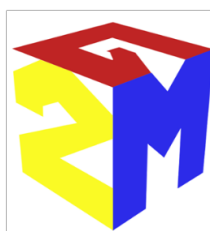


# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Glycogénose de type III

Argumentaire

**Filières de Santé Maladies Rares  
FILNEMUS et G2M**



**Groupement  
Maladies Héréditaires du  
Métabolisme**

**Janvier 2021**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des Maladies Héréditaires du métabolisme du CHU Hôpital Necker-Enfants malades. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Glycogénose de type III.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site des filières maladies rares G2M et FILNEMUS.

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule .....	5
Argumentaire .....	6
1    Recommandations de bonne pratique.....	6
2    Revue systématique de la littérature .....	10
3    Etudes cliniques .....	14
Annexe 1.   Recherche documentaire et sélection des articles .....	43
Annexe 2.   Liste des participants.....	44
Références bibliographiques .....	45

## Liste des abréviations

AAV	Adeno-associated Virus
AFP	Alpha foetoprotéine
ATCD	Antécédents
CCL°	Conclusion
CPK	Créatine Phospho Kinase
CTX	C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen
DMO	Densité Minérale Osseuse
DPN	Diagnostic Pré Natal
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electroneuromyogramme
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HC	Hépatocarcinome
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Orale
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
KO	Knock Out
NT pro BNP	N Terminal-pro- Brain Natriuretic Peptide
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
GSD	Glycogénose (Glycogen Storage Disease)
GSD III	Glycogen Storage Disease type III / glycogénose de type III
HMG	Hépatomégalie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
SOPK	Syndrome des Ovaires Poly Kystiques
TG	Triglycérides
TH	Transplantation Hépatique
VG	Ventricule Gauche

## Préambule

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

# Argumentaire

## 1 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kishnani et al 2010 USA (1)	Fournir un document aux professionnels de santé pour faciliter la démarche diagnostique et la mise en place du traitement approprié chez les patients atteints de GSD III.	non	Oui Groupe international d'experts dans différents aspects de la GSD III (diagnostic, traitement, génétique)	Non	Revue de la littérature, Précédentes guidelines, Publications pertinentes sur le sujet	Recommandations générales multiples sur : - L'évaluation et le diagnostic de toutes les différentes atteintes de la maladie (cardiovasculaire, gastro intestinale, nutritionnelle, hépatique, musculaire, neuro musculaire). - La recherche d'éventuels diagnostics différentiels selon la présentation clinique - La prise en charge nutritionnelle et médicale (incluant la coordination globale multidisciplinaire, le conseil génétique, la transplantation hépatique et le diagnostic prénatal)
Dagli et al 2016 USA, Pays Bas (2)	Expliciter les différents aspects de la présentation clinique, de la démarche	non				Recommandations et informations générales sur : - Les signes cliniques - La démarche diagnostique - La génétique et les

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
	diagnostique, du traitement, de la surveillance et du conseil génétique dans la GSD III.					corrélations phénotype-génotype - Les diagnostics différentiels - La prise en charge multidisciplinaire - La prise en charge en situation d'urgence Le conseil génétique
Krahn et al 2019 France (3)	Proposer une stratégie diagnostique pour la caractérisation génétique des myopathies en France	oui	Oui Laboratoires de diagnostic génétique des myopathies Français Stratégie validée par un groupe d'experts cliniciens	non	Déterminer des entités cliniques ou histologiques et proposer des panels de gènes candidats pour chacun de ces groupes. Panels basés sur la littérature et sur la <i>Gene Table of Neuromuscular Disease</i>	Détermination de 13 groupes d'entités cliniques ou histologiques de myopathie. Dans chaque groupe, proposition d'un arbre diagnostique pour la réalisation de panels ciblés initialement puis plus exhaustifs dans un second temps si les premiers panels s'avèrent négatifs, et définition des laboratoires référents selon le type de panels à réaliser.
The Americal Thoracic Society 2002-2016 USA (4)(5)	Recommandations pratiques pour l'utilisation de l'échelle de marche de 6 minutes	oui	Oui (membres de l'American Thoracic Society)	Non		Test de marche de 6 minutes : outil intéressant pour évaluer les capacités fonctionnelles de patients présentant une atteinte modérément sévère. Il peut être utilisé pour mesurer la réponse aux traitements (chirurgicaux ou non) dans les atteintes cardiaques ou respiratoires. Recommandation proposant un

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
						mode opératoire standardisé pour réaliser ce test.
Chabrol et al, France 2018 (6)	Recommandations de la filière nationale maladies rares G2M (maladies héréditaires du métabolisme) pour une transition enfant-adulte réussie.		Oui : membres de la filières G2M maladies héréditaires du métabolisme français			La préparation au transfert doit être faite bien en avance. Le but de la transition est d'autonomiser les adolescents au maximum : connaissance de leur maladie et de sa gestion, connaissance du fonctionnement du système de soins La participation active du patient, de sa famille et des médecins pédiatriques et adultes est nécessaire La transition implique l'action d'une équipe multidisciplinaire et la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique La prise en charge par des médecins spécialisés en maladies héréditaires du métabolisme, voire des patients « experts » peuvent améliorer cette transition enfant-adulte.

1. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. Genet Med. 2010 Jul;12(7):446–63.



2. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
3. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2019;27(3):349–52.
4. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
5. Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 15;193(10):1185.
6. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2018 Jun 15;

## 2 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Shen et al 2002 USA (1)	Résumer les mutations responsables de GSD III connues dans la littérature et discuter leurs implications biologiques et cliniques					La plupart des mutations sont « non sens », seulement un type a été caractérisé en « faux-sens ». Il existe des corrélations génotype-phénotype pour certaines mutations : Mutation de l'exon 3 (17delAG and Q6X) : spécifiquement associées aux GSD IIIb - splice mutation IVS32-12A>G : spécifiquement retrouvée chez patients peu sévères mutations 3965delT and 4529insA : phénotype sévère et de début précoce
Goldstein et al 2010 USA (2)	Caractériser l'hétérogénéité génétique des patients atteints de GSD III	oui	Uniquement les études écrites en anglais Tous les articles mentionnant des mutations déjà décrites	34 patients atteints et suivis au Duke Niversity Medical Center + une revue de la littérature de toutes les mutations déjà décrites	Type de mutations retrouvées	Identification de 38 mutations (25 nouvellement décrites et 13 déjà connues) chez les 34 patients. Déjà plus de 100 mutations connues, dont la plupart sont des mutations entraînant un codon stop prématuré 2 mutations de l'exon 3 semblent spécifiques aux

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
						patients atteints de GSD IIIb et peuvent donc être recherchées en priorité (sans forcément de biopsie de muscle) pour faire le diagnostic chez ces patients. - GSD III : maladie à grande hétérogénéité génétique Le séquençage du gène entier est donc nécessaire pour faire le diagnostic génétique exact
Preisler et al 2015 Danemark (3)	Discuter les bases biochimiques de l'effort chez les patients atteints de GSD ainsi que les effets d'une activité sportive ou d'une collation sur les performances musculaires et à l'effort des patients					La sédentarité provoque des altérations métaboliques au niveau musculaire Une pratique musculaire de faible intensité est bénéfique pour les patients L'ingestion de glucose avant l'effort physique semble améliorer les performances physiques
Demo et al USA, 2007 (4)	Définir la fréquence des HC chez les patients GSD III	non	non	Revue des 45 cas de GSD III suivis dans le centre investigateur + revue systématique de la littérature	Présence d'une cirrhose, d'un HC. Evaluation biologique, échographique et IRM ou Scanner	2 patients de la cohorte ont présenté un HC, 4 déjà décrits dans la littérature. L'AFP était basse ou peu élevée chez les 2 patients de la cohorte et n'est pas toujours élevée dans la littérature : marqueur peu fiable ? 1 des patients avait un adénome avant de développer son HC mais les 2 ne semblent

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
						pas liés. En revanche, les 2 patients avaient une cirrhose sous-jacente Le suivi hépatique à long terme est indispensable.
Derks et al, Pays Bas, 2015 (5)	Faire le point sur la prise en charge diététique des patients GSD III			Evaluation clinique, biologique, cardiaque, musculaire, et hépatique en fonction de la prise en charge diététique		La prévention des hypoglycémies ne suffit pas à prévenir les complications Une alimentation trop riche en glucides peut même être délétère Les présentations atypiques à l'âge adulte posent également des questions sur la prise en charge diététique au long cours
Bhattacharya, Australie, 2015 (6)	Faire le point sur le diagnostic et la prise en charge surtout diététique des patients atteints de GSD (tous types confondus).	Non	Non			La physiologie des différentes glycogénoses nous guide dans la prise en charge diététique (et notamment les quantités et les types de glucides à apporter). Le régime hyperprotidique est probablement efficace sur l'atteinte musculaire dans la GSD III. L'effet à long terme d'un régime riche en TCM et en lipides doit quant à lui encore être évalué.
Davis et al, USA, 2008 (7)	Faire le point sur la transplantation hépatique dans les GSD	Oui	Oui	42 enfants atteints de GSD, de moins de 19 ans. Seulement un avec		Les risques et les bénéfices d'une TH doivent soigneusement être évalués avant de le proposer au patient,

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
				une GSD III.		surtout dans les pathologies comme les GSD Ib ou les GSD III où certains symptômes (musculaires notamment pour la GSD III) ne seront pas améliorés par la TH. Aussi, dans ces malades, la TH n'est proposée que si signes de cirrhose, insuffisance hépato cellulaire, ou risque majeur d'hépatocarcinome

1. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):167–75.
2. Goldstein JL, Austin SL, Boyette K, Kanaly A, Veerapandiyan A, Rehder C, et al. Molecular analysis of the AGL gene: identification of 25 novel mutations and evidence of genetic heterogeneity in patients with Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):424–30.
3. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):551–63.
4. Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):492–8.
5. Derks TGJ, Smit GPA. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):545–50.
6. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr*. 2015 Jul;4(3):240–8.
7. Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant*. 2008 Mar;12(2):137–45.

### 3 Etudes cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sentner et al 2016 (1)	Décrire une cohorte internationale sur le plan du diagnostic, du génotype, du suivi, de la prise en charge et des manifestations de la maladie	Etude de cohorte rétrospective internationale, multicentrique	175 patients dont 91 adultes		Diagnostic, génotype, prise en charge, évolution clinique et complications	58 mutations identifiées, sans corrélation génotype-phénotype 1ers symptômes avant l'âge d'un an et demi avec une HMG le plus souvent Prise en charge diététique changeante selon les équipes Complications hépatiques, cardiaques, musculaires et endocrinologiques Hétérogénéité de la maladie au sein de la cohorte
Michon e al 2015 France (2)	Analyser et caractériser le profil cognitif des patients atteints de GSD III	Etude prospective : patients soumis à une batterie de tests neuropsychologiques	7 patients	Passage de tests neuropsychologiques	Résultats des différents tests pour évaluer les fonctions cognitives, sociales et exécutives, le degré d'apathie et la mémoire épisodique	Chez tous les patients : attention fluctuante Chez 5 patients : diminution globale des capacités cognitives avec déficit des fonctions exécutives , et des compétences socio-affectives Conséquences : difficultés socio-économiques et d'observance thérapeutique et du suivi médical
Martinez et al 2018 Brésil (3)	Evaluer la prévalence des difficultés alimentaires et des troubles	Etude prospective transversale, monocentrique	36 patients, entre 8 et 18,7 ans, dont 2 avec une GSD III	Questionnaire sur le comportement alimentaire, test d'odorat et de goût, anthropométrie		Une proportion non négligeable de patients GSD présente des difficultés alimentaires et des troubles

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	musculaires oro faciaux dans les GSD			faciale et évaluation fonctionnelle des muscles oro faciaux		musculaires oro faciaux avec souvent des anomalies de perception sensorielle et des troubles du comportement alimentaire.
Bao et al 1996 USA (4)	Déterminer les bases moléculaires de la GSD III et explorer les mécanismes contrôlant l'expression tissulaire.	Isolement et organisation structurelle du gène AGL chez l'homme				Gène de 85kb et 35 exons. 6 isoformes existent dont certaines sont exprimées spécifiquement dans certains tissus grâce à au moins 2 séquences promotrices « tissu-dépendants »
Maire et al 1986 France (5)	Publication du premier cas de DPN par mesure enzymatique sur cellules amniotiques	Case report	1 grossesse à risque de GSD III	Mesure de l'activité enzymatique de l'amylo 1,6 glucosidase dans les cellules amniotiques		Technique plus fiable pour détecter un déficit enzymatique que les précédentes techniques biochimiques utilisées sur leucocytes.
Maire et al 1991 France (6)	Revue des 242 patients français atteints de GSD et de la méthode de confirmation diagnostique	Etude rétrospective, observationnelle, multicentrique	242 patients français atteints de GSD (tous types confondus)	Report de la méthode diagnostique utilisée et du type de GSD diagnostiquée		Pour les patients GSD III, 84 cas ont été diagnostiqués par mesure de l'activité de l'enzyme débranchante sur biopsie hépatique (78 cas) et/ou sur érythrocytes (37 cas) et/ou sur leucocytes ou fibroblastes (18 patients). Ccl° : la biopsie hépatique n'est pas forcément systématique pour le diagnostic et la mesure de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						l'activité enzymatique peut se faire sur des prélèvements moins invasifs (type sang)
Santer et al 2011 Allemagne (7)	Décrire les mutations de 6 patients GSD III originaires des Iles Feroe	Comparaison de la prévalence de la mutation c.1222C>T (R408X) du gène AGL dans la population des Iles Feroe par rapport à la population allemande atteinte de GSD III	Tous les patients GSD III des Iles Feroe (14 patients). + comparaison entre 198 nouveaux nés allemands et 272 enfants des Iles Feroe	Calcul de la prévalence sur les cas atteints de GSDIII (mutation présente à l'état homozygote) et comparaison de la fréquence de la mutation (état homozygote ou hétérozygote) sur un screening néonatal chez 198 nouveaux nés Allemands et 272 des Iles Feroe		Prévalence observée de la mutation aux Iles Feroe : 1 : 3100. Prévalence calculée (selon présence de la mutation à l'état homozygote ou hétérozygote sur dépistage néonatal) : 1 : 3600 Ccl° : Les Iles Feroe ont la prévalence de GSD III la plus élevée au monde, dû à un effet fondateur de la mutation c.1222C>T (R408X) du gène AGL.
Rousseau-Nepton et al 2015 Canada/Japon (8)	Identifier les causes génétiques de la GSD III dans la communauté Inuit	Séquençage du gène AGL chez 5 patients GSD III issus de la communauté Inuit	5 patients GSD III de la communauté Inuit + contrôles non atteints (4 adultes d'origine européenne et 7 membres de la famille des enfants atteints)	Séquençage du gène AGL par Sanger ou Whole exome sequencing		Mutation retrouvée chez tous les patients : c.4456delT, dans l'exon 33, par décalage du cadre de lecture. Estimation de la prévalence de la GSD IIIa dans cette population : 1 :2500 La population Inuit ont l'une des prévalences de GSD IIIa la plus élevée au monde, dû à un effet fondateur de la mutation c.4456delT du gène AGL.



<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Parvari et al 1997 Israël (9)	Décrire les mutations du gène AGL retrouvées chez les patients Juifs d'Afrique du Nord	Comparaison des mutations retrouvées chez cette population avec d'autres patients GSD III d'origine ethnique différente	Patients GSD III d'origine juive d'Afrique du Nord	Séquençage du gène AGL chez tous les patients		Mutation 4,455delT retrouvée chez tous les patients Juifs d'Afrique du Nord testés, probablement spécifique à cette ethnie puisque non présente chez 18 autres patients d'autres origines ethniques. Prévalence de cette mutation (et donc de la GSD III) élevée, estimée à 1 : 5400 dans cette population, avec un probable effet fondateur
Preisler et al 2015 Danemark et France (10)	Evaluer le métabolisme musculaire à l'effort des patients GSD III et l'effet de l'ingestion de fructose sur celui-ci	Etude prospective contrôlée	3 patients vs 6 contrôles du même âge	Mesure du métabolisme par des techniques de calorimétrie indirecte et de traceurs isotopiques stables lors d'une épreuve d'effort, et évaluation de la tolérance à l'effort sans puis après ingestion de fructose	Taux d'oxydation des acides gras et des sucres Tolérance à l'effort	Patients GSD III présentent au niveau musculaire une diminution du taux d'oxydation des glucides compensée par une majoration de l'oxydation des acides gras. L'ingestion de fructose améliore la tolérance à l'effort. Les symptômes musculaires de la GSD III à l'effort sont dus à une atteinte énergétique musculaire.
Preisler et al 2013 Danemark et France (11)	Etudier l'oxydation des glucides à l'effort des patients GSD III	Etude prospective non contrôlée	6 patients adultes 17-36 ans)	Mesure de la consommation maximale d'oxygène de base, puis avec ou sans perfusion de	Consommation d'O2 maximale (VO2 Peak) Glycémie	VO2 peak est inférieure à la norme à l'état basal chez les patients mais la perfusion de glucose améliore les valeurs mesurées.

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
				glucose, durant un Test d'effort		4 patients ont présenté des hypoglycémies à l'effort Les capacités à l'effort des patients GSDIII sont significativement réduites, et ce probablement en raison d'un déficit énergétique musculaire.
Decostre et al France 2017 (12)	Identifier des moyens de mesure de l'atteinte musculaire en vue d'évaluer l'efficacité thérapeutique de nouveaux traitements.	Etude longitudinale préliminaire, monocentrique	13 patients, entre 13 et 56 ans, durant un suivi de 5 à 9 ans	Evaluation de l'atteinte musculaire : - Echelle Motor Function Measure (MFM), - Tests chronométrés - Echelle de dextérité manuelle de Purdue Force du poignet	Evolution des différents indicateurs dans le temps	Globalement, tous les indicateurs d'atteinte musculaire se dégradent avec l'âge, après 30-35 ans La MFM et les tests de mesure de force du poignet sont les méthodes les plus sensibles pour mesurer la fonction musculaire après 30 ans.
Decostre et al France 2016 (13)	Identifier des échelles de mesure de fonction musculaire pour évaluer l'atteinte musculaire dans l'évolution naturelle de la maladie et après intervention	Etude transversale rétrospective monocentrique	Patients entre 13 et 56 ans	Echelles d'atteinte musculaire durant le suivi : - Testing musculaire - Test d'effort sur l'avant bras - Echelle Motor Function Measure (MFM) Echelle de dextérité manuelle de Purdue	Evolution des différents indicateurs dans le temps	Tous les indicateurs d'atteinte musculaire se dégradent avec l'âge, mais l'échelle de Purdue, la MFM et les tests de dynamométrie (pincement et flexion des genoux) sont les indicateurs les plus sensibles pour suivre l'évolution de la maladie.

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	thérapeutique éventuelle (futurs études)					
Ben Chehida et al Tunisie 2018 (14)	Etudier les complications de la GSD III dans une cohorte de patients Tunisiens et les facteurs pouvant influencer cette évolution	Etude longitudinale retrospective monocentrique	50 patients, avec une durée de suivi moyenne à 6,75 ans. Population plutôt pédiatrique avec 24% des patients ayant atteint l'âge adulte		Critères cliniques, biologiques, diététiques	Complications endocriniennes et atteintes cardiaque sont fréquentes. Atteinte neuro musculaire constante. Les patients les plus sévères sont ceux qui avaient les apports les plus faibles en calories, protéines et amidon de maïs cru.
Ben Chehida et al Tunisie 2019 (15)	Décrire l'histoire naturelle de l'atteinte neuro-musculaire dans la GSD III	Etude longitudinale retrospective monocentrique	50 patients		Evaluation clinique / biologique / EMG	Atteinte neuromusculaire chez 85% des patients, même jeunes. A l'EMG, profil myogénique chez la majorité des patients. Atteinte améliorée par le régime hyperprotidique et aggravée par un régime hypocalorique
DiMauro et al USA 1979 (16)	Décrire l'atteinte histologique et biochimique dans les déficits en enzyme débranchante	Etude de cas, monocentrique	5 patients	Biopsie de muscle, bilan sanguin, activité enzymatique, EMG		Le déficit en enzyme débranchante doit être évoqué chez des patients avec atteinte musculaire (diagnostic différentiel de myopathie). Aspect caractéristique de la biopsie hépatique : myopathie vacuolaire, majoration des

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						concentrations de glycogène, déficit enzymatique
Moses et al, Israël, 1986 (17)	Décrire de façon détaillée l'atteinte musculaire dans la GSD III	Etude de cas	16 patients	Evaluation fonctionnelle, biologique, EMG, histologique et échocardiographique		Patients GSD III ont généralement une atteinte musculaire globale et une cardiopathie (15/16) mais d'expression variable selon les patients. L'atteinte du nerf périphérique est rarement présente
Cornelio et al, Italie, 1984 (18)	Décrire l'atteinte musculaire dans la GSD III	Etude de cas, descriptive, monocentrique, rétrospective	3 patients adultes	Evaluation clinique, EMG, histologique, enzymatique		Atteinte musculaire d'évolution différente selon les patients. Description histologique et enzymatique des patients A cette époque, au vu de la variabilité clinique inter patients, biopsie musculaire nécessaire pour le diagnostic.
Wary et al France, 2010 (19)	Evaluer l'atteinte musculaire des patients GSD III à l'aide de techniques d'imagerie par résonance magnétique et de médecine nucléaire	Etude prospective monocentrique	18 patients	IRM avec spectroscopie et IRM fonctionnelle du muscle du mollet, à l'état de base et après effort.	Mesure des pics de phosphore et carbone à la spectroscopie de base En IRM fonctionnelle, mesure de la phosphorylation oxydative, de la	En spectroscopie : Elevation du pH et accumulation de phosphomanoesters anormaux + accumulation de glycogène et remplacement progressive par du tissu adipeux au sein du muscle, de façon parallèle à la diminution de la force musculaire. Durant l'effort :

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
					perfusion musculaire et de l'oxygénation du sang et de l'utilisation de l'oxygène après récupération d'un effort.	dysfonctionnement de la glycogénolyse altérant le fonctionnement mitochondrial. Après l'effort, altérations de perfusion pouvant expliquer les difficultés de récupération musculaire après effort et l'intolérance à l'effort connue chez ces patients.
Kiechl et al Autriche, 1999 (20)	Décrire le cas d'une patiente adulte diagnostiquée sur une insuffisance respiratoire progressive	Case report	1 patiente adulte			Patiente de 47 ans ayant présenté une myopathie avec atteinte respiratoire après 3 semaines de jeûne. Diagnostic fait sur la biopsie de muscle. Amélioration de l'atteinte après régime hyperprotidique
Carvalho et al Grande Bretagne, 1993 (21)	Identifier la sévérité de l'atteinte cardiaque et sa relation avec l'atteinte squelettique et l'âge	Etude monocentrique rétrospective longitudinale	23 patients		Echographie cardiaque ECG CPK	13 ECG anormaux 11 patients présentaient un septum ou un mur postérieur épaissi en échographie Très peu de patients présentaient des symptômes cardiaques Le niveau de CPK n'était pas lié aux anomalies cardiaques Les patients de plus de 20 ans avaient des signes d'hypertrophie cardiaque plus importants que les

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						patients plus jeunes Suggère une atteinte cardiaque évolutive dans le temps, et ce malgré l'absence de symptômes
Coleman et al USA, 1992 (22)	Déterminer si l'atteinte musculaire et cardiaque dans la GSD III est associée à un sous type particulier de la maladie.	Série de cas, multicentrique	13 patients avec du matériel de biopsie hépatique et musculaire pour des dosages enzymatiques		CPK Testing musculaire, tests d'effort EMG Echographie cardiaque	Patients avec un déficit enzymatique uniquement dans le foie : pas d'atteinte cardiaque ni musculaire. L'atteinte cardiaque ou musculaire peut être prédite par le type de déficit enzymatique présent dans le muscle (déficit en sous unité transférase ou en sous unité glucosidase).
Moses Israël, 1989 (23)	Décrire l'atteinte cardiaque dans une cohorte de patients GSD III	Etude longitudinale observationnelle	20 patients de 3 à 30 ans		ECG Echographie cardiaque Radio du thorax	17 patients avec anomalies ECG 13 patients avec une échographie anormale Les patients GSD III devraient tous avoir une évaluation cardiaque en plus de leur évaluation musculaire
Vertilus et al USA, 2010 (24)	Décrire l'histoire naturelle de l'atteinte cardiaque dans une cohorte de patients GSD III	Etude observationnelle longitudinale monocentrique	33 patients (23 avec GSD IIIa et 10 avec GSD IIIb)		Echographie cardiaque à 1 ou plusieurs reprises : Epaisseur septale, masse du VG, fraction de	Chez les patients GSD IIIa : 12 avaient une augmentation de masse du VG et 11 une épaisseur septale augmentée Chez les patients GSD IIIb : 1 avait une augmentation de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					raccourcissement et d'éjection	<p>masse du VG et 4 une épaisseur septale augmentée</p> <p>Chez les patients avec plusieurs évaluations disponibles, la masse du VG avait tendance à se majorer avec le temps chez 9 des 10 patients GSD IIIa.</p> <p>⇒ L'atteinte cardiaque est plus fréquente chez les patients GSD IIIa et tend à se dégrader avec le temps.</p> <p>Les fractions d'éjection et de raccourcissements étaient à chaque fois normales.</p>
Mogahed et al Egypte, 2015 (25)	Evaluer la prévalence de l'atteinte neuromusculaire et cardiaque dans une cohorte d'enfants avec GSD III	Etude prospective observationnelle	28 patients pédiatriques		Examen clinique EMG ECG et échographie cardiaque Dosage de CPK	<p>A l'EMG, 17 patients avec une atteinte myogène et 3 avec une atteinte en faveur d'une neuropathie</p> <p>Les patients avec l'atteinte musculaire étaient significativement plus âgés et avaient des valeurs de CPK significativement plus élevées.</p> <p>9 patients avaient une atteinte cardiaque à l'échographie, dont 7 avec une atteinte musculaire</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>concomitante à l'EMG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ L'atteinte musculaire semble survenir chez des patients plus âgés.</li> <li>⇒ L'atteinte cardiaque peut être isolée sans forcément d'atteinte musculaire associée</li> </ul> <p>L'évaluation EMG et échocardiographique annuelle est recommandée chez ces patients.</p>
Salemi et al Brésil, 2011 (26)	Décrire sur le plan radiologique, histologique et échographique l'atteinte cardiaque d'une patiente de 9 ans	Case report	1 patiente de 9 ans		Echographie cardiaque IRM cardiaque Biopsie myocardique	Biopsie cardiaque anormale chez une patiente avec une cardiomyopathie hypertrophique : accumulation de glycogène intra cytoplasmique. Une cardiomyopathie sévère de l'enfant doit faire rechercher une GSD III
Akazawa et al, Japon, 1997 (27)	Décrire l'atteinte cardiaque d'une patiente GSD III de 38 ans sur le plan clinique, échocardiographique, histologique.	Case report	1 patiente de 38 ans		CPK ECG Echographie cardiaque Scintigraphie d'effort Cathétérisme cardiaque Histologie	Anomalies biologiques, ECG, échocardiographiques et des autres évaluations chez cette patiente. A noter également une fibrose à l'histologie.
Shen et al,	Décrire une mutation du gène	Case report	1 patient décédé à 4 ans,		Séquençage du gène GDE	Découverte d'une mutation non-sens jusqu'alors jamais



<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
USA, 1997 (28)	GDE chez un patient GSD III.		présentant un déficit enzymatique dans le foie et le muscle (GSD IIIa)			rapportée : 4529insA, non retrouvée chez 20 contrôles et 18 autres patients GSD III. Cette mutation semble être associée à une forme plutôt sévère de la maladie.
Labrune et al, France, 1991 (29)	Etudier l'atteinte cardiaque dans une cohorte de patients GSD III	Etude longitudinale	18 patients (dont 16 enfants) durant une période d'au moins 3 ans	Evaluation cardiaque (échographique, ECG, CPK) durant le suivi		Pas de signes cliniques ou ECG au sein de la cohorte. Cardiomyopathie retrouvée chez 5 des 18 patients, avec une atteinte stable durant le suivi. Pas de relation trouvée entre l'atteinte musculaire et l'atteinte cardiaque. L'évaluation cardiaque est primordiale chez ces patients tout au long de leur suivi
Hobson Webb et al, USA, 2010 (30)	Etudier les manifestations neuromusculaires chez une cohorte de patients GSD III	Etude rétrospective monocentrique	Dossiers médicaux de 40 patients, 12 patients ayant eu les explorations neuro musculaires nécessaires à l'analyse		Etude des conductions nerveuses et des résultats d'EMG	Anomalie la plus fréquente : atteinte du nerf médian, avec pour conséquence une faiblesse musculaire au niveau de la main. A l'EMG, atteinte myogène retrouvée chez 6 des 8 patients testés. Les anomalies retrouvées étaient plus fréquentes chez les patients les plus âgés. ON retrouve des symptômes de myopathie et neuropathie chez certains patients GSD

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						III, qui semblent se majorer avec l'âge.
Ugawa et al, Japon, 1986 (31)	Décrire l'histologie d'une biopsie de nerf chez un patient GSD III avec polyneuropathie	Case Report	1 patient de 42 ans	Biopsie de nerf avec analyse histologique et enzymatique		Activité enzymatique 1,6 glucosidase abaissée et accumulation de glycogène dans tous les éléments de la biopsie du nerf sural, y compris les axones. Accumulation de glycogène au sein des axones pourrait expliquer l'atteinte neurogène de certains patients.
Herlin et al, France, 2016 (32)	Evaluer si la neuropathie périphérique fait partie du tableau de la GSD IIIa.	Etude rétrospective, monocentrique	16 patients		EMG, Etude des conductions nerveuses Atteinte neuromusculaire clinique	Tous les patients avaient des symptômes neuromusculaires (intolérance à l'effort : 4 ; paresthésies du pied : 1 ; faiblesse musculaire : 11) Toutes les mesures de conduction nerveuses sont revenues normales. A l'EMG, atteinte myogène chez 15 patients. Pas d'atteinte du nerf périphérique dans la cohorte de patients GSD IIIa étudiée.
Powell et al, USA, 1985 (33)	Décrire l'atteinte histologique en microscopie électronique des nerfs dans la	Case report	1 patient, pédiatrique	Biopsie de muscle, comprenant des nerfs, étudiés en microscopie standard et en		Accumulation de glycogène spécifiquement dans les cellules de Schwann des fibres nerveuses non myélinisées (tous les autres

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	GSD III			microscopie électronique		types cellulaire au niveau du nerf, et notamment dans les fibres myélinisées n'étaient pas atteintes de la sorte.
Laforêt et al, International, 2019 (34)	Caractériser l'atteinte musculaire sur le plan morphologique et identifier de nouveaux marqueurs et voies métaboliques spécifiques de la GSD III.	Etude morphologique internationale multicentrique	30 biopsies de muscle de patients Souris KO pour la GSD III	Etude histologique, immuno histochimique, en microscopie électronique, par Western Blot de biopsies de muscles de patients. Western Blot sur biopsies de souris, témoin et KO. Analyse de l'autophagie chez l'homme et la souris.		Chez l'homme : myopathie vacuolaire constante + dépôts à la fois de glycogène seul mais aussi d'autophagosomes contenant du glycogène. Etudes fonctionnelles en faveur d'une majoration de l'autophagie dans les muscles de patients et chez la souris. ⇒ La modulation se l'autophagie devient une piste thérapeutique La thérapie génique par vecteur viral AAV pour restaurer l'activité enzymatique de l'enzyme débranchante semble également une piste, étant donné les résultats obtenus chez la souris.
Tobaly et al, France, 2019 (35)	Etudier l'atteinte musculaire sur l'analyse d'IRM corps entier de patients GSD III	Etude prospective	15 patients, âgés de 16 à 59 ans.	IRM corps entier 3 Tesla : images T1 et classification du degré de dégénérescence		Altérations de signal sont prédominantes dans les muscles posturaux et des membres inférieurs. Un remplacement des fibres

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	adultes.			graisseuse musculaire avec scores de Mercuri		musculaires par du tissu adipeux est particulièrement visibles dans les muscles soléaires, gastrocnémiens extenseurs du thorax. ⇒ L'IRM corps entier apporte des informations importantes sur l'atteinte musculaire dans la GSD III Des scores de sévérité sont à développer
Haagsma et al Pays Bas, 1997 (36)	Décrire le premier cas de GSD III transplanté du foie	Case Report	1 patiente adulte avec une GSD IIIb (sans atteinte musculaire, cardiaque ou neurologique)			Développement d'une cirrhose et d'un hépatocarcinome, traités avec succès par transplantation hépatique UN suivi hépatique est nécessaire chez les patients GSD III au vu du risque de complications graves
Lee et al, Grande Bretagne, 1995 (37)	Evaluer la morphologie ovarienne et les taux d'insuline et d'androgènes chez les patientes GSD I et III	Etude observationnelle transversale cas-témoins.	27 patientes : 13 avec GSD Ia et 14 avec GSD III Groupe Contrôle : 9 patientes saines		Morphologie ovarienne à l'échographie Valeurs d'insuline et de glucose au début et en fin d'HGPO Dosages hormonaux en début d'HGPO	Toutes les patientes de plus de 4,8 ans avaient des ovaires d'aspect polykystique Aspect associé à un hyperinsulinisme chez les patientes GSD III Pas d'hyperandrogénie clinique retrouvée, autres dosages hormonaux normaux

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Hyperinsulinisme connu chez ces patientes pourraient peut être expliquer l'aspect polykystique des ovaires (hyperinsulinisme connu comme facteur de risque de SOPK)
Quackenbush et al, USA, 2018 (38)	Décrire le cas de patients GSD découverts sur un retard de croissance	Case report	2 patients de 5 et 3,5 ans, un avec une GSD Ia et l'autre avec une GSD III			Patients adressés en endocrinologie pour retard de croissance staturale, Association à une HMG, des hypoglycémies et une élévation des transaminases. Etude génétique confirmant le diagnostic de GSD : traitement diététique ayant amélioré le bilan biologique et la croissance staturale. Diagnostic de GSD peut se faire relativement tardivement dans la vie sans forcément d'histoire d'hypoglycémies sévères : y penser en cas de retard de croissance.
Ismail Egypte, 2009 (39)	Décrire une patiente GSD III présentant un diabète	Case report	1 patiente de 19 ans			Diabète diagnostiqué chez une jeune fille de 19 ans aux atcd de GSD III diagnostiquée dans l'enfance Patiente traitée avec doses progressives d'insuline

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						jusqu'à 0.8 UI/kg, sans survenue d'hypoglycémies et avec un bon équilibre glycémique
Melis et al, Italie, 2016 (40)	Evaluer la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients GSD III et le rôle de facteurs métaboliques, endocriniens, et de l'activité physique sur le statut osseux	Etude prospective contrôlée	9 patients GSD III et 18 contrôles appariés sur le sexe et l'âge		Absorptiométrie osseuse Bilan biologique : osseux, endocrinien, contrôle métabolique Evaluation clinique de l'activité physique	Diminution de la DMO, de l'IGF1, de l'insuline, de la calcitonine, de l'ostéocalcine. Augmentation du CTX. Les valeurs d'IGF1 étaient inversement corrélées aux niveaux de transaminases hépatiques. Les scores de DMO étaient inversement corrélés aux taux de cholestérol et triglycérides et directement corrélés aux taux d'IGF1 Pas de différence dans l'activité physique entre les patients et les contrôles. ⇒ Les patients GSD III ont une diminution de la DMO Les mécanismes d'ostéopénie/ostéoporose sont probablement multifactoriels mais semblent impactés par l'équilibre métabolique.
Biosse Duplan et al France, 2018	Analyser la spécificité et la fréquence des	Etude rétrospective observationnelle	60 patients GSD (tout type de GSD confondu)		Symptômes oro-bucco-dentaires	Prévalence des caries n'est pas plus importante que dans la population générale

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
(41)	manifestations dentaires et périodontales chez les patients atteints de GSD.					mais la prévalence de retard d'éruption dentaire, d'agénésie ou de malformations dentaires si. Complications particulières à dépister chez ces patients GSD : suivi dentaire à prévoir
Vidal et al France et Italie, 2018 (42)	Décrire le développement d'un modèle animal (murin) de la GSD III ainsi que de nouvelles thérapies géniques par vecteur AAV		Modèle murin (souris GSD III) et vecteur AAV avec double expression (muscle et foie)	Injection d'AAV	Western Blot Activité enzymatique dans le foie et le muscle Mesure du contenu cellulaire en glycogène Microscopie focale et électronique Dosage de la glycémie Tests fonctionnels musculaires Analyse de l'expression du transgène	Surexpression de l'alpha glucosidase via le vecteur AAV implique une diminution de la surcharge en glycogène mais ne suffit pas à réverser le phénotype. L'expression du transgène dans le muscle permet une résolution du phénotype musculaire sans action sur le métabolisme du glucose, alors que son expression dans le foie corrige les hypoglycémies. ⇒ Preuve de concept de la correction de la GSD III avec des transgènes et des vecteurs AAV LA restauration de l'activité enzymatique dans le foie ET le muscle est nécessaire pour restaurer tout le phénotype de la maladie (atteinte métabolique et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Herbert et al, USA, 2018 (43)	Etudier l'utilisation d'un capteur de glycémie continue dans le suivi des patients GSD.	Etude prospective non contrôlée monocentrique	14 patients pédiatriques et 6 patients adultes, avec des GSD de type I, III et IX.	Pose d'un capteur de glycémie continue	Analyse des données du capteur et comparaison avec les valeurs de glycémie capillaire mesurées en parallèle	<p>neuro-musculaire).</p> <p>Bonne concordance des données du capteur avec les valeurs de glycémie capillaire mesurées, à n'importe quel moment de la journée.</p> <p>Le capteur peut démasquer à la fois des hypoglycémies nocturnes et également des hypoglycémies jusque là non mesurées, et asymptomatiques durant la journée</p> <p>Le capteur mesure également les hyperglycémies, notion jusqu'alors plutôt négligée chez ces patients.</p> <p>⇒ Capteur de glycémie continue semble être un outil sur, fiable et efficace pour optimiser les traitement des patients GSD I, II et IX.</p> <p>L'utilisation des données du capteur pour ajuster le traitement diététique améliore l'équilibre métabolique et permet de stabiliser les niveaux de</p>



<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						glycémie.
Francini-Pesenti et al, Italie, 2019 (44)	Décrire l'amélioration de l'atteinte cardiaque chez une patiente adulte mise sous régime hyperlipidique / cétogène	Case report	1 patiente adulte de 34 ans	Mise sous régime cétogène	Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) Activité physique (Nombre de pas par jour) Dosage de CPK Qualité de vie	Amélioration de tous les paramètres : augmentation de la FEVG, du nombre de pas par jour, de la qualité de vie. Diminution du chiffre de CPK En contrepartie, majoration des dosages d'acide urique et de TG Le régime cétogène semble améliorer l'atteinte cardiaque et musculaire chez les patients GSD III
Mayorandan et al, Allemagne, 2014 (45)	Décrire l'évolution de l'atteinte musculaire chez 2 patients mis sous régime hyperprotidique hyperlipidique	Case report	2 patients de 9 et 11 ans dont un avec une atteinte cardiaque (GSD IIIa)	Mise sous régime hyperprotidique et hyperlipidique	Bilan biologique (CPK, bilan hépatique, glycémie notamment) Echographie cardiaque, ECG	Sous régime hyperprotidique hyperlipidique, diminution des taux de CPK et amélioration de la cardiopathie pour le patient atteint. A l'arrêt de ce régime, majoration des symptômes avec réascension des CPK et diminution de la force musculaire A noter la survenue d'hypoglycémies asymptomatiques transitoires dans les premiers jours de mise en place du régime chez un patient. Le régime hyperlipidique et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						hyperprotidique peut améliorer les patients sur le plan cardiaque et musculaire.
Bhattacharya et al, Grande Bretagne 2007 (46)	Déterminer si une nouvelle farine de maïs crue (WMHM20) offre un meilleur contrôle métabolique que la farine de maïs crue classiquement utilisée dans les GSD.	Etude prospective en double aveugle, en cross-over.	21 patients, atteints de GSD de type Ia, Ib et III.	Prise de 2g/kg de WMHM20 ou de farine de maïs crue et mesures métaboliques toutes les heures jusqu'à ce que la glycémie chute à moins de 3 mmol/L. Nouveau test 10 jours après avec l'autre farine (maïs crue ou modifiée) selon la première prise.	Glycémie, lactates, insuline et excretion respiratoire de l'hydrogène	LA farine modifiée permet une plus grande durée de jeûne, avec une diminution de glucose moins rapide. WMHM20 permet un meilleur équilibre métabolique à court terme et une durée de jeûne sans hypoglycémie plus longue chez la majorité des patients.
Bhattacharya et al, International, 2015 (47)	Déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une nouvelle farine de maïs crue (WMHM20) comparée à la farine de maïs crue traditionnelle au cours de 16 semaines de traitement.	Etude prospective en double aveugle, en cross over	10 patients GSD Ia et Ib, adultes	Prise de 50g de farine de maïs crue ou de farine modifiée (WMHM20) : mesure de la glycémie et du profil métabolique jusqu'à obtenir une glycémie < 3 mmol/L ou que le patient se sente en hypoglycémie. (test de charge) En fonction de ce test, proposition d'un	Durée de survenue de l'hypoglycémie après le test de charge Durant les 16 semaines de test : sensations d'hypoglycémie, toute mesure de glycémie, prise alimentaires. Après la période de 16 semaines : bilan biologique pour	7 patients ont réussi à poursuivre le protocole en cross over jusqu'au bout. WMHM20 permet une plus longue durée de jeûne, une diminution du glucose moins rapide et moins de sécrétion d'insuline les 4 premières heures suivant la prise L'équilibre métabolique était inchangé après l'une ou l'autre prise de farine de maïs crue. 2 patients ont pris

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
				schéma alimentaire avec l'une ou l'autre farine de maïs crue durant 16 semaines. Après une période de washout : reprise du même protocole avec l'autre farine.	évaluer l'équilibre métabolique	moins de WMHM20 que de farine de maïs crue standard. WMHM20 peut permettre une diminution de la sécrétion d'insuline et une diminution des quantités de farine prises chez certains patients GSD I
Brambilla et al, Italie, 2014 (48)	Décrire le cas de d'une fratrie GSD III où le régime riche en graisses a amélioré la cardiopathie	Case report	2 enfants GSD III (7 et 5 ans, frères et sœurs)	Mis sous régime hyper lipidique (60%), hyperprotidique (25%) et hypoglucidique (15%).	Marqueurs biologiques et échographiques de l'atteinte cardiaque, après 12 mois de régime.	A 12 mois du début du régime : amélioration des CPK, du NT-pro-BNP, de l'épaisseur du septum interventriculaire et du mur postérieur Ce type de régime peut être un traitement bénéfique pour les patients atteints de cardiopathie (apport d'autres sources d'énergie et prévention de l'accumulation de glycogène) mais d'autres recherches sont encore nécessaires pour valider cette stratégie thérapeutique.
Dagli et al, USA, 2009 (49)	Décrire le cas d'un patient GSD III avec cardiopathie sévère s'améliorant sous régime	Case report	1 patient de 19 ans	Modification du régime : majoration des apports protidiques (de 20 à 30%) et diminution de la farine de maïs crue aux doses	Masse du ventricule gauche et CPK	En un an après ces changements diététiques, amélioration puis normalisation de la masse du ventricule gauche et diminution des CPK La limitation des apports

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	hyperprotidique et limité en glucose			minimales à maintenir des glycémies normales.		glucidiques et la majoration des apports protidiques peut améliorer la cardiopathie.
Sentner et al, Pays Bas, 2012 (50)	Décrire le cas d'une patiente dont l'atteinte cardiaque a été améliorée par un régime hypocalorique et hyperprotidique	Case Report	1 patiente de 32 ans avec cardiomyopathie hypertrophique et insuffisance cardiaque sans possibilité de greffe (obésité associée)	Mise en place d'un régime hypocalorique (900 kcal/jr), hyperprotidique (37% de l'apport calorique) Puis majoration des calories (1370 kcal/jr) et de l'apport protidique (43% de l'apport total)	Dyspnée, symptômes d'insuffisance cardiaque Critères ECG et échographiques d'HVG	Après 4 mois, amélioration des symptômes et de l'HVG à l'échographie. Après 3 ans, possibilité de réaliser des efforts et persistance de symptômes uniquement mineurs dans la vie quotidienne. Amélioration de l'atteinte cardiaque sous régime riche en protéines.
Valayannopoulos et al, France, 2011 (51)	Décrire le cas d'un enfant GSDIII avec CMH précoce, traité par corps cétoniques de synthèse (3 hydroxybutyrate de sodium) et régime cétogène.	Case Report	1 patient de 2 mois avec CMH (antécédent de CMH mortelle à 11 mois chez la sœur)	Traitement par corps cétoniques et régime cétogène à l'âge de 2 mois	Echographie cardiaque Croissance staturopondérale Equilibre glycémique	A 2 ans du début du traitement, amélioration de la CMH. Croissance normale, pas d'effets secondaires, glycémie normale et taux d'insuline en baisse Les corps cétoniques de synthèse et le régime hypoglycémique, hyperlipidique et hyperprotidique peuvent être bénéfiques pour les patients GSDIII avec cardiomyopathie.
Iyer et al, Taïwan, 2007 (52)	Décrire les résultats au long cours de la	Etude rétrospective longitudinale descriptive	12 patients transplantés pour une GSD entre	Transplantation par donneur vivant	Complications post transplantation, morbi-mortalité post	Complications : 2 patients avec sténose de la veine hépatique, 1 patient avec

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	transplantation hépatique chez les patients atteints de GSD à Taïwan.		1994 et 2005, 9 patients avec une GSD I et 3 avec une GSD III		transplantation Effet sur l'équilibre métabolique	une fuite biliaire d'évolution spontanément favorable Morbidity post transplantation : 25%, Un décès post transplantation à 2 mois de la chirurgie. Normalisation des atteintes métaboliques et de la croissance staturo-pondérale chez tous les patients. ⇒ La transplantation hépatique via donneur vivant semble être une bonne option thérapeutique pour les anomalies métaboliques chez les malades GSD échappant au traitement médical La survie globale et du greffon est excellente au long terme chez ces patients.
Ramachandran et al, Grande Bretagne, 2012 (53)	Rapporter l'expérience d'un centre de grossesses chez des patientes GSD III	Etude rétrospective, longitudinale descriptive	15 grossesse chez 7 patientes GSD III, entre 1997 et 2010		Déroulement de la grossesse et impact sur l'équilibre métabolique et atteinte cardiaque Mensurations à la naissance du nouveau né	15 grossesse sur 15 sont allées à leur terme. A noter 4 nouveaux nés hypotrophes. Développement normal des nouveaux nés sauf 1 avec problèmes de comportement / psychiatriques. 3 patientes avaient une CMH

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>avant la grossesse et une patiente s'est dégradée sur le plan cardiaque en per et post partum.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Globalement, il y a peu d'évènements délétères lors d'une grossesse chez une patiente GSD III</li> <li>⇒ Attention à porter sur l'équilibre glycémique de la mère pour limiter le risque d'hypotrophie et de RCIU chez l'enfant</li> </ul> <p>La fonction cardiaque doit être monitorée avec soins, surtout chez les patientes qui présentent déjà une CMH avant la grossesse.</p>

1. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):697–704.
2. Michon C-C, Gargiulo M, Hahn-Barma V, Petit F, Nadaj-Pakleza A, Herson A, et al. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. *J Inherit Metab Dis.* 2015 May;38(3):573–80.
3. Martinez CC, Tonon T, Nalin T, Refosco LF, de Souza CFM, Schwartz IVD. Feeding Difficulties and Orofacial Myofunctional Disorder in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *JIMD Rep.* 2019;45:21–7.
4. Bao Y, Dawson TL, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics.* 1996 Dec 1;38(2):155–65.
5. Maire I, Mathieu M. Possible prenatal diagnosis of type III glycogenosis. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(1):89–91.

6. Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem*. 1991 Apr;24(2):169–78.
7. Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjaergaard S, Skovby F, Simonsen H, et al. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2001 May;9(5):388–91.
8. Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, FORGE Canada Consortium, Mitchell J, Polychronakos C, et al. A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2015 Feb 3;187(2):E68–73.
9. Parvari R, Moses S, Shen J, Hershkovitz E, Lerner A, Chen YT. A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet EJHG*. 1997 Oct;5(5):266–70.
10. Preisler N, Laforêt P, Madsen KL, Prahm KP, Hedermann G, Vissing CR, et al. Skeletal muscle metabolism is impaired during exercise in glycogen storage disease type III. *Neurology*. 2015 Apr 28;84(17):1767–71.
11. Preisler N, Pradel A, Husu E, Madsen KL, Becquemin M-H, Mollet A, et al. Exercise intolerance in Glycogen Storage Disease Type III: weakness or energy deficiency? *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):14–20.
12. Decostre V, Laforêt P, De Antonio M, Kachetel K, Canal A, Ollivier G, et al. Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):108–16.
13. Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, De Antonio M, Leveugle S, Ollivier G, et al. Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016;26(9):584–92.
14. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Mansouri H, Boudabous H, Hakim K, et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018 Sep 25;31(9):979–86.
15. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Ben Ali N, Boudabous H, Ben Abdelaziz I, et al. Neuromuscular Involvement in Glycogen Storage Disease Type III in Fifty Tunisian Patients: Phenotype and Natural History in Young Patients. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):22–30.
16. DiMauro S, Hartwig GB, Hays A, Eastwood AB, Franco R, Olarte M, et al. Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults. *Ann Neurol*. 1979 May;5(5):422–36.
17. Moses SW, Gadoth N, Bashan N, Ben-David E, Slonim A, Wanderman KL. Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Mar;75(2):289–96.
18. Cornelio F, Bresolin N, Singer PA, DiMauro S, Rowland LP. Clinical varieties of neuromuscular disease in debrancher deficiency. *Arch Neurol*. 1984 Oct;41(10):1027–32.
19. Wary C, Nadaj-Pakleza A, Laforêt P, Claeys KG, Carlier R, Monnet A, et al. Investigating glycogenesis type III patients with multi-parametric functional NMR imaging and spectroscopy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010 Aug;20(8):548–58.

20. Kiechl S, Willeit J, Vogel W, Kohlendorfer U, Poewe W. Reversible severe myopathy of respiratory muscles due to adult-onset type III glycogenosis. *Neuromuscul Disord NMD*. 1999 Oct;9(6-7):408-10.
21. Carvalho JS, Matthews EE, Leonard JV, Deanfield J. Cardiomyopathy of glycogen storage disease type III. *Heart Vessels*. 1993;8(3):155-9.
22. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT. Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992 Jun 1;116(11):896-900.
23. Moses SW, Wanderman KL, Myroz A, Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 1989 Aug;148(8):764-6.
24. Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, Boyette KE, Bali DS, Li JS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):413-23.
25. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karakasy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 2015 Nov;174(11):1545-8.
26. Salemi VMC, Demarchi LMMF, Cabeda EV, Wagenführ J, Tanaka AC. Type III glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb;13(2):197.
27. Akazawa H, Kuroda T, Kim S, Mito H, Kojo T, Shimada K. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997 Mar;18(3):532-3.
28. Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat*. 1997;9(1):37-40.
29. Labrune P, Huguet P, Odievre M. Cardiomyopathy in glycogen-storage disease type III: clinical and echographic study of 18 patients. *Pediatr Cardiol*. 1991 Jul;12(3):161-3.
30. Hobson-Webb LD, Austin SL, Bali DS, Kishnani PS. The electrodiagnostic characteristics of Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):440-5.
31. Ugawa Y, Inoue K, Takemura T, Iwamasa T. Accumulation of glycogen in sural nerve axons in adult-onset type III glycogenosis. *Ann Neurol*. 1986 Mar;19(3):294-7.
32. Herlin B, Laforêt P, Labrune P, Fournier E, Stojkovic T. Peripheral neuropathy in glycogen storage disease type III: Fact or myth? *Muscle Nerve*. 2016 Feb;53(2):310-2.
33. Powell HC, Haas R, Hall CL, Wolff JA, Nyhan W, Brown BI. Peripheral nerve in type III glycogenosis: selective involvement of unmyelinated fiber Schwann cells. *Muscle Nerve*. 1985 Oct;8(8):667-71.
34. Laforêt P, Inoue M, Goillot E, Lefeuvre C, Cagin U, Streichenberger N, et al. Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycogenesis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 28;7(1):167.
35. Tobaly D, Laforêt P, Perry A, Habes D, Labrune P, Decostre V, et al. Whole-Body Muscle Magnetic Resonance Imaging in Glycogen-



Storage Disease Type III. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):72–9.

36. Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ. Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *The Liver Transplant Group. Hepatol Baltim Md*. 1997 Mar;25(3):537–40.
37. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jun;42(6):601–6.
38. Quackenbush D, Devito J, Garibaldi L, Buryk M. Late presentation of glycogen storage disease types Ia and III in children with short stature and hepatomegaly. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018 Mar 28;31(4):473–8.
39. Ismail H. Glycogen storage disease type III presenting with secondary diabetes and managed with insulin: a case report. *Cases J*. 2009 Jun 17;2:6891.
40. Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone*. 2016 May;86:79–85.
41. Bioso Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, Louzoun A, Perry A, Chaussain C, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):947–53.
42. Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, et al. Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2018 07;26(3):890–901.
43. Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):917–27.
44. Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2019;38(1):17–20.
45. Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 28;9:196.
46. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Jun;30(3):350–7.
47. Bhattacharya K, Mundy H, Lilburn MF, Champion MP, Morley DW, Maillot F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 15;10:18.
48. Brambilla A, Mannarino S, Pretese R, Gasperini S, Galimberti C, Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep*. 2014;17:91–5.
49. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Dec;32 Suppl 1:S103-106.
50. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GPA. Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient. *JIMD Rep*. 2012;5:13–6.

51. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux J-B, Dubois S, Sannier N, Baussan C, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III With D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res*. 2011 Dec;70(6):638–41.
52. Iyer SG, Chen C-L, Wang C-C, Wang S-H, Concejero AM, Liu Y-W, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2007 Jun;13(6):848–52.
53. Ramachandran R, Wedatilake Y, Coats C, Walker F, Elliott P, Lee PJ, et al. Pregnancy and its management in women with GSD type III - a single centre experience. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):245–51.

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

## Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed Sites internet : Pubmed
Période de recherche	1979– 2020
Langues retenues	Anglais / Français
Mots clés utilisés	Glycogen storage disease type iii / GSD III
Nombre d'études recensées	Glycogen storage disease type iii : 511 GSD iii : 570
Nombre d'études retenues	70

## Critères de sélection des articles

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

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Pr Philippe Labrune, Centre de référence Maladies Héritaires de Métabolisme Hépatique, Service de Pédiatrie, Hôpital Antoine Béclère à Clamart.
- Le Pr Pascal Laforêt, Centre de référence Maladies Neuromusculaires, Hôpital Raymond Poincaré à Garches
- Le Dr Camille Wicker, Centre de référence Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades à Paris

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Aline Cano, Neurologie et Maladies Métaboliques pédiatriques, Marseille
- Mme Valérie Decostre, Kinésithérapeute, PhD, Chargée de recherche, Paris
- Dr Roseline Froissart, Biochimie métabolique et Biologie Moléculaire, Lyon
- Pr François Maillot, Médecine interne et Maladies Métaboliques de l'adulte, Tours
- Dr Ariane Perry, Hépatologie pédiatrique, Clamart
- Dr François Petit, Génétique moléculaire, Clamart
- Mme Catherine Voillot, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Clamart
- Pr Karim Wahbi, Cardiologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Paris
- Mme Joëlle Wenz, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Le Kremlin Bicêtre

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Mme Claire Belloche, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Paris
- Dr Anais Brassier, Maladies Métaboliques pédiatriques, Paris
- Dr Claire Douillard, Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme de l'adulte, Lille
- Mme Sandrine Dubois, Diététicienne spécialisée en Maladies Métaboliques, Paris
- Dr Dalila Habes, Hépatologie pédiatrique, Le Kremlin Bicêtre
- Dr Cécile Halbert, Pédiatre libéral, Aix en Provence
- Mme Anne Hugon, Association Francophone des Glycogénoses
- Dr Christian Lavigne, Médecine interne et Maladies Métaboliques de l'adulte, Angers
- Dr Edouardo Malfatti, Neurologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Paris
- Mme Claire Cécile Michon, Psychologue, Paris
- Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza, Neurologie et Maladies Neuromusculaires de l'adulte, Strasbourg
- Dr Fabienne Rajas, Directrice de recherche CNRS, Lyon
- Pr Caroline Ovaert, Cardiologie pédiatrique et congénitale, Marseille

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la glycogénose de type III ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet des filières maladies rares G2M (maladies héréditaires du métabolisme) et FILNEMUS (Filière Neuro-musculaire).

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

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Travail par 10 conférences téléphoniques et multiples échanges de mails, entre octobre 2019 et décembre 2020.

## Références bibliographiques

- Akazawa H, Kuroda T, Kim S, Mito H, Kojo T, Shimada K. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997 Mar;18(3):532–3.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
- Erratum: ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 15;193(10):1185.
- Bao Y, Dawson TL, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics*. 1996 Dec 1;38(2):155–65.
- Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Mansouri H, Boudabous H, Hakim K, et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018 Sep 25;31(9):979–86.
- Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Ben Ali N, Boudabous H, Ben Abdelaziz I, et al. Neuromuscular Involvement in Glycogen Storage Disease Type III in Fifty Tunisian Patients: Phenotype and Natural History in Young Patients. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):22–30.
- Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr*. 2015 Jul;4(3):240–8.
- Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Jun;30(3):350–7.
- Bhattacharya K, Mundy H, Lilburn MF, Champion MP, Morley DW, Maillot F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 15;10:18.
- Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, Louzoun A, Perry A, Chaussain C, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases: a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):947–53.
- Brambilla A, Mannarino S, Pretese R, Gasperini S, Galimberti C, Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep*. 2014;17:91–5.
- Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve*. 1981 Jun;4(3):186–97.
- Carvalho JS, Matthews EE, Leonard JV, Deanfield J. Cardiomyopathy of glycogen storage disease type III. *Heart Vessels*. 1993;8(3):155–9.
- Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2018 Jun 15;
- Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT. Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992 Jun 1;116(11):896–900.

- Cornelio F, Bresolin N, Singer PA, DiMauro S, Rowland LP. Clinical varieties of neuromuscular disease in debrancher deficiency. *Arch Neurol.* 1984 Oct;41(10):1027–32.
- Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
- Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S103-106.
- Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant.* 2008 Mar;12(2):137–45.
- Decostre V, Laforêt P, De Antonio M, Kachel K, Canal A, Ollivier G, et al. Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):108–16.
- Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, De Antonio M, Leveugle S, Ollivier G, et al. Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III. *Neuromuscul Disord NMD.* 2016;26(9):584–92.
- Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):492–8.
- Derks TGJ, Smit GPA. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis.* 2015 May;38(3):545–50.
- DiMauro S, Hartwig GB, Hays A, Eastwood AB, Franco R, Olarte M, et al. Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults. *Ann Neurol.* 1979 May;5(5):422–36.
- Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* 2019;38(1):17–20.
- Goldstein JL, Austin SL, Boyette K, Kanaly A, Veerapandiyan A, Rehder C, et al. Molecular analysis of the AGL gene: identification of 25 novel mutations and evidence of genetic heterogeneity in patients with Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2010 Jul;12(7):424–30.
- Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ. Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group. *Hepatol Baltim Md.* 1997 Mar;25(3):537–40.
- Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):917–27.
- Herlin B, Laforêt P, Labrune P, Fournier E, Stojkovic T. Peripheral neuropathy in glycogen storage disease type III: Fact or myth? *Muscle Nerve.* 2016 Feb;53(2):310–2.
- Hobson-Webb LD, Austin SL, Bali DS, Kishnani PS. The electrodiagnostic characteristics of Glycogen Storage Disease Type III. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2010 Jul;12(7):440–5.
- Ismail H. Glycogen storage disease type III presenting with secondary diabetes and managed with insulin: a case report. *Cases J.* 2009 Jun 17;2:6891.
- Iyer SG, Chen C-L, Wang C-C, Wang S-H,

- Concejero AM, Liu Y-W, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2007 Jun;13(6):848–52.
- Kiechl S, Willeit J, Vogel W, Kohlendorfer U, Poewe W. Reversible severe myopathy of respiratory muscles due to adult-onset type III glycogenosis. *Neuromuscul Disord NMD.* 1999 Oct;9(6–7):408–10.
- Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010 Jul;12(7):446–63.
- Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019;27(3):349–52.
- Labrune P, Huguet P, Odievre M. Cardiomyopathy in glycogen-storage disease type III: clinical and echographic study of 18 patients. *Pediatr Cardiol.* 1991 Jul;12(3):161–3.
- Laforêt P, Inoue M, Goillot E, Lefeuvre C, Cagin U, Streichenberger N, et al. Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycogenesis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 28;7(1):167.
- Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jun;42(6):601–6.
- Maire I, Mathieu M. Possible prenatal diagnosis of type III glycogenosis. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(1):89–91.
- Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem.* 1991 Apr;24(2):169–78.
- Martinez CC, Tonon T, Nalin T, Refosco LF, de Souza CFM, Schwartz IVD. Feeding Difficulties and Orofacial Myofunctional Disorder in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *JIMD Rep.* 2019;45:21–7.
- Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 28;9:196.
- Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone.* 2016 May;86:79–85.
- Michon C-C, Gargiulo M, Hahn-Barma V, Petit F, Nadaj-Pakleza A, Herson A, et al. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. *J Inherit Metab Dis.* 2015 May;38(3):573–80.
- Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karaksy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr.* 2015 Nov;174(11):1545–8.
- Mönch E, Moses S. *Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism : Glycogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism.* UNI-MED Science; 2014. 192 p.
- Moses SW, Gadoth N, Bashan N, Ben-David E, Slonim A, Wanderman KL. Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III. *Acta Paediatr Scand.* 1986 Mar;75(2):289–96.
- Moses SW, Wanderman KL, Myroz A, Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr.* 1989 Aug;148(8):764–6.



- Olson LJ, Reeder GS, Noller KL, Edwards WD, Howell RR, Michels VV. Cardiac involvement in glycogen storage disease III: morphologic and biochemical characterization with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1984 Mar 15;53(7):980–1.
- Parvari R, Moses S, Shen J, HersHKovitz E, Lerner A, Chen YT. A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet EJHG*. 1997 Oct;5(5):266–70.
- Powell HC, Haas R, Hall CL, Wolff JA, Nyhan W, Brown BI. Peripheral nerve in type III glycogenosis: selective involvement of unmyelinated fiber Schwann cells. *Muscle Nerve*. 1985 Oct;8(8):667–71.
- Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):551–63.
- Preisler N, Laforêt P, Madsen KL, Prahm KP, Hedermann G, Vissing CR, et al. Skeletal muscle metabolism is impaired during exercise in glycogen storage disease type III. *Neurology*. 2015 Apr 28;84(17):1767–71.
- Preisler N, Pradel A, Husu E, Madsen KL, Becquemin M-H, Mollet A, et al. Exercise intolerance in Glycogen Storage Disease Type III: weakness or energy deficiency? *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):14–20.
- Quackenbush D, Devito J, Garibaldi L, Buryk M. Late presentation of glycogen storage disease types Ia and III in children with short stature and hepatomegaly. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018 Mar 28;31(4):473–8.
- Ramachandran R, Wedatilake Y, Coats C, Walker F, Elliott P, Lee PJ, et al. Pregnancy and its management in women with GSD type III - a single centre experience. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):245–51.
- Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, FORGE Canada Consortium, Mitchell J, Polychronakos C, et al. A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2015 Feb 3;187(2):E68–73.
- Salemi VMC, Demarchi LMMF, Cabeda EV, Wagenführ J, Tanaka AC. Type III glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb;13(2):197.
- Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjaergaard S, Skovby F, Simonsen H, et al. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2001 May;9(5):388–91.
- Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(5):697–704.
- Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GPA. Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient. *JIMD Rep*. 2012;5:13–6.
- Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat*. 1997;9(1):37–40.
- Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):167–75.
- Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948 Jun;32(3):234–47.
- Tobaly D, Laforêt P, Perry A, Habes D, Labrune P, Decostre V, et al. Whole-Body



Muscle Magnetic Resonance Imaging in Glycogen-Storage Disease Type III. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):72–9.

Ugawa Y, Inoue K, Takemura T, Iwamasa T. Accumulation of glycogen in sural nerve axons in adult-onset type III glycogenosis. *Ann Neurol*. 1986 Mar;19(3):294–7.

Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux J-B, Dubois S, Sannier N, Baussan C, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III With D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res*. 2011 Dec;70(6):638–41.

Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, Boyette KE, Bali DS, Li JS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 Jul;12(7):413–23.

Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, et al. Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2018 07;26(3):890–901.

Wary C, Nadaj-Pakleza A, Laforêt P, Claeys KG, Carlier R, Monnet A, et al. Investigating glycogenosis type III patients with multi-parametric functional NMR imaging and spectroscopy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010 Aug;20(8):548–58.