, Bonaca M et al. Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Obes.Metab* 2020; 22(8): 1357-1368.

54. Turner D, Griffiths AM, Walters TD et al. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am.J Gastroenterol.* 2010; 105(9): 2085-2092.