

Université de Montréal

**Vers une prise en charge améliorée des patients avec
glycogénose : nouvelles approches diagnostique et
thérapeutique**

**par
Isabelle Rousseau-Nepton**

**Sciences biomédicales
Faculté de médecine**

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de maître en
sciences biomédicales option générale

Janvier 2015

©, Isabelle Rousseau-Nepton, 2015

Résumé

Les glycoséoses sont des maladies touchant la synthèse ou la dégradation du glycogène. Un diagnostic précoce et une diète optimale, incluant la prévention des hypoglycémies, sont d'une importance cruciale pour le devenir des patients. Les présents travaux visaient la confirmation génétique de glycoséose chez des patients inuits du Nunavik ainsi que l'évaluation de l'impact sur le sommeil et la qualité de vie d'une nouvelle thérapie nutritionnelle, *GlycosadeTM*, dans une cohorte de patients montréalaise.

Par séquençage d'exome, nous avons identifié la mutation causale de glycoséose au Nunavik, permettant un diagnostic précoce et un dépistage des membres de la famille. Nous avons aussi introduit une fécule de maïs à action prolongée et évalué prospectivement le sommeil et la qualité de vie des patients avec glycoséose avant et après ce traitement. Nous avons mis en évidence des troubles de sommeil chez les patients et avons discuté du *GlycosadeTM* comme d'une option thérapeutique prometteuse.

Mots-clés : glycoséoses, exome, Inuits, sommeil, qualité de vie, fécule de maïs, surveillance du glucose en continu

Abstract

Glycogen storage diseases are diseases affecting glycogen synthesis or degradation. Early diagnosis and optimal diet, including hypoglycemia prevention, are essential for better patient outcomes. The present work aimed to genetically confirm glycogen storage disease in Inuit from Nunavik and to evaluate the impact of a new nutritional therapy, *GlycosadeTM*, on sleep and quality of life in a cohort of patients from Montreal.

We identified the causative mutation of glycogen storage disease in Nunavik by means of exome sequencing allowing early diagnosis and screening of family members. We also introduced a long acting form of cornstarch and prospectively assessed sleep and quality of life before and after this treatment in patients with glycogen storage disease. We highlighted sleep disturbances in patients and discussed *GlycosadeTM* as a promising therapeutic option.

Keywords : glycogen storage diseases, exome, Inuit, sleep, quality of life, cornstarch, continuous glucose monitoring

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des figures.....	v
Liste des sigles.....	vi
Remerciements.....	viii
Avant-propos.....	ix
Chapitre 1 : Une nouvelle approche diagnostique pour les patients avec glycogénose de type III.....	1
Chapitre 1.1 : Contributions des auteurs.....	2
Chapitre 1.2 : Méthodologie.....	3
Chapitre 1.3 : <i>A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series</i>	4
Chapitre 1.4 : Discussion.....	16
Chapitre 1.4.1 : Implications pour la population inuite.....	16
Chapitre 1.4.2 : Comparaison avec les autres études.....	17
Chapitre 1.4.3 : Limitations.....	19
Chapitre 1.5 : Conclusion.....	19
Chapitre 2 : La thérapie nutritionnelle chez les patients avec glycogénose.....	20
Chapitre 2.1 : Contribution des auteurs.....	23
Chapitre 2.2 : Méthodologie.....	23
Chapitre 2.2.1 : Population et devis d'étude.....	23
Chapitre 2.2.2 : Interventions et issues de l'étude.....	24
Chapitre 2.2.3 : Analyses statistiques.....	28
Chapitre 2.3 : <i>Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch</i>	28
Chapitre 2.4 : Discussion.....	45
Chapitre 2.4.1 : Rôle de l'actigraphie dans l'évaluation du sommeil.....	45

Chapitre 2.4.2 : Réponse différente entre les adultes et les enfants.....	46
Chapitre 2.4.3 : Comparaison avec les études antérieures.....	47
Chapitre 2.4.4 : Limitations	47
Chapitre 2.5 : Conclusion	48
Synthèse – optimisation diagnostique et thérapeutique des soins	i
Bibliographie.....	ii
ANNEXE I : Données démographiques et description de la maladie des patients obtenues par une revue standardisée des dossiers	vi
ANNEXE II : Questionnaires d'évaluation de la qualité du sommeil	viii
<i>Sleep Disturbance Scale for Children</i> (39).....	viii
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (40)	ix
ANNEXE III : Journal de sommeil.....	xiii
Annexe IV : Questionnaires d'évaluation de la qualité de la vie.....	xiv
<i>PedsQL Generic Core Scales</i> version 4.0 (44)	xiv
<i>SF-36®v2 Health Survey</i> (46).....	xvi

Liste des figures

Figure 1 Sous-types de glycogénoses (3).....	x
Figure 2 Système de surveillance du glucose en continu (47).....	27
Figure 3 Données du SGC montrant la stabilité glycémique sous <i>GlycosadeTM</i> chez un patient	29
Figure 4 Données de l'actigraphie montrant les mouvements sous fécule de maïs régulière avant l'introduction du <i>GlycosadeTM</i>	29

Liste des sigles

ADN : acide désoxyribonucléique

AGL : amylo-alpha-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase

CMAJ : Canadian Medical Association Journal

FORGE Canada : Finding of Rare Disease Gene in Canada

JIMD : Journal of Inherited Metabolic Disease

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

TM : Trademark

SGC : système de surveillance du glucose en continu

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

WASO : wake after sleep-onset

*À ma famille, mes amis et mon conjoint pour leur support et pour avoir contribué à la
personne que je suis devenue...*

Remerciements

Plus particulièrement pour le projet de recherche *Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch*, j'aimerais souligner la contribution de Madame Marie Lefrançois et Madame Mariette Giraldeau, nutritionnistes à l'hôpital de Montréal pour enfants et à l'hôpital St-Luc respectivement, pour l'évaluation des patients lors des admissions hospitalières. Je reconnais également le travail de Madame Josée Gagnon, coordonnatrice à la recherche de l'hôpital St-Luc, pour son aide dans la soumission du projet au comité d'éthique de la recherche ainsi que pour son assistance dans les soins aux patients.

Je souhaite mentionner des gens importants pour le projet *A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series*. Merci à *FORGE Canada (Finding of Rare Disease Gene in Canada)* pour leur contribution via leur plateforme de séquençage; Janet Marcadier (coordonnatrice clinique) et Chandree Beaulieu (chef de projet) pour leur apport à l'infrastructure du consortium de *FORGE Canada*; l'université McGill et le *Génome Québec Innovation Centre*, Montréal, Canada, pour leur contribution dans la plateforme de séquençage; Dr Atul Sharma pour son aide dans la révision de l'article.

J'aimerais dire un merci spécial à mes mentors, Dre Celia Rodd et Dr John Mitchell, pour leur enseignement et leur dévouement tout au long de ma formation. Merci à Madame Diane Laforte pour avoir cru en mes idées et pour son support constant dans mes travaux de recherche. J'aimerais souligner aussi l'apport considérable de toute l'équipe du service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital de Montréal pour enfants dans mon cheminement professionnel. Un énorme merci aux patients et familles sans qui ces projets n'auraient pu voir le jour.

Avant-propos

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre de ma formation comme endocrinologue pédiatre désireuse d'approfondir ses connaissances en recherche clinique par le biais d'une maîtrise en sciences biomédicales.

Comme médecin, nous faisons régulièrement face à des situations où la science n'a pas de réponse. Ces situations sont d'autant plus fréquentes lorsqu'il est question de maladies orphelines. Une maladie orpheline est une maladie rare qui touche moins de 1 personne sur 2000 (1). De part le petit nombre de patients atteints, ces maladies sont souvent délaissées par les chercheurs et les compagnies pharmaceutiques. Néanmoins, ce sont bien souvent des maladies chroniques qui engendrent des coûts de santé considérables. Aussi, elles touchent très souvent les enfants, clientèle avec laquelle je travaille au quotidien.

Les glycoséses sont parmi ces maladies orphelines. Ce sont des maladies héréditaires où il y a un défaut dans la synthèse ou la libération du glycogène dans les muscles, le foie ou d'autres cellules (2). Une douzaine de sous-types de glycoséses ont été décrites à ce jour et elles sont classifiées selon le déficit enzymatique en cause (figure 1, page x). Comme endocrinologue pédiatre, je m'occupe d'enfants qui ont des problèmes hormonaux, de croissance et de puberté entre autres. L'un des problèmes fréquemment rencontrés dans ma pratique est celui des enfants avec hypoglycémies. Les glycoséses font partie des maladies qui peuvent entraîner des hypoglycémies. Je me suis donc intéressée à ces maladies rares. J'ai principalement axé ma recherche sur la glycosésse de type I, qui est une forme chronique, sévère et potentiellement mortelle. Aussi, j'ai étudié la glycosésse de type III comme elle semblait fréquente dans la population inuite du nord du Québec.

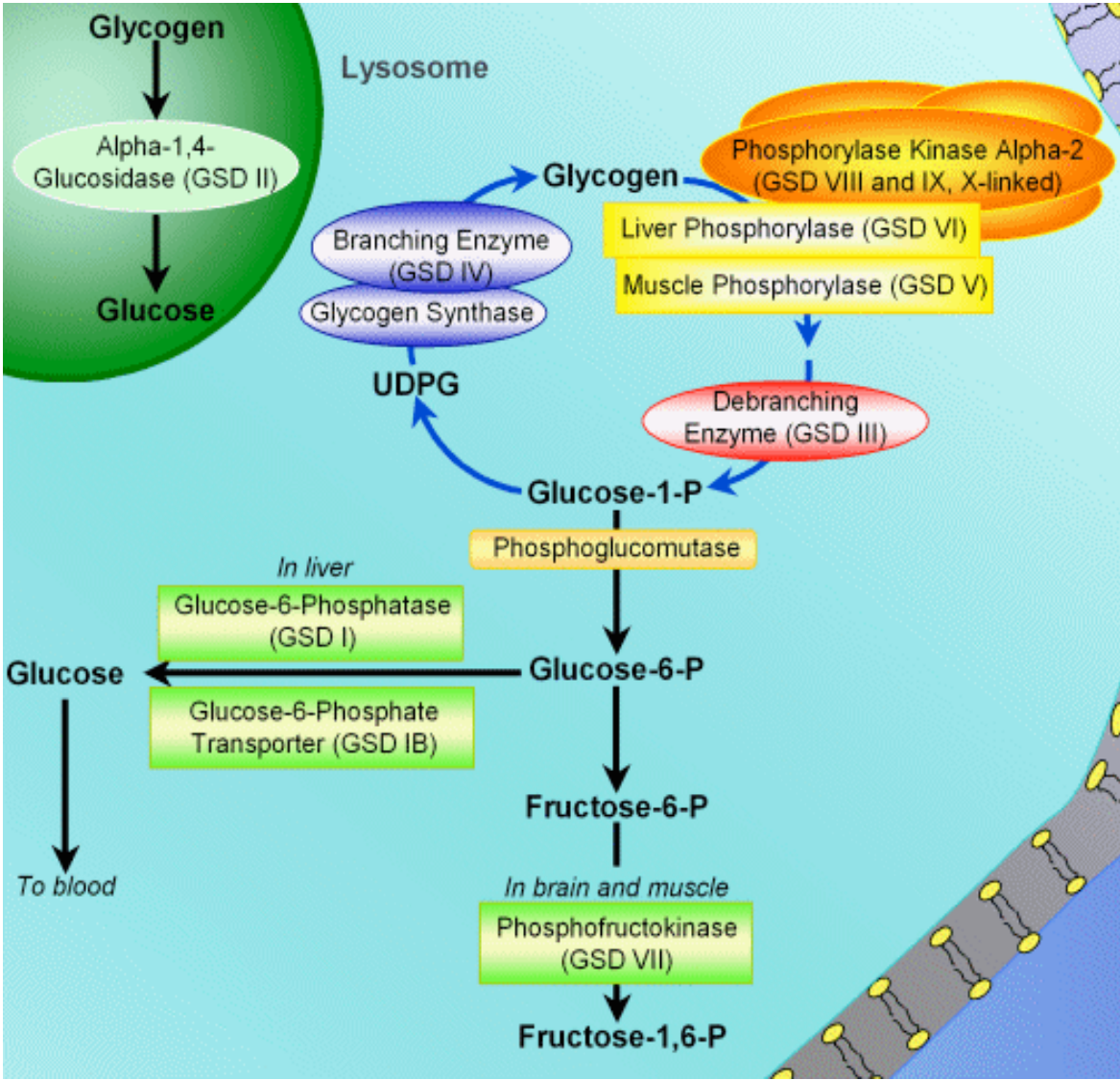


Figure 1 Sous-types de glycogénoses (3)

Chapitre 1 : Une nouvelle approche diagnostique pour les patients avec glycogénose de type III

Lorsqu'un diagnostic de glycogénose est suspecté, les examens initiaux comprennent des tests sanguins. Toutefois, la maladie ne pourra être confirmée sans la présence d'une anomalie génétique (mutation). La recherche de mutations a d'ailleurs remplacé la biopsie hépatique comme méthode de choix pour faire un diagnostic définitif. À l'hôpital de Montréal pour enfants, où j'ai fait la majorité de ma formation comme endocrinologue pédiatre, j'ai rencontré des patients inuits pour qui la recherche de mutations avait été infructueuse, mais qui présentaient vraisemblablement tout le tableau compatible avec une glycogénose de type III. Ces patients ont d'ailleurs fait l'objet d'une publication (4). L'absence d'identification d'une mutation risquait d'entraîner des retards dans le diagnostic de nouveaux patients de cette communauté et ainsi des conséquences néfastes pour les patients. Avec un groupe de chercheurs, je me suis donc intéressée à trouver une méthode afin de préciser l'anomalie génétique chez ces enfants. Une telle découverte allait nous permettre d'informer davantage les Inuits sur la glycogénose de type III dans leur population, de faire un diagnostic précoce, mais surtout d'entreprendre un traitement tôt dans l'évolution de la maladie afin de prévenir les complications.

La glycogénose de type III est une maladie causée par une déficience de l'enzyme débranchante du glycogène qui est impliquée dans la libération du glucose à partir du glycogène (5). Un glycogène anormal s'accumule dans les tissus affectés (muscles squelettique et cardiaque ainsi que le foie) puisque le glucose ne peut être libéré du glycogène. Les deux sous-types principaux de glycogénose de type III sont définis par la localisation du déficit enzymatique. Le type IIIA est dû à un problème généralisé qui affecte le foie et les muscles et représente 85% des patients; le type IIIB est limité au foie. Les patients se présentent souvent avant l'âge de 2 ans avec une hépatomégalie, mais une présentation tardive jusqu'à l'âge adulte est possible (6). L'histoire peut révéler des symptômes d'hypoglycémie ou un retard de développement moteur. Les complications à long terme incluent une petite

taille, une atteinte cardiaque, une fibrose hépatique, rarement une cirrhose, des adénomes hépatiques ainsi que la possibilité de développer un carcinome hépatocellulaire.

La glycogénose de type III est causée par des mutations dans le gène *AGL* localisé sur le chromosome 1p21 (7). Ce gène contient l'ADN codant pour l'enzyme débranchante du glycogène. Malgré que l'incidence de glycogénose de type III soit approximativement 1 pour 100000 naissances vivantes, la maladie est plus fréquente dans certaines populations incluant les Européens (7), les Égyptiens (8), les Hispaniques (7) et les Asiatiques (7). La prévalence est d'autant plus marquée chez les Juifs nord africains (1/5400) et dans les îles Féroé (1/3600) (9, 10). Plusieurs cas de glycogénose de type III présumée ont aussi été décrits chez les Inuits du Canada, mais une confirmation diagnostique n'a pas été possible puisque les analyses mutationnelles se sont avérées négatives (4).

Étant donné l'échec des méthodes conventionnelles de recherche de mutations du gène *AGL*, nous avons mené une étude ayant comme objectif principal de déterminer la cause génétique et ainsi de confirmer la maladie chez les enfants inuits avec un diagnostic clinique de glycogénose de type III suivis à l'hôpital de Montréal pour enfants. Une telle confirmation génétique permettrait d'offrir un diagnostic précoce, un dépistage des membres de la famille et potentiellement l'établissement d'un programme de dépistage prénatal.

Chapitre 1.1 : Contributions des auteurs

Tous les auteurs sont responsables de l'article, ont approuvé la version finale soumise et se portent garants du travail. Isabelle Rousseau-Nepton a participé à l'analyse et l'interprétation des données. Elle a communiqué les résultats aux participants. Elle a été responsable de l'écriture de la version initiale de l'article et a contribué à la révision du manuscrit. La participation de Minoru Okubo comprend l'acquisition des données, leur analyse et la révision de l'article. Rosemarie Grabs a contribué à l'acquisition des données, leur analyse et interprétation ainsi qu'à la révision de l'article. John Mitchell a travaillé à l'analyse et l'interprétation des données. Il a aussi révisé de façon critique le manuscrit. Constantin

Polychronakos a travaillé de façon significative à l'analyse et l'interprétation des données. Il a contribué à la version initiale et à la révision de l'article. Celia Rodd a contribué à l'élaboration de l'étude. Elle a aussi été impliquée dans le recrutement des participants. Elle a participé à l'analyse et l'interprétation des données. Elle a travaillé à la version initiale et finale de l'article.

Chapitre 1.2 : Méthodologie

Tous les enfants, ainsi que leurs parents et leur fratrie, avec un diagnostic clinique et biochimique de glycogénose de type IIIa suivis à l'hôpital de Montréal pour enfants ont été recrutés entre 2009 et 2012. Un total de 5 enfants provenant de 4 familles différentes ainsi que 7 membres de leur famille ont été recrutés. Des échantillons sanguins d'adultes européens sans glycogénose participant dans une autre étude ont été utilisés comme contrôles pour les tests génétiques. Le consentement éclairé a été obtenu pour tous les participants. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'hôpital de Montréal pour enfants.

La méthode de séquençage de l'exome a été utilisée pour deux des 5 enfants recrutés. Cette méthode consiste en l'analyse de tout l'ADN codant pour des protéines (exome) dans le génome. Le séquençage de l'exome est de plus en plus utilisé afin de localiser les mutations responsables de maladie (11). Il s'agit d'une technique puissante qui analyse seulement 1% du matériel génétique, l'exome, mais cette portion de l'ADN contient presque 100% des anomalies responsables de maladies telle la glycogénose de type III. L'avantage du séquençage de l'exome est qu'il permet d'analyser plusieurs gènes en même temps et avec rapidité et ainsi de localiser des nouveaux gènes responsables de maladies. Dans la technique conventionnelle, aussi appelée séquençage Sanger, un seul gène est analysé à la fois. Il s'agit d'une technique plus longue et coûteuse qui ne permet pas d'identifier de nouveaux gènes responsables d'une condition. Plus encore, étant donné la rapidité du séquençage de l'exome, l'ADN est séquençé à de multiples reprises ce qui permet de s'assurer d'une grande précision.

Ainsi, le sang de deux enfants atteints a été prélevé et leur ADN a été extrait pour analyse. Des fragments d'ADN synthétiques complémentaires aux exons ont ensuite été

utilisés pour isoler l'exome de chaque patient. Les exons ont pu être analysés avec l'instrument Illumina HiSeq. Après analyse, les résultats de ces deux enfants ont été comparés à une séquence de référence afin d'identifier des différences pouvant expliquer une glycogénose de type III.

Le séquençage de l'exome a été effectué dans le cadre du projet *Finding of Rare Disease Genes in Canada (FORGE Canada)*. Il s'agit d'un réseau national qui contribue à aider les médecins dans l'identification de gènes responsables de maladies rares.

Une fois une mutation détectée par séquençage de l'exome, tous les enfants atteints, les membres de leur famille et les contrôles ont été testés afin de confirmer la présence ou l'absence de cette même mutation par séquençage conventionnel. La méthode de séquençage Sanger analyse l'ADN du gène du début à la fin afin de détecter une mutation.

Par la suite, nous avons voulu déterminer si un effet fondateur pouvait être responsable d'une mutation détectée. Un effet fondateur signifie que la mutation aurait été héritée d'un ancêtre commun. Ainsi, nous avons procédé à une technique par analyse de l'haplotype. Un haplotype est une portion de l'ADN qui est habituellement transmis en bloc. En examinant les haplotypes près du gène *AGL*, nous pourrions déterminer si ceux-ci sont similaires entre les individus et ainsi conclure ou non à un effet fondateur (12).

Chapitre 1.3 : *A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series*

Ce chapitre est constitué de l'article publié dans le journal *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* (13). Il fait état des résultats de l'étude. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier une délétion homozygote (sur les 2 allèles du gène), c.4456delT, au niveau du gène *AGL* des deux enfants analysés. Le séquençage conventionnel a confirmé cette même mutation pour les 5 patients. Cinq membres de la famille se sont avérés porteurs (1 allèle atteint, donc absence de la maladie). Avec l'identification de cette mutation chez 5 enfants

inuits, la prévalence estimée de glycoséose de type III confirmée dans cette région est parmi la plus élevée au monde (1/2500). De façon intéressante, il y avait des variations notables dans la présentation clinique malgré que tous les patients avaient la même mutation.

Voici le manuscrit original dans sa version adaptée pour fins du mémoire :

Abstract

Background: Glycogen storage disease type III is caused by mutations in both alleles of the AGL gene, which leads to reduced activity of glycogen-debranching enzyme. The clinical picture encompasses hypoglycemia, with glycogen accumulation leading to hepatomegaly and muscle involvement (skeletal and cardiac). We sought to identify the genetic cause of this disease within the Inuit community of Nunavik, in whom previous DNA sequencing had not identified such mutations.

Methods: Five Inuit children with a clinical and biochemical diagnosis of glycogen storage disease type IIIa were recruited to undergo genetic testing: 2 underwent whole-exome sequencing and all 5 underwent Sanger sequencing to confirm the identified mutation. Selected DNA regions near the AGL gene were also sequenced to identify a potential founder effect in the community.

Results: We identified a homozygous frameshift deletion, c.4456delT, in exon 33 of the AGL gene in 2 children by whole-exome sequencing. Confirmation by Sanger sequencing showed the same mutation in all 5 patients, and 5 family members were found to be carriers. With the identification of this mutation in 5 probands, the estimated prevalence of genetically confirmed glycogen storage disease type IIIa in this region is among the highest worldwide (1:2500). Despite identical mutations, we saw variations in clinical features of the disease.

Interpretation: Our detection of a homozygous frameshift mutation in 5 Inuit children determines the cause of glycogen storage disease type IIIa and confirms a founder effect.

Competing interests:

Isabelle Rousseau-Nepton and John Mitchell have received an unrestricted educational grant from Vitaflo. No other competing interests were declared.

This article has been peer reviewed.

*Members of the FORGE Steering Committee are listed at the end of the article.

CMAJ 2014. DOI:10.1503/cmaj.140840

Glycogen storage disease type III is a rare autosomal recessive disease characterized by recurrent hypoglycemia in childhood, as well as hepatomegaly with elevated transaminases and hyperlipidemia. (1) The disease involves a defect in the key glycogen debranching enzyme, which has 2 enzymatic activities (amylo-1,6-glucosidase and 4- α -glucanotransferase), resulting in reduced glycogen degradation, accumulation of limit dextrin in affected organs (primarily skeletal muscle, cardiac muscle and liver), organomegaly and dysfunction. Glycogen storage disease type IIIa involves the liver and cardiac and skeletal muscles, whereas glycogen storage disease type IIIb involves only the liver.

Mutations in the AGL gene encoding glycogen debranching enzyme have been described in many populations, including Northern European, (2) Egyptian, (3) Hispanic (2) and Asian; (2) a high prevalence of the disease was also found in the North African Jewish community (1/5400) and in the Faroe Islands (1/3600). (4,5) We previously described the presenting clinical characteristics of 4 Inuit children with putative glycogen storage disease type III and suspected the presence of a founder effect. (6) However, targeted genetic analysis had failed to identify a mutation in the AGL gene. The aim of our present study was to identify the genetic cause of glycogen storage disease type III in the Inuit population of Nunavik on the eastern coast of Hudson Bay. By using exome sequencing, which examines all protein-encoding DNA sequences (exons), we hoped to facilitate early diagnosis, prenatal and neonatal screening and screening of family members.

Methods

Participants

Five children (aged 3 mo to 5 yr) with a clinical and biochemical diagnosis of glycogen storage disease type IIIa followed at the Montreal Children's Hospital were recruited for genetic testing between 2009 and 2012. Two of the children underwent whole-exome sequencing, and all underwent confirmation of the identified mutation by conventional Sanger sequencing. The children were also included in the international study on glycogen storage disease type III (Christiaan P. Sentner, University Medical Centre Groningen, The Netherlands: unpublished data, 2006-2007). Control samples from 4 adults of European descent participating in another study and 7 family members of the affected children were analyzed for the specific mutation by Sanger sequencing. We obtained informed consent from all participants. The study was approved by the Montreal Children's Hospital Research Ethics Board.

Whole-exome sequencing

Whole-exome sequencing consists of sequencing all exons — the DNA that encodes proteins. These regions represent only about 1% of all genetic material, but they contain almost all known mutations causing monogenic diseases such as glycogen storage disease type III. The remaining 99% of genetic material consists of introns, which are large regulatory sequences. Exome sequencing was conceived as a discovery tool for locating disease-causing genes and is increasingly used as a powerful diagnostic modality. (7) Unlike traditional Sanger sequencing (where a single targeted gene is sequenced at a time), many gene locations can be probed rapidly, and mutations in genes previously not associated with disease can be identified. Once the exome (i.e., the exonic material) is isolated, individual DNA molecules are sequenced multiple times to assure accuracy. Many other genetic variations are typically discovered in an individual, most of which are recessive or not associated with disease. We performed whole-exome sequencing as part of the Finding of Rare Disease Genes in Canada (FORGE Canada) Consortium. We collected peripheral blood samples from 2 children with glycogen storage disease type III and extracted the DNA using a standard protocol. We captured exome sequences using the 50 Mb Agilent SureSelect bait library, a collection of synthetic DNA fragments complementary to the target exons, to which they bind. We then sequenced the

exomes on the Illumina HiSeq instrument at 3 indexed samples per lane for a depth of about 100 (i.e., each nucleotide was sequenced about 100 times). We aligned the results of all whole-exome sequences for the 2 patients against the reference human sequence to look for differences that might explain why the children had the disease.

Sanger sequencing

All children with glycogen storage disease type IIIa and their available family members underwent DNA testing by Sanger sequencing to confirm the mutation detected by whole-exome sequencing. Sanger sequencing is the conventional method to detect DNA mutations, in which the gene is “read” from start to finish.

Haplotyping

We sequenced selected DNA regions close to the AGL gene. These regions would typically have been inherited from a common ancestor carrying the mutation, thus examining their similarity (haplotypes) helps to identify a potential founder effect in the community (i.e., identical haplotypes suggest highly shared DNA). (8)

Results

The 5 children involved in our study presented with hepatomegaly, difficulty walking or suspected hypoglycemia (Table 1). All of them had undergone laboratory investigations with results consistent with glycogen storage disease type IIIa (Table 2), although only 3 children had elevated creatine kinase. The children had no known consanguinity. The diagnoses were based on debranching enzyme activity (patients 1, 3 and 4), liver biopsy with biochemical profile consistent with glycogen storage disease type III (patient 2) and a classic biochemical profile with a positive family history (patient 5). Children’s ages at last follow-up ranged from 5.5 to 16.5 years; hypoglycemia was still a problem for all of the children and was controlled with uncooked cornstarch (Table 3). The children ate regular meals and snacks; their diets were a blend of southern and traditional Inuit foods. Most of the children had clinically important end-organ damage. Sanger sequencing of all exons of the AGL gene was previously reported as showing no mutation in 4 of the 5 patients.

Given the small size and isolation of their community in Northern Quebec, we anticipated that all of the children would have inherited identical mutations from both parents

(homozygous). The exome of any individual contains numerous DNA variants that could be disease-causing. Assuming recessive inheritance, we searched for genes carrying protein-altering changes on both copies (either homozygous or compound heterozygous) in both of the affected children who underwent whole-exome sequencing. We found 37 genes that satisfied these requirements; however, in 28 instances the changes were known polymorphisms with frequencies incompatible with a rare condition such as glycogen storage disease type III. Of the remaining 9 genes, the variants in all but 2 were seen in the 277 unaffected control sequences analyzed in the same centre (platform-specific variants), which again suggested that they were not disease-causing. Of the 2 remaining genes, one was *UNC13C* (unc-13 homologue *Caenorhabditis elegans*), a gene of unknown function, with 2 missense mutations (p.N100Y and p.D863G). The second gene was *AGL* (encoding glycogen debranching enzyme) with a homozygous frameshift deletion, c.4456delT, that mapped to location NM000_642 of exon 33.

We confirmed the single-base homozygous deletion of a thymine residue at this position of the *AGL* gene by Sanger sequencing (Appendix 1, www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.140840/-/DC1). All of the children with glycogen storage disease type IIIa had homozygous deletions. One sibling and 4 parents were heterozygous for the same mutation (i.e., one mutated copy and one normal copy), and 2 siblings had a normal *AGL* sequence. Thus, we confirmed complete segregation of the homozygous deletion with disease in all cases and the absence of the mutation in unaffected family members, which is a defining characteristic of disease-causing mutations.

To determine how genetically similar the children were, we examined the DNA near the *AGL* gene. All of the children had the same DNA sequences, or haplotypes (data not shown), which provides further evidence that c.4456delT is a founder mutation in Inuit people with glycogen storage disease type IIIa.

Interpretation

Our results confirm a homogeneous deletion of a thymine residue (c.4456delT) of the *AGL* gene in 5 Inuit children with glycogen storage disease type IIIa diagnosed using both clinical and biochemical approaches. The mutation identified has previously been described in 12

North African Jewish patients from 10 different families (all homozygous). This deletion causes the production of a shortened and unstable protein, resulting in rapid degradation of the enzyme, which leads to the clinical phenotype of excessive accumulation of glycogen in liver and muscle tissues. Our conservative estimate of prevalence is 1 in 2500 based on the population of Nunavik (about 10 750 in 2011), which corresponds to a carrier frequency of 1 in 25 (for implications for the population of Nunavik, see Appendix 2, www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.140840/-/DC1).

The prevalence of glycogen storage disease type III in North America is about 1 per 100 000. (1) As described by Shen and Chen, (9) 4 mutations are responsible for only a quarter of cases in the United States; otherwise, most children in North America have unique mutations. (2,10) Worldwide, more than 130 mutations have been reported in The Human Gene Mutation Database; (11) most of these are missense or nonsense mutations, small deletions or insertions. Reports document clusters of patients with homozygous mutations in the Faroe Islands (c.1222C > T), (5) in Turkey (c.3980G > A), (8) in Tunisia (c.3216_3217delGA), (12) and in the North African Jewish population (c.4555delT; with the new nomenclature convention, c.4556delT). (4) As described earlier, high prevalences are typical of founder effects; for example, 1 in 5400 in Jewish people from North Africa (4) and 1 in 3600 in Faroe Islanders. (5) This effect has been confirmed in our population and others by showing little genetic variability on the chromosome on which the AGL gene is located (i.e., identical haplotype). Thus, the population shares much of the same genetic information and is at increased risk for otherwise rare diseases, particularly those with autosomal recessive inheritance.¹³

The question then arises as to why the Inuit and the North African Jewish population share the same mutation despite so many mutations having been described. (11) We know that c.4556delT has been detected as a known variant in a carrier state in the general population (in the 1000 Genomes database, www.1000genomes.org). Experts in glycogen storage disease propose that this shared deletion probably arises at a hotspot — a DNA site that is likely to be spontaneously mutated — as opposed to suggesting that the Inuit are of North African descent. (2) In addition, the absence of c.4556delT being reported in other populations with glycogen storage disease type IIIa could be secondary to difficulties and costs related to genetic testing, particularly in such a large gene (35 exons). Moreover, the mutation was missed in our earlier

manual analysis of DNA from 4 patients by Sanger sequencing owing to an understandable human error (a single deleted thymine residue is easily missed within a thymine homopolymer), which highlights the complexity of the technique and its potential for errors. Whole-exome sequencing has advantages over conventional Sanger sequencing, because it repeats sequencing 100 times at each nucleotide. In several other disorders, conventional Sanger sequencing has failed to detect mutations that were later identified through whole-exome sequencing, showing the power of the latter technique. (14,15)

Despite genetic homogeneity, we found evidence of clinical heterogeneity among the Inuit children involved in our study. Three of the 5 children had muscle involvement with increased creatine kinase at presentation; with follow-up, 4 of the 5 children had clinical myopathy, and cardiac hypertrophy has developed in 1 child. Another child presented with cirrhosis and evolving portal hypertension with gastroesophageal varices. In contrast, no history of neuromyopathy was found in our patients as had previously been described for Jewish North African patients. Overall, myopathic changes are variable in both cohorts. Phenotypic variation is common among patients with different genotypes who have glycogen storage disease type IIIa. (1,3,11,16,17) In adults, the condition may only be diagnosed with hepatomegaly, cirrhosis, hepatic carcinoma, cardiomyopathy or neuromuscular dysfunction. (18) Clinical variability among patients with the same mutation could be related to the age at diagnosis, compliance to dietary recommendations, environment or unknown modifying genes. (2)

A possible reason for the clinical variability we saw might be the traditional Inuit diet of meat and fish rich in protein. (19) The optimal diet for glycogen storage disease type III is still controversial, but evidence suggests reversibility of muscle dysfunction and cardiomyopathy with a high-protein, and possibly ketogenic, diet. (20–22) At this time, we cannot ascribe the clinical variation to the traditional diet, because these children — similar to almost all Inuit from Nunavik — now eat a blended diet of southern and traditional food when available. (23)

Limitations

We are unable to confirm that the Inuit do not have an admixture of North African Jewish

heritage. We are working to obtain the haplotype material from the article describing this original deletion. (4) Given the lack of other disorders commonly found in the North African population, we support the current theory of mutations arising at hotspots. We have most likely identified all living children with glycogen storage disease type IIIa. However, our prevalence may be an underestimate because there may be early sudden infant deaths secondary to glycogen storage disease, adults who might have a milder form of the disorder and inaccuracy in the number of people at risk in the communities of the eastern Hudson Bay region.

Conclusion

With the identification of c.4456delT as the disease-causing mutation of the AGL gene in Inuit children with glycogen storage disease type IIIa, we are now able to offer comprehensive genetic counselling and testing to this remote population. In addition, local health care professionals will be more aware of this condition in patients with atypical presentations. We anticipate that this information will allow earlier dietary intervention and close follow-up of hepatic and cardiac function. Knowledge of this mutation could also facilitate the implementation of neonatal screening for this disorder if communities so wish. These steps are likely fiscally sound given the relatively inexpensive cost of screening for this mutation in this small population. This type of program has been studied in other communities where founder mutations exist. (24) Neonatal screening would allow for early identification of patients before damage from hypoglycemia and accumulated glycogen, potentially improving the long-term health of children living in the eastern Hudson Bay region.

Table 1 Clinical presentation of 5 children with glycogen storage disease type III*

Case	Age at Diagnosis (year)	Sex	Reason for referral	Physical findings
1	1.6	F	Hepatomegaly; unable to walk	Liver span 15 cm; heart murmur; hypotonia
2	1.6	F	Abdominal distension; suspected hypoglycemia	Liver span 15 cm; heart murmur
3	0.3	M	Hepatomegaly	Liver edge 4 cm below costal margin
4	1.9	F	Abdominal distension with hepatomegaly; sister of a proband	Liver span 10 cm; heart murmur
5	1.0	M	Hepatomegaly; irritability; need for frequent feeds	Liver edge at right iliac fossa

F, female; M, male *adapted from Zimakas and Rodd (6)

Table 2 Biochemical profile at presentation

Case	AST (U/L) [N: ≤ 45]	ALT (U/L) [N: ≤ 19]	Creatine kinase (U/L) [N: 53-310]	Triglycerides (mmol/L) [N: 0.45-2.54]	Total cholesterol (mmol/L) [N: 2.80-4.80]
1	604	358	633	1.88	3.68
2	4320	2655	167	1.97	6.27
3	281	160	546	2.22	3.39
4	271	256	573	2.11	NA
5	326	205	275	3.10	4.21

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; N, normal values; NA, not available

Table 3 Data at last follow-up visit

Case	Fasting tolerance (hours)	Creatine kinase (U/L) [N: 53-310]	Complications
1	9 without UCCS	1633	Cirrhosis, portal hypertension and gastro-esophageal varices; stable muscle weakness
2	7 with UCCS	2557	Slight clinical muscle involvement
3	12 without UCCS	2755	Right ventricular hypertrophy, long corrected QT interval; clinical muscle involvement
4	4 with UCCS	2093	Mild clinical muscle involvement
5	7 with UCCS	1225	No clinical muscle involvement

UCCS, uncooked cornstarch

References (de l'article)

1. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2. Goldstein JL, Austin SL, Boyette K, 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* 2010;12:424-30.
3. Endo Y, Fateen E, El Shabrawy M, et al. Egyptian glycogen storage disease type III - identification of six novel AGL mutations, including a large 1.5 kb deletion and a missense mutation p.L620P with subtype III_d. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1233-8.
4. Parvari R, Moses S, Shen J, et al. 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* 1997;5:266-70.
5. Santer R, Kinner M, Steuerwald U, et al. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2001;9:388-91.
6. Zimakas PJ, Rodd CJ. Glycogen storage disease type III in Inuit children. *CMAJ* 2005;172:355-8.
7. Wang Z, Liu X, Yang BZ, et al. The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases. *Front Genet* 2013;4:160.
8. Aoyama Y, Ozer I, Demirkol M, et al. Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: a novel mutation p.R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 AGL mutations. *J Hum Genet* 2009;54:681-6.
9. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med* 2002;2:167-75.
10. Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet* 2006;51:958-63.
11. Cooper DNBE, Stenson PD, Phillips AD, et al. The Human Gene Mutation Database. Available: www.hgmd.org
12. Mili A, Ben Charfeddine I, Amara A, et al. A c.3216_3217delGA mutation in AGL gene in Tunisian patients with a glycogen storage disease type III: evidence of a founder effect. *Clin Genet* 2012;82:534-9.
13. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789-96.
14. Aten E, Sun Y, Almomani R, et al. Exome sequencing identifies a branch point variant in Aarskog-Scott syndrome. *Hum Mutat* 2013;34:430-4.
15. Omoyinmi E, Melo Gomes S, Standing A, et al. Brief Report: whole-exome sequencing revealing somatic NLRP3 mosaicism in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:197-202.
16. Mili A, Ben Charfeddine I, Mamai O, et al. Molecular and biochemical characterization of Tunisian patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet* 2012;57:170-5.

17. Okubo M, Spengos K, Manta P, et al. Phenotypical variability in glycogen storage disease type III with a recurrent AGL mutation c.750-753delAGAC. *Muscle Nerve* 2011;43:451.
18. Fellows IW, Lowe JS, Ogilvie AL, et al. Type III glycogenosis is presenting as liver disease in adults with atypical histological features. *J Clin Pathol* 1983;36:431-4.
19. Kuhnlein HV, Soueida R, Receveur O. Dietary nutrient profiles of Canadian Baffin Island Inuit differ by food source, season, and age. *J Am Diet Assoc* 1996;96:155-62.
20. Dagli AI, Zori RT, McCune H, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S103-6.
21. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, et al. 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.
22. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, 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;70:638-41.
23. Blanchet C, Dewailly E, Ayotte P, et al. Contribution of selected traditional and market foods to the diet of Nunavik Inuit women. *Can J Diet Pract Res* 2000;61:50-9.
24. Carleton SM, Peck DS, Grasela J, et al. DNA carrier testing and newborn screening for maple syrup urine disease in Old Order Mennonite communities. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14: 205-8.

Affiliations: Department of Pediatrics (Rousseau-Nepton, Mitchell, Polychronakos), Montreal Children's Hospital, Montréal, Que.; Okinaka Memorial Institute for Medical Research (Olubo), Tokyo, Japan; Endocrine Genetics Laboratory (Grabs), Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Montréal, Que.; Department of Pediatrics and Child Health (Rodd), Winnipeg, Man.

Contributors: Isabelle Rousseau-Nepton has participated substantially in the analysis and interpretation of the data, ensured dissemination of findings to participants, and drafted and revised the article for important intellectual content. Minoru Okubo and Rosemarie Grabs acquired the data, analyzed and interpreted the data and revised the article for important intellectual content. John Mitchell analyzed and interpreted the data and revised the article for important intellectual content. Constantin Polychronakos analyzed and interpreted the data, helped draft the article and revised it for important intellectual content. Celia Rodd contributed to the conception of the study, recruited participants, analyzed and interpreted the data, helped draft the article and revised it for important intellectual content. All of the authors approved the final submitted version and agree to act as guarantors of the work.

Funding: This work was funded by the Government of Canada through Genome Canada, the Canadian Institutes of Health Research and the Ontario Genomics Institute (OGI-049). Additional funding was provided by Genome Quebec, Genome British Columbia, JSPS KAKENHI, and the McLaughlin Centre.

Acknowledgements: The authors thank the FORGE Canada (Finding of rare Disease Genes in Canada) Consortium for contributing the high-throughput sequencing platform; Janet Marcadier (Clinical Coordinator) and Chandree Beaulieu (Project Manager) for their contribution to the infrastructure of the FORGE Canada Consortium; McGill University and Genome Quebec Innovation Centre, Montréal, Canada, for contributing the sequencing platform; and Dr. Atul Sharma for his assistance in the preparation of this manuscript.

FORGE Canada Consortium (Finding of Rare Disease Genes in Canada) Steering Committee: Kym Boycott (leader; University of Ottawa), Jan Friedman (colead; University of British Columbia), Jacques Michaud (colead; Université de Montréal), Francois Bernier (University of Calgary), Michael Brudno (University of Toronto), Bridget Fernandez (Memorial University), Bartha Knoppers (McGill University), Mark Samuels (Université de Montréal), Steve Scherer (University of Toronto).

Chapitre 1.4 : Discussion

Le diagnostic de glycogénose de type IIIa qui avait été porté chez les cinq enfants inuits sur une base clinique et biochimique a été confirmé par l'identification d'une délétion homozygote, c.4456delT, au niveau du gène *AGL*. Cette délétion mène à la synthèse d'une enzyme plus courte, instable et qui se dégrade plus rapidement. L'activité enzymatique, mesurée *in vitro*, s'est avérée diminuée de plus de 80% (9). Cette enzyme inefficace entraîne ainsi l'accumulation d'un glycogène anormal au niveau du foie et des muscles et la présentation classique avec hépatomégalie et atteinte musculaire. Cette même mutation homozygote au niveau du gène *AGL* a déjà été identifiée chez 12 Juifs nord-africains provenant de 10 familles différentes (9). Dans la population inuite, la prévalence de la glycogénose de type III semble encore plus élevée et est estimée à 1/2500 basée sur une population de 10750 au Nunavik en 2011. Une telle prévalence équivaut à un taux de porteurs de 1/25, ce qui est comparable au taux de porteurs de la fibrose kystique dans la population québécoise.

Chapitre 1.4.1 : Implications pour la population inuite

À la suite de cette trouvaille, les familles concernées ont été informées et un dépistage de la maladie ou du statut de porteur chez les autres membres de leurs familles a été offert. Un

feuillet d'information a été produit et distribué auprès des professionnels de la santé oeuvrant dans les communautés inuites du nord du Québec. Ceux-ci seront à même de reconnaître la maladie chez les enfants avec hypoglycémie. Ils pourront aussi porter un diagnostic plus rapide de la glycogénose de type III chez les patients se présentant avec hépatomégalie ou avec des anomalies biochimiques telles des enzymes hépatiques ou musculaires élevées. Les médecins pourront donc débiter précocement la thérapie nutritionnelle appropriée incluant la prise de féculé de maïs. Ainsi, les épisodes répétés et non-diagnostiqués d'hypoglycémie et surtout les conséquences de telles hypoglycémies sur le développement cérébral pourront être prévenus (14). Non seulement la féculé de maïs est reconnue comme traitement nutritionnel permettant une plus longue période de jeûne chez les patients avec glycogénose de type III, mais son introduction précoce dans l'alimentation des patients atteints de glycogénose de type I a été démontrée comme permettant de réduire les complications métaboliques de la maladie (15). La féculé de maïs est un polymère de glucose qui libère le glucose lentement. Il est possible que ce traitement puisse réduire les dommages hépatiques et musculaires chez les patients avec glycogénose de type III.

Non seulement les professionnels sont maintenant informés et davantage à même de porter un diagnostic hâtif de cette maladie dans la population du nord du Québec, mais les communautés pourront également considérer la mise en place d'un système de dépistage néonatal universel conjointement au dépistage de certaines maladies déjà offert à la naissance.

Chapitre 1.4.2 : Comparaison avec les autres études

La glycogénose de type III est une maladie orpheline qui touche environ 1/100000 individus en Amérique du Nord (5). Plus de 130 mutations dans le gène *AGL* ont été rapportés dans la base de donnée *Human Gene Mutation Database* (16). Toutefois, tel que décrit par Shen JJ et Chen YT, il semble que 4 mutations soient responsables du quart des cas rapportés aux États-Unis (17); les autres cas diagnostiqués en Amérique du Nord sont dus à des mutations qui ne sont pas récurrentes (7, 18). Tel que mentionné précédemment, une même mutation homozygote (c.4556delT) a été décrite dans une population de Juifs nord-africains (9). Aussi, d'autres mutations homozygotes répétitives ont été rapportées sur les îles Féroé (c.1222C>T) (10), en Turquie (c.3980>A) (12) ainsi qu'en Tunisie (c.3216_3217delGA) (19). Aussi, la

glycogénose de type III apparaît plus prévalente dans ces populations, ce qui laisse suspecter un effet fondateur. Nous avons d'ailleurs confirmé la présence d'un effet fondateur chez les patients inuits en démontrant une faible variabilité génétique sur le chromosome contenant le gène *AGL* (haplotype identique). Cet effet fondateur n'est pas sans conséquence puisqu'il signifie que la population partage une information génétique similaire et est à risque de développer d'autres maladies rares (20).

Malgré la présence d'une mutation identique chez les inuits du Québec et les juifs de l'Afrique du nord, il ne semble pas y avoir de lien entre les deux populations. En effet, la délétion c.4556delT est retrouvée à l'état de porteur dans la population générale et les experts croient que cette mutation survient spontanément (7). Toutefois, la mutation n'a pas été décrite dans d'autres populations de patients avec glycogénose de type III possiblement de par la complexité des analyses génétiques pour ce long gène. La mutation chez les enfants inuits n'avait d'ailleurs pas été identifiée avec le séquençage conventionnel probablement parce que le nucléotide T manquant se trouve à l'intérieur d'un triplet de T. Le séquençage de l'exome est plus sensible puisque l'analyse est répétée 100 fois; cette technique s'est avérée puissante pour le diagnostic de nombreuses maladies (11).

Les patients avec glycogénose de type III et des mutations différentes ont fréquemment des présentations cliniques différentes (5, 16, 19, 21, 22). Entre autres, les patients peuvent manifester la maladie seulement à un âge adulte avec une hépatomégalie, une cirrhose, un carcinome hépatique, une atteinte cardiaque ou musculaire (6). Nos patients avec la même mutation ont aussi démontré un éventail de signes et symptômes tant au diagnostic que lors du suivi. Aussi, leur présentation était différente des Juifs de l'Afrique du Nord; aucun patient n'avait d'atteinte neuromusculaire et l'atteinte musculaire était variable. Cette variabilité chez des patients avec homogénéité génétique peut être explicable par l'âge au diagnostic, l'observance au traitement nutritionnel, l'environnement ou des gènes modificateurs inconnus (7). La diète différente chez les Inuits, riche en protéines de la viande et du poisson, est une autre piste d'explication pour la variabilité clinique (23). Toutefois, la plupart des Inuits ont aujourd'hui une alimentation mixte, à la fois traditionnelle et empreinte de la culture du sud du Québec (24). La diète optimale chez les patients avec glycogénose de type III demeure

controversée, mais des données suggèrent qu'une haute teneur en protéines pourrait être bénéfique pour la fonction musculaire et cardiaque (25-27).

Chapitre 1.4.3 : Limitations

Malgré que nous croyions avoir identifié tous les enfants avec glycogénose de type III provenant de la communauté inuite, il est possible que la prévalence estimée de 1/2500 soit une sous-estimation. En effet, nous ne pouvons tenir compte des décès précoces de nourrissons, des adultes avec une présentation atypique qui demeurent non-diagnostiqués et l'estimation de la population au Nunavik peut être inexacte. Par ailleurs, nous ne pouvons affirmer avec certitude l'absence de lien entre la population du nord du Québec et les Juifs nord-africains (9); la comparaison des haplotypes entre les deux populations nous permettra de confirmer l'hypothèse de mutations spontanées survenant plus fréquemment à cet endroit du gène.

Chapitre 1.5 : Conclusion

La mutation c.4456delT du gène *AGL* identifiée comme responsable de la glycogénose de type III chez les patients inuits est une avancée notable d'un point de vue diagnostique et possiblement pronostique pour ces individus. Les professionnels de la santé seront à même d'en connaître davantage sur la maladie et de diagnostiquer plus de patients avec des symptômes non-classiques. Le traitement nutritionnel et un suivi approprié pourront ainsi être débutés. Il sera aussi possible d'offrir un service de counseling génétique. Plus encore, la connaissance de cette mutation ouvre la voie à l'élaboration d'un dépistage néonatal de la glycogénose de type III dans les communautés à risque qui le désirent. Ainsi, les enfants pourront être pris en charge avant l'apparition de complications découlant de la surcharge en glycogène et des hypoglycémies répétées. Tout bien considéré, la découverte de cette même mutation comme cause de la glycogénose de type III chez les Inuits pourra potentiellement améliorer la santé à long terme des enfants et adultes vivant à l'est de la Baie d'Hudson.

Chapitre 2 : La thérapie nutritionnelle chez les patients avec glycogénose

Non seulement il importe de diagnostiquer avec justesse et rapidité les patients avec glycogénose, mais la thérapie nutritionnelle doit être instaurée aussitôt. Grâce à une alimentation adaptée, les patients pourront prévenir les épisodes d'hypoglycémie sévère, lesquels posent un risque pour le développement neurocognitif de l'enfant (14, 28-30). Depuis 1982, l'utilisation de la fécule de maïs a grandement amélioré le devenir de ces patients (31). La fécule de maïs est une forme de glucide à libération prolongée. Ainsi, les patients peuvent consommer la fécule de maïs jusqu'à environ 8 fois par jour afin de prévenir les hypoglycémies. Il va sans dire qu'une telle thérapie n'est pas banale puisqu'elle exige des patients et des familles une surveillance étroite de la glycémie et des éveils nocturnes afin de consommer la fécule de maïs. Afin de répondre à ce besoin criant d'une nouvelle thérapie permettant de prolonger les périodes de jeûne sans hypoglycémie, une nouvelle forme de fécule de maïs est apparue sur le marché dans les dernières années. Avec l'équipe de l'hôpital de Montréal pour enfants et l'équipe de l'hôpital St-Luc, j'ai voulu étudier l'impact de l'introduction de ce nouveau traitement pour les patients et leur famille.

La thérapie nutritionnelle est au cœur du traitement de plusieurs sous-types de glycogénoses, dont les sous-types 0, I, III, VI, IX et XI où les épisodes hypoglycémiques sont un défi de la prise en charge quotidienne. Afin de prévenir les fluctuations glycémiques, de petits repas fréquents et un évitement strict du jeûne représentent la première ligne de traitement depuis des décennies (28, 29). Les patients ont donc été traités avec plusieurs repas pendant la journée et des gavages continus de solutions de glucose ou de polyose pendant la nuit. Ce traitement avec gavages nocturnes était souvent mal toléré des patients (32, 33). Aussi, il demandait une vigilance accrue jour et nuit pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'interruptions des apports en glucose. Plus particulièrement, un risque élevé d'hypoglycémies, d'atteintes neurologiques irréversibles et même de mort découlait de la possibilité d'interruption du

gavage par blocage du tube nasogastrique, du système de pompe ou par déconnection accidentelle du gavage (34).

La prévention des hypoglycémies a évolué grandement avec l'introduction de la fécule de maïs par Chen *et al.* en 1982 puisque celle-ci permettait à plusieurs patients de dormir la nuit sans administration continue de glucose (31). La fécule permet de maintenir la glycémie supérieure à 3 mmol/L pour 2.5 à 6 heures. Les familles doivent donc être éveillées 1-2 fois par nuit pour l'administrer (33, 35). L'objectif de la fécule de maïs n'est pas seulement de prévenir l'hypoglycémie, mais aussi d'améliorer le contrôle métabolique en évitant l'activation des mécanismes de contre-régulation à l'hypoglycémie qui mènent à une augmentation du lactate, des triglycérides et de l'acide urique. Weinstein *et al.* ont d'ailleurs démontré moins de complications de la maladie chez les patients ayant débuté la fécule à un jeune âge (15). Malgré l'impact positif de ce traitement sur la santé des patients avec glycogénose, il existe une grande variabilité en terme de réponse parmi les patients. Aussi, des effets secondaires gastrointestinaux (ballonnement, flatulences et diarrhée) ainsi qu'une aversion des patients quant à la texture et au goût du produit sont fréquemment rapportés. Plus encore, la prise de fécule la nuit cause une interruption du sommeil pour les patients et les parents, de l'anxiété, de l'épuisement et un risque éventuel de délais dans l'administration du traitement.

Afin de surmonter ces problèmes, une forme modifiée de fécule de maïs (*GlycosadeTM*, Vitaflo) a été développée. Ce produit est une fécule de maïs avec un contenu élevé en amylopectine qui permet d'augmenter sa durée d'action. Cette nouvelle fécule transformée a été démontrée comme permettant une période de jeûne prolongée chez des patients avec glycogénoses de type Ia, Ib et III. Dans leur étude à double aveugle avec devis croisé, Bhattacharya *et al.* ont comparé la fécule standard et celle modifiée chez 21 patients qui utilisaient les deux formes de traitement à dix jours d'intervalle (32). La glycémie ainsi que d'autres paramètres de stabilité métabolique étaient évalués à chaque heure jusqu'à ce que la glycémie soit inférieure à 3 mmol/L ou jusqu'à une durée maximale de jeûne de dix heures. La fécule de maïs modifiée s'est avérée supérieure à la fécule standard en terme de durée de la période de jeûne (9h versus 7h respectivement). Correia *et al.* ont répété une étude similaire

chez 12 patients avec glycogénose de type Ia et Ib en 2008 (36). Ils ont également mis en évidence un plus long maintien de la glycémie ainsi qu'un pic de glucose postprandial moins prononcé et une chute moins rapide de la glycémie. Parmi les limitations de ces deux dernières études, la méthode de surveillance de la glycémie doit être soulignée. Tous les patients ont été évalués dans un milieu hospitalier par le biais de mesures répétées de la glycémie. Le fait de se baser sur des mesures ponctuelles de la glycémie peut conduire à une évaluation erronée; effectivement, les patients avec glycogénose sont connus pour avoir des épisodes d'hypoglycémie asymptomatique ainsi que des fluctuations glycémiques quotidiennes notables. Malgré cette limitation, la fécule de maïs modifiée est désormais établie comme faisant partie intégrante du traitement chez les patients aux États-Unis et est adoptée de plus en plus comme thérapie au Canada. Les professionnels de la santé ont pu noter une augmentation significative de la durée de jeûne la nuit sans évidence de nouveaux effets secondaires.

En plus des nouveaux traitements émergents en glycogénose, de nouvelles technologies prometteuses voient le jour pour la surveillance des patients. Le système de surveillance du glucose en continu (SGC) a été introduit depuis plusieurs années dans la prise en charge de nombreuses conditions dont le diabète. Il a été démontré comme un outil d'évaluation à long terme des patients avec glycogénose dans deux petites études et plus récemment dans l'étude de White *et al.* (37-39). Dans cette étude, 23 patients avec glycogénose 0, Ia, Ib, III, IX et XI ont porté le SGC avec mesure concomitante de leurs glycémies avec un glucomètre. L'information obtenue avec le SGC a été grandement utile pour mettre en évidence des problèmes d'observance au traitement, pour évaluer les tendances et fluctuations glycémiques et ainsi ajuster la thérapie nutritionnelle des patients. Peu de problèmes sont survenus avec les capteurs de glucose et aucun effet secondaire n'a été rapporté.

GlycosadeTM est proposé comme nouvelle norme pour la prévention des hypoglycémies nocturnes chez les patients avec glycogénose. Son utilisation est croissante tant aux États-Unis qu'au Canada. Aucune étude à ce jour n'a fait état de la qualité et quantité de sommeil et de la qualité de vie des patients avec glycogénose traités avec la fécule de maïs. Puisque le *GlycosadeTM* représente un fardeau financier potentiel pour le gouvernement et les patients, il importe d'évaluer son efficacité en ce qui a trait à l'amélioration du sommeil et de la qualité

de vie des patients. De plus, l'introduction du *GlycosadeTM* doit être faite sous surveillance étroite; le SGC pourra permettre de détecter les hypoglycémies et de décrire les fluctuations glycémiques. Aussi, un estimé plus précis de la durée du jeûne sera possible avec le SGC par rapport aux mesures ponctuelles de la glycémie utilisées dans les études antérieures. L'objectif principal de cette étude de cohorte prospective était de déterminer si l'introduction d'une forme modifiée de fécule de maïs (*GlycosadeTM*) pour prévenir les hypoglycémies nocturnes améliore la qualité et la quantité de sommeil perçues par les patients et les parents (pour les enfants). L'objectif secondaire était d'évaluer s'il existe un changement dans la qualité de vie perçue par les patients avec le *GlycosadeTM*. Nous souhaitons aussi déterminer la durée du jeûne par le biais d'un SGC.

Chapitre 2.1 : Contribution des auteurs

Diane Laforte et Daphna Fenyves ont contribué de façon significative à la conduite de l'étude par leur implication dans le recrutement et le suivi des patients. Elise Mok, Céline Huot et Evelyn Constantin ont été impliquées dans l'élaboration du protocole. Isabelle Rousseau-Nepton et John Mitchell ont participé à tous les aspects de l'étude. Tous les auteurs sont responsables de l'article en préparation présenté au chapitre 2.3, ayant participé à son écriture ou sa révision, et ont approuvé la version présentée.

Chapitre 2.2 : Méthodologie

Chapitre 2.2.1 : Population et devis d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique. Les patients de ≥ 2 ans avec glycogénose et hypoglycémies documentées suivis à l'hôpital de Montréal pour enfants ou à l'hôpital St-Luc, ainsi que les parents des enfants, ont été invités à participer à l'étude. L'identification des patients s'est effectuée par le médecin en charge des cliniques de glycogénose dans les deux hôpitaux. Tous les patients devaient être sous fécule de maïs standard la nuit (les patients sous gavage nocturne étaient exclus). Un consentement écrit a été obtenu des participants par une assistante de recherche ou l'un des investigateurs

principal qui n'était pas le médecin traitant. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche dans les deux centres.

Chapitre 2.2.2 : Interventions et issues de l'étude

Cette section est également décrite dans l'article en préparation pour soumission dans le *Journal of Inherited Metabolic Disease (JIMD)* dont une version adaptée se trouve au chapitre 2.3. Les méthodes d'évaluation des issues de l'étude sont décrites plus en détails dans les lignes suivantes.

Chapitre 2.2.2.1 : Collecte des données

Les données démographiques ainsi que la description de la maladie des patients ont été obtenues par une revue standardisée des dossiers par l'un des co-investigateurs (annexe I).

Chapitre 2.2.2.2 : Introduction du *Glycosade*TM

Le *Glycosade*TM a été introduit sous supervision médicale lors d'une admission élective à l'hôpital. La dose a été calculée en fonction de la quantité de glucose consommée la nuit par chaque patient avec la fécule régulière; les enfants ont reçu une quantité de glucose équivalente entre les deux formes de fécule et les adultes une dose fixe de 120, 135 ou 150g de *Glycosade*TM s'ils consommaient $\leq 100\text{g}$, $>100\text{g}$ ou $\geq 135\text{g}$ de glucose avec la fécule standard respectivement. Un repas prédéterminé selon le type de glycogénose a été servi de manière standardisée 4 heures avant le début du jeûne sous *Glycosade*TM.

Chapitre 2.2.2.3 : Évaluation du sommeil

L'évaluation d'un changement dans la qualité et la quantité de sommeil après 4 semaines sous *Glycosade*TM était l'objectif principal de l'étude. Afin de répondre à cette question, nous avons utilisé trois méthodes, soit 2 questionnaires validés (annexe II) (40, 41), un actigraphe (appareil pour enregistrer le sommeil) ainsi qu'un journal de sommeil standardisé (annexe III). Les questionnaires ont d'abord été complétés une semaine avant le début du nouveau traitement afin d'évaluer le sommeil sous fécule standard. Pour les enfants, le *Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)* a été choisi (40). Il s'agit d'une échelle validée pour les enfants entre 6 et 15 ans. Elle inclut 26 items répartis dans 6 catégories ainsi qu'un score total. Les parents

remplissent le questionnaire pour leur enfant. Nous avons utilisé un score supérieur à 39 comme indicateur de troubles du sommeil tel que proposé par Bruni *et al.*. Pour les adultes avec glycogénose et les parents, le questionnaire validé *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* a été utilisé (41). Cette échelle inclut 19 items répartis dans 7 catégories ainsi qu'un score total. Un score au-dessus de 5 est associé à une mauvaise qualité de sommeil. Comme autre méthode objective d'évaluation du sommeil, nous avons utilisé l'actigraphie (*Actiwatch 2TM*, Respironics, USA). Un actigraphe est un appareil portable qui comporte un accéléromètre hautement sensible capable d'enregistrer de façon continue et non-invasive les mouvements corporels sur une période de temps prolongée. Étant donné la corrélation entre les mouvements et l'éveil et l'absence de mouvements et le sommeil, l'actigraphie a été démontrée comme une méthode alternative à la polysomnographie pour distinguer précisément les états de sommeil et d'éveil (42). L'actigraphie est d'ailleurs reconnue par l'*American Academy of Sleep Medicine*, dans son énoncé de pratique de 2007, comme un outil d'évaluation des habitudes de sommeil ainsi que comme méthode permettant de documenter la réponse à un traitement pour les enfants et les adultes en santé ainsi que pour certaines populations d'enfants malades (43, 44). Ainsi, l'actigraphe a été porté sur le poignet non-dominant des patients et d'un parent pour une durée de 7 jours avant l'introduction du *GlycosadeTM*. Ce délai a été choisi afin d'avoir un enregistrement significatif après exclusion des nuits de maladie et des nuits de non-observance au traitement. Un journal de sommeil standardisé (annexe III) a été utilisé de façon simultanée afin de documenter le temps passé au lit, le temps de sommeil et les périodes d'éveil.

L'évaluation du sommeil a été complétée à nouveau après l'hospitalisation pour introduire le *GlycosadeTM*. Les patients ont d'abord utilisé le *GlycosadeTM* pendant 2 semaines à la maison, puis l'actigraphie et le journal de sommeil ont été répétés les 2 semaines suivantes sous la nouvelle féculé. Nous avons ainsi déterminé les changements dans le nombre de minutes de sommeil par nuit, dans la période de latence avant l'endormissement, dans l'efficacité du sommeil (temps passé endormi par rapport au temps passé au lit exprimé en pourcentage), dans le nombre d'épisodes d'éveil par nuit et dans le nombre de minutes éveillés après endormissement (*wake after sleep-onset* ou *WASO* en anglais) entre la féculé de maïs régulière

et celle modifiée. Les questionnaires ont aussi été répétés un mois après le début du *GlycosadeTM*.

Chapitre 2.2.2.4 : Évaluation de la qualité de vie

Un des objectifs secondaires consistait à évaluer le changement dans la qualité de vie après 4 semaines sous *GlycosadeTM*. Les questionnaires *PedsQL Generic Core Scales* version 4.0 ont été choisis pour les enfants (complété par les parents) (45) (annexe IV). Ces questionnaires sont validés pour les enfants de 2 à 18 ans. Ils incluent 23 items répartis dans 4 sous-catégories (fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire) ainsi que 3 scores globaux (score global total, score global de santé physique, score global de santé psychosociale). Les valeurs normales de ces scores ont été décrites pour les enfants en santé et pour ceux avec conditions chroniques (46). Le questionnaire validé *SF-36[®] Health Survey* version 2.0 a été utilisé pour les adultes (47). Il contient 36 questions, 8 échelles et un score global.

Chapitre 2.2.2.5 : Évaluation de la sécurité et de l'innocuité

Durée du jeûne

En plus d'une hospitalisation de 18 heures afin de mesurer la durée du jeûne sécuritaire sous *GlycosadeTM*, les variations glycémiques et la durée du jeûne ont été documentées à l'aide du SGC (*iPro2* avec capteur *Enlite*, Medtronic, Canada) pour la première semaine sous *GlycosadeTM* à la maison. Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (glucose < 4 mmol/L) et d'hyperglycémie (glucose > 8 mmol/L) ainsi que le pourcentage de temps avec une glycémie en-dehors de 4-8 mmol/L ont été évalués sur un intervalle de 7 jours avec le SGC. Le SGC consiste en un capteur inséré sous la peau qui permet de mesurer le glucose interstitiel (figure 2, page 27). Un émetteur envoie l'information par ondes radio du capteur au moniteur sans fil fixé au patient. L'appareil doit être calibré un minimum de 3 fois par jour (4 calibrations étaient requises au cours de l'étude) au moyen de glycémies prise par un glucomètre. Le SGC permet un enregistrement des glycémies en temps réel aux 5 minutes; les données peuvent ensuite être téléchargées après utilisation d'environ une semaine. Le SGC s'est avéré utile pour les patients avec glycogénose pour mettre en évidence les problèmes d'observance, pour évaluer les tendances glycémiques ainsi que pour améliorer le traitement nutritionnel (39, 48).

Les patients et le personnel soignant étaient à l'aveugle des résultats de glycémie provenant de l'enregistrement avec le SGC *iPro2*.

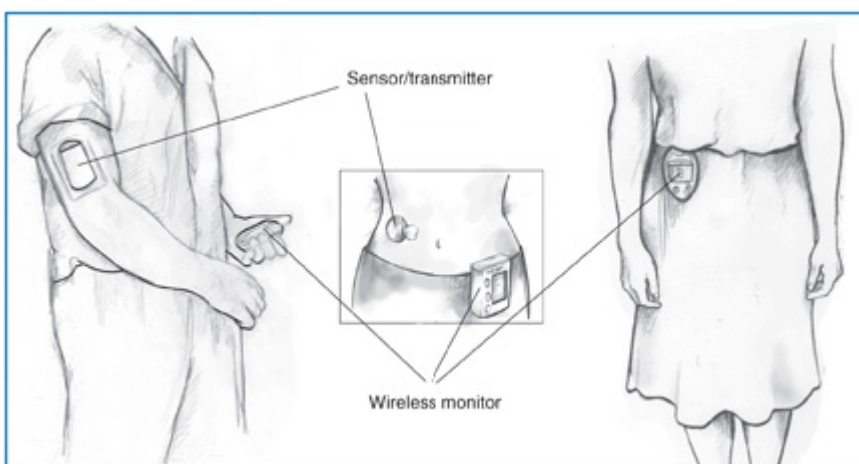


Figure 2 Système de surveillance du glucose en continu (49)

Contrôle métabolique

Un accès veineux a été installé lors de l'hospitalisation des patients. Des prises de sang ont été effectuées avant l'introduction du *Glycosade*TM afin de s'assurer de la stabilité des patients; celles-ci incluaient entre autres un bilan lipidique, des tests de fonction hépatique, une mesure de l'acide urique ainsi qu'un gaz veineux avec lactates tel que recommandé par les lignes directrices pour la prise en charge des patients avec glycogénose de type I et III (29, 30). La glycémie a été mesurée à chaque heure, soit au chevet avec le glucomètre calibré du patient et celui de l'hôpital, ou via l'accès veineux. Des gaz veineux avec lactates ont été faits à toutes les 2 heures jusqu'à la fin du jeûne; les cétones sanguines ont été mesurées pour les patients avec glycogénose de type III. Une surveillance plus étroite de la glycémie aux 30 minutes était effectuée si celle-ci était entre 3.0 et 4.0 mmol/L. La fin du jeûne était définie par une glycémie ≤ 3 mmol/L, des symptômes d'hypoglycémie, un pH < 7.25 ou des lactates > 6 mmol/L. À ce moment, les patients étaient traités avec du dextrose et la féculine de maïs régulière était reprise. Les niveaux de lactates, de lipides et d'acide urique étaient répétés à la fin du jeûne pour s'assurer du maintien du contrôle métabolique.

Effets secondaires du *Glycosade*TM

Les patients devaient tenir un journal afin de documenter tout effet secondaire sous *Glycosade*TM. Un suivi téléphonique a été effectué après 1, 2 et 4 semaines et des questions

standardisées ont été demandées en lien avec de potentiels effets secondaires ainsi qu'en lien avec la palatabilité.

Chapitre 2.2.3 : Analyses statistiques

Chapitre 2.2.3.1 : Taille d'échantillon

Nous avons estimé qu'environ 15 patients seraient éligibles à l'étude à l'hôpital de Montréal pour enfants et à l'hôpital St-Luc. Étant donné un haut taux de participation chez les patients avec maladies rares, nous avons anticipé un taux de recrutement d'environ 75%, soit 13 patients. Aussi, nous avons prévu l'absence de perte au suivi chez ces patients avec une maladie sévère et un suivi étroit.

Chapitre 2.2.3.2 : Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 22 (SPSS, IBM, USA). Les variables catégoriques ont été exprimées en fréquences et les variables continues en moyennes (écart-type) ou médianes (écart interquartile) selon la distribution des données. La normalité des données a été évaluée afin de choisir le test approprié. Pour les comparaisons avant et après *GlycosadeTM*, les variables continues ont été analysées en utilisant des tests de t pairés ou un test de Wilcoxon selon la distribution des données. Le seuil de signification statistique a été défini par une valeur $p < 0.05$.

Chapitre 2.3 : *Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch*

Ce chapitre est décrit dans l'article ci-bas en préparation pour soumission dans le *JIMD*. Neuf adultes et 4 enfants avec glycogénose et prise de féculé de maïs la nuit ont été inclus dans l'étude. La comparaison du sommeil chez 10 patients avant et après l'introduction du *GlycosadeTM* a mis en évidence des troubles du sommeil sous féculé régulière qui se sont améliorés sous *GlycosadeTM*. La qualité de vie était diminuée uniquement chez les enfants et le

pointage des questionnaires est demeuré sous la normale malgré le *Glycosade*TM chez ces enfants. Le SGC a confirmé une période de jeûne prolongée sécuritaire sous *Glycosade*TM à la maison. Les figures 3 et 4 suivantes sont des exemples de résultats obtenus en cours d'étude.

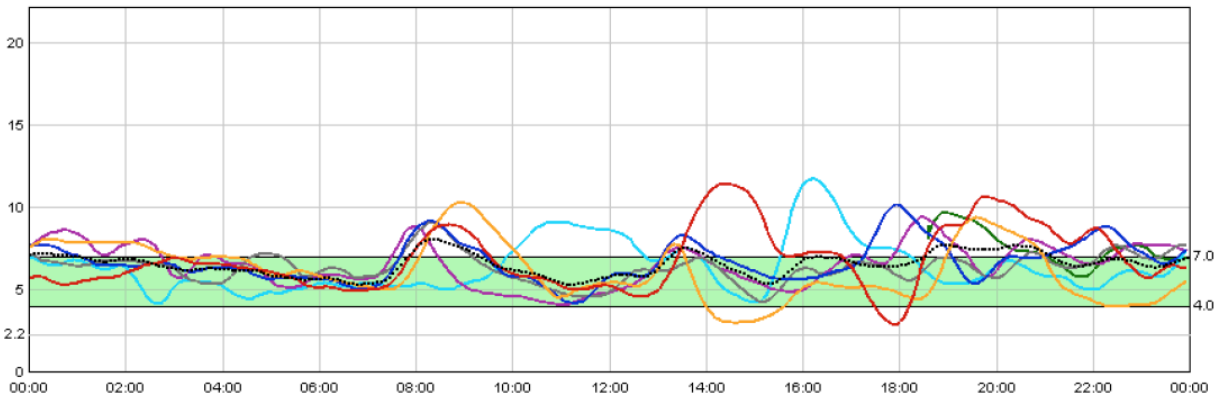


Figure 3 Données du SGC montrant la stabilité glycémique sous *Glycosade*TM chez un patient L'intervalle en vert représente des glycémies entre 4.0 et 7.0 mmol/L.

Actogram:

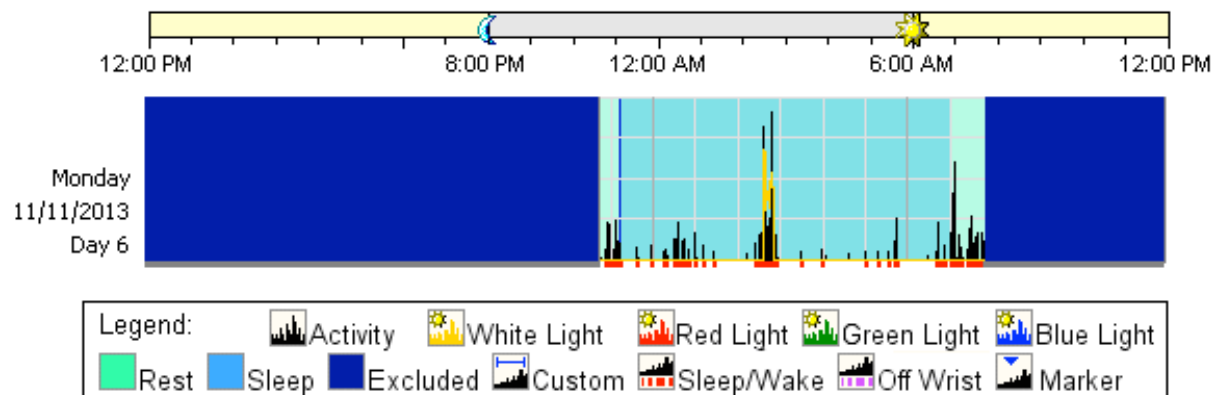


Figure 4 Données de l'actigraphie montrant les mouvements sous féculé de maïs régulière avant l'introduction du *Glycosade*TM

Voici l'article en préparation pour publication :

Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch

Isabelle Rousseau-Nepton, Evelyn Constantin, Diane Laforte, Elise Mok, Daphna Fenyves, Céline Huot, John Mitchell

Abstract

Background: Glycemic control in hepatic glycogen storage diseases (GSDs) relies on specific nutritional recommendations, including strict avoidance of a fasting period. Uncooked cornstarch (UCCS) is an important therapeutic component. A new modified UCCS, *GlycosadeTM*, was created with the objective of prolonging euglycemia. We aimed to determine the length of euglycemia on *GlycosadeTM* using continuous glucose monitor (CGM) and to evaluate whether longer euglycemia and thus less nighttime interruptions would improve sleep and quality of life (QoL) after the introduction of the modified cornstarch.

Methods: We conducted a multicenter prospective cohort study to assess quality and quantity of sleep and quality of life (QoL) in patients with GSDs on standard UCCS and after the introduction of *GlycosadeTM*. Sleep and QoL evaluation was done for patients and caregivers using validated questionnaires, a standardized sleep diary and actigraphy. Length of fast and glucose variability were determined with CGM.

Results: Nine adults and 4 children with GSD I and III took part in the study. *GlycosadeTM* introduction was done under close supervision during a hospital admission. Comparison of sleep in 10 patients showed sleep disturbances on standard UCCS that were improved with *GlycosadeTM*. QoL was poor only in children and scores on questionnaires remained below normal on *GlycosadeTM*. The CGM confirmed maintenance of a longer fasting period with *GlycosadeTM* at home.

Conclusion: *GlycosadeTM* represents an alternative option for GSD patients. We showed a longer length of fast on *GlycosadeTM* and possible benefits in terms of sleep quality.

Introduction

Glycogen storage diseases (GSDs) are rare autosomal recessive diseases of glycogen synthesis or degradation (2). In the past decade, improved management of GSDs has significantly decreased comorbidities and increased survival (30). Hypoglycemia is known to be a risk factor for later neurocognitive impairment and is associated with severe acidosis, seizures and

a risk of death in patients with GSDs (14). In order to prevent glucose fluctuations, (28, 29) GSD patients have been treated with numerous feeds during the day and a continuous drip of glucose or polycose solution during the night. However, this treatment requires close monitoring and carries a risk of profound hypoglycemia arising from sudden interruption of the continuous overnight feed (34).

The introduction of uncooked cornstarch (UCCS) in 1982 allowed many patients to sleep without any continuous glucose infusion (31). UCCS can sustain glucose above 3 mmol/L for between 2.5 to 6 hours, so patients and their families are waking 1-2 times per night to take their prescribed UCCS (33, 35). Despite the positive impact of this therapy for GSD patients, there is a wide variability of response (15). Furthermore, UCCS leads to interrupted sleep for treatment, anxiety, exhaustion and perhaps delay in the administration of the therapy. To overcome these problems, a modified form of UCCS (*Glycosade*TM, Vitaflo International Ltd) has been developed and released in 2012. This modified UCCS has been shown to extend the fasting period in GSD type Ia, Ib and III without being detrimental to metabolic control (50).

*Glycosade*TM is proposed to become the standard of care for GSD patients for the prevention of nocturnal hypoglycemia. The primary objective of our prospective cohort study was to determine if there is a change in quality and quantity of sleep in GSD patients and their parents (for children) after starting a modified UCCS (*Glycosade*TM) to prevent nocturnal hypoglycemia. Our secondary objective was to evaluate quality of life after the implementation of the modified UCCS in our study cohort. We will also determine the length of fast using a continuous glucose monitoring (CGM).

Methods

Design and Study population

We conducted a multicenter prospective cohort study. Patients (aged ≥ 2 years) with GSD followed in 2 centers in Montreal, Canada (Montreal Children's Hospital, Hôpital St-Luc) and their caregivers were invited to take part in this study. All patients were taking UCCS

overnight and had a documented history of hypoglycemia. Patients on continuous feeds were excluded. The diagnosis of GSD was based on a liver biopsy or mutational analysis. Written informed consent was obtained for all the participants. The study was approved by the Research Ethics Board of each institution.

Intervention: *Glycosade*TM introduction

All patients were admitted electively overnight to start *Glycosade*TM under medical supervision. A predetermined meal was given for dinner 4 hours before the administration of *Glycosade*TM. The dose of *Glycosade*TM was based on a comparison with glucose content of the standard UCCS at night. The exact amount of glucose was planned for children. Adult dosing was also based on actual glucose requirements, but with fixed doses: adults taking $\leq 100\text{g}$ glucose per night of standard UCCS took 120g of *Glycosade*TM; those on $>100\text{g}$ glucose per night took 135g of *Glycosade*TM; those on $\geq 135\text{g}$ of glucose took 150g of *Glycosade*TM.

Outcomes

Sleep assessment

Study primary outcomes include changes in sleep quality and quantity after 4 weeks on *Glycosade*TM for all patients and for parents of children with GSD. Changes in average number of minutes of sleep per night, onset latency, sleep efficiency, number of wake episodes per night and number of minutes of wake after sleep-onset (WASO) after starting the *Glycosade*TM treatment in all patients and parents of children with GSD were assessed with sleep diary and actigraphy. Two validated questionnaires were used. Questionnaires were completed 1 week before the modified UCCS treatment to evaluate sleep while on standard UCCS. The *Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)* (40) was used for children in our study. A score above 39 was proposed by *Bruni et al.* as indicator of sleep disturbances (40). For parents and adults with GSD, the *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* (41) was used. A result above 5 is associated with poor sleep quality (41). We used actigraphy as an objective measure of sleep

(*Actiwatch 2™*, Respironics, USA). Actigraphy has been shown to accurately distinguish between sleep and wakefulness in normal individuals, when compared to the gold standard polysomnography (42). The actigraph was worn on the non-dominant wrist by patients and by one parent for children during the 7 days prior to the hospital admission. A monitoring of 7 days was chosen to have a meaningful recording of at least 5 days as proposed by Acebo *et al.*, after exclusion of nights for noncompliance or illnesses (51). The Actiware version 6.0 software was set to record with an epoch duration of 1 minute and a medium sensitivity (ACT40). Concomitantly, a 7-day standardized sleep diary was completed for bedtime, sleep time and wake periods.

Sleep evaluation was repeated after the initiation of *Glycosade™*. The actigraphy and sleep diary were done for 14 days after 2 weeks on the modified UCCS. One month after the hospitalization, sleep questionnaires were repeated.

Quality of life assessment

As a secondary outcome measure, we assessed change in quality of life (QoL) after 4 weeks on *Glycosade™* using the *PedsQL Generic Core Scales Version 4.0*. These validated questionnaires are intended for children 2-18 years. The parent proxy-reports were used (52). Normal thresholds were described for healthy children and for children with a chronic condition by Varni *et al.* (46). To measure QoL in GSD adults we used a validated questionnaire (*SF-36® Health Survey Version 2.0*).

Safety evaluation

As safety parameters, we assessed length of fast and metabolic control after starting *Glycosade™*. Variability of glucose with the CGM sensor was evaluated by calculating the number of hypoglycemic (glucose < 4 mmol/L) and hyperglycemic episodes (glucose > 8 mmol/L) over the 7-day interval after starting *Glycosade™* and by determining the percentage of time outside a glucose level between 4 to 8 mmol/L. An 18 hour admission was planned to transition from standard UCCS to *Glycosade™* overnight. During the hospitalization, patients

had a venous catheter inserted. A baseline blood test was done as part of the clinical guidelines for management of GSD I and III and included a lipid profile, liver function tests and uric acid measurement. Glucose was measured every hour, either at bedside with the patient's glucometer and the hospital glucometer, or with venous gases. Venous blood gases with lactate and glucose were done prior to the initiation of *Glycosade*TM and every 2 hours until the end of the fast; ketone levels were followed for GSD III patients. Both devices were calibrated at the beginning of the fast. Glucose was verified every 30 minutes if between 3.0 and 4.0 mmol/L. The fast was terminated if the glucose was ≤ 3 mmol/L, symptoms of hypoglycemia occurred, pH was <7.25 or lactate was >6 mmol/L. Patients were treated with dextrose and UCCS was resumed. Maintenance of metabolic control was assessed by repeating lactate, lipid profile and uric acid level at the end of the fast.

CGM has been useful to highlight compliance issues, to look at trends and to optimize the dietary regimens in GSD (39, 48). We used the CGM system *iPro2* with the *Enlite* glucose sensor from Medtronic during the first week on *Glycosade*TM to assure safety. Patients and physicians were blinded to glucose results during the CGM recording. Length of fast and variability in glucose fluctuations were determined. Patients had to do a minimum of 4 daily capillary glucose measurements before meals while wearing the CGM sensor for calibration.

Subjects were monitored for adverse events throughout the study. They were asked to keep a diary to document side effects while receiving *Glycosade*TM. Patients also had a telephone follow-up after 1, 2 and 4 weeks. Standardized questions related to side effects of cornstarch and to palatability of the modified UCCS were asked.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS software version 22 (SPSS, IBM, USA). Categorical variables are expressed as frequencies and continuous variables as means (standard deviations) or medians (interquartile range) according to data distribution. Normality of data was assessed (Shapiro-Wilks test) in order to choose the appropriate tests. For the before-after comparison, continuous variables were analysed using paired t-tests to compare

means or Wilcoxon test depending on data distribution. Statistical significance was defined as a p value < 0.05.

Results

Patients' characteristics

Recruitment took place over a 6 month period from November 2013 to May 2014. Among 17 patients who were invited to take part in the study, 13 (4 children and 9 adults) agreed to participate. There were no clinically important differences between participants and those who refused to participate. Seventy-seven percent were male. The majority of patients were Caucasian (77%); one was Asian, one Aboriginal and one Ashkenazi Jewish. The mean age of our cohort was 23.9 years (SD 12.5) and the age range was 4.8 to 48.4 years. 92% of the cohort had GSD type 1. UCCS was introduced at a mean age of 1.7 years (SD 1.2). Clinical characteristics are presented in table 1. There was a history of poor compliance to treatment in 1 child and 4 adults. The means for lipid levels, uric acid and liver enzymes were high. Complications of the disease were more prevalent in adults; there was no patient with cardiac involvement or kidney failure. Anemia was present in 62% of patients. 83.3% reported at least 1 hospitalization related to hypoglycemia in the since diagnosis. None of the patients had a known sleep disorder and none were taking a medication that would potentially alter sleep.

Table 1 Clinical characteristics of 13 GSD patients

Patients characteristics	Children (n=4)	Adults (n=9)	Total (n=13)
Age (years) ^a	10.5 ± 6.3	29.9 ± 9.6	23.9 ± 12.5
GSD subtypes, n (%)			
Ia or Ib	3 (75.0)	9 (100.0)	12 (92.3)
III	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Male gender, n (%)	4 (100.0)	6 (66.7)	10 (76.9)
Complications, n (%)			
Hepatic adenomas	0 (0.0)	5 (55.6)	5 (38.5)
Kidney stones	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (23.1)
Osteopenia ^c	2 (100.0)	5 (55.6)	5 (45.5) ^c
Hx of seizures	2 (50.0)	5 (55.6)	7 (53.8)
Liver size (cm BCM) ^a	9.3 ± 1.4	9.8 ± 3.0	9.6 ± 2.6
Uric acid (umol/L) ^a	379.0 ± 124.8	356.0 ± 103.4	363.2 ± 105.6
Triglycerides (mmol/L) ^b	5.9 (1.7;11.5)	3.8 (3.0;6.1)	3.8 (2.5;6.7)
Total cholesterol (mmol/L) ^a	5.4 ± 3.2	5.1 ± 1.4	5.2 ± 2.0
AST (U/L) ^b	34.5 (24.3;289.3)	43.0 (28.0;58.5)	40.0 (28.0;58.5)
ALT (U/L) ^b	58.5 (16.8;337.3)	44.0 (33.0;79.0)	44.0 (27.5;95.0)
UCCS (nb/24 hours) ^b	5.5 (1.8;7.0)	6.0 (5.5;7.0)	6.0 (5.0;7.0)
UCCS (nb/night) ^b	1.5 (1.0;2.8)	1.0 (1.0;1.0)	1.0 (1.0;1.0)

BCM below costal margin; GSD glycogen storage disease; Hx history; M male; nb number of doses; UCCS uncooked cornstarch

^a Mean ± standard deviation)

^b Median (interquartile range)

^c Bone mineral density was assessed for 2 children and 9 adults.

Baseline assessments: Sleep and Quality of Life

Baseline sleep assessment revealed poor sleep quality in both children and adults with GSD (table 2) (53, 54). The SDSC and PSQI total scores were significantly above the suggested cut-offs of 39 and 5 respectively. The 4 children who completed the initial sleep evaluation had a SDSC mean score of 54.0 (SD 15.8). For the 9 adults in our study, the PSQI mean score was 5.9 (SD 2.1). Similarly, 6/7 parents (86%) had an abnormal PSQI total score; the mean was of 6.7 (SD 2.5). Actigraphy recording was available for 5 to 7 of 7 nights (mean 6.6) on standard UCCS and 8 to 14 of 14 nights (mean 11.8) on *Glycosade*TM. Sleep quality parameters included a normal median sleep onset latency (time to sleep onset) of 8.0 minutes (IQR 0.0-27.0) and a normal median sleep efficiency (percentage of sleep duration) of 82.2 % (IQR 77.5-87.5). The median WASO (number of minutes of wakefulness after bedtime sleep onset) was high at 67.5 minutes (IQR 48.5-84.3). Patients had a mean of 29.4 (SD 8.4)

awakening episodes per night. Sleep quantity was within the normal range for age at baseline. Baseline QoL score was low both for physical and psychosocial health in GSD children but adults had normal scores.

Table 2 Sleep and QoL assessment of 10 GSD patients before and after *Glycosade*TM

Sleep parameters	Before <i>Glycosade</i> TM		After <i>Glycosade</i> TM	
	Children (n=2)	Adults (n=8)	Children (n=2)	Adults (n=8)
SDSC total score ^a	48.5 ± 12.0	-	49.5 ± 0.7	-
PSQI total score ^a	-	6.25 ± 1.9	-	3.5 ± 1.6
Diary - sleep duration (min) ^b	615.5 (595;636)	446.5 (431.5;483.5)	631.5 (617-646)	447.0 (394.8;485.0)
Actigraphy				
Sleep duration (min) ^b	496.0 (465.5;512.3)	395.0 (358.0;447.0)	460.0 (432.0;522.0)	353.0 (326.0;410.0)
Onset latency (min) ^b	25.5 (18.5;37.0)	6.0 (0.0;17.0)	38.0 (27.0;46.0)	10.0 (0.0;25.0)
Awakenings ^a	34.9 ± 8.7	27.4 ± 8.2	41.6 ± 10.9	26.8 ± 9.1
WASO (min) ^b	85.5 (60.0; 148.3)	62.0 (43.0;78.0)	112.0 (59.0;160.0)	53.0 (32.0;83.0)
Sleep % ^b	85.4 (75.7;89.2)	87.2 (83.3;90.7)	78.4 (73.7;90.1)	86.8 (81.7;91.7)
QoL parameters	Before <i>Glycosade</i> TM		After <i>Glycosade</i> TM	
	Children (n=2)	Adults (n=8)	Children (n=2)	Adults (n=8)
PedsQL				
Total score ^a	67.0 ± 0.5	-	71.3 ± 8.6	-
Physical health ^a	68.8 ± 8.8	-	70.3 ± 28.7	-
Psychosocial health ^a	66.9 ± 4.3	-	71.3 ± 2.9	-
SF36				
Physical health summary ^a	-	50.3 ± 9.5	-	50.9 ± 9.4
Mental health summary ^a	-	48.6 ± 7.1	-	52.2 ± 6.0

GSD glycogen storage disease; min minutes; PedsQL pediatric quality of life inventory; PSQI Pittsburgh sleep quality index; QoL quality of life; SDSC sleep disturbance scale for children; WASO wake after sleep onset

^a Mean ± standard deviation

^b Median (interquartile range)

Sleep and Quality of Life with *Glycosade*TM

Before and after comparisons were available for the 10 patients who completed the evaluation 1 month after *Glycosade*TM initiation. A statistically significant improvement in PSQI total score was noted for adults, decreasing the score at a level associated with a normal quality of sleep. Two particular domains of sleep quality were improved, the *day dysfunction due to sleepiness* scale (p=0.011) and the *overall sleep quality* scale (p=0.021). There were more awakenings in the 2 children evaluated on the modified UCCS. No other change either in questionnaires, sleep diary or actigraphy was significant for sleep or QoL assessment.

Fasting and safety results

*Glycosade*TM was started at a median dose of 103.5g (IQR 47.0;129.3) in children and 135.0g (IQR 120.0;141.5) in adults. The fasting period on the modified UCCS was increased from a median of 4.5 hours (IQR 4.0;5.0) to 8 hours (IQR 6.5;8.6) without the occurrence of hypoglycemia (Table 3). There were no adverse event during hospitalization; metabolic control was maintained at the end of the fast. One adolescent had a baseline lactate before the fast of 7.2 mmol/L; the fast was performed despite this level but the period of time without hypoglycemia on 112g of the modified UCCS was not increased. He was discharged on his previous dietary plan. Another adolescent stopped *Glycosade*TM after 3 weeks at home because of unpredictable length of fast between 5.5 and 7.0 hours. One child (4.8 years old) completed 1 month on the new diet, but stopped in the context of vomiting secondary to intolerance to the increased bedtime UCCS dose (95g of *Glycosade*TM). Only 1 adult discontinued *Glycosade*TM after 1 week because the new sleep schedule with 7 hours of fast was not convenient for his work schedule. Overall, a total of 9 patients (8 adults and 1 children) remained on *Glycosade*TM after the study period. During the 1-month follow-up period, 50% of patients required either a dose adjustment or a small change in their fasting period. There were no major side effects reported. Compared to standard UCCS, a few patients (25%) considered *Glycosade*TM to be less palatable and 50 % did not like the texture. On *Glycosade*TM, 33% experienced bloating, 42% had more gas, 1 patient reported abdominal discomfort with intermittent diarrhea and 1 patient described above had vomiting.

Table 3 Fasting data of 13 GSD patients on standard UCCS and *Glycosade*TM

	Children (n=4)	Adults (n=9)	Total (n=13)
Duration of fast on standard UCCS (hours) ^b	4.5 (4.1;6.4)	4.0 (4.0;5.0)	4.5 (4.0;5.0)
Duration of fast on <i>Glycosade</i> TM (hours) ^b	7.3 (6.0;9.5)	9.1 (8.4;9.8) ^c	9.0 (8.0;9.6) ^c
Duration of fast <i>Glycosade</i> TM without hypoglycemia (hours) ^b	6.8 (4.4;8.9)	8.0 (7.0;8.6) ^c	8.0 (6.5;8.6) ^c
Mean venous glucose (mmol/L) ^a	5.2 (0.3)	5.1 (0.7)	5.1 (0.6)
CGM data			
Time <4 mmol/L (%) ^b	6.0 (2.0;18.3)	11.0 (7.0;15.0)	10.0 (3.5;21.0)
Time >8 mmol/L (%) ^b	0.0 (0.0;0.8)	0.0 (0.0;0.5)	0.0 (0.0;0.5)
Time <4 and >8 mmol/l (%) ^b	15.5 (4.0;78.0)	14.0 (7.0;23.0)	14.0 (7.0;23.0)
Time <4 and >6 mmol/L (%) ^b	25.5 (15.0;36.8)	26.0 (16.0;43.0)	26.0 (16.5;40.5)

GSD glycogen storage disease; CGM continuous glucose monitor; UCCS uncooked cornstarch

^a Mean (Standard deviation)

^b Median (Interquartile range)

^c p<0.05; we compared duration of fast on standard UCCS to duration of fast with *Glycosade*TM.

No major problems were reported with the CGM. One patient had a sensor dislodgement after 30 hours and 1 patient had minor subcutaneous bleeding. The CGM was helpful to confirm efficacy and safety of *Glycosade*TM in the first week on the new product at home; it also allowed adjustment of dietary plan in a non-compliant patient (Figure 1).

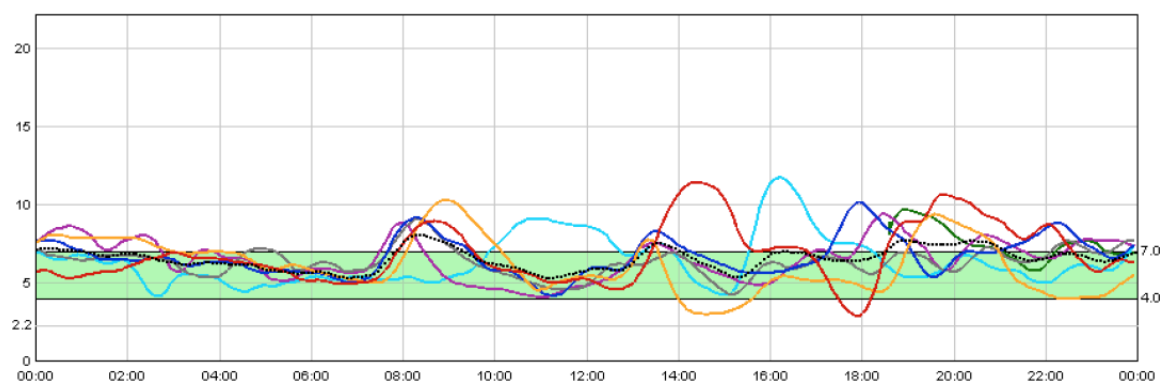


Figure 1 CGMS data of one patient during the fast and at home on *Glycosade*TM

Glucose concentrations (mmol/L) are on the vertical axis. Values between 4.0 and 7.0 mmol/L are represented by the green interval. Time of day (hours) is on the horizontal axis. Each line represents a different day of the week and the dotted line represents the mean glucose level over the recording period. We observed a sustained glucose level above 4 mmol/L with

GlycosadeTM. Large glucose variations are noticed during the daytime, highlighting compliance issues to the dietary plan for this patient.

Discussion

To our knowledge, this is the first study assessing sleep and QoL in individuals with GSDs. With the introduction of a long-acting form of UCCS (*GlycosadeTM*) at bedtime in our patients, we assessed its effectiveness in terms of sleep and QoL improvement. Using validated sleep questionnaires, sleep diary and actigraphy, we showed a reduced quality of sleep, but a normal duration of sleep in children and adults with GSD as well as in caregivers. In children, sleep quality scores were similar after the 1-month intervention and sleep quantity increased only mildly by 16 minutes on sleep diary with *GlycosadeTM*. In adults, sleep quality improved. QoL score on questionnaires was shown to be low only in children and remained low after the change in therapy.

Actigraphy has been shown to have a good correlation with polysomnography as an objective tool to measure sleep qualitatively and quantitatively (42). Moreover, it is less invasive, less expensive and it can be used for longer periods of time in the home environment. (44). Among the sleep parameters of interest, we identified the WASO as being increased for all patients and caregivers compared to healthy subjects. This finding goes with the hypothesis of sleep disorders associated with awakenings for UCCS intake. Awakenings, as measured by actigraphy, were numerous. However, awakenings on sleep diary were much lower in numbers than on actigraphy. This emphasizes that awakenings on actigraphy may not reflect real awakenings because of a very high sensitivity of the device to mild movements. Moreover, there is no normative data available by actigraphy for this parameter (53). Overall, results of the actigraphy are going along our first assumptions of sleep disturbances with standard UCCS. Despite the fact that *GlycosadeTM* resulted in an increase in length of fast, allowing a complete night without feeds for the majority of patients, there was no impact of this new therapy on the actigraphy results. Length of recording was appropriate for all patients, being above 5 days. However, it is possible that the moment of monitoring had an impact; a longer period on the new cornstarch could have captured differences. Indeed, some

patients could have had persisting insecurities related to a new product after only 2 weeks, having had the same dietary plan at bedtime for years. Also, sleep patterns could possibly take more than 2 weeks before adjustment since the patients had been used to waking up at night. This could explain why the PSQI showed an improvement at the end of 4 weeks on the modified UCCS. In children, only 2 completed questionnaires before and after *GlycosadeTM*. One of those subjects improved his SDSC score from 57 to 49, while the other deteriorated from 40 to 50. This latter patient stopped the new cornstarch at the end of the follow-up because of vomiting. Data on only 1 parent was available, thus we do not have enough information on caregivers sleep. On the other hand, we were able to describe sleep abnormalities in patients with GSD by assessing sleep using three different tools. Nevertheless, we did not assess daytime sleepiness and the need for naps that could be related to poor sleep quality.

QoL was low on standard and modified UCCS in children. It was even more pronounced on standard cornstarch when all 4 children were analyzed (PedsQL total score 62.0, SD 7.5). An absence of improvement on *GlycosadeTM* was noted for 2 children. This small sample of children makes it difficult to draw conclusions. QoL in GSD, including school functioning, could be related to sleep; the absence of QoL improvement goes along with absence of change on the actigraphy reports in children. However, despite a decreased baseline PSQI score in adults, QoL was found to be normal. This could be related to insufficient power or to better coping skills in adults. Other important factors potentially associated with QoL need to be considered, namely the fear of hypoglycemia, the need for frequent feeds with UCCS, the need for close monitoring of glucose, hospitalizations, and disease complications among others.

We have replicated the findings of *Bhattacharya et al.* and *Correia et al.* of a longer fasting period on *GlycosadeTM* (32, 36). One limitation of these studies was the method of glucose monitoring in patients. Since GSD patients are known to have asymptomatic hypoglycemic episodes and 24 hour fluctuations, relying on single glucose measurements can lead to unrecognized critical problems (39). CGM has been shown to be a useful tool to assess long-term management of GSD and to identify hypoglycemic episodes (37-39, 48). By adding

CGM to assess glucose level continuously, we confirmed that *Glycosade*TM maintained a normal glucose level overnight in the natural home setting. It also allowed adjustment of daytime dietary plan in some patients.

Response to *Glycosade*TM was less favourable in our cohort of children compared to adults. No factors have yet been found predictive of response to this long-acting form of UCCS. Hormonal changes and rapid growth characterizing adolescence, it is possible that this developmental stage leads to higher glucose requirement and less favourable fasting profile on the modified cornstarch; very young age could have similar issues. Valuable information can be derived from patients who discontinued the product. In our study, the amount of *Glycosade*TM was not well tolerated in a 4 year-old patient, response was variable in an adolescent and the new schedule was not convenient for an adult.

Limitations to this study include the small sample size, especially for children, which is frequent in research on rare diseases. Also, patients were not blinded to the treatment intervention when they completed the questionnaires on standard and modified UCCS. Finally, a longer adaptation period on *Glycosade*TM at home could have allowed more differences in sleep and QoL to be seen.

We found sleep disturbances in individuals with GSD and their caregivers as well as a poor QoL in children on standard UCCS. The introduction of *Glycosade*TM allowed a longer fasting period for the majority of patients without major side effects. CGM technology confirmed absence of significant hypoglycemia with the product in the home environment. Although we anticipated to find a better sleep and QoL with a longer fast, there were very few objective short term improvements. One month after the introduction of the new UCCS, there was a significant drop in the PSIQ score for adult patients, but not much difference for sleep assessment in children and for QoL in all patients. *Glycosade*TM is valuable in terms of possible improvement in compliance to therapy, decreased risk of hypoglycemia at nighttime and it could also impact sleep quality. An assessment after a longer period on *Glycosade*TM is justified in order to determine its impact on sleep and QoL. Further investigations are also needed to better characterize sleep disorders related to GSD, to assess appropriate dosing of

*Glycosade*TM, especially in children, as well as to identify factors associated with response. While waiting for new therapies for GSD patients, *Glycosade*TM represents a promising treatment.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge Ms. Marie Lefrançois and Ms. Mariette Giraldeau, nutritionists at the Montreal Children's Hospital and Hôpital St-Luc respectively, for their contribution in evaluating patients during hospital admissions. We gratefully acknowledge the work of Ms. Josée Gagnon, research coordinator and coordinating nurse at Hôpital St-Luc, for her help with submission of the project to the Research Ethics Board and with blood tests during hospitalizations. A special thank you to the patients and their families for their time participating in this study.

Funding

This study was supported by funds from the Canadian Pediatric Endocrine Group as well as philanthropy of patients with GSD. Vitaflo provided *Glycosade*TM supplies during this study and for a 9-month period afterwards to participants.

References (de l'article)

1. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35(5):183-96.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. 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:S112-9.
3. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Salle F, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2004;144(5):637-42.
4. Daublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S40-5.
5. 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;12(7):446-63.
6. Dunger DB, Sutton P, Leonard JV. Hypoglycaemia complicating treatment regimens for glycogen storage disease. *Arch Dis Child.* 1995;72(3):274-5.
7. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med.* 1984;310(3):171-5.

8. Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. Uncooked cornstarch--efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child*. 1996;74(6):546-7.
9. Bodamer OA, Feillet F, Lane RE, Lee PJ, Dixon MA, Halliday D, et al. Utilization of cornstarch in glycogen storage disease type Ia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(11):1251-6.
10. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S35-9.
11. 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;30(3):350-7.
12. Corrado MM RK, Brown LM, Correia CE, Weinstein DA. Assessment of Safety and Efficacy of Extended Release Cornstarch Therapy in Glycogen Storage Disease Type Ia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(Suppl2):S227-8.
13. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of sleep research*. 1996;5(4):251-61.
14. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
15. Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelman JW, Ellenbogen JM, Solet JM, et al. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep*. 2013;36(11):1747-55.
16. Acebo C, Sadeh A, Seifer R, Tzischinsky O, Wolfson AR, Hafer A, et al. Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? *Sleep*. 1999;22(1):95-103.
17. Varni JW. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory 2012. Available from: <http://www.pedsq.org/index.html>.
18. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2003;3(6):329-41.
19. White FJ, Jones SA. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):631-42.
20. Kasapkar CS, Cinasal Demir G, Hasanoglu A, Tumer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(1):101-5.
21. Spruyt K, Gozal D, Dayyat E, Roman A, Molfese DL. Sleep assessments in healthy school-aged children using actigraphy: concordance with polysomnography. *Journal of sleep research*. 2011;20(1 Pt 2):223-32.
22. Tonetti L, Pasquini F, Fabbri M, Belluzzi M, Natale V. Comparison of two different actigraphs with polysomnography in healthy young subjects. *Chronobiology international*. 2008;25(1):145-53.
23. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30(4):519-29.
24. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1272-6.
25. Hershkovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H, Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(8):863-9.
26. Maran A, Crepaldi C, Avogaro A, Catuogno S, Burlina A, Poscia A, et al. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 2:S50-5.

Chapitre 2.4 : Discussion

Il s'agit de la première étude évaluant le sommeil et la qualité de vie des patients avec glycogénose. Nous avons non seulement décrit le sommeil et la qualité de vie de ces patients sous fécule de maïs régulière, mais nous avons également évalué les changements à la suite de l'introduction d'une fécule à action prolongée, *GlycosadeTM*, au coucher. Nous avons observé une qualité de sommeil réduite, mais une quantité de sommeil normale, chez les enfants et les adultes en se basant sur les questionnaires de sommeil validés, le journal de sommeil et l'actigraphie. La qualité du sommeil s'est améliorée sous *GlycosadeTM* chez les patients adultes. Toutefois, les troubles du sommeil ont persisté chez les enfants lors de l'évaluation un mois après le nouveau traitement, alors que la quantité de sommeil s'est vue légèrement augmentée de 16 minutes sur les journaux de sommeil. En ce qui a trait à la qualité de vie, celle-ci était abaissée uniquement chez les enfants et l'intervention n'a pas modifié les pointages obtenus au questionnaire.

Chapitre 2.4.1 : Rôle de l'actigraphie dans l'évaluation du sommeil

Non seulement les études ont démontré une bonne corrélation entre l'actigraphie et la polysomnographie comme mesure objective de la qualité et de la quantité de sommeil, mais l'actigraphie est une méthode moins invasive, moins coûteuse et qui peut être utilisée sur une plus longue période de temps et dans l'environnement naturel de la maison (42, 44). L'un des paramètres d'intérêt chez les patients avec glycogénose est le WASO qui s'est avéré augmenté chez tous les patients et les parents. Ce résultat soutient l'hypothèse des troubles de sommeil en lien avec les éveils fréquents pour prendre de la fécule de maïs la nuit. Néanmoins, les éveils mesurés par l'actigraphie étaient en nombre nettement supérieur à ceux notés sur le journal de sommeil. Cela pourrait être dû à la sensibilité élevée de l'appareil aux mouvements légers. Ainsi, certains éveils comptabilisés par l'actigraphe pourraient ne pas correspondre à de vrais éveils. Aussi, il n'y a pas de normes acceptées pour le paramètre WASO avec l'actigraphe (53). De manière générale, l'ensemble des résultats de l'actigraphie indique des troubles de sommeil sous fécule régulière. Malgré le jeûne prolongé sous *GlycosadeTM* sans nécessité d'éveil nocturne pour la majorité des patients, l'actigraphie a montré des résultats similaires à ceux sous fécule régulière. Il est possible que l'enregistrement 2 semaines après le

début de la nouvelle féculé ait été précoce pour certains patients. En effet, ceux-ci doivent se réveiller la nuit depuis des années et une période d'adaptation plus longue au changement de leur plan nutritionnel est peut-être nécessaire afin de dissiper les craintes potentielles reliées à la féculé de maïs à action prolongée. Aussi, un changement dans les habitudes de sommeil et les éveils peut nécessiter plus de 2 semaines avant d'être démontré à l'actigraphie. Cela explique possiblement le changement observé au questionnaire PSQI après 1 mois sous *Glycosade*TM. Chez les enfants, l'analyse des résultats est limitée par le fait que seulement 2 enfants ont complété l'évaluation avant et après l'introduction de la nouvelle féculé. L'un des patients a vu son pointage au questionnaire SDSC s'améliorer, alors que l'autre s'est détérioré; ce dernier a d'ailleurs cessé le *Glycosade*TM après 1 mois en raison de vomissements.

Chapitre 2.4.2 : Réponse différente entre les adultes et les enfants

La qualité de vie s'est avérée diminuée sous féculé de maïs régulière et modifiée chez les enfants. Les deux enfants ayant complété l'évaluation 1 mois plus tard n'ont pas vu d'amélioration dans leur pointage au questionnaire *PedsQL*. Bien entendu, le faible nombre d'enfants limite les conclusions, mais les résultats de l'évaluation de la qualité de vie et de la qualité de sommeil avec l'actigraphie concordent; il est plausible que la qualité de vie, incluant le fonctionnement scolaire, soit plus fortement reliée au sommeil chez les enfants. Chez les adultes, la qualité de sommeil abaissée n'allait pas de pair avec une diminution de la qualité de vie. Cela peut être également en lien avec un manque de puissance, mais d'autres facteurs potentiels associés à la qualité de vie sont possiblement en cause : la peur des hypoglycémies, le besoin de prendre de la féculé fréquemment le jour, la surveillance étroite des glycémies, les hospitalisations, les complications de la maladie, la capacité d'adaptation des patients, etc.

Les facteurs prédictifs de la réponse au *Glycosade*TM, en terme de durée du jeûne, doivent être étudiés davantage. En effet, les enfants semblent avoir une réponse plus variable à la féculé modifiée. L'adolescence, avec ses changements hormonaux et sa période de croissance rapide nécessitant des besoins en glucose accrus, représente un stade critique du développement. Les enfants à un très jeune âge semblent aussi avoir une réponse inconstante.

Parmi les réponses sous-optimales au *GlycosadeTM*, notons un patient de 4 ans qui n'a pas toléré la quantité de fécule, une réponse variable chez un adolescent et un adulte qui n'aimait pas le changement d'horaire des repas découlant de l'ajout du *GlycosadeTM*.

Chapitre 2.4.3 : Comparaison avec les études antérieures

Nous avons répliqué les trouvailles de Bhattacharya *et al.* et Correia *et al.* d'une période de jeûne prolongée sous *GlycosadeTM* (32, 36). Plus encore, nous avons confirmé le maintien d'une glycémie normale sous *GlycosadeTM* à la maison par le biais du SGC. L'ajout de cette méthode de surveillance de la glycémie nous a permis de s'assurer de l'absence d'hypoglycémie asymptomatique; le SGC a aussi favorisé l'ajustement du plan alimentaire des patients pendant la journée (37-39, 48).

Chapitre 2.4.4 : Limitations

Les limitations de l'étude incluent la petite taille d'échantillon principalement pour les enfants; seulement 2 enfants et 1 parent ont pu compléter l'évaluation après *GlycosadeTM*. Dans l'évaluation du sommeil, nous n'avons pas évalué d'autres déterminants de la qualité et quantité de sommeil dont la fatigue diurne et le besoin de siestes durant la journée. Aussi, les patients n'étaient pas à l'aveugle quant à l'intervention lors de leurs réponses aux questionnaires. Ils étaient aussi grandement motivés par leur participation au projet et cela a pu engendré un effet Hawthorne, c'est-à-dire que seule leur inclusion dans l'étude a pu altérer favorablement leur perception de leur qualité de sommeil et de leur qualité de vie. Par ailleurs, une plus longue période d'adaptation sous *GlycosadeTM* aurait pu permettre de voir des différences plus marquées dans le sommeil et la qualité de vie des patients. Enfin, l'évaluation de la sécurité du *GlycosadeTM* avec le SGC doit prendre en compte les limitations de cet appareil. Les patients de notre étude ont préalablement été hospitalisés pour contrôle de leur glycémie sous la fécule à action prolongée. Bien que les valeurs de glucose avec le SGC aient démontré une excellente corrélation avec les résultats du glucose par glucomètre dans des études antérieures chez des patients avec glycogénose, nos patients n'ont pas effectué de contrôle de leur glycémie lors de l'utilisation du SGC sous *GlycosadeTM* la nuit à domicile suite à l'hospitalisation (37, 39, 48). Le SGC s'est avéré un outil permettant de diminuer les

variations glycémiques ainsi que d'améliorer le contrôle de la maladie (via une diminution de l'hémoglobine glyquée) chez les patients diabétiques (55). Toutefois, la précision de ces appareils lors d'hypoglycémies sévères a largement été discutée dans la littérature et de larges études chez des patients diabétiques n'ont pas démontré de diminution du taux d'hypoglycémies sévères et seule une modeste diminution du temps passé en hypoglycémie a été mise en évidence avec leur utilisation (56, 57). Il demeure donc prudent d'effectuer d'autres études avec un plus grand nombre de patients atteints de glycogénose afin de confirmer la corrélation entre les valeurs obtenues avec le SGC et le glucomètre lors d'hypoglycémies, particulièrement si le SGC est utilisé seul comme méthode de surveillance glycémique. Les nouveaux appareils de SGC sont prometteurs quant à leur précision à des valeurs de glucose plus basses (58).

Chapitre 2.5 : Conclusion

*Glycosade*TM représente des coûts supplémentaires substantiels pour les patients par rapport à la féculé de maïs régulière; cet aliment thérapeutique n'est pas couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à ce jour. Nous avons mis en évidence des troubles du sommeil chez les patients avec glycogénose et les parents des enfants ainsi qu'une qualité de vie diminuée chez les enfants sous féculé de maïs standard. Le *Glycosade*TM a permis une période de jeûne prolongée pour la majorité des patients sans effet secondaire majeur ni détérioration métabolique. Le SGC a confirmé l'absence d'hypoglycémie sous *Glycosade*TM à la maison. Malgré le succès de cette féculé prolongée sur la durée du jeûne, nous n'avons pu objectiver d'amélioration significative du sommeil et de la qualité de vie des patients à court terme. Les adultes ont toutefois vu une nette amélioration dans leur pointage au questionnaire *PSQI* après un mois sous *Glycosade*TM. Il serait justifié d'évaluer l'impact de ce nutraceutique sur le sommeil et la qualité de vie après une période prolongée. Dans l'attente d'autres traitements pour les patients avec glycogénose, *Glycosade*TM représente une option thérapeutique intéressante en terme d'amélioration potentielle de l'observance à la diète, de diminution du risque d'hypoglycémie nocturne et possiblement d'amélioration de la qualité du sommeil. D'autres études devront être réalisées afin de décrire davantage les troubles du

sommeil associés aux glycoséoses et d'identifier les facteurs associés à la réponse au *GlycosadeTM*, principalement chez les enfants.

Synthèse – optimisation diagnostique et thérapeutique des soins

Un diagnostic précoce des patients avec glycogénose est primordial afin d’instaurer des soins appropriés, plus particulièrement afin de débiter la thérapie nutritionnelle qui est au cœur du traitement. Avec l’identification de la mutation c.4456delT du gène *AGL* chez les patients inuits avec glycogénose de type III, il est désormais possible d’établir un diagnostic très tôt dans la maladie, voire même avant l’apparition des signes et symptômes cliniques chez les enfants à risque. Cette avancée risque d’avoir un impact significatif sur le devenir à long terme des patients. Plus encore, la modification du plan thérapeutique via l’introduction précoce du *Glycosade*TM la nuit chez ces individus et chez les patients avec d’autres sous-types de glycogénose nécessitant la prise de fécule de maïs nocturne pourra possiblement améliorer leur santé globale. De fait, ils pourront bénéficier d’une thérapie plus souple avec moins d’éveils nocturnes et une observance facilitée. Le *Glycosade*TM semble également prometteur en terme d’amélioration de la qualité de vie, mais d’autres études devront confirmer son impact sur le contrôle métabolique, le taux d’hypoglycémies, la qualité de vie, la quantité et la qualité du sommeil des patients à plus long terme. Tout bien considéré, les deux projets présentés dans ce mémoire bonifient la prise en charge actuelle des patients avec glycogénose et ouvrent la voie vers une optimisation des soins pour ces patients.

Bibliographie

1. RQMO. RQMO Regroupement québécois des maladies orphelines > pas si rares que ça : 500000 québécois(es) touchés 2015. Available from: <http://www.rqmo.org/maladiesorphelines.html>.
2. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35(5):183-96.
3. Pescarmona G. Glycogen Storage Disease type III 2015. Available from: <http://flipper.diff.org/apptags/items/4471>.
4. Zimakas PJ, Rodd CJ. Glycogen storage disease type III in Inuit children. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2005;172(3):355-8.
5. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
6. Fellows IW, Lowe JS, Ogilvie AL, Stevens A, Toghil PJ, Atkinson M. Type III glycogenosis presenting as liver disease in adults with atypical histological features. *Journal of clinical pathology.* 1983;36(4):431-4.
7. 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.* 2010;12(7):424-30.
8. Endo Y, Fateen E, Aoyama Y, Horinishi A, Ebara T, Murase T, et al. Molecular characterization of Egyptian patients with glycogen storage disease type IIIa. *Journal of human genetics.* 2005;50(10):538-42.
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. *European journal of human genetics : EJHG.* 1997;5(5):266-70.
10. 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. *European journal of human genetics : EJHG.* 2001;9(5):388-91.
11. Wang Z, Liu X, Yang BZ, Gelernter J. The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases. *Frontiers in genetics.* 2013;4:160.
12. Aoyama Y, Ozer I, Demirkol M, Ebara T, Murase T, Podskarbi T, et al. Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: a novel mutation p.R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 AGL mutations. *Journal of human genetics.* 2009;54(11):681-6.
13. Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, Consortium FC, 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 : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2015;187(2):E68-73.

14. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Salle F, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2004;144(5):637-42.
15. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S35-9.
16. Cooper DN, BE SP, Phillips AD, Howells K, Heywood S and Mort ME. The Human Gene Mutation Database 2014. Available from: <http://www.hgmd.org>.
17. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Current molecular medicine*. 2002;2(2):167-75.
18. Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *Journal of human genetics*. 2006;51(11):958-63.
19. Mili A, Ben Charfeddine I, Amara A, Mamai O, Adala L, Ben Lazreg T, et al. A c.3216_3217delGA mutation in AGL gene in Tunisian patients with a glycogen storage disease type III: evidence of a founder effect. *Clinical genetics*. 2012;82(6):534-9.
20. International HapMap C. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426(6968):789-96.
21. Endo Y, Fateen E, El Shabrawy M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, et al. Egyptian glycogen storage disease type III - identification of six novel AGL mutations, including a large 1.5 kb deletion and a missense mutation p.L620P with subtype III_d. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2009;47(10):1233-8.
22. Okubo M, Spengos K, Manta P, Fateen E. Phenotypical variability in glycogen storage disease type III with a recurrent AGL mutation c.750-753delAGAC. *Muscle & nerve*. 2011;43(3):451.
23. Kuhnlein HV, Soueida R, Receveur O. Dietary nutrient profiles of Canadian Baffin Island Inuit differ by food source, season, and age. *Journal of the American Dietetic Association*. 1996;96(2):155-62.
24. Blanchet C, Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Receveur O, Holub BJ. Contribution of Selected Traditional and Market Foods to the Diet of Nunavik Inuit Women. *Canadian journal of dietetic practice and research : a publication of Dietitians of Canada = Revue canadienne de la pratique et de la recherche en dietetique : une publication des Dietetistes du Canada*. 2000;61(2):50-9.
25. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type III_a-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32 Suppl 1:S103-6.
26. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GP. Heart Failure Due to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy Reversed by Low Calorie, High Protein Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type III_a Patient. *JIMD reports*. 2012;5:13-6.
27. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, 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;70(6):638-41.
28. Daublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S40-5.

29. 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;12(7):446-63.
30. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. 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:S112-9.
31. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med.* 1984;310(3):171-5.
32. 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 Inher Metab Dis.* 2007;30(3):350-7.
33. Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. Uncooked cornstarch--efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child.* 1996;74(6):546-7.
34. Dunger DB, Sutton P, Leonard JV. Hypoglycaemia complicating treatment regimens for glycogen storage disease. *Arch Dis Child.* 1995;72(3):274-5.
35. Bodamer OA, Feillet F, Lane RE, Lee PJ, Dixon MA, Halliday D, et al. Utilization of cornstarch in glycogen storage disease type Ia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1251-6.
36. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1272-6.
37. Herschkovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H, Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inher Metab Dis.* 2001;24(8):863-9.
38. Maran A, Crepaldi C, Avogaro A, Catuogno S, Burlina A, Poscia A, et al. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20 Suppl 2:S50-5.
39. White FJ, Jones SA. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(3):631-42.
40. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of sleep research.* 1996;5(4):251-61.
41. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research.* 1989;28(2):193-213.
42. Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelman JW, Ellenbogen JM, Solet JM, et al. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep.* 2013;36(11):1747-55.
43. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003;26(3):342-92.
44. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007;30(4):519-29.
45. Varni JW. The PedsQL, Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. 2015. Available from: http://www.pedsqil.org/about_pedsqil.html.

46. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2003;3(6):329-41.
47. Ware JE, Kosinski MA, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 health survey. Lincoln: Quality Metric Inc. 2000.
48. Kasapkara CS, Cinasal Demir G, Hasanoglu A, Tumer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(1):101-5.
49. NDIC. Continuous Glucose Monitoring 2015. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/glucosemonitor/index.aspx - continue>.
50. Corrado MM RK, Brown LM, Correia CE, Weinstein DA. Assessment of Safety and Efficacy of Extended Release Cornstarch Therapy in Glycogen Storage Disease Type Ia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(Suppl2):S227-8.
51. Acebo C, Sadeh A, Seifer R, Tzischinsky O, Wolfson AR, Hafer A, et al. Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? *Sleep*. 1999;22(1):95-103.
52. Varni JW. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory 2012. Available from: <http://www.pedsql.org/index.html>.
53. Spruyt K, Gozal D, Dayyat E, Roman A, Molfese DL. Sleep assessments in healthy school-aged children using actigraphy: concordance with polysomnography. *Journal of sleep research*. 2011;20(1 Pt 2):223-32.
54. Tonetti L, Pasquini F, Fabbri M, Belluzzi M, Natale V. Comparison of two different actigraphs with polysomnography in healthy young subjects. *Chronobiology international*. 2008;25(1):145-53.
55. Mauras N, Fox L, Englert K, Beck RW. Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrine*. 2013;43(1):41-50.
56. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
57. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
58. Garcia A, Rack-Gomer AL, Bhavaraju NC, Hampapuram H, Kamath A, Peyser T, et al. Dexcom G4AP: an advanced continuous glucose monitor for the artificial pancreas. *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(6):1436-45.

ANNEXE I : Données démographiques et description de la maladie des patients obtenues par une revue standardisée des dossiers

Données démographiques	Histoire médicale antérieure	Description de la maladie
Âge Âge au diagnostic Âge à l'introduction de la féculé de maïs Sexe Ethnicité	Consultations/hospitalisations for hypoglycémies Histoire de convulsions hypoglycémiques	Mutations Lésions hépatiques Dysfonction rénale Hyperuricémie Retard de développement Ostéopénie Rachitisme Anémie Médication

ANNEXE II : Questionnaires d'évaluation de la qualité du sommeil

Sleep Disturbance Scale for Children (40)

QUESTIONNAIRE SUR LES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS.

INSTRUCTIONS: Ce questionnaire aidera votre médecin à mieux comprendre le cycle éveil-sommeil de votre enfant et à évaluer s'il souffre de troubles du sommeil. Essayez de répondre à toutes les questions en vous référant au **dernier mois**. Répondez à chaque question en cochant ou en encerclant un numéro de 1 à 5. Nous vous remercions de votre aide.

Nom : _____ Âge : _____ Date : _____

1. En moyenne, combien d'heures de sommeil par nuit votre enfant obtient-il ?	1 9-11 heures	2 8-9 heures	3 7-8 heures	4 5-7 heures	5 Moins de 5 heures
2. Habituellement, combien de temps votre enfant met-il à s'endormir après que vous l'avez mis au lit ?	1 moins de 15 minutes	2 15-30 minutes	3 30-45 minutes	4 45-60 minutes	5 plus de 60 minutes

	1	2	3	4	5
	5 Toujours (tous les jours)				
	4 Souvent (3 ou 5 fois par semaine)				
	3 Parfois (une ou deux fois par semaine)				
	2 Rarement (une ou deux fois par mois ou moins)				
	1 Jamais				
3. L'enfant est réticent à aller se coucher.	1	2	3	4	5
4. L'enfant a du mal à s'endormir le soir.	1	2	3	4	5
5. L'enfant est anxieux ou a peur au moment de s'endormir.	1	2	3	4	5
6. L'enfant sursaute ou fait des mouvements saccadés lorsqu'il s'endort.	1	2	3	4	5
7. L'enfant se balance, se cogne la tête ou fait d'autres mouvements répétitifs lorsqu'il s'endort.	1	2	3	4	5
8. L'enfant semble vivre ses rêves au moment de s'endormir.	1	2	3	4	5
9. L'enfant transpire excessivement lorsqu'il s'endort.	1	2	3	4	5
10. L'enfant se réveille plus de deux fois par nuit.	1	2	3	4	5
11. L'enfant a du mal à se rendormir après s'être réveillé pendant la nuit.	1	2	3	4	5
12. L'enfant fait fréquemment des mouvements saccadés avec ses jambes ou change souvent de position pendant la nuit ou enlève les couvertures avec ses jambes.	1	2	3	4	5
13. L'enfant a du mal à respirer pendant la nuit.	1	2	3	4	5
14. L'enfant cherche son souffle ou n'est pas capable de respirer pendant qu'il dort.	1	2	3	4	5
15. L'enfant ronfle.	1	2	3	4	5
16. L'enfant transpire excessivement pendant la nuit.	1	2	3	4	5
17. Vous avez remarqué que l'enfant est somnambule.	1	2	3	4	5
18. Vous avez remarqué que l'enfant parle pendant son sommeil.	1	2	3	4	5
19. L'enfant grince des dents lorsqu'il dort.	1	2	3	4	5
20. L'enfant se réveille en criant ou il semble confus et il ne semble pas vous entendre, mais il ne se souvient de rien le lendemain matin.	1	2	3	4	5
21. L'enfant fait des cauchemars dont il ne se souvient plus le lendemain.	1	2	3	4	5
22. L'enfant est anormalement difficile à réveiller le matin.	1	2	3	4	5
23. L'enfant se sent fatigué lorsqu'il se réveille le matin.	1	2	3	4	5
24. L'enfant sent qu'il ne peut pas bouger lorsqu'il se réveille le matin.	1	2	3	4	5
25. L'enfant ressent des périodes de somnolence pendant la journée.	1	2	3	4	5
26. L'enfant s'endort de façon inattendue pendant la journée.	1	2	3	4	5
Troubles de l'initiation ou de maintien du sommeil (le total des points obtenus aux questions 1,2,3,4,5,10,11)					
Troubles respiratoires du sommeil (le total des points obtenus aux questions 13,14,15)					
Troubles de l'éveil (le total des points obtenus aux questions 17,20,21)					
Troubles de la transition veille-sommeil (le total des points obtenus aux questions 6,7,8,12,18,19)					
Troubles de somnolence excessive (le total des points obtenus aux questions 22,23,24,25,26)					
Hypersudation nocturne (le total des points obtenus aux questions 9,16)					
Total (le total des points obtenus pour les 6 facteurs)					

Pittsburgh Sleep Quality Index (41)

Page 1 de 4

Initiales du patient (de la patiente) _____ N° d'identification _____ Date _____ Heure ____ h ____

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DU SOMMEIL (Canadian French version of the Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI)

INSTRUCTIONS :

Les questions suivantes concernent vos habitudes de sommeil au cours du dernier mois (30 derniers jours) seulement. Vos réponses devraient refléter le mieux possible la plupart des journées et des nuits du dernier mois. Veuillez répondre à toutes les questions.

1. Au cours du dernier mois, à quelle heure êtes-vous allé(e) au lit habituellement le soir?

HEURE DU COUCHER _____

2. Au cours du dernier mois, combien de temps (en minutes) avez-vous pris habituellement pour vous endormir chaque soir?

NOMBRE DE MINUTES _____

3. Au cours du dernier mois, à quelle heure vous êtes-vous levé(e) habituellement le matin?

HEURE DU LEVER _____

4. Au cours du dernier mois, combien d'heures avez-vous vraiment dormi la nuit? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passées au lit.)

HEURES DE SOMMEIL PAR NUIT _____

Pour chacune des prochaines questions, veuillez cocher la réponse qui vous semble la plus exacte. Veuillez répondre à toutes les questions.

5. Au cours du dernier mois, combien de fois votre sommeil a-t-il été perturbé parce que...

- a) Vous ne pouviez pas vous endormir en 30 minutes.

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

- b) Vous vous réveilliez au cours de la nuit ou trop tôt le matin.

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

- c) Vous deviez vous lever pour aller aux toilettes.

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

d) Vous aviez du mal à respirer.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

e) Vous toussiez ou vous ronfliez bruyamment.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

f) Vous aviez trop froid.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

g) Vous aviez trop chaud.]

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

h) Vous faisiez de mauvais rêves.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

i) Vous aviez des douleurs.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

j) Autre(s) raison(s), veuillez préciser : _____

Combien de fois votre sommeil a-t-il été perturbé à cause de ces raisons au cours du dernier mois?

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

6. Au cours du dernier mois, comment évalueriez-vous la qualité de votre sommeil dans l'ensemble?

Très bonne _____

Plutôt bonne _____

Plutôt mauvaise _____

Très mauvaise _____

7. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous pris des médicaments (de prescription ou en vente libre) pour vous aider à dormir?

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

8. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu de la difficulté à rester réveillé(e) en conduisant, pendant les repas ou en participant à des activités sociales?

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

9. Au cours du dernier mois, jusqu'à quel point avez-vous eu un problème à rester suffisamment enthousiaste pour faire les choses que vous aviez à faire?

Aucun problème du tout _____

Seulement un très léger problème _____

Un certain problème _____

Un très gros problème _____

10. Partagez-vous votre lit, votre chambre ou votre domicile avec quelqu'un?

Je ne partage pas mon lit, ma chambre ou mon domicile avec quelqu'un _____

Quelqu'un dans mon domicile mais dans une autre chambre _____

Quelqu'un dans la même chambre, mais dans un autre lit _____

Quelqu'un dans le même lit _____

Si vous partagez votre lit, votre chambre ou votre domicile avec quelqu'un, demandez-lui combien de fois au cours du dernier mois...

- a) Vous avez ronflé bruyamment.

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

- b) Vous avez fait de longues pauses entre vos respirations pendant votre sommeil.

Pas une fois au cours du dernier mois _____ Moins d'une fois par semaine _____ Une ou deux fois par semaine _____ Trois fois par semaine ou plus _____

c) Vous avez eu des secousses ou des spasmes dans les jambes pendant votre sommeil.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

d) Vous avez eu des moments de désorientation ou de confusion pendant votre sommeil.

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

e) Vous avez manifesté d'autres types de perturbation pendant votre sommeil, veuillez les décrire : _____

Pas une fois au cours du dernier mois ____ Moins d'une fois par semaine ____ Une ou deux fois par semaine ____ Trois fois par semaine ou plus ____

This form may only be used for non-commercial education and research purposes. If you would like to use this instrument for commercial purposes or for commercially sponsored research, please contact the Office of Technology Management at the University of Pittsburgh at 412-648-2206 for licensing information.

Contact MAPI Research Trust for information on translated versions. (E-mail: contact@mapi-trust.org – Internet: www.mapi-trust.org).

© 1989 ,University of Pittsburgh. All rights reserved. Developed by Buysse,D.J., Reynolds,C.F., Monk,T.H., Berman,S.R., and Kupfer,D.J. of the University of Pittsburgh using National Institute of Mental Health Funding.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: Psychiatry Research, 28:193-213, 1989.

PSQI – Canada/French – Final version – 03 Oct 05 – Mapi Research Institute.
102705

Annexe IV : Questionnaires d'évaluation de la qualité de la vie

PedsQL Generic Core Scales version 4.0 (45)

Exemple en français pour les 5 à 7 ans :

N° d'identification : _____
Date : _____

PedsQL™

Inventaire de la qualité de vie pédiatrique

Version 4.0 – français (Canada)

QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PARENTS DE JEUNES ENFANTS (5 à 7 ans)

DIRECTIVES

Vous trouverez à la page suivante une liste de choses qui pourraient représenter un problème pour **votre enfant**.
Veuillez nous indiquer à quel point ces choses ont été un **problème pour votre enfant** au cours du **DERNIER MOIS** en encerclant :

0 si ce n'est **jamais** un problème
1 si ce n'est **presque jamais** un problème
2 si c'est **parfois** un problème
3 si c'est **souvent** un problème
4 si c'est **presque toujours** un problème

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.
Si vous ne comprenez pas la question, veuillez demander de l'aide.

Au cours du **DERNIER MOIS**, à quel point ces choses ont-elles été un **problème** pour votre enfant?

Au sujet de son fonctionnement physique (problèmes ...)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. A de la difficulté à aller plus loin que le coin de la rue à pied.	0	1	2	3	4
2. A de la difficulté à courir.	0	1	2	3	4
3. A de la difficulté à faire du sport ou de l'exercice.	0	1	2	3	4
4. A de la difficulté à soulever un objet lourd.	0	1	2	3	4
5. A de la difficulté à prendre un bain ou une douche sans aide.	0	1	2	3	4
6. A de la difficulté à faire des travaux ménagers à la maison (comme ranger ses jouets).	0	1	2	3	4
7. Epreuve des douleurs.	0	1	2	3	4
8. Manque d'énergie.	0	1	2	3	4

Au sujet de son fonctionnement émotionnel (problèmes ...)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. A peur.	0	1	2	3	4
2. Se sent triste ou déprimé(e).	0	1	2	3	4
3. Ressent de la colère.	0	1	2	3	4
4. A de la difficulté à dormir.	0	1	2	3	4
5. S'inquiète au sujet de ce qui va lui arriver.	0	1	2	3	4

Au sujet de son fonctionnement social (problèmes ...)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. A du mal à s'entendre avec les autres enfants.	0	1	2	3	4
2. Les autres enfants ne veulent pas être son ami.	0	1	2	3	4
3. Les autres enfants l'embêtent.	0	1	2	3	4
4. N'est pas capable de faire des choses que les autres enfants de son âge peuvent faire.	0	1	2	3	4
5. N'arrive pas à suivre quand il joue avec les autres enfants.	0	1	2	3	4

Au sujet de son fonctionnement scolaire (problèmes ...)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. A du mal à écouter en classe.	0	1	2	3	4
2. Oublie des choses.	0	1	2	3	4
3. A de la difficulté à faire tous ses devoirs.	0	1	2	3	4
4. Manque l'école parce qu'il se sent mal.	0	1	2	3	4
5. Manque l'école pour aller chez le médecin ou à l'hôpital.	0	1	2	3	4

Votre santé et votre bien-être

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la percevez. Vos réponses permettront de suivre l'évolution de votre état de santé et de savoir dans quelle mesure vous pouvez accomplir vos activités courantes. *Merci de remplir ce questionnaire!*

Pour chacune des questions suivantes, cochez la case correspondant le mieux à votre réponse.

1. En général, diriez-vous que votre santé est :

Excellente	Très bonne	Bonne	Passable	Mauvaise
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. Par comparaison à l'an dernier, comment évaluez-vous, maintenant, votre santé générale?

Bien meilleure maintenant que l'an dernier	Un peu meilleure maintenant que l'an dernier	À peu près la même que l'an dernier	Un peu moins bonne maintenant que l'an dernier	Bien moins bonne maintenant que l'an dernier
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Les questions suivantes portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé actuel vous limite-t-il dans ces activités? Si oui, dans quelle mesure?

Mon état de santé me limite beaucoup	Mon état de santé me limite un peu	Mon état de santé ne me limite pas du tout
▼	▼	▼

- a Dans les activités exigeant un effort physique important comme courir, soulever des objets lourds, pratiquer des sports violents 1 2 3
- b Dans les activités modérées comme déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles ou au golf..... 1 2 3
- c Pour soulever ou transporter des sacs d'épicerie..... 1 2 3
- d Pour monter plusieurs étages à pied 1 2 3
- e Pour monter un seul étage à pied 1 2 3
- f Pour me pencher, me mettre à genoux ou m'accroupir..... 1 2 3
- g Pour faire plus d'un kilomètre à pied 1 2 3
- h Pour faire plus de deux cents mètres à pied 1 2 3
- i Pour faire cent mètres à pied..... 1 2 3
- j Pour prendre un bain ou m'habiller 1 2 3

SF-36v2[®] Health Survey © 1993, 2000, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
 SF-36[®] is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
 (SF-36v2[®] Health Survey Standard, Canada (French))

4. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de votre état de santé physique?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
▼	▼	▼	▼	▼

- a Avez-vous dû consacrer moins de temps à votre travail ou à d'autres activités?..... 1 2 3 4 5
- b Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez voulu?..... 1 2 3 4 5
- c Avez-vous été limité(e) dans la nature de vos tâches ou de vos autres activités?..... 1 2 3 4 5
- d Avez-vous eu de la difficulté à accomplir votre travail ou vos autres activités (par exemple vous a-t-il fallu fournir un effort supplémentaire)?..... 1 2 3 4 5

5. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de l'état de votre moral (comme le fait de vous sentir déprimé(e) ou anxieux(se))?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
▼	▼	▼	▼	▼

- a Avez-vous dû consacrer moins de temps à votre travail ou à d'autres activités?..... 1 2 3 4 5
- b Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez voulu?..... 1 2 3 4 5
- c Avez-vous fait votre travail ou vos autres activités avec moins de soin qu'à l'habitude?..... 1 2 3 4 5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2000, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Canada (French))

6. Au cours des quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état physique ou moral a-t-il nui à vos activités sociales habituelles (famille, amis, voisins ou autres groupes)?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Au cours des quatre dernières semaines, avez-vous éprouvé des douleurs physiques?

Aucune douleur	Douleurs très légères	Douleurs légères	Douleurs moyennes	Douleurs intenses	Douleurs très intenses
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Au cours des quatre dernières semaines, dans quelle mesure la douleur a-t-elle nui à vos activités habituelles (au travail comme à la maison)?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Ces questions portent sur les quatre dernières semaines. Pour chacune des questions suivantes, donnez la réponse qui s'approche le plus de la façon dont vous vous êtes senti(e). Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois...

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
▼	▼	▼	▼	▼

- a vous êtes-vous senti(e) plein(e) d'entrain? 1 2 3 4 5
- b avez-vous été très nerveux(se)? 1 2 3 4 5
- c vous êtes-vous senti(e) si déprimé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?..... 1 2 3 4 5
- d vous êtes-vous senti(e) calme et serein(e)?..... 1 2 3 4 5
- e avez-vous eu beaucoup d'énergie? 1 2 3 4 5
- f vous êtes-vous senti(e) triste et démoralisé(e)? 1 2 3 4 5
- g vous êtes-vous senti(e) épuisé(e) et vidé(e)? 1 2 3 4 5
- h vous êtes-vous senti(e) heureux(se)?..... 1 2 3 4 5
- i vous êtes-vous senti(e) fatigué(e)? 1 2 3 4 5

10. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois votre état physique ou moral a-t-il nui à vos activités sociales (comme visiter des amis, des parents, etc.)?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2000, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Canada (French))

