

Les glycoséoses (ou glycogen storage diseases, GSD) sont un regroupe d'affections héréditaires très hétérogènes caractérisées par une accumulation de glycogène intracellulaire suite à une perturbation de sa synthèse ou de sa dégradation. Le glycogène est présent, essentiellement dans le foie et les muscles, d'où il en résulte des glycoséoses à expression hépatique ou musculaire, parfois affectant ces deux tissus.

Il existe au moins douze types de glycoséoses d'entités génétiques différentes.

Les glycoséoses hépatiques sont liées à un déficit enzymatique qui bloque la dégradation (ou plus rarement la synthèse) du glycogène dans le foie ou bien empêche la sortie du glucose provenant du glycogène hors de l'hépatocyte.

La stabilité de la glycémie résulte ainsi de l'action coordonnée de trois (03) grands métabolismes énergétiques:

1. Le métabolisme glucidique :

Il permet de fournir de l'énergie par dégradation du glucose alimentaire ou du glucose endogène grâce à la glycolyse. Le produit résultant est le pyruvate qui peut entrer dans la voie de la néoglucogénèse (emprunte les mêmes voies que la glycolyse en utilisant la réversibilité de certaines réactions, quelques réactions clés catalysées par des enzymes différentes), ou peut être réduit en acide lactique (en l'absence d'O₂ notamment) soit aboutir à la production d'énergie (après transformation en acétylcoenzyme A) en entrant dans le cycle de Krebs puis dans la chaîne respiratoire mitochondriale (présence d'O₂ indispensable).

2. Le métabolisme lipidique

Il permet de fournir une grande quantité d'énergie par la β -oxydation des lipides alimentaires ou des lipides stockés dans l'organisme qui aboutit à la production d'acétylcoenzyme A en grande quantité. L'acétylcoenzyme A peut ensuite entrer dans le cycle de Krebs puis aboutir à la production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale. Il facilite également la reconstitution du réservoir énergétique (lipogénèse) dans les adipocytes à partir des lipides alimentaires et des glucides.

3. Le métabolisme protéique

Il fournit de l'énergie et des substrats pour le cycle de Krebs par le catabolisme des acides aminés mais aussi fournit en cas de besoins énergétiques des substrats pour la néoglucogenèse à partir de certains acides aminés comme l'alanine.

Le cycle de Krebs est la voie finale commune de l'oxydation des glucides, des lipides et des protides.

Les glycoses sont un groupe de **maladies** provoquées par la difficulté des cellules du foie et/ou des muscles à utiliser le glucose qu'elles ont stocké en elle sous forme de **glycogène**. Elles sont également appelées « **Maladies de Surcharges en Glycogène** ». Les maladies liées au stockage du glycogène sont des glucides. Ce sont des anomalies métaboliques qui affectent le catabolisme et l'anabolisme des hydrates de carbone. L'incapacité à utiliser efficacement les métabolites d'hydrates de carbone explique la majorité de ces troubles.

Il existe de nombreux types qui sont tous provoqués par des carences des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Elles (carences) peuvent exister dans le foie ou les muscles et provoquer une hypoglycémie ou le dépôt de quantités ou de types anormaux de glycogène (ou de ses métabolites intermédiaires) dans les tissus. On trouve :

1. Une carence en enzymes qui métabolisent le fructose peut être asymptomatique ou causer une hypoglycémie.

Le fructose est un monosaccharide qui est présent en concentrations élevées dans les fruits et le miel. Il est un constituant du saccharose et du sorbitol. Les troubles du métabolisme du fructose font partie des nombreux troubles du métabolisme glucidique.

- Carence en fructose 1-phosphate aldolase (aldolase B)

Ce déficit entraîne le syndrome d'intolérance héréditaire au fructose. En effet, il s'accumule et provoque une hypoglycémie, des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, des sueurs, des tremblements, une confusion, des convulsions et un coma. L'ingestion prolongée de fructose peut générer une cirrhose, une détérioration mentale et une acidose tubulaire rénale proximale avec fuite urinaire de phosphate et de glucose.

- Déficit en fructokinase

Il entraîne une élévation bénigne des taux de fructose dans le sang et l'urine (fructosurie bénigne). Cette affection

est asymptomatique et diagnostiquée fortuitement lorsqu'une substance réductrice, qui est autre, que le glucose, est détectée dans l'urine.

➤ Déficit en fructose-1,6-biphosphatase

Cette carence met en jeu la néoglucogénèse et induit une hypoglycémie à jeun, une cétose et une acidose métabolique.

2. Le déficit en phosphoénolpyruvate carboxykinase affecte la néoglucogénèse et induit des symptômes semblables à ceux des maladies de surcharge glycogénique hépatiques (glycogénoses) mais sans accumulation hépatique de glycogène.

Les autres déficits comprennent ceux en enzymes glycolytiques ou des enzymes de la voie des pentoses phosphates. Comme exemples fréquents, on peut citer les déficits en pyruvate kinase (Anomalies de la voie glycolytique) et en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), qui peuvent tous deux entraîner une anémie hémolytique.

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est un déficit enzymatique lié à l'X, qui peut favoriser une hémolyse en cas de maladies aiguës ou après absorption de médicaments oxydants (dont les salicylates et les sulfamides). Il est le trouble le plus commun du métabolisme des globules rouges. Le déficit en G6PD rend les globules rouges sensible au stress oxydatif, ce qui diminue leur durée de vie. L'hémolyse survient à la suite d'une agression oxydative, généralement après une fièvre, une infection virale ou bactérienne aiguë et une acidose diabétique.

3. La galactosémie :

Trouble du métabolisme des glucides provoquée par des déficits héréditaires en enzymes qui transforment le galactose en glucose. La symptomatologie comprend un dysfonctionnement hépatique et rénal, des troubles cognitifs, une cataracte et une insuffisance ovarienne prématurée. Le diagnostic repose sur des analyses enzymatiques des globules rouges et de l'ADN. Le traitement consiste à éliminer le galactose de l'alimentation.

4. Troubles du métabolisme du pyruvate

L'incapacité à métaboliser le pyruvate entraîne une acidose lactique et toute une série d'anomalies du système

nerveux central. Ainsi, le **déficit en pyruvate déshydrogénase**

(La pyruvate déshydrogénase est un complexe multienzymatique responsable de la production d'acétyl CoA à partir du pyruvate pour le cycle de Krebs) induit l'élévation du pyruvate et de ce fait l'élévation des taux d'acide lactique. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif ou lié à l'X. Alors que la pyruvate carboxylase, enzyme importante de la néoglucogenèse à partir du pyruvate et de l'alanine générée dans le muscle, son déficit peut être primitif ou secondaire à un déficit en holocarboxylate synthétase, en biotine ou en biotinidase; dans les 2 cas l'hérédité est autosomique récessive et toutes 2 conduisent à une acidose lactique.

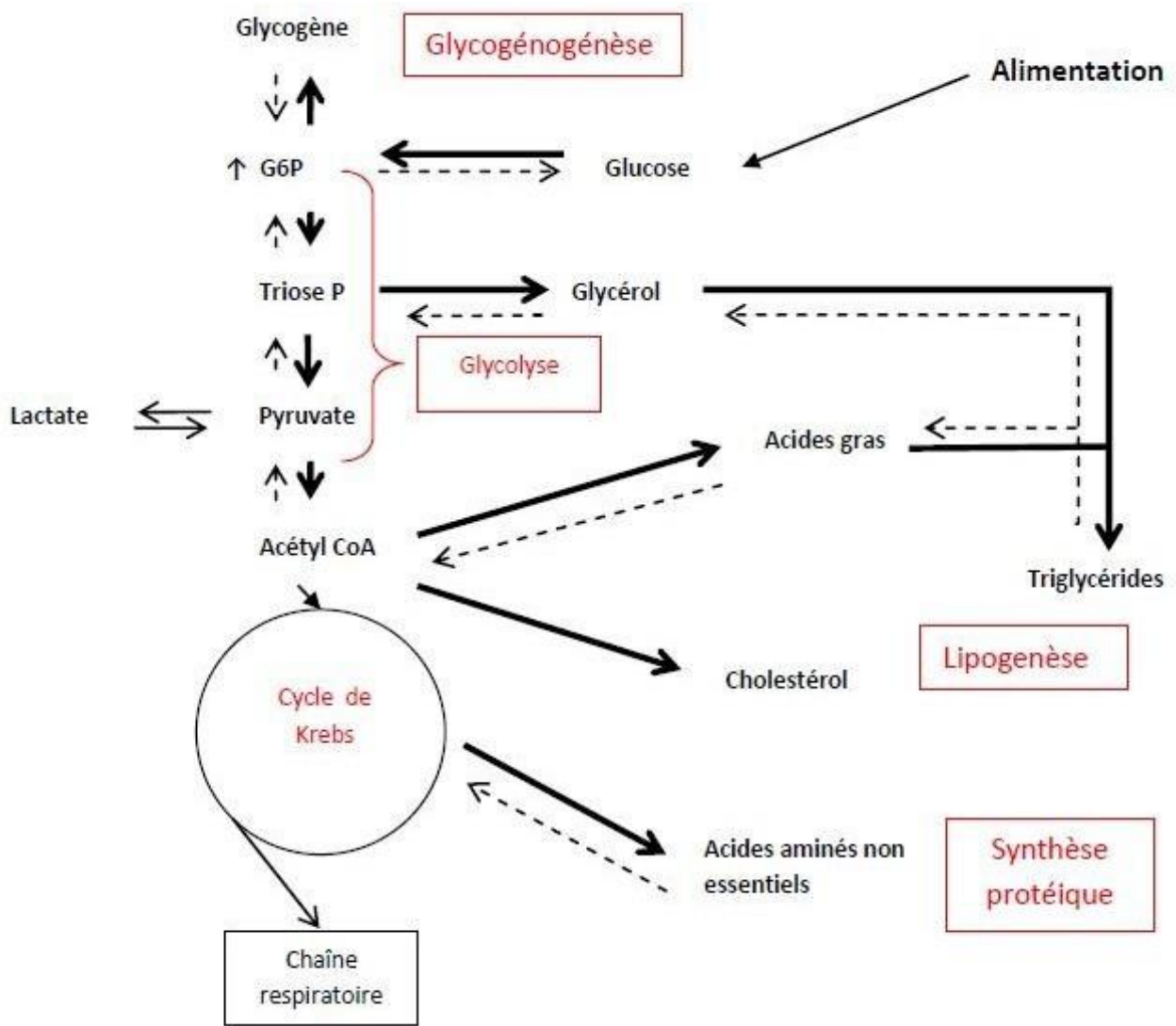
5. Maladies de surcharge glycogénique (glycogénoses)

L'hérédité des maladies de surcharge glycogénique est autosomique récessive sauf pour la glycogénose de type VIII/IX, qui est liée à l'X.

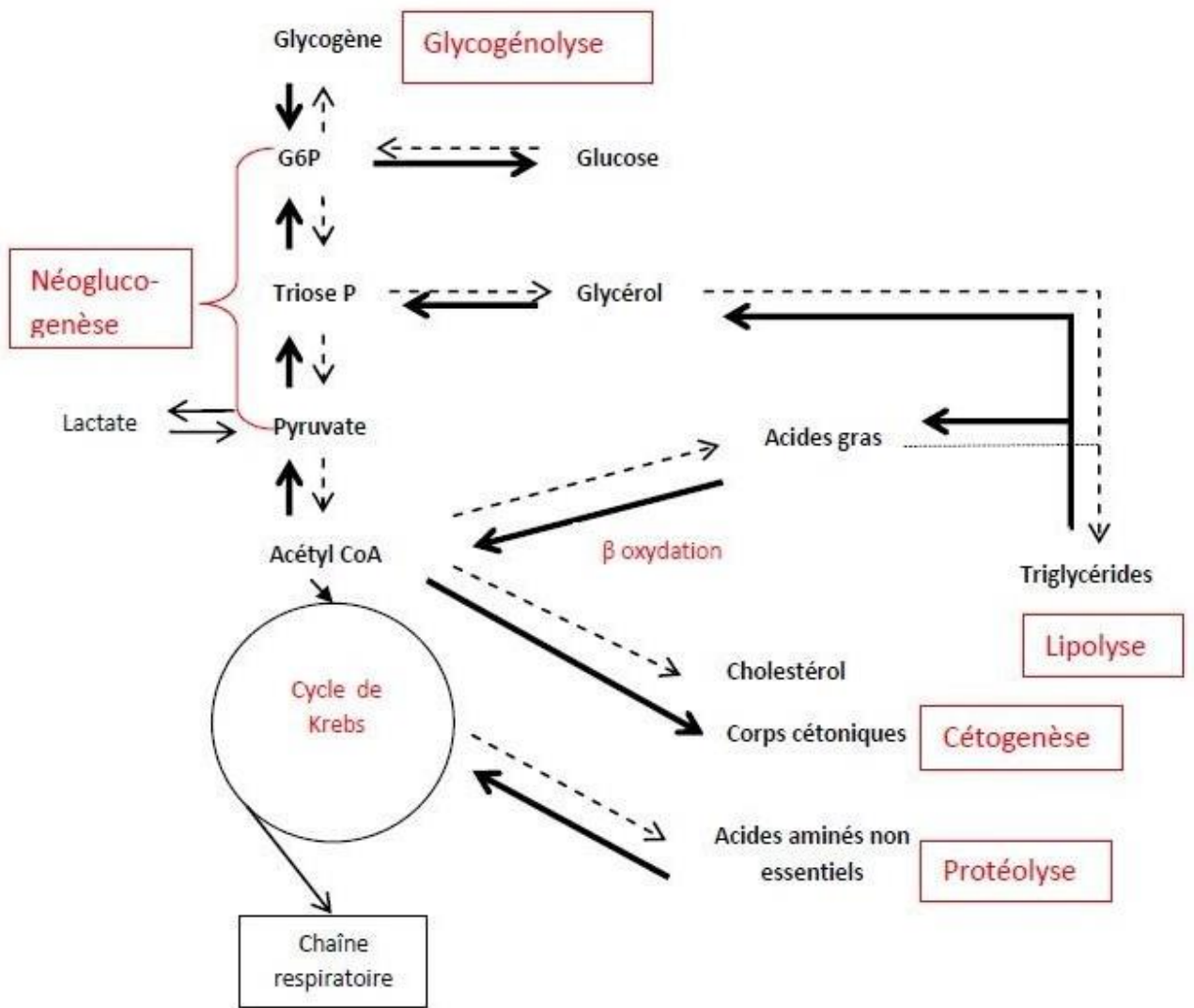
L'âge de début, la symptomatologie et la gravité varient selon le type, mais la symptomatologie est le plus souvent celle de l'hypoglycémie et de la myopathie.

Le diagnostic de maladies de surcharge glycogénique est évoqué par l'examen et la détection de glycogène et de ses métabolites intermédiaires dans les tissus par IRM ou biopsie. Le diagnostic est confirmé par l'analyse de l'ADN ou, moins fréquemment, par la détection d'une diminution significative de l'activité enzymatique dans le foie (type I, III, VI et VIII/IX), muscle (types II b, III, VII, et VIII/IX), dans les fibroblastes cutanés (types II a et IV) ou dans les globules rouges (type VII) ou par l'absence d'augmentation du lactate veineux lors du test d'effort ischémique de l'avant-bras/types (V et VII).

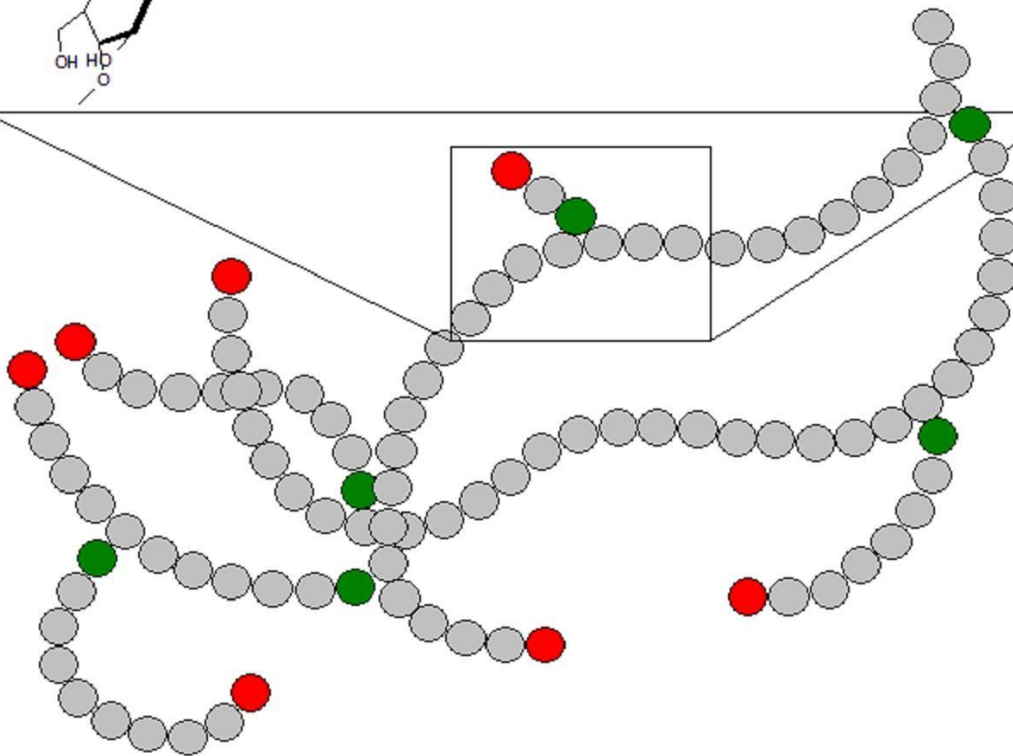
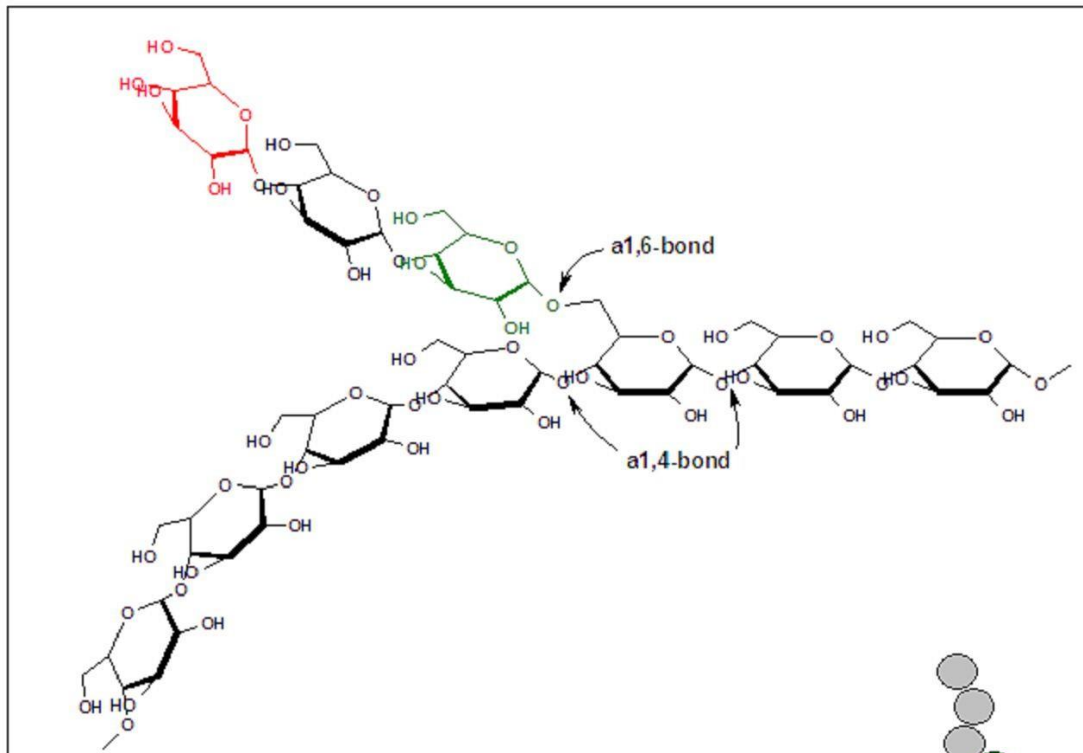
Des **déficits de la glycolyse** (rares) peuvent entraîner des syndromes semblables à ceux des glycogénoses. Déficits en phosphoglycérate kinase, phosphoglycérate mutase, et lactate déshydrogénase imitent les myopathies de maladies de surcharge glycogénique types V et VII; carences de glucose protéine de transport 2 (syndrome de Fanconi-Bickel) simulent l'hépatopathie d'autres types de maladies de surcharge glycogénique (p. ex., I, III, IV, VI).



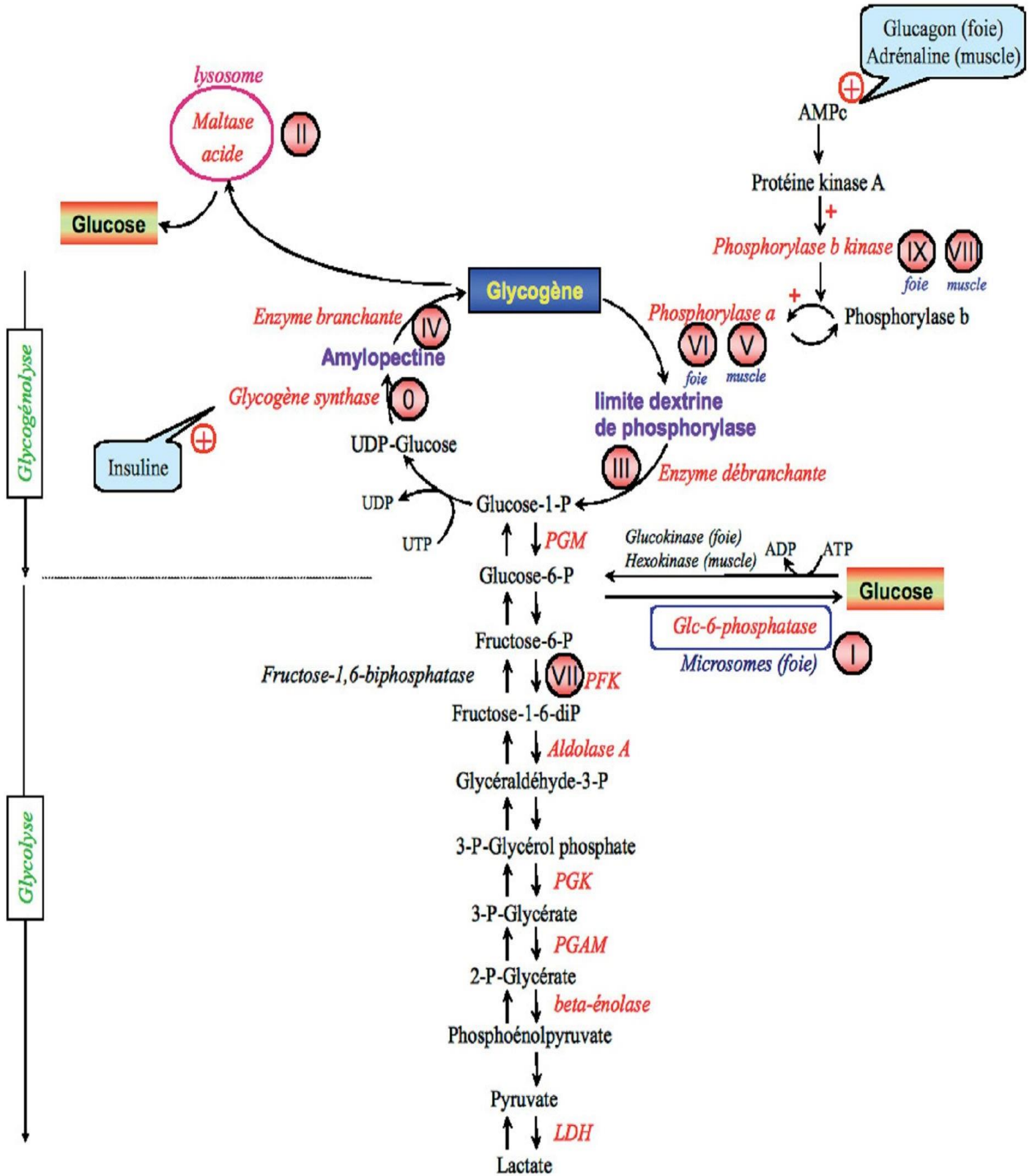
Action de l'insuline sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état nourri.



Action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état de jeûne



Structure de la molécule de glycogène



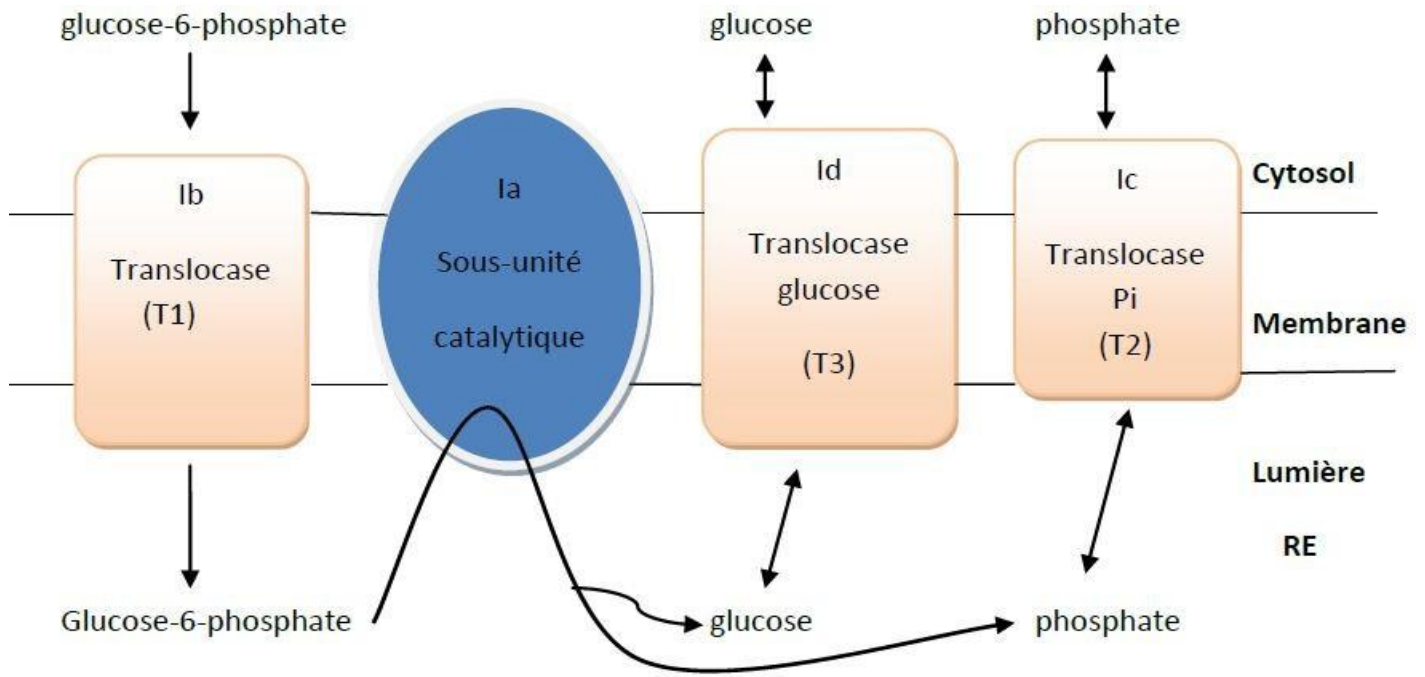
Localisation des déficits enzymatiques des différents types de glycogénoses, du métabolisme de glycogène.

Tableau des glycogénoses à prédominance hépatique.

Type	Enzyme	Gène	Tissu
Type I (maladie de Von Gierke)	-Glucose-6-phosphatase -Glucose-6-phosphate translocase	G6PC-17q21 SLC37A4-11q23.3	Foie
Type III (maladie de Cori-forbes)	Amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchante	AGL-1p21	Foie ,muscle, coeur
Type IV (maladie d'andersen)	Enzyme branchante	GBE1-3P12.3	Foie,muscle (neuromusculaire)
Type VI (maladie d'Hers)	Glycogène phosphorylase hépatique	PYGL-14q21.2	Foie
Type IX	Phosphorylase b kinase Sous-unité : α L γ TL β	PHKA2-Xp22.2-22.1 PHKG2-16p11.2 PHKB-16q12-q13	Foie Foie Foie, muscle
Type 0	Glycogène synthase	GYS2-12p12.2	Foie

Tableau montrant les différents types de glycogénoses musculaires.

Type	Enzyme	Gene	Tissu
Type II (maladie des pompes)	Maltase acide ou -1,4-glucosidase acide	GAA-17q25.2-q25.3	Muscle ,Coeur
Type V (Mc Ardle)	Glycogene phosphorylase musculaire	PYGM-11q13.2	Muscle
Type VII (Tarui)	Phosphofructokinase musculaire	PFKM-12q13.3	Muscle
Type VIII	Phosphorylase b kinase musculaire	PHKA1-Xq13.1	Muscle



Modèle simplifié du système de la G6Pase

Estimation des apports en glucose par la production hépatique en fonction de l'âge

Age	Débit glucidique (mg/kg/min)
Nourrisson	8
1-3 ans	7
4-6 ans	6,5
7-8 ans	6
9-14 ans	5-6
Adolescents	4,5
Adultes	3

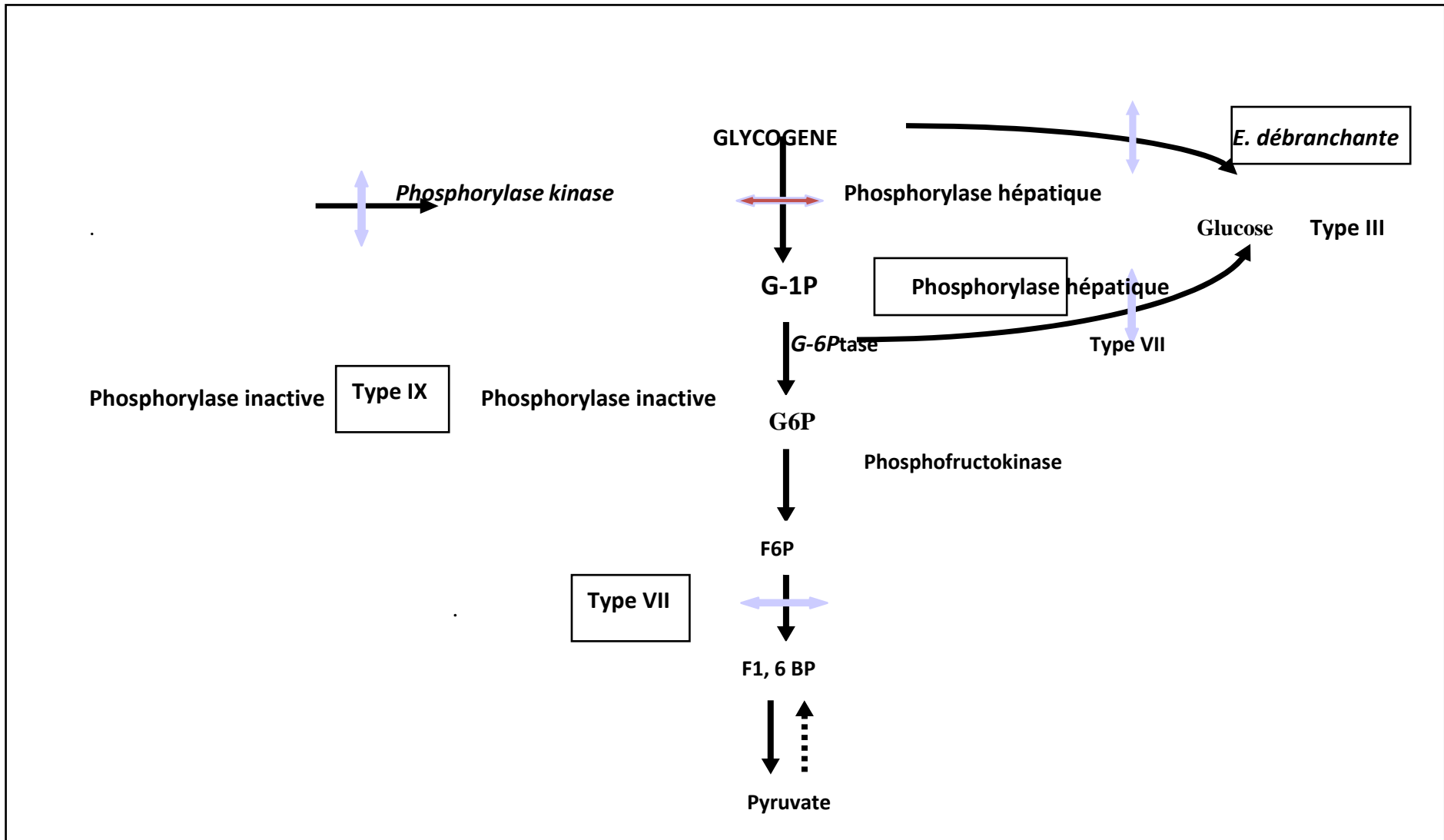
Récapitulatif des caractéristiques distinctives des glycogénoses hépatiques

	Déficit enzymatique	Principaux tissus concernés	Principaux signes cliniques	Anomalies métaboliques	Anomalie hématologique	Diagnostic biologique
Type Ia et Ib	Sous-unité catalytique de la G6Pase Ib : Translocase	Foie, reins. +leucocytes (Ib)	Hépatomégalie Retard statural Hypoglycémie +infections, manifestations digestives inflammatoires (Ib)	Hypoglycémie à jeun Hyperlactatémie à jeun +/- hypocétonémie à jeun TG ↑+++ Ac urique ++ ALAT/ASAT +	Anémie ↑ Temps de saignement + neutropénie (Ib)	-Recherche de mutations -Enzymologie sur biopsie de foie
Type III	Enzyme débranchante	Foie muscles	Hépatomégalie Retard statural (cardio)myopathie +/- Hypoglycémie	+/- hypoglycémie à jeun Lactates a jeun N Hyperlactatémie post prandial TG ↑++ Acide urique N ou ↑+ CPK N ou ↑++	Aucune	-Etude enzymatique glycogénolyse sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie de foie
Type IV	Enzyme branchante	Foie	Hépatosplénomégalie Cirrhose et HTP Formes neuromusculaires rares	A partir du stade d'insuffisance hépatocellulaire	Aucune	-Etude synthèse sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie tissulaire
Type VI	Phosphorylase hépatique	Foie	Hépatomégalie +/- Retard statural +/- Hypoglycémie	+/- hypoglycémie a jeun TG N ou ↑+ ALAT, ASAT N ou ↑+ Acide urique N	Aucune	-Etude activité phosphorylase sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie de foie
Type IX	Phosphorylase kinase hépatique	Foie et /ou muscles	Hépatomégalie +/- Retard statural +/- Hypoglycémie +/- Myopathie	+/- hypoglycémie a jeun TG N ou ↑+ ALAT, ASAT N ou ↑+ Acide urique N	Aucune	-Etude activité Kinase sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie de foie
Type 0	Glycogène synthase	Foie	Hypoglycémie	Hypoglycémie à jeun Hyperglycémie post prandial Hyperlactatémie post-prandial	Aucune	-Recherche mutations -Enzymologie biopsie de foie

Les principales glycogénoses hépatiques et leurs manifestations cliniques et biologiques

G6Pase : Glucose-6-Phosphatase, TG : Triglycérides, ↑: Augmenté, +/- inconstamment,

+ : légèrement, ++ : Modérément, +++ : Massivement



déficit

MALADIE

- * **Type I:** glucose-6 phosphatase maladie de VON GIERKE
- * **Type II** □-(1-4) ; □-(1-6) glucosidase maladie de POMPE
- * **Type III** enzyme débranchante maladie de FORBES ou CORI
- * **Type IV** enzyme branchante maladie d 'ANDERSEN
- * **Type V** phosphorylase (muscle) syndrome de Mc ARDLE
- * **Type V I** phosphorylase (hépatique) maladie de HERS
- * **Type V II** phosphofructokinase maladie de TARUI

