

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990

THESE N° 28

**ETUDE DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE I**  
**A propos d'une observation**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 20 Avril 1990

par

**Laurence PLISSON**

Née le 23 Novembre 1960 à RUFFEC (CHARENTE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER .....	Président
Monsieur le Professeur BOULESTEIX .....	Juge
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR .....	Juge
<del>Monsieur le Professeur PILLEGAND .....</del> <i>Monsieur le Docteur ARCHAÏS BERTH</i>	Juge
Monsieur le Docteur RONAYETTE .....	Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

---

F A C U L T E D E M E D E C I N E

---

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie- Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse :

A Elias,

Avec tout mon amour.

A Laure,

Qui n'est que joie et bonheur dans notre vie.

A mes parents,

Pour leur soutien sans cesse renouvelé, que ce travail soit  
un gage de mon affection.

A ma grand-mère,

A mon frère,

A mes beaux-parents,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

-----

Monsieur de Professeur BOUQUIER

Professeur des Universités de Clinique de Pédiatrie.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous espérons être digne de l'honneur que vous nous faites.

Soyez assuré de notre profond respect.

A NOTRE JURY

-----

Monsieur le Professeur BOULESTEIX

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail en acceptant de bien vouloir le juger.

Monsieur le Professeur DELUMLEY-WOODYEAR

Professeur des Universités de Pédiatrie.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Nos hommages respectueux.

Monsieur le Professeur PILLEGAND

Professeur des Universités d'Hépatologie-Gastrologie-  
Entérologie.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Nous sommes très sensible à l'attention que vous nous  
témoignez en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Docteur RONAYETTE

Pédiatre au Centre Hospitalier Universitaire de LIMOGES

Nous sommes très sensible au grand honneur que vous nous  
faites en acceptant de bien vouloir juger cette thèse.

P L A N

- I - HISTORIQUE
- II - FREQUENCE
- III - OBSERVATION
- IV - STRUCTURE ET METABOLISME NORMAL DU GLYCOGENE
- V - CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES
- VI - ETUDE CLINIQUE DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE I (GSD I)
- VII - PHYSIOPATHOLOGIE
- VIII - EVOLUTION
- IX - GENETIQUE
- X - TRAITEMENT DE LA GSD I



Les glycosés constituent un groupe d'affections très hétérogènes, en raison à la fois du nombre et de la complexité des systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme du glycogène et de la diversité des lésions moléculaires liées aux mutations géniques.

Leur dénominateur commun est le déficit spécifique et héréditaire d'un "système enzymatique" ou de l'un de ses composants, habituellement présent à une des étapes du métabolisme du glycogène (synthèse ou catabolisme).

Ces maladies ne sont pas les variantes d'une même affection, mais des entités nosologiques bien individualisées. Parfois regroupées par le même mode d'expression clinique ou biologique, elles peuvent être aussi très éloignées les unes des autres.

Ces maladies héréditaires désignées sous le terme générique de "glycosés" doivent être nettement séparées des surcharges glycoséniques observées au niveau du foie au cours de diverses affections ; on exclut ainsi de ce groupe les surcharges glycoséniques réelles mais secondaires à un hypercorticisme thérapeutique ou endogène (Syndrome de CUSHING) et le syndrome de MAURIAC (hypercorticisme insulinooprive des enfants diabétiques insuffisamment traités.

## I - HISTORIQUE

### I.1. DES GLYCOGENOSES

C'est WAGNER et PARNAS qui rapportent en 1922 le cas d'un enfant présentant une hépatomégalie associée à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone. Le tableau clinique et l'absence d'élévation de la glycémie après injection d'adrénaline font évoquer la possibilité d'une glycogénose hépatique.

En fait, c'est en 1928 que débute réellement l'histoire des glycogénoses depuis la première observation clinique de VAN CREVELD et SNAPPER en 1928 et anatomo-pathologique de VON GIERKE en 1929.

En 1932, POMPE décrit le premier cas de glycogénose cardiaque.

En 1952, CORI met en évidence le déficit en glucose-6-phosphatase, responsable de la glycogénose hépato-rénale (Type I de CORI).

En 1956, ILLINGWORTH met en évidence l'absence de l'amylo,1-6, glucosidase (enzyme débranchante) dans le cas de glycogénose rapporté par FORBES.

En 1959, SMITH et MOMMARTS prouvent que c'est l'absence de phosphorylase musculaire qui est responsable de la "myopathie" décrite en 1951 par MAC ARDLE et qui était attribuée à un déficit dans la libération musculaire du glycogène.

En 1959 puis en 1964, HERS met en évidence l'absence de la phosphorylase hépatique dans le type VI et l'absence de maltase acide intralysosomiale dans la maladie de pompe (Type II de CORI).

En 1964, on met en évidence le déficit en amylo-1,6-1,4-transglucosidase qui est responsable de la glycogénose rapportée par ANDERSEN en 1956 (Type IV de CORI).

Depuis, plusieurs autres déficits enzymatiques sont prouvés et rattachés à un type précis de glycogénose :

- déficit en déphospho-phosphorylase b kinase par HUG,
- déficit en phosphoglucomutase par THOMSON,
- déficit en phosphofructokinase par TARUI,
- déficit en glycogène-synthétase, dont le premier cas est publié en 1963 par LEWIS et SPENCER-PEET.

## I.2. DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE I (37)

Encore appelée glycogénose hépato-rénale de VON GIERKE et VAN CREVELD depuis leur description clinique et anatomique de la maladie en 1928-1929.

C'est en 1952 que CORI et col. établissent la relation entre la maladie et le déficit en glucose-6-phosphatase.

En 1959, HERS rapporte un cas de glycogénose I où l'activité de la glucose-6-phosphatase est normale dans un prélèvement hépatique congelé. C'est LOWE qui en fait la publication en 1959. En 1967 BADOUAL et LESTRADET publient aussi des cas de glycogénoses de type I sans déficit enzymatique in vitro (5) et en 1968 SENIOR et LORIDAN proposent le terme de glycogénose Ib pour cette forme.

En 1976, le terme de pseudo-type I est proposé par DAVID et col. dans un cas de glycogénose I avec une activité enzymatique hépatique normale mais une demi-vie sanguine diminuée du glucose doublement radioactif. En 1980, pseudo-type I et glycogénose Ib sont assimilés par BEAUDET et col. (7) bien que les deux maladies montrent des demi-vies sanguines différentes du glucose radioactif.

En 1974, RAGAB et col. décrivent les premiers une anomalie des neutrophiles dans la glycogénose Ib.

En 1980, ARION, LANGE et col. décrivent le déficit enzymatique exact (26). Il s'agit d'un déficit en glucose-6-phosphate translocase, enzyme du système de transport transmembranaire du glucose-6-phosphate (appelée T1).

En 1983, NORDLIE et col (33) proposent le terme de glycogénose Ic dans une observation de glycogénose de type I qui serait due au déficit d'une deuxième enzyme de transport (T2).

## II - FREQUENCE

### II.1. FREQUENCE GENERALE (7,34,42)

Les glycogénoses ne doivent plus être considérées comme rares ; en 1971, 600 cas étaient publiés et la fréquence de l'ensemble des glycogénoses était évaluée à 1/246 000 naissances. Ce chiffre est sous-estimé, mais la fréquence n'est pas supérieure à 1/100 000 naissances (7).

En 1972, OCKERMAN estime la fréquence à 1/57 500 naissances en Suède, ceci après la mise au point de procédés de dépistage enzymatique. (34)

MOE et col. retrouvent une fréquence de 1/68 000 naissances en Norvège et CHALMERS confirme ces chiffres en retrouvant une fréquence entre 1/40 000 et 1/70 000 en 1978.

### II.2. FREQUENCE RELATIVE

#### II.2.1. AU TYPE

La fréquence des glycogénoses en pathologie pédiatrique est diversement appréciée. D'après les différentes statistiques, il semble que les types I, II, III et VI recouvrent, à part égale, la presque totalité des observations, avec une fréquence un peu plus grande pour le type VI et un peu moindre pour le type II (1,35).

Selon ILLINGWORTH et HERS, trois types prédominent (1965) :

- le type I regroupe 25 % des cas,
- le type III regroupe 25 % des cas,
- le type II regroupe 20 % des cas,

ALAGILLE et ODIEVRE, sur 46 glycogénoses hépatiques diagnostiquées et étudiées en 20 ans ont retrouvé (1) :

- 12 glycogénoses de type I : soit 26 % dont 11 cas de type Ia et 1 cas sans déficit en glucose-6-phosphatase,
- 16 glycogénoses de type III soit 35 %,
- 18 glycogénoses de type VI soit 39 %.

BAUSSAN, sur 108 glycogénoses hépatiques diagnostiquées de 1974 en 1984, a retrouvé :

- 38 glycogénoses de type I (35 %) dont Ia : 27 cas, Ib : 9 cas, pseudo-type I : 2 cas,
- 27 glycogénoses de type III (25 %),
- 16 glycogénoses de type VI (15 %),
- 28 glycogénoses de type IX (25 %).

Parmi le type I, le sous-type Ia est prédominant (71 %) contre 24 % pour le sous-type Ib et 3 % pour le pseudo-type I.

## II.2.2. A L'ETHNIE

Il semble exister une prédominance du type I dans les pays nordiques, tandis que le type III serait plus fréquent au Proche-Orient et chez les Israélites d'Afrique du Nord.

## III - OBSERVATION

### III.1. PREMIERE HOSPITALISATION : du 18 au 21.12.88

Hospitalisation dans le service de pédiatrie à GUERET, à J4, pour un ictère cutano-muqueux avec une bilirubine totale (BT) à 140 mg/l.

#### III.1.1. ANTECEDENTS

##### III.1.1.1. FAMILIAUX

- Parents consanguins (cousins germains),
- La soeur de la mère décédée à l'âge de 6 ans (malaise, gros ventre : glycogénose probable).
- Frère de 7 ans sans problème médical.

##### III.1.1.2. PERSONNELS

- Naissance à terme après une grossesse sans problème, Agpar 10,10,10.
- A la naissance le 14.12.1988 :
  - \* poids : 3900 g,
  - \* taille : 53 cm.



### III.1.2. CLINIQUE

#### III.1.2.1. MENSURATIONS - SIGNES GENERAUX

- Poids : 3900 g (à J4)
- Taille : 54 cm
- Périmètre cranien (PC) : 37 cm.

#### III.1.2.2. EXAMEN CLINIQUE

- Aspect morphologique normal.
- Pas d'hépatosplénomégalie (HSM).
- Appareil cardio-vasculaire : RAS.
- Examen neurologique : normal.

### III.1.3. PARACLINIQUE

#### III.1.3.1. BIOLOGIE

##### a. Sang :

- 18.12.1988	: BT	: 139 mg/l	N < 10
	Protein C Reactiv:	0	N < 10
- 19.12.1988	: Glycémie	: 0,35 g/l	
	Urée	: 0,34 g/l	0,10 < N < 0,50
	Protides	: 57 g/l	65 < N < 85
	Calcium	: 4,90 Meq/l	4 < N < 4,80
	Chlore	: 106 Meq/l	95 < N < 105
	Bicarbonate	: 17 Meq/l	23 < N < 33
	Potassium	: 4,60 Meq/l	3,6 < N < 5

Sodium	: 143 Meq/l	135 < N < 145
Créatinine	: 6 mg/l	6 < N < 13
TGO	: 80 UI/l	N < 25
TGP	: 47 UI/l	N < 30
BT	: 114 mg/l	N < 10
Protein C Réactiv	: 0	N < 10 (mg/100ml)
NFS	: RAS	

- 21.12.1988 : BT : 84 mg/l

Protein C Reactiv : 0 mg/100 ml.

b. *Urines*

ECBU normal.

III.1.4. TRAITEMENT ET EVOLUTION

Photothérapie commencée le jour même de l'hospitalisation à J4.

A J5 : \* ictère peu important

\* l'examen clinique est strictement normal

\* BT à 114 mg/l

A J6 : \* Photothérapie : examen normal

A J7 : \* BT à 84 mg/l

\* L'examen clinique toujours strictement normal

\* Bilan normal.

### III.1.5. CONCLUSION

- Ictère néo-natal simple à J4.
- Mère A(+) - Enfant A(+), le test de COOMBS est négatif. Pas d'incompatibilité foeto-maternelle, pas d'HSM.
- Sortie du service le 21.12.88, la BT est à 84 mg/l ; a reçu une ampoule d'Anxergyl avant son départ.

### III.2. DEUXIEME HOSPITALISATION : 14.01.89

#### III.2.1. MOTIF

Pleurs, constipation.

#### III.2.2. CLINIQUE

##### III.2.2.1. MENSURATIONS - SIGNES GENERAUX

- Poids : 4030 g, prise de 130 g en un mois
- Apyrexie à 37 ° C.

##### III.2.2.2. EXAMEN CLINIQUE

Normal en dehors de l'existence d'une constipation.

### III.2.3. PARACLINIQUE

#### III.2.3.1. BIOLOGIE

##### a. *Sang*

- 15.01.1989 : Pas d'hypoglycémie.  
Hypercalcémie à 6,9 Meq/l  
Phosphatases Alcalines à 1232      60 < N < 200  
TGO : 119      N < 20
- 16.01.1989 : Hypercalcémie modérée à 6,8 Meq/l  
Phosphatases Alcalines à 1142 (Ph. Alc)
- 18.01.1989 : TGO      : 60 UI/l
- 21.01.1989 : TGO      : 42 UI/l  
Ph. Alc : 805 UI/l
- 24.01.1989 : Calcémie : 5,9 Meq/l      TGO 41 UI/l  
Protéine C Réactive : 7,1 mg/100 ml      0 < N < 6  
Ph. Alc. : 874 UI/l
- 25.01.1989 : Calcémie : 6,1 Meq/l  
Protéine C Réactive : 0 mg/100 ml  
Haptoglobine : 0,47 g/l      0,27 < N < 1,4  
~~α1~~ antitrypsine : 1,20      0,85 < N < 1,35  
Orosomucoïde : 0,43      0,3 < N < 1,35
- 27.01.1989 : Calcémie : 6 Meq/l
- 28.01.1989 : Calcémie : 5,3 Meq/l.

b. *Urines*

- 16.01.1989 : Calcium : 7,5 mg/24h  
Phosphore : 6,65 mg/24h  
Na : 25 Meq/24h  
K : 9 Meq/24h  
Créatinine : 120 mg/24h
- 19.01.1989 :  
Urée : 2,25 g/24h Métanéphrine total : U : normale  
Ca : 7,5 mg/24h Normétanéphrine total : U : normale  
Na : 40 Meq/24h Noradrénaline libre : U : normale  
K : 15 Meq/24h Adrénaline libre : U : normale  
CL : 31 Meq/24h Dopamine libre : U : normale  
Créat: 80 mg/24h VMA libre : U : normale  
Ph : 5,65 mg/24h
- 20.01.1989 : Diurèse de 24h : 0,44 l  
Créat. : 35 mg/24h  
Hydroxyprolinurie : 13,4 mg/24h 15 < N < 45
- 24.01.1989 : Ca ↓ à 7 soit 2,24 Meq/l N : 5 - 14  
Na ↓ à 75 soit 2,41 Meq/l N : 100 - 300  
K ↓ à 14 soit 4,48 Meq/l N : 50 - 100  
Cl ↓ à 16 soit 5,12 Meq/l N : 100 - 300  
Créat. ↓ à 65 soit 20,8 Meq/l N : 800 - 1800  
Ph ↓ à 5,2 soit 1,664 Meq/l N : 27 - 54
- 25.01.1989 : Ca ↓ à 8 Meq/l
- 30.01.1989 : Ca : 50 K : 22,5  
Na : 50 Cl : 30

c. *Marqueurs*

- Antigène carcino-embryonnaire : 4,04 N < 5
- Alpha foeto-protéine : > 140 UI/l N < 7

d. *Sérologie hépatite B*

- Ac HBC : négatif
- Ac HBS : négatif
- Ag HBS : négatif

e. *Dosages hormonaux*

- Parathormone : taux normal
- T3 : Triiodothyroxine : 210 75 < N < 160
- T4 : Thyroxine libre : 15,2 8 < N < 20
- TSH : Thyréostimuline : 2,45 0,32 < N < 3,7

**III.2.3.2. RADIOLOGIE**

- Radiographies du crâne, membres, thorax : RAS
- L'échographie abdominale est normale.

**III.2.4. EVOLUTION ET TRAITEMENT**

**III.2.4.1. EVOLUTION**

- 15/16.01.1989 : \* Clinique normale
- \* Hypercalcémie

- 17.01. 1989 : \* Introduction du lait NIDAL moins riche en calcium  
\* Clinique normale.
- 20.01.1989 : \* Hypercalcémie, hypercalciurie  
\* A.C.E : normal, T4, TSH : normales \*  
Clinique normale.
- 21.01.1989 : RAS
- 25.01.1989 : \* Prise de poids de 500 g en 10 jours  
\* Rétention hydrosodée entraînant la mise sous Lasilix  
\* Hypercalcémie à 6,1 Meq/l  
\* L'examen clinique est normal  
\* Reçoit du CALSYN : 10 U le matin.
- 27.01.1989 : \* Fièvre (38°C) et vomissements, des hémocultures sont pratiquées  
\* L'examen clinique est normal  
\* ~~α~~-F.P : augmentée  
\* Hypercalcémie - Ph. Alc et TGO augmentées  
\* PTH normale - Sérologie hépatite B négative.

#### III.2.4.2. TRAITEMENT

- du 14 au 17.01.1989 : phosphore : 250 mg/24h
- du 17 au 24.01.1989 : sulfate de sodium : 3-4 g/24h
- du 25 au 30.01.1989 : - CALSYN : 2 x 10 UI IM  
- LASILIX : 3 x 15 mg/24h
- le 30.01 1989 : phosphore : 250 mg/24h.

### III.2.5. CONCLUSION

L'enfant est adressé au CHU de LIMOGES pour confirmer le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D.

### III.3. TROISIEME HOSPITALISATION DU 01 AU 03 FEVRIER 89

#### III.3.1. MOTIF

Transfert de GUERET à LIMOGES (CHU) pour confirmation du diagnostic de l'hypersensibilité à la vitamine D.

L'enfant présente : hypercalcémie ( 6,8 - 8,3 Meq/l) et hypercalciurie.

#### III.3.2. CLINIQUE

##### III.3.2.1. MENSURATIONS

- Poids : 4210 g
- Taille : 55 cm
- PC : 39 cm
- Apyrexie à 37° C

##### III.3.2.2. EXAMEN CLINIQUE

Normal



### III.3.3. PARACLINIQUE

#### III.3.3.1. BIOLOGIE

Le bilan biologique est normal en dehors de l'hypercalcémie.

### III.3.4. TRAITEMENT

L'enfant ERSEN sort de la Pédiatrie II le 3 fév. 89 avec comme traitement : FUMAFER et la confirmation d'une hypercalcémie passagère induite par la prise d'AUXERGYL.

### III.4. QUATRIEME HOSPITALISATION : AVRIL 1989

#### III.4.1. MOTIF

Hospitalisation au CH de GUERET pour bilan de malaises, à l'âge de 4 mois.

#### III.4.2. CLINIQUE

Examen normal.

#### III.4.3. PARACLINIQUE

- ECG, EEG, échographie cardiaque, scanner cérébral se sont révélés normaux.
- La glycémie est normale.

### III.5. CINQUIEME HOSPITALISATION

11.05.1989 à GUERET - 16 au 25.05.89 A LIMOGES

#### III.5.1. MOTIF

Le 11 mai 1989, hospitalisation de l'enfant à GUERET pour malaise avec cyanose et perte de connaissance, avec des accès d'hypoglycémies allant de 0,06 g/l à 0,07 g/l.

L'enfant est transféré par la suite au CHU de LIMOGES -PEDIATRIE II.

#### III.5.2. CLINIQUE

##### III.5.2.1. MENSURATIONS

- Poids : 7820 g
- Taille : 66 cm
- PC : 44 cm
- Le dextro est de 0,07 à l'arrivée au CH de GUERET.

##### III.5.2.2. EXAMEN CLINIQUE

- Il existe un gros foie mou.
- RAS par ailleurs.

#### III.5.3. BIOLOGIE

Le bilan urgent montrait :

- hypoglycémie asymptomatique (variant entre 0,03 et 0,07g/l du 11 au 15 mai à GUERET).

- hypertriglycéridémie
- hypercholestérolémie.

### III.5.3.1. EPREUVE AU GLUCAGON

Ne fait pas remonter la glycémie et ne s'accompagne pas d'une hyperlactacidémie notable : le diagnostic de glycogénose hépatique est posé.

### III.5.3.2. HORMONOLOGIE

Pratiquée à GUERET le 12.05.89

- Cortisolémie : à 8h : 16,9  $\mu$ g/100 ml  
normale : 14  $\pm$  5  
à 20 h : non fait
- Insulinémie : 6,2  $\mu$ U/ml

### III.5.3.3. AUTRES

- La numération formule sanguine est normale.
- Les GDS montraient :
  - . Ph : 7,392                      HCO3 : 15,7 Meq/l
  - . PCO2 : 25,8 mmHg              CO2 T : 16,5
  - . PO2 : 79,3 mmHg              BE : - 6,8
- Par ailleurs l'EEG est normal et la radiographie du thorax est normale aussi.

Devant ce tableau associant :

- Hépatomégalie
- Acidose métabolique
- Absence d'augmentation de la glycémie sous Glucagon.

**Le diagnostic de glycénose hépatique est posé.**

#### **III.5.4. TRAITEMENT D'URGENCE**

Il est instauré un régime fait de repas fractionné (repas toutes les deux heures) à GUERET.

Le Dextro variant entre 0,5 et 1,5 g/l.

#### **III.5.5. ETUDE BIOLOGIQUE**

Au CHU de LIMOGES une étude biologique complète a été réalisée (à partir du 16 mai 1989, date du transfert).

##### **III.5.5.1. CYCLE GLYCEMIQUE**

Voir tableau ci-joint.

Les biberons sont préparés avec 1/2 cuillère à café de farine et 5 g de MALTRINEX.

GLYCEMIE - AKDAG Ersen né le 14/12/88

en mmol/l (chiffres soulignés)  
 en g/l = Dextro dans le service. (chiffres non soulignés)

Heures	Jour	Mardi 16/05	Mercredi 17/05	Jeudi 18/05	Vendredi 19/05	Samedi 20/05	Dimanche 21/05	Lundi 22/05	Mardi 23/05	Mercredi 24/05	Jeudi 25/05
3 H			0,43	0,89	0,83	0,95	1,22	1,22	0,86		1,10(2H)
6 H			0,95	0,48	1,04	0,74		0,57	0,73	0,6	0,70(5H)
9 H			0,38 <u>1,7</u>	1,08	0,35	0,61	0,87	0,47 <u>2,2</u>	0,74	0,47	0,93(8H)
12 H			0,83	0,72	1,20	0,89	0,45	0,67 <u>3,7</u>	0,48	0,85(4H) 0,41(5H)	
15 H			0,51	1,19	0,73	1,13	0,87	1,32	0,91	0,76(14H)	
18 H		0,70	0,24 <u>4,9</u>	0,81	0,91	0,89	0,94	0,15 <u>1,0</u>	0,41	0,63(17H)	
21 H		0,39 <u>1,9</u>	1,57	1,13	0,23	0,75	0,77	≈1	0,88		
0 H		1,39	0,96	0,68	1,05	1,05	1,43		0,61	0,72	

### III.5.5.2. EPREUVE AU GLUCAGON

Absence d'augmentation de la glycémie sous Glucagon.

### III.5.5.3. RETENTISSEMENT DE LA GLYCOGENOSE

#### a. *Fonction hépatique*

Augmentation des TGO à 95 UI/l 5 < N < 60

TGP : 49 UI/l 7 < N < 43

#### b. *Bilan lipidique*

- Hypertriglycuridémie à 15,5 mmol/l

soit 13,56 g/l 0,30 < N < 1,10

- Hypercholestérolémie à 5,6 mmol/l

soit 2,17 g/l 1,5 < N < 3,5

#### c. *Hyperuricémie*

284  $\mu$ mol/l 120 < N < 210

#### d. *Acide pyruvique*

30  $\mu$ mol/l 50 < N < 140

#### e. *Acide lactique*

7,50 mmol/l 0,50 < N < 1,70

f. *Protides* : 74 g/l (50 - 75)

$\alpha$ 1 : 2,4 % Ig G ↓ à 4,8 ( 8 - 18)

$\alpha$ 2 : 10,7 % Ig A ↓ à 0,32 (0,7 - 4,5)

$\beta$  : 6,8 % Ig M : 1,03 (0,6 - 2,8)

$\gamma$  : 4,0 %

Albumine : 49 (35 - 55)

Transf : 4,13 (normale)

C3 : 0,99 (normale)

g. *Bilan phosphocalcique*

Ca : 2,82 (2,10 - 2,70 mmol/l)

P : 1,62 (1,35 - 2,30 mmol/l)

h. *Ionogramme - Fonction rénale*

\* Sang : Na : 140 Urée : 3,6 (1,6 - 6,5)

K : 4,9 Créat: 37 (20 - 50)

Cl : 101

\* Urines : Urée : 217 mmol/l Na : 39 Ca : 4,9

Créat: 2666 mmol/l K : 56 Ph : 24

Cl : 69

i. *Chromatographie des acides aminés*

Normale en janvier (voir tableaux ci-joints)

CHIMIE SPECIALISE URINE

---

*Acides aminés urinaires*

Alanine.....	126 uMol/Tps
Glycocolle.....	108 uMol/Tps
Acide alpha-amino butyrique.....	3 uMol/Tps
Valine.....	5 uMol/Tps
Leucine.....	Traces
Isoleucine.....	Traces
Proline.....	18 uMol/Tps
Serine.....	42 uMol/Tps
Threonine.....	10 uMol/Tps
Phenylalanine.....	9 uMol/Tps
Acide Aspartique.....	3 uMol/Tps
Hydroxyproline.....	7 uMol/Tps
Cysteine.....	5 uMol/Tps
3-methyl-histidine.....	40 uMol/Tps
Acide glutamique.....	6 uMol/Tps
Ornithine.....	16 uMol/Tps
Asparagine.....	31 uMol/Tps
Lysine.....	16 uMol/Tps
Glutamine.....	81 uMol/Tps
Histidine.....	188 uMol/Tps
Tyrosine.....	14 uMol/Tps
Cystine.....	11 uMol/Tps



CHIMIE SPECIALISEE SANG

---

*Acides aminés sang*

Alanine.....	629 uMol/L
Glycocolle.....	195 uMol/L
Acide alpha-amino butyrique.....	18 uMol/L
Valine.....	311 uMol/L
Leucine.....	180 uMol/L
Isoleucine.....	110 uMol/L
Proline.....	369 uMol/L
Methionine.....	25 uMol/L
Serine.....	112 uMol/L
Threonine.....	67 uMol/L
Phenylalanine.....	60 uMol/L
Acide Aspartique.....	21 uMol/L
Hydroxyproline.....	29 uMol/L
Acide glutamique.....	109 uMol/L
Ornithine.....	109 uMol/L
Asparagine.....	74 uMol/L
Lysine.....	59 uMol/L
Glutamine.....	179 uMol/L
Arginine.....	Traces
Histidine.....	Traces
Tryptophane.....	Traces
Tyrosine.....	5 uMol/L

**j. Dosages hormonaux**

- Hormone cortitrope à 8 h : 60 pg/ml (0 - 100)
- Insuline : 17 mai : 4,8 U/ml (0 - 20)  
18 mai : 5,3 U/ml
- Cycle de l'insuline
  - 0 3,8
  - 1 19
  - 2 14
  - 3 4,2
  - 4 12
- Cycle cortisol :
  - 8h ↗ à 50 µg/100 ml (10 - 25)
  - 16h à 36 µg/100 ml
  - 20h à 48 µg/100 ml
  - 23h à 24 µg/100 ml
- Cycle glycémique :
  - 8h 1,4 mmol/l
  - 11h 6,2 mmol/l
  - 16h30 4,4 mmol/l
  - 20h 0,3 mmol/l
  - 23h 3,9 mmol/l

**III.5.6. RADIOLOGIE**

**III.5.6.1. RADIOGRAPHIES STANDARDS**

- Crâne, thorax, ASP, membres supérieurs et inférieurs : RAS hormis une hépatomégalie.

- Age osseux : 7 mois.

### III.5.6.2. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

RAS

### III.5.6.3. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

- Foie de structure normale, augmentation de sa taille dans sa totalité
- Pancréas : RAS
- Rate : RAS
- Reins : taille normale ; on note une hyperéchogénéicité de la médullaire des deux reins.

### III.5.7. TRAITEMENT

#### III.5.7.1. DIETETIQUE

- 17.05.89 : 4 repas
  - 18.05.89 : 8 repas
  - 19.05.89 : 8 repas + 80 g (biberon)+ 1/2 petit pot de fruit à 12 et 15h
  - 20.05.89 : 6 repas
- Biberons : 60 g à 3h      80 g à 12h + légumes + fruits  
              50 g à 6h      80 g à 15h  
              80 g à 9h      80 g à 20h

- 21.05.89 : 8 repas

3h : 90 g	17h : 1 pot fruit
8h : 70 + 90 g	18h : 40 g lait
11h : 90 + 3/4 pot	20h : 80 g
14h : 90 g	23h : 80 g

- 22.05.89 : 8 repas

3h : 90 g	15h : 70 g
5h : 80 g	18h : 80 g + 1/3 pot
8h : 80 g	21h : 25 g
12h : 60 g + 3/4 pot fruit	24h : 90 g

- 23.05.89 :

- 1 repas toutes les 3 heures.
- Les glycémies varient entre 0,4 et 0,9 g/l.

### III.5.8. EVOLUTION

En juin 1989 (à 6 mois), l'enfant est vu en consultation à LIMOGES.

- \* Poids : 8700 g (+ 880 g)
- \* Taille : 68,5 cm (+ 2,5 cm)
- \* PC : 45,0 cm (+ 1,0 cm)
- croissance normale,
- très bon éveil psycho-moteur
- l'examen clinique montre une hépatomégalie à 6 cm, le reste de l'examen est normal

- l'enfant est à 7 repas par jour dont un vrai repas à 19h 00, à la suite du biberon.

- \* 1 biberon le matin                    19h : biberon - repas
- \* à 10h fromage-banane                23h : biberon
- \* 12h : repas                            4h : biberon
- \* 16h : biberon

L'enfant ne présente pas de malaise.

En automne, un dosage enzymologique est prévu à PARIS (Dr ODIEVRE) afin de déterminer le type exact de cette glyco-génose.

### III.6. SIXIEME HOSPITALISATION

A PARIS du 13 au 16 novembre 1989.

#### III.6.1. MOTIF

Hospitalisation pour effectuer une ponction biopsie hépatique pour dosage enzymologique afin de déterminer le type de la glycogénose.

#### III.6.2. CLINIQUE

##### III.6.2.1. MENSURATIONS

- Poids : 10200 g
- Taille : 75 cm (+ 1 DS)
- PC : 41,5 cm

### III.6.2.2. EXAMEN CLINIQUE

- Hépatomégalie molle avec débord hépatique de 7 cm, sous le rebord costal droit avec un franc débord hépatique gauche,
- examen clinique normal par ailleurs.

### III.6.3. PARACLINIQUE

#### III.6.3.1. BIOLOGIE

##### a. *NFS*

- GB : 16500
- Hb : 10,6 g
- VGM : 76,3  $\mu$ 3
- Formule normale - Plaquettes : 502000

##### b. *Ionogramme sanguin*

Na : 136 Meq/l      Bicar : 16 Meq/l  
K : 4,1 Meq/l      Protides : 83 g/l  
Cl : 96 Meq/l

##### c. *Fonction rénale*

Urée : 4,3 mmol/l  
Créat : 74  $\mu$ mol/l

##### d. *Calcémie*

2,53 mmol/l

e. *Glycémie*

0,03 g/l après 5h de jeûne.

f. *Bilan hépatique*

TGO : 7 UI/l

TGP : 22 UI/l

Ph. Alc. : 231 UI/l

Bil. totale : 4 mg/l

g. *Bilan lipidique*

Cholestérol : 5,5 mmol/l

Triglycérides : 13,65 g/l

h. *Electrophorèse des protides*

Normale.

i. *Hémostase*

Normale mis à part une augmentation du temps de saignement à 6 mn.

j. *Acide lactique*

2,67 mmol/l (augmenté)

### III.6.3.2. RADIOLOGIE

#### a. *Echographie abdominale*

Très importante hépatomégalie homogène. Reins de grande taille présentant des pyramides hyperéchogènes. Cet aspect est retrouvé en particulier dans la néphrocalcinose et également dans les reins polykystiques.

### III.6.3.3. BIOPSIE HEPATIQUE

Pratiquée après test au MINIRIN qui a entraîné la normalisation du temps de saignement à 3 mn.

#### RESULTATS : GLYCOGENOSE DE TYPE Ia

Glycogène	15,6	G/100 G foie	150/200
Phosphorylase totale	14,5	UMOL/MIN/G foie	15/30
Phosphorylase a	3,5	UMOL/MIN/G foie	
Etat d'activation	24	%	

#### Glucose-6-phosphatase

Subst : GLUCOSE-6-PHOSPHATE

(Translocase T1)

Microsomes protégés (P)	0	UMOL/MIN/G foie	2/10
Microsomes lysés (L)	0	UMOL/MIN/G foie	2/10



Subst : PYROPHOSPHATE

(Translocase T2)

Microsomes protégés (P)	0 UMOL/MIN/G foie	2/10
Microsomes lysés (L)	0 UMOL/MIN/G foie	2/10

Subst: MANNOSE-6-PHOSPHATE

(pas de translocase)

Microsomes protégés (P)	0 UMOL/MIN/G foie	0/2
Microsomes lysés (L)	0 UMOL/MIN/G foie	2/10

#### III.6.4. CONCLUSION

- Il s'agit d'une glycogénose de type Ia par déficit en glucose-6-phosphatase.

- Du fait de la mauvaise tolérance au jeûne, une nutrition entérale nocturne à débit constant a été proposée. Problème d'adaptation familiale.

- Le 16.11.1989, retour d'Ersen à l'hôpital de GUERET pour mise en place d'un régime diététique approprié.

Depuis pas d'hospitalisation.

#### IV - STRUCTURE ET METABOLISME NORMAL DU GLYCOGENE

(1,4,6,18,35,42)

##### IV.1. STRUCTURE DU GLYCOGENE

Le glycogène est la forme de réserve glucidique chez les animaux. Il s'agit d'un polysaccharide à haut poids moléculaire composé d'unités élémentaires de glucose sous forme d' $\alpha$ -D-glucopyrannose. Ces molécules sont unies par des liaisons  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ , donnant ainsi des chaînes linéaires, sur lesquelles viennent se brancher des ramifications par des liaisons  $1 \rightarrow 6$  (6). Les chaînes latérales formées peuvent recevoir de nouveaux branchements, ce qui conduit à une structure arborescente caractéristique, ramifiée, dispersée dans l'espace, de telles façons que certaines extrémités de la molécule seraient repliées à l'intérieur à l'abri des actions enzymatiques (35).

Les branches externes sont un peu plus longues, à 13 molécules de glucose contre 4 à 6 pour les branches internes (42).

Une telle structure permet un stockage important du glucose sous une osmolarité compatible avec la vie cellulaire.

Le glycogène est présent, à des concentrations variables, dans toutes les cellules ; les organes les plus riches sont le foie (5 à 7 % du poids frais) et les muscles (1,5 à 2 %) du poids frais.

## IV.2. METABOLISME NORMAL DU GLYCOGENE

Sa meilleure compréhension a permis l'explication des manifestations cliniques et biochimiques des glycogénoses.

### IV.2.1. GENERALITES

Le glucose alimentaire parvient au foie par le système porte ; il est phosphorylé à l'intérieur de l'hépatocyte en glucose-6-phosphate, sous l'influence de la glucokinase ou plus accessoirement, de l'hexokinase. Le glucose-6-phosphate peut alors emprunter différentes voies :

- la glycolyse vers le pyruvate et le lactate,
- le cycle des pentoses sous l'influence de la glucose-6 phosphate déshydrogénase,
- le cycle de l'acide glucuronique,
- la synthèse du glycogène,
- ou bien, le glucose-6-phosphate peut être transformé en glucose libre.

### IV.2.2. SYNTHÈSE DU GLYCOGENE

La glycogénogénèse s'effectue à partir du glucose-6-phosphate. En effet, le glucose-6-phosphate participe à la synthèse du glycogène après avoir été converti en glucose-1-phosphate sous l'influence de la phosphoglucomutase ; le glucose-1-phosphate est ensuite transformé en uridine-diphospho-glucose, sous l'influence d'une phosphorylase, en présence d'uridine-triphosphate.

L'uridine-diphosphoglucose participe à l'allongement des chaînes de la molécule de glycogène par adjonction successive d'unités glycosyls, en position 1-4, sous l'influence de la glycogène synthétase.

Lorsque les chaînes ont une longueur suffisante, l'adjonction d'une nouvelle unité glycosyl se fait en position 1-6, formant ainsi un branchement sous l'influence d'une enzyme branchante, l'amylo-1-4, 1-6 transglucosidase. La glycogène synthétase intervient ensuite pour permettre l'allongement de nouvelles chaînes, aboutissant ainsi à la structure caractéristique décrite plus haut.

#### **IV.2.3. DEGRADATION DU GLYCOGENE**

La glycogénolyse se fait sous l'influence de deux systèmes enzymatiques, qui interviennent successivement : le système de phosphorylase et l'enzyme débranchante, l'amylo-1,6-glucosidase.

##### **IV.2.3.1. ROLE DE LA PHOSPHORYLASE**

Le système des phosphorylases permet la libération de glucose-1-phosphate à partir des unités glycosyl des chaînes externes. Ce système est complexe, il comprend une protéine kinase, activée en présence d'ions magnésium par l'AMP-cyclique. La protéine kinase active la phosphorylase kinase qui permet alors la transformation de la phosphorylase b

inactive en phosphorylase a active. C'est cette dernière qui, en présence de phosphate inorganique, libère les molécules de glucose-1-phosphate, à partir des chaînes latérales du glycogène.

#### IV.2.3.2. ROLE DE L'ENZYME DEBRANCHANTE

L'amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchante, libère des molécules de glucose vrai, à partir des unités glycosyls, situées aux points de branchement. L'action de cette enzyme n'intervient qu'après l'action de la glucan-transférase, dont le rôle est de transférer les trois dernières unités glycosyls de la chaîne latérale à la chaîne principale.

Finalement, la dégradation séquentielle du glycogène aboutit à la production d'environ neuf molécules de glucose-1-phosphate pour une molécule de glucose. Le glucose-1-phosphate ainsi formé peut-être transformé en glucose-6-phosphate, lequel forme du glucose sous l'influence de la glucose-6-phosphatase.

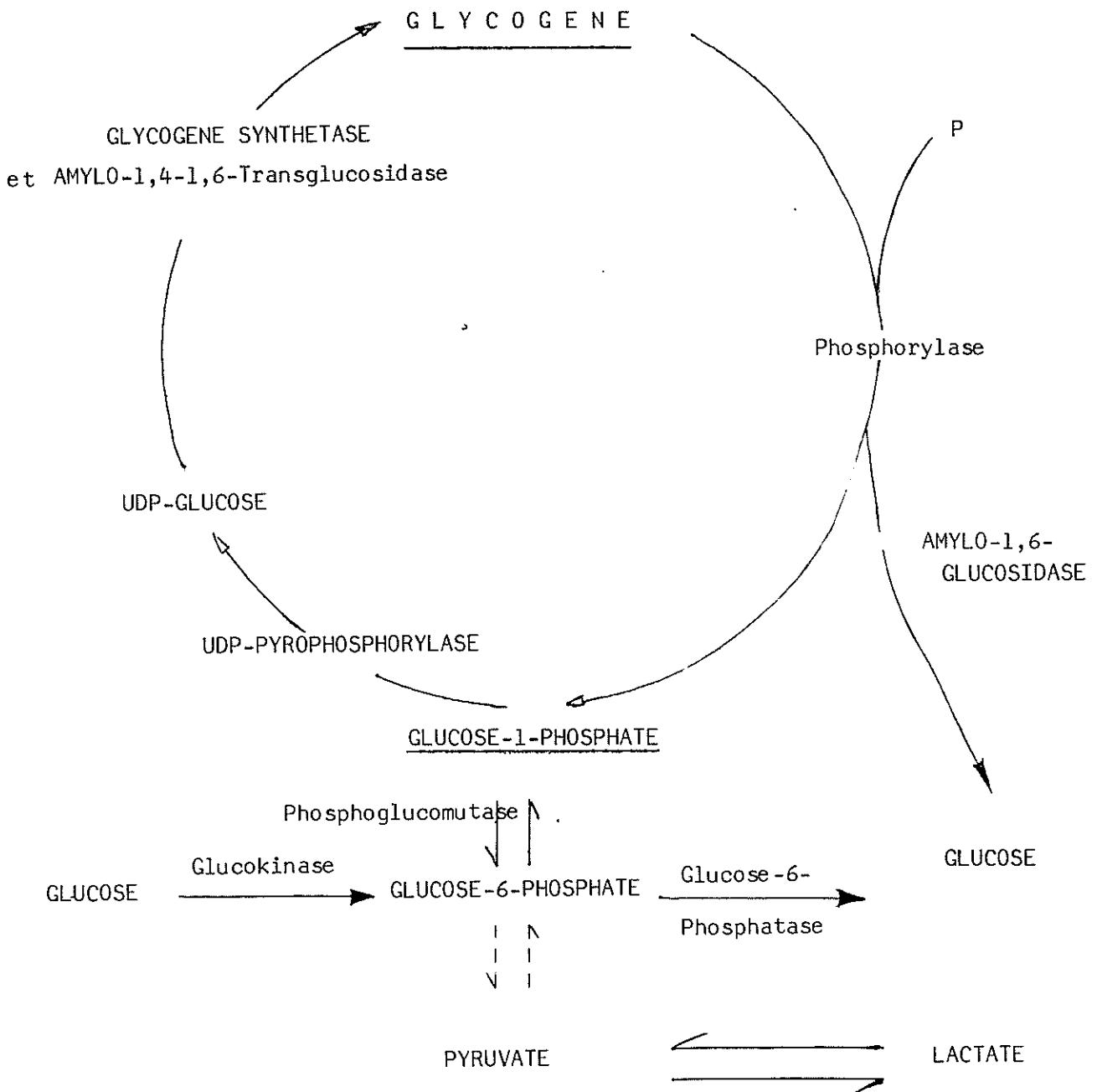
La glucose-6-phosphatase est trouvée dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale ; elle est absente du muscle, du tissu adipeux et des globules rouges.

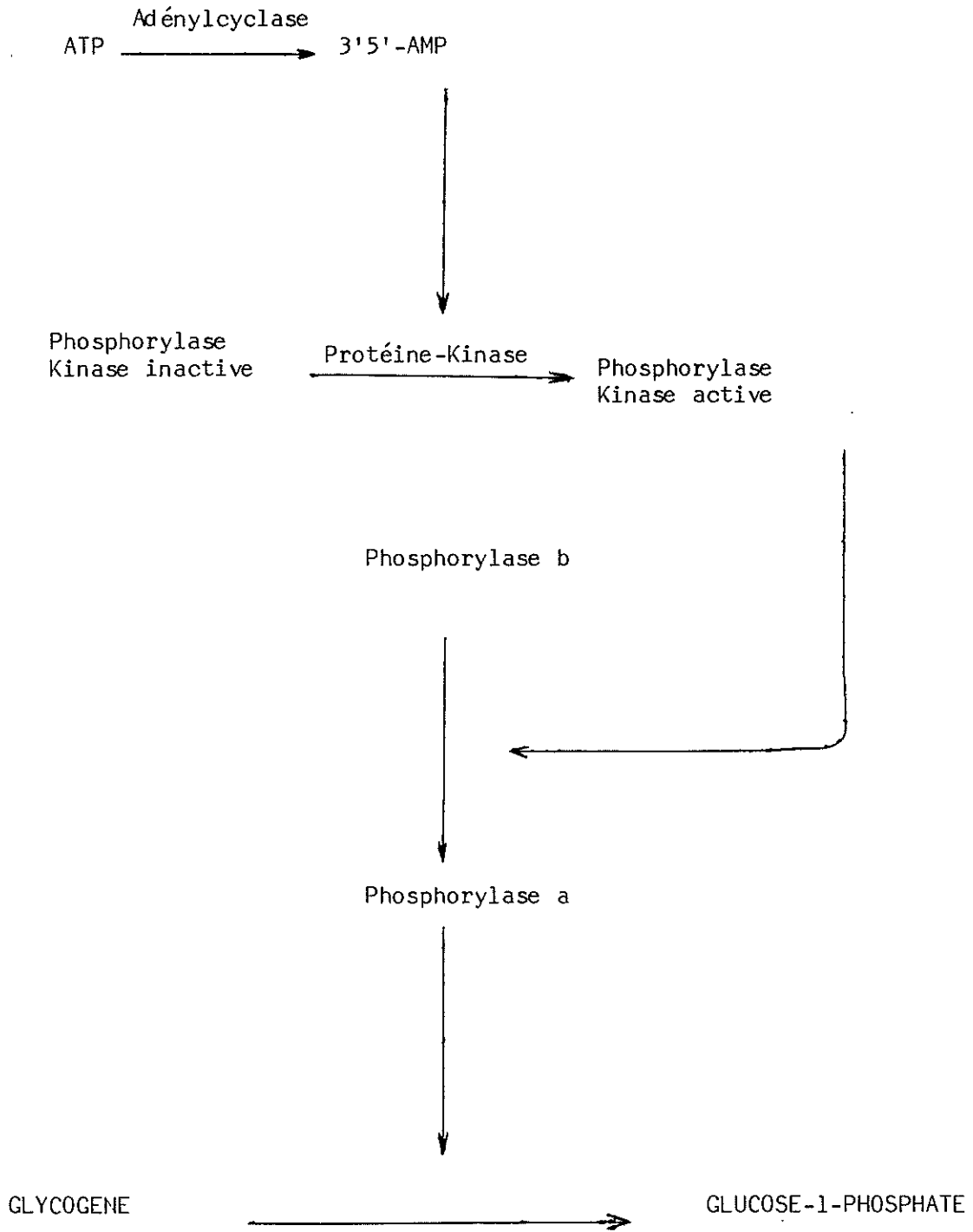
#### IV.2.3.3. DEGRADATION LYSOSOMIALE DU GLYCOGENE

A côté du métabolisme cellulaire du glycogène, il faut faire une place à la dégradation hydrolytique du glycogène à l'intérieur des lysosomes. Cette dégradation se fait grâce à une alpha-1,4-glucosidase, ou maltase acide qui se trouve dans les lysosomes du foie et de toutes les autres cellules de l'organisme.

Le métabolisme du glycogène est soumis à un contrôle extrêmement précis et coordonné. Celui-ci met en jeu de nombreuses régulations enzymatiques, dépendant des concentrations de divers métabolites et cofacteurs cellulaires (glucose, glucose-6-phosphate, glycogène, AMP...), et de différents effets hormonaux (glucagon, adrénaline, insuline, cortisol...), ioniques (calcium, potassium...) et nerveux.(6)

SCHEMA DU METABOLISME DU GLYCOGENE (1,35)





SCHEMA DU SYSTEME PHOSPHORYLASIQUE



## V. CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES

Depuis la première description en 1928 d'une hypoglycémie avec cétonurie chez un garçon présentant une hépatomégalie plusieurs centaines d'observations de glycogénoses ont été publiées.

Pendant de nombreuses années, la classification des glycogénoses avait une base anatomo-clinique : on parlait de glycogénose hépato-rénale, cardio-musculaire, musculaire. Une meilleure compréhension du métabolisme du glycogène permet actuellement une classification biochimique des glycogénoses.

Plusieurs types de classification ont été proposés :

### V.1. CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE (LESTRADET)

#### V.1.1. GLYCOGENOSES PAR DEFICIT D'UN ENZYME DU METABOLISME GLYCOGENIQUE

- Déficit en enzyme branchante  
(amylo-1,4-1,6-transglucosidase)
- déficit en enzyme débranchante  
(amylo-1,6-glucosidase)
- déficit en phosphorylases.

### V.1.2. GLYCOGENOSES SECONDAIRES A UN HYPERCORTICISME PROVOQUE

- Soit par l'hypoglycémie liée au déficit en glucose-6-phosphatase,
- soit par l'insuffisance insulinaire (syndrome de MAURIAC).

### V.1.3. GLYCOGENOSE PAR ACCUMULATION LYSOSOMIALE DE GLYCOGENE

- Déficit en maltase acide.

### V.2. CLASSIFICATION TENANT COMPTE DE L'ENZYME MANQUANTE ET DE L'ORDRE DE DECOUVERTE

C'est la classification de CORI (1957) qui a été modifiée et complétée au fur et à mesure de la découverte de nouvelles techniques biochimique de dosages enzymatiques.

C'est ainsi que la classification chronologique, établie à partir de 1952, permet actuellement de définir dix types différents de glycogénoses, résultant de déficits enzymatiques distincts (cf tableau).

### V.3. CLASSIFICATION TENANT COMPTE DE L'ASPECT CLINIQUE

Dans un but de clarification, nous tenons compte de l'aspect clinique afin de séparer trois groupes principaux de glycogénoses.

### V.3.1. LES GLYCOGENOSES A PREDOMINANCE HEPATIQUE

- Type I ou maladie de VON GIERKE par déficit en glucose-6-phosphatase dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale, encore appelée glycogénose hépato-rénale.
- Type III FORBES-CORI par déficit en enzyme débranchante.
- Type IV ANDERSEN par déficit en enzyme branchante.
- Type VI HERS par déficit en phosphorylase hépatique.
- Type O LEWIS par déficit en glycogène synthétase.
- Type X ou XI (selon la classification utilisée) par déficit en protéine kinase dépendante de l'AMPc.

### V.3.2. LES GLYCOGENOSES A PREDOMINANCE MUSCULAIRES

- Type V MAC ARDLE par déficit en phosphorylase musculaire.
- Type VII TARUI par déficit en phosphofructokinase
- Déficit en phosphoglucomutase THOMSON, non classée ou classée type VII dans certaines classifications ; le déficit en phosphofructokinase étant alors appelé : X.

### V.3.3. LES GLYCOGENOSES GENERALISEES

- Type II par déficit en maltase acide :
  - \* II a ou maladie de POMPE (cardiaque)
  - \* II b ou maladie de GÜNTHER (neuro-cardiaque)

#### V.3.4. AUTRES GLYCOGENOSES

- Glycogénoses à déficits multiples : le déficit d'activité intéresse plusieurs enzymes, deux en général : la glucose-6-phosphatase, l'amylo-1,6-glucosidase et/ou les phosphorylases.
- Glycogénoses associées à une tubulopathie complexe : le type XI est associé à une tubulopathie de type FANCONI avec rachitisme vitamino-résistant.

En l'état actuel des connaissances, la classification chronologique en vigueur depuis 1952 ne paraît plus adaptée. Son caractère uniciste n'est pas compatible avec les possibilités de démembrement des divers types de glycogénoses.

CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES (6)

TYPE	NOM DE MALADIE	ENZYME DEFICITAIRE	LOCALISATION DU DEFICIT
I	VON GIERKE	Glucose-6-phosphatase	foie, rein intestin
II	POMPE	Maltase acide	Lysosomes
III	FORBES-CORI	Enzyme débranchante	foie, muscle, coeur
IV	ANDERSEN	Enzyme branchante	foie
V	Mac ARDLIE	Phosphorylase musculaire	muscle
VI	HERS	Phosphrylase hépatique	foie
VII	TARUI	Phosphofructo-kinase	muscle, erythrocytes
VIII	-	Adénylate cyclase	foie, cerveau
IX	-	Phosphrylase Kinase hépatique	foie
X	-	Protéine kinase AMPc dépendante	foie, muscle

D'autres classifications (GREENE) appellent le déficit en phosphofructokinase, le type X de TARUI : le déficit en phosphoglucomutase est ainsi appelé le type VII de THOMSON. Le déficit en protéine kinase AMPc dépendante est alors nommé glycogénose de type XI.

#### V.4. A PROPOS D'UN CAS DE GLYCOGENOSE DE TYPE III

Dans ce chapitre nous faisons part d'un cas de glycogénose de type III, diagnostiqué à PARIS et suivi à LIMOGES au CHU dans le service de Pédiatrie I.

Il s'agit d'une glycogénose par déficit en amylo-1,6-glucosidase encore appelée dextrinose limite ou maladie de CORI.

C'est une observation de glycogénose de type III diagnostiquée à l'hôpital de TROUSSEAU à PARIS par biopsie hépatique en novembre 1965, chez un enfant de 14 mois (né le 30.09.64). Le suivi de la maladie est assuré par des consultations annuelles à PARIS (Dr LAPLANE).

En juin 1974, l'enfant âgé de 10 ans, est hospitalisé au CHU de LIMOGES pour coma hypoglycémique avec crise convulsive généralisée. Son traitement de sortie comporte alors : **ALEPSAL 5 mg : 1 cp le soir.**

En septembre 1974, l'enfant voit en consultation le Dr LAPLANE qui constate alors :

- un retard staturo-pondéral (27 kgs pour 1,10 m) et un âge osseux de 6 ans
- une distension abdominale en rapport avec une très importante hépatosplénomégalie et une circulation collatérale.

La biopsie hépatique pratiquée montre la persistance de la surcharge hépatocytaire et une augmentation de la fibrose portale, par rapport à la biopsie de 1965, évoquant une ébauche de structure cirrhotique. Il n'y a pas de retentissement cardiaque.

A la suite de cette première hospitalisation à LIMOGES, l'enfant sera revu régulièrement en consultation, et hospitalisé à quelques reprises.

En 1976, l'enfant ne présente aucun malaise hypoglycémique. Il suit un régime strict fait de 6 repas par jour. Il existe une très importante hépatosplénomégalie ainsi qu'une myopathie. Le retard staturo-pondéral est estimé à 80 %. Les glycémies sont normales. La biologie hépatique est perturbée avec une importante augmentation des transaminases. L'ammoniémie est élevée.

Le TOGD est normal. IL ne montre pas de varices oesophagiennes.

En 1977, la clinique est superposable à celle de 1976.

La biologie montre un taux de prothrombine à 50 %, pour lequel l'enfant reçoit une injection de vitamine K1 (20 mg IM) tous les deux mois.

En 1978, la surdité liée à la surcharge en glycogène est appareillée. L'hépatomégalie est encore plus importante. Il existe par ailleurs, une leucopénie et une thrombopénie liée à l'hypersplénisme.

L'enfant reçoit du DEDROGYL pour éviter un rachitisme

En 1979, l'enfant présente en début d'année de nombreux malaises hypoglycémiques sans gravité.

La clinique est toujours identique, avec en plus de nombreuses ecchymoses en rapport avec un TP à 70 % ; l'enfant reçoit toujours de la vitamine K1.

La biologie montre une évolution cirrhogène avec hypertension portale bien que le TOGD ne montre pas de varices oesophagiennes.

En 1980, l'enfant termine une scolarité qui a toujours été difficile et travaille à la ferme avec son père.

Les examens complémentaires à la recherche de possibles saignements sont négatifs (lavement baryté, rectoscopie). On note une amyotrophie du quadriceps droit de 2 cm.



En 1981, 1982 et 1983 l'évolution est stable. On note une accentuation de l'atteinte musculaire de type myopathique

En 1984, l'enfant est suivi en chirurgie pédiatrique pour un problème de pieds plats statiques et d'un genu valgum. Il est instauré alors, un traitement kinésithérapique pour lutter contre le flessum des hanches et du genou. Après 3 mois de rééducation, il persiste 30° de flessum. A la fin de l'année, il subit une ténotomie du droit antérieur droit.

En 1985, le bilan orthopédique effectué en chirurgie pédiatrique, montre une simple bascule du bassin avec anté-pulsion gauche. Le flessum de hanche a disparu.

En 1988 et 1989, le patient, âgé alors de 25 ans, est hospitalisé en neurologie où un bilan complet est pratiqué.

Le bilan de 1988 est sensiblement identique à celui de 1989 :

L'échocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche compatible avec une extension de la glyco-génose au myocarde.

L'électromyogramme montre une atteinte myogène diffuse évolutive et ancienne due à la glycogénose avec cliniquement une boiterie à la marche (marche dandinante) et un déficit proximal global au niveau des quatre membres. Il n'y a pas de trouble de la sensibilité. Les réflexes ostéotendineux sont abolis.

L'examen ORL montre une hypoacousie, appareillée à droite en 1978.

Le scanner cérébral est normal.

Les tests psychologiques montrent une légère débilité mentale.

Le bilan hépatique confirme l'atteinte hépatique et l'évolution cirrhogène : augmentation des transaminases : TGO : 213 UI/l - TGP : 186 UI/l, l'augmentation simultanée des LDH (3871) et CPK (3363), témoignant de l'atteinte mixte hépatique et musculaire.

En conclusion, patient de 26 ans porteur d'une glycogénose de type III, due à un déficit en amylo-1,6-glucosidase évoluant depuis 25 ans, stabilisée sur le plan hépatique et semblant évoluer sur le plan musculaire avec un déficit au niveau de la musculature pelvienne, un déficit au niveau des grands droits et une démarche dandinante.

## VI - ETUDE CLINIQUE DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE I (GSDI)

Glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale (glycogénose hépato-rénale ou encore maladie de VON GIERKE).

Il s'agit de l'une des formes les plus sévères de glycogénoses, la gravité immédiate étant liée directement à la possibilité d'accidents hypoglycémiques, de poussées d'acidose métabolique ou parfois de complications hémorragiques.

Le décès survient dans 30 à 50 % des cas. Chez les survivants, même soumis à un traitement approprié, on note une fréquence relativement élevée d'adénomes hépatiques et parfois d'hépatocarcinomes (6, 29, 36).

### VI.1. ASPECT CLINIQUE DE LA GSD I

#### VI.1.1. PERIODE NEONATALE

La maladie se manifeste souvent dès la première semaine de la vie.

#### VI.1.1.1. CLINIQUE

Quelques heures après la naissance on peut retrouver une hépatomégalie déjà volumineuse, une hypotonie avec parfois des convulsions, une détresse respiratoire avec tachypnée peu influencée par l'oxygénothérapie, le tout dans un contexte général assez mauvais : difficultés alimentaires et mauvaise courbe pondérale.

#### VI.1.1.2. BIOLOGIE

a. *Hypoglycémie* avec une glycémie inférieure à 2,22 mmol/l (0,40 g/l) après trois à quatre heures de jeûne avec peu ou pas de corps cétoniques dans les urines.

b. *Acidose métabolique* par augmentation des lactates sanguins.

c. *Hyperlipidémie* parfois déjà présente à ce stade précoce.

#### VI.1.1.3. DEPISTAGE NEONATAL

Le diagnostic de glycogénose doit être évoqué devant l'association en période néonatale : d'hépatomégalie, d'une acidose mal expliquée, d'hypoglycémies (souvent

asymptomatiques) et d'une hyperlipidémie, selon HUFTON et Col (24). Ces mêmes auteurs conseillent de pratiquer un test de dépistage simple proposé par FERNANDES et col (16), qui consiste à apprécier la chute du taux des lactates sanguins après perfusion de glucose. Ce test est assez significatif et moins dangereux que l'épreuve du jeûne ou l'épreuve au galactose.

### VI.1.2. CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Le début est parfois retardé de quelques mois grâce à la fréquence des repas qui protègent le nourrisson des effets de l'hypoglycémie. Selon AMBRUSO et col (2) les signes apparaissent vers le cinquième mois.

#### VI.1.2.1. CLINIQUE

##### VI.1.2.1.1. GLYCOGENOSE Ia

Le tableau est marqué par :

a. *Des malaises hypoglycémiques* fréquents après quelques heures de jeûne. L'enfant présente des manifestations d'hypoglycémie avec faim impérieuse, agitation nocturne, épisodes de pâleur, sueurs profuses ; plus rarement, si on ne compense pas l'hypoglycémie, malaises vrais avec perte de conscience et crise convulsive. Malaises plus volontiers à l'effort.

b. *Une hépatomégalie* constante, considérable pouvant descendre jusqu'à la crête iliaque, elle est de consistance diminuée qui rend difficile la palpation du bord inférieur du foie. Le foie est ferme, lisse, indolore. Il n'existe pas de splénomégalie ni de circulation collatérale associées.

c. *Un aspect cushingoïde* : l'examen retrouve un certain degré d'obésité facio-tronculaire avec des joues rebondies contrastant avec des membres grêles.

d. *Un retard staturo-pondéral* qui domine le tableau clinique lorsque l'enfant est plus âgé, ainsi qu'un retard d'éruption dentaire.

e. *Des manifestations hémorragiques*, épistaxis et ecchymoses, secondaires à un trouble de l'adhésivité plaquettaire.

f. *Dans l'évolution*, on peut noter l'apparition de xanthomes cutanés, d'une rétinopathie hyperlipémique, des accès de goutte, d'une cataracte, d'une ostéoporose, de crises de coliques néphrétiques et d'une artériosclérose précoce. Tout ceci, chez les enfants qui passent le cap difficile des premières années de la vie. Plus récemment ont été décrits au cours de l'évolution une hypertension artérielle, une protéinurie ou même une insuffisance rénale sévère (15).

Ce tableau clinique est celui de la glycogénose Ia par déficit en activité glucose-6-phosphatase. Or, l'individualisation des glycogénoses de type I "non a", bien qu'elles partagent une grande partie du tableau clinique et biologique du type Ia, se justifie en raison d'un mécanisme et d'une séméiologie propres (cf chapitre VII). Dans les glycogénoses de type I "non a", la glucose-6-phosphatase est présente mais il existe un déficit des transporteurs du glucose-6-phosphate dans la membrane des microsomes (type Ib, le plus fréquent) ou un déficit des transporteurs du phosphate inorganique dans la membrane microsomiale (type Ic, deux cas seulement ont été décrits).

#### VL1.2.1.2. GLYCOGENOSE Ib

Le type Ib, associé aux manifestations classiques des glycogénoses de types Ia des signes spécifiques : gingivostomatites récidivantes, infections récurrentes et parfois maladie inflammatoire intestinale chronique. Tout ceci en rapport avec une neutropénie et des anomalies fonctionnelles des polynucléaires (7,15,37).

a. *Les gingivostomatites récidivantes* débutent vers l'âge de 2-3 ans. Il s'agit de lésions muqueuses buccales sous forme de macules rouges évoluant vers des ulcérations superficielles blanchâtres et disparaissant en une à deux semaines. Les ulcérations sont douloureuses et gênent

l'alimentation. La biopsie montre une inflammation non spécifique et les recherches bactériologiques, virologiques et mycologiques sont toujours restées négatives (15). Un cas de périodontite a été rapporté tout récemment chez deux patients (22).

b. *Les infections récurrentes* sont constantes chez les enfants porteurs d'un glycogénose Ib, en rapport avec la neutropénie. AMBRUSO et Col. ont retrouvé une prédisposition aux infections de gravité variable dans 15 cas sur une série de 21 patients (2).

Par ordre de fréquence décroissante, ces infections se traduisent par :

- des otites,
- des pneumopathies,
- des infections cutanées ou sous-cutanées à staphylocoques (en particulier abcès de la marge anale, pyodermites généralisées),
- des infections urinaires,
- plus rarement : septicémie, ostéomyélite, cellulite, sinusite, infection à virus herpès simple ou moniliase végétante.



Les bactéries les plus souvent en cause sont, par ordre de fréquence décroissante :

- le staphylocoque doré,
- l'eschérichia coli,
- le streptocoque A,
- le pseudomonas,
- haemophilus influenzae, candida Albicans, Proteus, Klebsielle.

c. *Maladie inflammatoire intestinale chronique* comparable à une maladie de Crohn. Deux cas ont été rapporté par ROE et col. Dans un cas, les examens radiologiques et histologiques évoquaient tout à fait une maladie de Crohn. L'inflammation chronique de la paroi intestinale peut être en rapport avec la neutropénie.

#### VI.1.2.1.3. GLYCOGENOSE Ic

Deux cas de glycogénoses Ic ont été seulement décrits (33). Dans le premier cas, le seul fait particulier était l'existence d'un diabète insulino-dépendant depuis l'âge de 3 ans. Le deuxième cas, un adulte de 52 ans, n'a présenté aucun épisode hypoglycémique mais au contraire, une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et une glycosurie.

## VI.2. ASPECT BIOLOGIQUE DE LA GSD I

### VI.2.1. PERTURBATIONS PRIMAIRES

#### VI.2.1.1. GLYCEMIE

On parle d'hypoglycémie lorsque le taux est inférieur à 4,4 mmol/l chez l'enfant et inférieur à 2,22 mmol/l (0,40g/l) chez le nouveau-né. La glycémie normale étant comprise entre 4,4 et 6,1 mmol/l (0,70 - 1,10 g/l).

Dans la GSD I, l'étude du cycle glycémique montre une mauvaise tolérance au jeûne. En effet, le seul glucose libéré l'est par l'action de l'amylo-1,6-glucosidase les molécules de glucose-1-phosphate libérées sous influence du système phosphorylasique et les métabolites provenant de la néoglucogénèse aboutissent tous au glucose-6-phosphate. Ainsi, au bout de trois ou quatre heures de jeûne, la glycémie est souvent inférieure à 2,22 mmol/l (0,40 g/l). Cette hypoglycémie s'accroît avec la prolongation du jeûne.

#### VI.2.1.2. ACIDOSE LACTIQUE

La lactacidémie est très augmentée en période d'hypoglycémie puisque la glycolyse à partir du glucose-6-phosphate est conservée (le taux normal des lactates sanguins est de 57 à 220 mg/l).

Le taux des pyruvates sanguins est modérément augmenté (normal : 3,6 - 5,9 mg/l).

En période d'hypoglycémie, on note un abaissement du pH et des bicarbonates sanguins.

#### **VI.2.1.3. CORPS CETONIQUES**

L'absence ou le taux très bas des corps cétoniques sanguins et urinaires en période d'hypoglycémie est spécifique de la GSD I.

#### **VI.2.1.4. ACIDES GRAS LIBRES**

Leur taux est très augmenté en période d'hypoglycémie

#### **VI.2.1.5. BILAN PHOSPHOCALCIQUE**

L'hypophosphorémie est contemporaine des accès d'acidose (normale : 1,13 mmol/l ou 35 mg/l).

La calcémie est normale.

Les troubles cités plus haut sont totalement (glycémie - pH) ou partiellement (acides gras libres, lactacidémie) corrigés par l'apport du glucose par voie orale ou parentérale.

## VI.2.2. PERTURBATIONS SECONDAIRES

### VI.2.2.1. METABOLISME LIPIDIQUE

Le métabolisme lipidique est constamment perturbé avec lactescence du sérum, hyperlipémie et élévation importante dans le sang des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol total.

L'étude du lipodogramme permet de différencier les types les plus fréquemment rencontrés dans la GSD I, à savoir (28) :

- l'hyperlipidémie de type IV, athérogène, caractérisée par une augmentation des VLDL et des triglycérides avec une diminution des HDL entraînant la baisse des taux de l'APO AI et l'APO AII.
  
- l'hyperlipidémie de type IIB, peu athérogène caractérisée par une augmentation des VLDL, des LDL, du cholestérol et des triglycérides.

### VI.2.2.2. ACIDE URIQUE

L'hyperuricémie est fréquente et il peut apparaître secondairement une goutte tophacée (valeur normale : 178 - 297 mol = 30 à 50 mg/l).

#### VI.2.2.3. METABOLISME HEPATIQUE

La bilirubine, les phosphatases alcalines et l'épreuve à la Brome sulfonephtaléine sont normales. Les transaminases sont modérément augmentées. Les aldolases peuvent être augmentées mais la lacticodéshydrogénase (LDH) est toujours normale.

#### VI.2.2.4. COAGULATION SANGUINE

Il existe des troubles de la coagulation de mécanisme inconnu : thrombopathie accompagnée d'une augmentation du nombre des plaquettes circulantes, allongement parfois du temps de saignement, différentes anomalies de l'adhésivité et de l'aggrégabilité plaquettaires (1,2,35,37).

#### VI.2.2.5. HEMOGRAMME

Le taux des plaquettes sanguines est augmenté (supérieur à 400 000/mm<sup>3</sup>).

Dans la glyco-génose de type Ib, on retrouve une granulopénie et des anomalies de maturation osseuse de la lignée granulocytaire (2,7,15,30,37).

#### VI.2.2.6. PROTIDEMIE

Peut être augmentée ou normale avec un profil électrophorétique normal.

#### VI.2.2.7 FONCTION RENALE

Les ionogrammes sanguins et urinaires ne sont pas perturbés. La cétonurie est nulle et modérée. Le pouvoir d'acidification urinaire est conservé et l'aminocidurie est normale.

#### VI. 2.2.8. HORMONOLOGIE

a. *Hypercorticisme* : le cortisol libre plasmatique est augmenté (N = 840 nmol/l) et l'excrétion urinaire des 17 hydroxycorticostéroïdes est normale ou augmentée.

b. *Insuline* : l'insulinémie de base est normale ou basse (N = 28 - 108 picomol/l). L'augmentation de l'insulinémie après perfusion de glucosé est modérée ou retardée. Le C Peptide urinaire est inférieur à celui des enfants sains.

c. *Glucagon* : il est augmenté en phase hypoglycémique et se normalise après administration de glucose. L'injection du Glucagon entraîne, non l'hyperglycémie normale, mais une aggravation de l'hyperlactacidémie.

d. *Hormone de croissance* : son taux s'élève pendant l'hypoglycémie.

e. *Catécholamines* : leur taux urinaire peut être augmenté.

### VI.3. ASPECT RADIOLOGIQUE DE LA GSD I

La radiologie (conventionnelle, échographie, scanner, RMN...) confirme l'hépatomégalie ainsi que l'augmentation de la masse rénale et permet la surveillance à long terme de ces malades qui ont tendance à développer des adénomes hépatiques susceptibles de dégénérer en hépatoblastomes, à longue échéance.

#### VI.3.1. RADIOGRAPHIE

##### VI.3.1.1. ABDOMEN SANS PREPARATION

Confirme l'hépatomégalie qui peut descendre jusqu'en fosse iliaque ; la rate et les clartés gazeuses étant repoussées vers la partie gauche de l'abdomen.

La taille des ombres rénales est augmenté.

### **VI.3.1.2. AGE OSSEUX**

Radiographie du poignet et du coude gauche : il n'y a pas de retard d'ossification mais une ostéoporose évolutive avec transparence osseuse et amincissement cortical.

### **VI.3.1.3. UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE**

Elle confirme l'augmentation du volume rénal.

## **VI. 3.2. ULTRASONOGRAPHIE (9)**

### **VI.3.2.1. ECHOGRAPHIE HEPATIQUE**

Simple, anodine et facilement reproductible. Elle permet la détection et la surveillance au long cours des adénomes hépatiques.

Ces adénomes se présentent :

- soit comme des petites masses hyperéchogènes, localisées, uniques ou multiples,
- soit comme des masses plus volumineuses, plus hétérogènes, avec des zones hyperéchogènes, dues à des phénomènes nécrotico-hémorragiques. Au pourtour de ces masses, on peut retrouver un fin anneau hypoéchogène, un aspect rapidement croissant, des contours irréguliers de ces masses sont des signes péjoratifs, suggestifs d'un processus néoplasique en évolution.



#### **VI.3.2.2. ECHOGRAPHIE RENALE**

Elle montre l'augmentation du volume rénal avec une diminution de l'amplitude de l'écho parenchymateux.

L'ultrasonographie permet ainsi de détecter des adénomes hépatiques, d'en surveiller l'évolution afin de déceler les complications hémorragiques ou dégénératives, de préciser leur localisation préopératoire et enfin d'en faire un dépistage familial chez les sujets atteints.

#### **VI.3.2.3. TOMODENSITOMETRIE**

Elle permet la détection des adénomes hépatiques, elle montre la disposition corticale de l'accumulation du glycogène dans les reins et enfin elle permet d'évaluer la masse musculaire et de surveiller son évolution sous régime (DOPPMAN et col.).

#### **VI.3.2.4. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE**

Elle permet la détection et la surveillance des adénomes hépatiques. Elle est utile à l'appréciation de l'aspect qualitatif et fonctionnel de la masse musculaire (HOWELL).

#### VI.4. ASPECT BIOLOGIQUE DYNAMIQUE - EXPLORATIONS FONCTIONNELLES (18).

L'étude du métabolisme des hydrates de carbone a un double but : apprécier la tolérance au jeûne, particulière à chaque enfant, et évaluer indirectement l'activité de la glucose-6-phosphatase.

##### VI.4.1. EPREUVE DE JEUNE

L'appréciation de la tolérance au jeûne est fondamentale puisque celle-ci conditionne le rythme des repas. La tolérance est appréciée par l'étude de cycle glycémique et par la mesure répétée de la glucosémie, avant chaque repas.

##### VI.4.1.1. PROTOCOLE

Chez un enfant non alimenté depuis la veille, les différents systèmes hyperglycémiant entrent en jeu pour permettre la libération du glucose hépatique.

On dose ainsi à des intervalles de temps réguliers :

- dans le sang : la glycémie, les lactates, les pyruvates et le ph.
- dans les urines : les corps cétoniques, les corps réducteurs, le ph et l'albumine.

#### VI.4.1.2. RESULTATS

Dans la GSD I, la tolérance au jeûne est de 3 à 4 heures en moyenne, la glycémie est alors basse ( $\approx 2,22$  mmol/l). Les lactates et les pyruvates sont augmentés et le ph sanguin s'abaisse. On peut noter la présence de corps cétoniques urinaires.

Cette épreuve reproductible, permet aussi d'apprécier l'évolution de la tolérance au jeûne qui s'améliore classiquement avec le temps.

#### VI.4.2. LES EPREUVES FONCTIONNELLES

Elles permettent indirectement de confirmer le déficit de l'activité de la glucose-6-phosphatase. En effet, elles sont de réalisation plus aisée de la mesure directe de l'activité enzymatique, qui nécessite un fragment de foie recueilli par biopsie. Au cours de toutes ces épreuves on observe une élévation nette de la lactacidémie, à partir de valeurs de base souvent déjà élevées. Pour cette raison et à cause du risque hypoglycémique, il est prudent de se tenir prêt à interrompre l'épreuve au moindre signe clinique d'hypoglycémie ou d'acidose et d'injecter alors du glucose et bicarbonate de sodium.

Ces épreuves seront donc pratiquées sous surveillance médicale attentive, avec à portée de main, des bandelettes permettant une évaluation rapide de la glycémie (DEXTROSTIX par exemple) ainsi que des ampoules de sérum glucosé hypertonique et du bicarbonate de sodium. Un accès veineux périphérique sera maintenu par une perfusion de sérum salé isotonique.

Différentes épreuves ont été proposées ; nous détaillerons les épreuves les plus souvent pratiquées tout en citant les autres par la suite.

#### VI.4.2.1. EPREUVE AU GLUCAGON

##### a. *Protocole*

Après 3 ou 4 heures de jeûne, on injecte par voie intraveineuse ou intramusculaire, 0,1 mg/kg de poids, sans dépasser 1 mg de GLUCAGON au total, chez un sujet chez qui on suspecte une glycogénose.

Ensuite, glycémie, lactacidémie et pyruvatémie seront dosés sur des prélèvements sanguins réalisés à : 0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 minutes après l'injection de Glucagon.

**b. Résultats**

Cette épreuve permet de tester la réserve glycogénique du foie (flèche d'hyperglycémie) puis l'utilisation périphérique du glucose.

- Chez le sujet normal, on observe une augmentation de la glycémie (+ 0,50 à + 0,75 g/l) entre la cinquième et la vingtième minute puis une chute progressive avec un retour à la normale vers la quarante cinquième minute qui est suivi d'un certain degré d'hypoglycémie secondaire. L'acide lactique reste stable.
  
- Dans la GSD I, aucune élévation de la glycémie n'est observée. La lactacidémie, déjà élevée au début de l'épreuve augmente de façon très importante. En fait, si la glycémie ne s'élève pas, elle s'abaisse moins vite que lors de l'épreuve du jeûne. En effet, le glucose-1-phosphate libéré par le glucagon est transformé en glucose-6-phosphate. Ce dernier ne peut être libéré sous forme de glucose et suit la voie de la glycolyse qui conduit à l'hyperlactacidémie.

#### VI.4.2.2. EPREUVE DE CHARGE AU GALACTOSE (EPREUVE DE SCHWARTZ)

Elle explore le néoglucogénèse d'origine glucidique.

##### a. *Protocole*

Après 3 ou 4 heures de jeûne, on injecte par voie intraveineuse 1g/kg de poids de galactose (solution à 30 ou 50 %). Puis aux temps 0, 10, 20, 30, 40, 60 et 90 mn de l'épreuve, on dose :

- dans le sang : le glucose, la galactose et les lactates.
- dans les urines : le glucose et le galactose.

##### b. *Résultats*

- Chez le sujet normal, on observe un pic rapide suivi d'une chute rapide du galactose, correspondant à son métabolisme hépatique. On observe également une élévation importante et lente de la glycémie (+ 0,4 à 0,9 g/l) avec une baisse secondaire aussi lente. La lactacidémie ne change pas. Dans les urines, on retrouve des traces de galactose dans les premiers recueils seulement.

- Dans la GSD I, on observe une augmentation rapide du galactose sanguin qui s'élève très rapidement et disparaît encore plus rapidement que chez le sujet normal (1,18,35) : ceci est assez particulier à la glycogénose I et traduit la bonne reprise hépatique du galactose. Il n'y a pas d'augmentation de la glycémie, mais une nette hyperlactacidémie pouvant entraîner une acidose.

Dans cette épreuve, le galactose suit la voie suivante : galactose-1-phosphate, UDP galactose, UDP glucose, glucose-1-phosphate puis glucose-6-phosphate et il s'engage dans la voie de la glycolyse, entraînant une hyperlactacidémie. Le galactose peut aussi être orienté vers la voie de synthèse, glycogénique en particulier, ce qui peut induire des difficultés d'interprétation.

L'épreuve au galactose per os, tend à être abandonnée au profit de l'épreuve au galactose intraveineux.

#### VI.4.2.3. EPREUVE DE CHARGE EN FRUCTOSE (EPREUVE DE HERS)

##### a. *Protocole*

Même protocole que l'épreuve précédente. On injecte 1g/kg de poids de fructose par voie veineuse.

**b. Résultats**

Dans la GSD I, on n'observe pas d'augmentation de la glycémie mais une forte hyperlactacidémie avec parfois une acidose sévère.

L'épreuve au fructose per os est moins souvent utilisée.

**VI.4.2.4. EPREUVE A LA DIHYDROXYACETONE (DHA)  
(EPREUVE DE GUEST)**

**a. Protocole**

On administre la DHA par voie orale, à la dose de 1g/kg de poids et on dose dans le sang la DHA, le glucose et l'acide lactique.

La DHA est absorbée par voie intestinale et est transformée dans le foie en phosphodihydroxacétone qui se dirige :

- soit vers la synthèse : glucose - glycogène
- soit vers la dégradation : pyruvate-lactate.

**b. Résultats**

- Chez le sujet normal, on assiste à une augmentation (passant de 0 à 100 %) du taux sanguin de la DHA en 10 à 30 mn et à une augmentation de la glycémie.



La DHA disparaît du sang en 30 à 60 minutes, alors que la glycémie redescend au dessous de la glycémie de base.

La lactacidémie augmente également mais diminue, par la suite, plus lentement que la glycémie.

- Dans la GSD I, la glycémie ne s'élève pas et on note une disparition rapide de la DHA.

L'absence d'élévation sanguine de la DHA signe une glycogénose hépatique.

#### **VI.4.2.5. Epreuve au glycérol**

##### **(Epreuve de SENIOR)**

Composé précurseur du glucose, le Glycérol est converti, après phosphorylation, en glucose (à plus de 70 %) pour 5 % en CO<sub>2</sub> et 3 % en acide lactique.

##### **a. *Protocole***

L'épreuve consiste à l'étude de la demi-vie du glycérol, à l'étude des acides gras libres et de la glycémie après injection intraveineuse d'une solution isotonique de glycérol à 10 %.

##### **b. *Résultats***

Dans la GSD I, la demi-vie du glycérol est diminuée et l'élévation de la glycémie reste très faible, témoignant d'une activation de la néoglucogénèse et de la glycogénogénèse.

#### VI.4.2.6. Etude de la demi-vie du glucose radioactif doublement marqué.

Cette étude permet de poser in vivo le diagnostic de glycogénose de type I. En effet, pour éviter les contraintes d'une biopsie hépatique, VAN HOOFF et col. (1972) ont proposé une méthode permettant d'évaluer directement in vivo, le caractère fonctionnel ou non de la glucose-6-phosphatase.

##### a. *Protocole*

L'épreuve consiste à injecter simultanément, par voie intraveineuse et à doses traceuses, d'une part du glucose uniformément marqué par le  $^{14}\text{C}$ , d'autre part du glucose marqué par le tritium en position 2. Des prélèvements de sang sont ensuite effectués à temps déterminés et l'on calcule la proportion de deux isotopes dans le glucose sanguin.

Au temps 0, la valeur du rapport  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$  est prise, par convention, égale à 100 %. La décroissance du taux de radiocarbone témoigne de la diffusion et de l'utilisation du glucose.

##### b. *Résultats*

- Chez le sujet normal, la demi-vie du glucose marqué au tritium est inférieure à celle du glucose marqué au  $^{14}\text{C}$ . Ceci s'explique par une perte de tritium au cours de la glycolyse, dans l'étape d'isomérisation du glucose-6-

phosphate en fructose-6-phosphate. La néoglucogénèse remet donc ultérieurement en circulation des molécules de glucose contenant des proportions différentes des deux isotopes. Le rapport  $3H/14C$  est alors inférieur à 100 % :

- Dans la GSD I :

Si la glucose-6-phosphatase n'est pas fonctionnelle, le glucose sanguin ne contient pas de glucose provenant de la néoglucogénèse et le rapport reste voisin de 100 %. Cette épreuve est intéressante car elle permet de trancher entre le type Ib et le pseudo-type I (6) :

\* En effet, dans la **glycogénose Ia**, la glucose-6-phosphatase se révèle non fonctionnelle in vivo et le rapport  $3H/14C$  est constant à 100 % à 30 minutes (le chiffre normal étant de 75 % au bout de 30 minutes).

\* Dans le **type Ib**, le rapport  $3H/14 C$  est constant à environ 100 % à 30 minutes.

\* Dans le **pseudo-type I**, la décroissance du rapport  $3H/14C$  est nettement plus importante que celle observée chez les sujets normaux. Ceci traduit apparemment un accroissement de la vitesse d'utilisation du glucose injecté. Ce phénomène pourrait être lié à la perte d'un mécanisme régulateur au niveau périphérique (muscle ?), mais aucun argument ne permet actuellement de déterminer si cette lésion est primitive ou secondaire à une altération de la translocase T1 (6).

En conclusion, le diagnostic de certitude d'une glycogénose de type I ne peut être porté qu'après avoir effectué un dosage de la glucose-6-phosphatase hépatique ; si le diagnostic d'un type Ia peut être porté d'une façon formelle, il n'en est pas de même pour le type Ib et le pseudo-type I. Ces deux formes ne peuvent actuellement être différenciées que par une épreuve in vivo utilisant l'injection de glucose doublement marqué.

VARIANTS DES GLYCOGENOSES DE TYPE I (6)

CARACTERISTIQUES	TYPE Ia	TYPE Ib	PSEUDO-TYPE I
Signes cliniques de glycogénose type I	+	+ (+neutropénie)	+
Glycogène hépatique	↗	↗	↗
Activité enzymatique in vivo	-	-	+
. Rapport 3H/14C à 30 mn*	constant (~ 100 %)	constant (~ 100 %)	↓↓ (8-65%)
Activité enzymatique in vivo			
. Foie congelé	-	+	+
. Foie frais	-	-	?

\* Normal au bout de 30 minutes : 75 %

VI .4.3. Tableau récapitulatif des effets des différentes épreuves utilisées dans le diagnostic des glycogénoses hépatiques.

EPREUVE	DUREE DU JEUNE	GLYCEMIE		LACTATES		p <sup>h</sup>	DOSES ET VOIES D'ADMINISTRATION	
		AVANT	APRES	AVANT	APRES			
CYCLE	3-4 H	↘		↗		↘		
GLUCAGON	3-4 H	↘	↘	↗	↗↗	↘	0,1mg/kg IV sans dépasser 1 mg.	
GALACTOSE	3-4 H	↘	↘	↗	↗↗	↘	1g/kg IV	
FRUCTOSE	3-4 H	↘	↘	↗	↗↗	↘	1g/kg IV	
D.H.A.		N ou ↗ faible le taux de DHA n'augmente pas						1g/kg per os
GLYCEROL		↗ mais faible la demi-vie du glycérol est diminuée						IV

Les épreuves les plus couramment utilisées in vivo sont :

- l'épreuve du jeûne et l'étude du cycle glycémique, couplées ou non à :

- \* l'épreuve au glucagon,
- \* l'épreuve au galactose intraveineux,
- \* l'épreuve au glucose radioactif doublement marqué.

#### VI.5 ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE ET ENZYMATIQUE

Le diagnostic de certitude d'une glycogénose de type I ne peut être porté qu'après avoir effectué un dosage de la glucose-6-phosphatase hépatique. La preuve du déficit en glucose-6-phosphatase est apportée par l'étude enzymatique directe sur un fragment de foie recueilli par biopsie à l'aiguille, après s'être assuré que l'hémostase est normale. La biopsie chirurgicale est inutile. Le dosage de la glucose-6-phosphatase doit impérativement être réalisé sur un prélèvement de foie frais en comparant les résultats obtenus sur deux homogénats préparés :

- l'un avec un milieu permettant de maintenir l'intégrité des microsomes (saccharose 0,25 mmol/l),
- l'autre dans des conditions permettant au contraire de faire éclater ces organites (congélation - décongélation).

La biopsie hépatique permet aussi une étude histologique.

### VI.5.1. ANATOMOPATHOLOGIE (1,18,35)

C'est le prélèvement hépatique qui apportera le plus de renseignements. Il est effectué par biopsie à l'aiguille, après s'être assuré que l'hémostase est normale. Les techniques actuelles rendent inutile la biopsie chirurgicale (35).

#### VI.5.1.1. Histologie

##### a. *Foie*

Les hépatocytes sont augmentés de taille, clairs, tassés les uns contre les autres, à contours nets, donnant à l'ensemble d'un aspect "VEGETAL" :

Les noyaux sont bien visibles, parfois vacuolaires, il existe de nombreuses vacuoles à l'intérieur de l'hépatocyte, contenant des graisses.

La coloration au carmen de Best ou à l'acide périodique de SCHIFF, montre la présence d'une grande quantité de glycogène, à condition que la fixation ait été parfaite (dans du bouin gendre ou de l'alcool absolu). Ce glycogène disparaît après digestion amylasique.

Le glycogène n'est pas toujours réparti d'une manière uniforme dans le parenchyme. La coloration au noir SOUDAN met en évidence une stéatose variable dans son intensité qui peut parfois supplanter la surcharge glycogénique.



La microscopie électronique montre une architecture globalement identique dans les types Ia et Ib ; la seule différence intéresse le noyau de la cellule avec une hyperglycogénéation nucléaire dans le glycogénose Ia et un noyau peu surchargé dans le glycogénose Ib.

b. *Muscle*

On ne retrouve ni surcharge, ni altération de la fibre musculaire.

c. *Reins*

Il existe une double surcharge lipidique et glycogénique siégeant électivement dans le tube proximal.

VI 5.2. BIOCHIMIE (1,18,35)

Le glycogène accumulé est normal, son spectre à l'iode est normal.

Le dosage du glycogène dans le foie montre une teneur élevée, supérieure à 5-7 g de glycogène pour 100 g de foie frais. Cette teneur dépend de l'état nutritionnel de l'enfant et de son régime alimentaire les jours précédant la biopsie.

On retrouve également une importante quantité de lipides (4 à 8 g/100 g de foie frais). La présence de quantité importante de graisse donne d'ailleurs, un taux faussement bas du glycogène.

### VI.5.3. ENZYMOLOGIE (6,26,30,33,37)

L'étude enzymologique permet le diagnostic de certitude d'une glycogénose de type I. En effet, l'activité de la glucose-6-phosphatase, mesurée d'après la quantité de phosphate inorganique libéré à partir du glucose-6-phosphate utilisé comme substrat, est nulle ou très faible.

En fait, les glycogénoses de type I se transmettent sur le mode autosomique récessif, mais il est actuellement possible d'individualiser des sous-groupes correspondant à des lésions moléculaires différentes. Seule l'étude enzymatique permet actuellement de différencier les sous-types de la glycogénose I.

#### VI.5.3.1. Prélèvements

L'étude enzymatique nécessite deux types de prélèvements :

- un prélèvement à homogénéisats hépatiques intacts : tissu hépatique frais, conservé au maximum 48 heures à 0° C, avant étude,

- Un prélèvement à homogénéisats hépatiques "ouverts" :

- \* soit tissu frais traité par détergents

- (désoxychloate ou taurocholate de sodium par exemple),

- \* soit tissu congelé (les cristaux de glace rompent les membranes des microsomes).

### VI.5.3.2. Principe

L'activité de la glucose-6-phosphate-phospho-  
hydrolase est mesurée d'après la quantité de phosphate  
inorganique (Pi) libérée à partir du glucose-6-phosphate  
utilisé comme substrat. Cette activité est exprimée en  
micromole de Pi par minute et par gramme de poids  
( $\mu\text{mol}/\text{mm}/\text{g}$ ).

L'activité de la mannose-6-phosphate-phospho-  
hydrolase est aussi déterminée, car elle est le témoin de la  
rupture des microsomes.

L'activité des microsomes intacts est calculée  
d'après l'équation d'ARION (26) :

$$\text{VIM} = \frac{\left( \begin{matrix} \text{V} \\ \text{UH} \end{matrix} - \begin{matrix} \text{V} \\ \text{DH} \end{matrix} \right) \times f \text{ d.UH}}{1 - f \text{ d.UH}}$$

ou VIM : Activité des microsomes intacts,  
VuH : Activité des homogénéisats non traités,  
VDH : Activité des homogénéisats traités ou rompus,  
fd.UH : facteur correctif de la mannose-6-phosphate  
phospho-hydrolase. Ce dernier étant donné par  
l'équation suivante :

$$f \text{ d. UH} = \frac{\frac{V}{UH} \text{ M6 Pase}}{\frac{V}{DH} \text{ M6 Pase}}$$

ou  $\frac{V}{UH}$  M6 Pase : l'activité de la mannose-6-phosphate phospho-hydrolase des homogénéisats non traités

et  $\frac{V}{DH}$  M6 Pase : celle des homogénéisats traités.

A partir de cette équation d'ARION, on peut calculer la latence de la glucose -6-phosphate phospho-hydrolase (G6PPH).

$$\text{Latence (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{activité dans les microsomes intacts}}{\text{activité dans les homogénéisats traités}} \right) \times 100$$

### VI.5.3.3. Résultats normaux

Selon NARISAWA et col. (30), les résultats exprimés en  $\mu\text{mol}$  de Pi par minute et par gramme de poids hépatique, sont les suivants :

- homogénéisats non traités :  $4,51 \pm 0,85$
- homogénéisats rompus :  $6,26 \pm 1,21$
- microsomes intacts :  $4,25 \pm 0,80$

D'où une latence de la G6PPH de :  $31,7 \pm 6,6 \%$  . .

#### VI.5.3.4. RESULTATS PATHOLOGIQUES

##### a. *Glycogénose Ia* :

Elle correspond à la forme classique de la maladie ; l'activité de la glucose-6-phosphatase, mesurée in vitro, sur foie congelé ou sur foie frais est pratiquement nulle.

Cette forme correspond vraisemblablement à une lésion moléculaire affectant directement le site catalytique de l'enzyme.

##### b. *Glycogénose Ib* (15,30,37)

Dans le type Ib, le dosage de la glucose-6-phosphatase effectué sur foie congelé donne des résultats tout à fait normaux. En revanche, sur un prélèvement de foie frais, on constate une latence de l'ordre de 100 %. L'addition d'un détergent fait disparaître cette latence et les résultats sont alors voisins de ceux obtenus sur foie congelé.

Selon NARISAWA et col. (30), la lésion moléculaire concernerait le système de transfert microsomique spécifique du glucose-6-phosphate translocase (T1). ceci permet d'expliquer les discordances observées entre les dosages effectués sur foie frais et sur foie congelé :

- dans le premier cas (foie frais), l'intégrité des microsomes étant respectée, le glucose-6-phosphate ne peut accéder à l'enzyme, en raison de l'altération de son système de transfert,

- dans le second cas (foie congelé), la congélation-décongélation a eu pour effet de rompre les membranes microsomiques et l'activité enzymatique, qui est normale, peut être mesurée. Le mécanisme de cette glycogénose Ib est donc fondamentalement différent de celui du type Ia.

c. *Glycogénose Ic* :

Il s'agit d'une variante décrite par NORDLIE et col. en 1983 (33). Les auteurs publient le cas d'une glycogénose de type I pour laquelle la glucose-6-phosphatase in vitro est de 75 %, donc supérieure à celle des sujets normaux ( $\leq 25$  %) mais inférieure à celle du type Ib ( $\leq 100$  %).

La latence calculée pour la phosphate translocase (T2) est complète : cette phosphate translocase étant le transporteur spécifique, à travers la membrane des microsomes, du carbamylphosphate, du phosphate inorganique et du pyrophosphate.

NORDLIE émet l'hypothèse d'une double atteinte des protéines transporteuses :

- complète pour T2 (Phosphate translocase),
- incomplète pour T1 (Glucose-6-phosphate translocase)

et propose d'appeler ce sous-type : **glycogénose Ic** .

Dans le type Ic, le mécanisme qui fait intervenir une anomalie du transport des phosphates semble complexe et mal élucidé.

## VII - PHYSIOPATHOLOGIE

### VII.1. ROLE ET CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATASE

La glucose-6-phosphatase joue un rôle fondamental dans le métabolisme du glucose. Elle permet de libérer directement le glucose dans le milieu extra-cellulaire, sous forme libre, par hydrolyse du glucose-6-phosphate provenant soit de la glycogénolyse, soit de la néoglucogénèse.

Cette enzyme est présente dans tous les tissus capables de réaliser une néoglucogénèse à partir de divers substrats glycogéniques. A cet égard, le foie étant l'organe le plus important. Elle est absente du muscle, celui-ci utilisant directement le glucose-6-phosphate pour les besoins de la glycolyse.

Dans les hépatocytes, la glucose-6-phosphatase est présente dans les microsomes : elle est intimement associée aux éléments de la face interne luminale du réticulum endoplasmique.

In vitro, cette enzyme est plurifonctionnelle et n'a aucune spécificité vis-à-vis du glucose-6-phosphate. Elle est capable d'exercer :

- soit une activité hydrolytique (phosphohydrolase) vis-à-vis de nombreux dérivés phosphorylés, notamment le glucose-6-phosphate, le carbamyl-phosphate et les pyrophosphates inorganiques,
- soit une activité synthétique (phosphotransférase), permettant le transfert du groupe phosphorylé, notamment sur le glucose.

In vivo, les activités de cette enzyme sont coordonnées en fonction des conditions nutritionnelles et hormonales. L'activité enzymatique est liée à celle d'un système intégré associant trois composants :

- un système de transfert T1 (Translocase), bidirectionnel, spécifique du glucose-6-phosphate, qui permet à ce substrat de pénétrer dans la lumière des citernes microsomiques,
- un système de transfert T2 (Translocase), bidirectionnel, spécifique de divers composés phosphorylés (carbamyl-phosphate, pyrophosphate inorganique et phosphates inorganiques) et permettant ainsi leur passage,
- l'unité catalytique proprement dite, située sur la face interne de la membrane (phosphohydrolase-phosphotransférase), dont le site actif est en regard de la lumière des microsomes.



Le glucose peut sortir des microsomes par un processus de diffusion simple ou facilitée (T3 ?).

Deux conséquences pratiques résultent de cet ensemble fonctionnel proposé par ARION et col. en 1980 (6,15,30,17) :

\* In vivo, la membrane microsomique constitue une barrière sélective, ce qui confère à la glucose-6-phosphatase une spécificité relative vis-à-vis du glucose-6-phosphate. Le transfert de ce substrat est un facteur limitant, et l'hépatocyte peut ainsi adapter et contrôler son taux d'hydrolyse.

\* In vitro, sur une préparation de foie frais, on ne mesure que 75 % de l'activité intrinsèque de l'enzyme. Il existe donc normalement une inactivité apparente (latence) de l'ordre de 25 % qui disparaît si l'on ajoute un détergent dans le milieu (désoxycholate par exemple). Il ne s'agit pas d'un phénomène d'activation ; en fait, ces manipulations rompent les membranes microsomiques ce qui rend la glucose-6-phosphatase directement et facilement accessible à son substrat, mais elle perd sa spécificité vis-à-vis du glucose-6-phosphate.

## VII.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GSD I

### VII.2.1. GENERALITES

Le désordre fondamental de la GSD I reste le défaut de libération de glucose à partir du glucose-6-phosphate par l'hépatocyte. Ce trouble est lié au défaut de fonctionnement du système enzymatique "glucose-6-phosphatase", qui se développe chez le fœtus dès la dixième semaine de vie intra-utérine et dont l'activité se complète après la naissance.

L'hypoglycémie chronique induite déclenche les mécanismes physiologiques tendant à la corriger : libération de "releasing facteurs", facteurs de mobilisation des graisses, sécrétions hormonales (ATCH, cortisol, glucagon, adrénaline) et inhibition de certaines hormones (insuline, somatomédines).

Ces mécanismes permettent l'explication des désordres observés dans la GSD I :

- la néoglucogénèse stimulée, renouvelle constamment le stock de glycogène qui, sous l'action de l'enzyme débranchante, produit une petite quantité de glucose libre et maintient la glycémie aux alentours de 0,3 à 0,4 g/l (1,67 à 2,22 mmol/l) pendant quelques heures,

- d'autre part, la phosphorylase transforme le glycogène en glucose-1-phosphate pour aboutir à l'impasse du glucose-6-phosphate sous l'action de la phosphoglucomutase,

- le glucose-6-phosphate constamment libéré s'engage :

\* sur la voie de la glycolyse, conduisant à la formation de pyruvate, lactates et acétyl-coenzyme A, qui sont les précurseurs de la synthèse lipidique et de la cétogénèse,

\* sur la voie du ribose-5-phosphate, entrant dans la synthèse des purines et de l'acide urique.

## VII.2.2. PERTURBATIONS PRIMAIRES

### VII.2.2.1. HYPOGLYCEMIE

Malgré l'anomalie du système glucose-6-phosphatase, le taux de glycémie est maintenu autour de 3,9 mmol/l (0,7g/l) pour un jeûne de 2 à 4 heures et 1,11 mmol/l (0,2 g/l) pour un jeûne de 6 à 8 heures (21). Pendant cette période, le seul glucose libéré, l'est par l'action de l'amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchante, seulement si une synthèse constante de glycogène intervient au niveau des branches de la molécule de glycogène.

Pendant cette période, l'effet d'épargne glucosée dû au métabolisme d'autres substrats (corps cétoniques et surtout lactates), explique la relative absence de symptomatologie.

En rapport avec l'hypoglycémie, le taux de base de l'insuline est diminué ainsi que le taux du C peptide urinaire.

#### VII.2.2.2. LACTATES

Leur formation est secondaire à l'hypoglycémie par détournement du glucose-6-phosphate vers la glycolyse (GREENE-21).

#### VII.2.2.3. CORPS CETONIQUES

L'hypoglycémie n'entraîne pas ou peu la formation de corps cétoniques chez l'enfant porteur de GSD I.

En effet, la céto-génèse est la voie de dégradation des acides gras circulant lors du jeûne ; son métabolite essentiel est l'acétyl Co A. Ce dernier permet la formation d'acides cétoniques utilisés comme source d'énergie par certains tissus durant le jeûne. Le métabolite extrême de la dégradation de l'acétyl Co A est l'acétone.

L'inhibition de la céto-génèse peut se faire par deux voies métaboliques :

- la voie de l' $\alpha$ -glycérophosphate, qui estérifie les acides gras libres pour donner des triglycérides,

- la voie de l'oxaloacétate, qui se conjugue à l'acétyl CO A pour former le citrate et entrer dans le cycle de KREBS.

Ces deux voies privent la céto-génèse de son substrat principal en diminuant le taux de l'acétyl coenzyme A.

Actuellement, il semblerait que c'est l' $\alpha$ -glycérophosphate qui jouerait le rôle de facteur limitant responsable de l'inhibition de la céto-génèse (BINKIEWICZ et SENIOR).

#### VII.2.2.4. HYPOPHOSPHATEMIE (21)

Dans la GSD I, la cellule hépatique est incapable de libérer le glucose-6-phosphate et doit prélever le phosphate circulant dans le sang.

Le faible taux intracellulaire de phosphate inorganique serait responsable des épisodes fébriles contemporains de l'hypoglycémie et l'acidose : la phosphorylation oxydative se fait mal et produit de la chaleur au lieu de la formation d'ATP.

### VII.2.3. PERTURBATIONS SECONDAIRES

#### VII.2.3.1. HYPERLIPIDEMIE (28)

L'augmentation du taux plasmatique des lipides (cholestérol, triglycérides) dans la GSD I est due à trois facteurs :

- stimulation de la synthèse des lipides,
- stimulation de la lipolyse périphérique sous l'action hormonale induite par l'hypoglycémie,
- diminution de l'utilisation périphérique des acides gras qui serait due à une diminution simultanée de l'activité de la lipo-protéine lipase extrahépatique (par hypoinsulinisme) et de la triglycéride lipase hépatique. (28)

#### VII.2.3.2 HYPERURICEMIE

Elle peut être secondaire :

- soit à la diminution de l'excrétion urinaire de l'acide urique. C'est l'hyperlactacidémie qui serait responsable, par inhibition compétitive au niveau de la réabsorption tubulaire rénale,

- soit à la stimulation de la synthèse d'acide urique qui utilise deux voies : la biosynthèse de "novo" (exclusivement hépatique) et la voie de la récupération des purines.

#### VII.2.3.3. DYSFONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE (2,21)

Le taux sanguin des plaquettes est élevé et le temps de saignement est allongé (taux > 400 000/mm<sup>3</sup>).

Il existe une diminution ou une absence d'agrégation plaquettaire.

L'hypercholestérolémie pourrait être à l'origine de l'anomalie plaquettaire et la normalisation de la cholestérolémie sous nutrition entérale nocturne devrait normaliser la fonction plaquettaire (GREENE).

Le délai de régularisation de l'anomalie plaquettaire, quand elle se produit, est de dix à douze jours. Ce délai serait en faveur d'une atteinte mégacaryocytaire.

#### VII.2.3.4. CROISSANCE (12,13,37)

Les retards statural, pubertaire et dentaire sont très fréquents dans la GSD I et s'expliquent par les perturbations endocriniennes et métaboliques induites par l'hypoglycémie.

**a. Perturbations hormonales**

- L'insuline, dont le taux de base est diminué, ne permet plus la synthèse protéique et ne peut plus stimuler l'activité des somatomédines,

- le glucagon entrave la croissance par l'inhibition directe des somatomédines,

- les somatomédines qui favorisent la croissance sont retrouvés à des taux inférieurs aux taux normaux,

- le cortisol et l'hormone de croissance favorisent, comme le glucagon, la libération des acides gras libres qui inhibent, in vitro, les somatomédines.

- les hormones hyperglycémiantes (glucagon, cortisol, catécholamines), en détournant les acides aminés de la voie de synthèse protéique vers la néoglucogénèse, permettent l'établissement des anomalies de la croissance staturale et de la maturation pubertaire. YUDKOFF (43) a montré que l'obtention d'une bonne homéostasie glucidique tout au long du nycthémère, permet un anabolisme protidique efficace générateur du déclenchement pubertaire et d'une reprise de la croissance.

**b. Perturbations métaboliques**

Notamment l'acidose lactique, dont le rôle est encore assez absent. Pour FERNANDES, elle induirait une anorexie qui jouerait un rôle dans le retard de la croissance des enfants atteints de GSD I.



c. *Rôle du sommeil*

La correction des troubles du sommeil par la nutrition entérale nocturne joue un rôle dans la reprise de la croissance (12,16). En effet, la disparition des malaises nocturnes permet aux enfants de dormir normalement.

**VII.2.3.5. ADENOMES HEPATIQUES (36,37)**

Ces adénomes seraient dûs à l'hyperglucagonémie.

**VII.2.4. ANOMALIES DES GRANULOCYTES**

**(2,7,15,26,30,37)**

Ces anomalies ne sont rencontrées que dans la GSD Ib. Il s'agit d'anomalies numériques et fonctionnelles des polynucléaires qui sont à l'origine des infections récidivantes et des ulcérations buccales et anales récurrentes. Biologiquement, ces anomalies se traduisent par une neutropénie associée à des anomalies fonctionnelles des polynucléaires.

**VII.2.4.1. LA NEUTROPENIE**

Elle est intermittente mais non cyclique et d'intensité variable. Dans la série d'AMBRUSO (2), 16 patients sur 20 ont des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1500/mm<sup>3</sup> de sang. Seuls les patients neutropéniques font des infections récidivantes.

Le myélogramme montre souvent une hyperplasie de la lignée myéloïde et parfois un arrêt<sup>^</sup> de maturation de cette lignée à un stade variable.

La mobilisation des polynucléaires après stimulation par hydrocortisone ou épinéphrine est diminuée ; d'où l'anomalie de sortie des polynucléaires de la m<sup>o</sup>elle vers le courant sanguin.

#### VII.2.4.2. ANOMALIES FONCTIONNELLES DES POLYNUCLEAIRES

L'étude des fonctions de polynucléaires montre le plus souvent une altération du chimiotactisme alors que les autres fonctions (réduction du nitrobleu de Tétrazolium, bactéricide, phagocytose) sont peu ou pas modifiées (15).

Le mécanisme de ces anomalies semble indépendant de l'équilibre métabolique ; la normalisation des paramètres métaboliques n'influence pas les anomalies des polynucléaires et leurs conséquences.

Ce mécanisme pourrait faire intervenir un défaut de production de NADPH par le shunt des hexoses monophosphates. L'hypothèse d'un défaut de transport de glucose-6-phosphate, substrat de cette voie métabolique, a été avancé.

#### VII.2.4.3. AUTRES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES

On peut rapprocher de ces anomalies des polynucléaires :

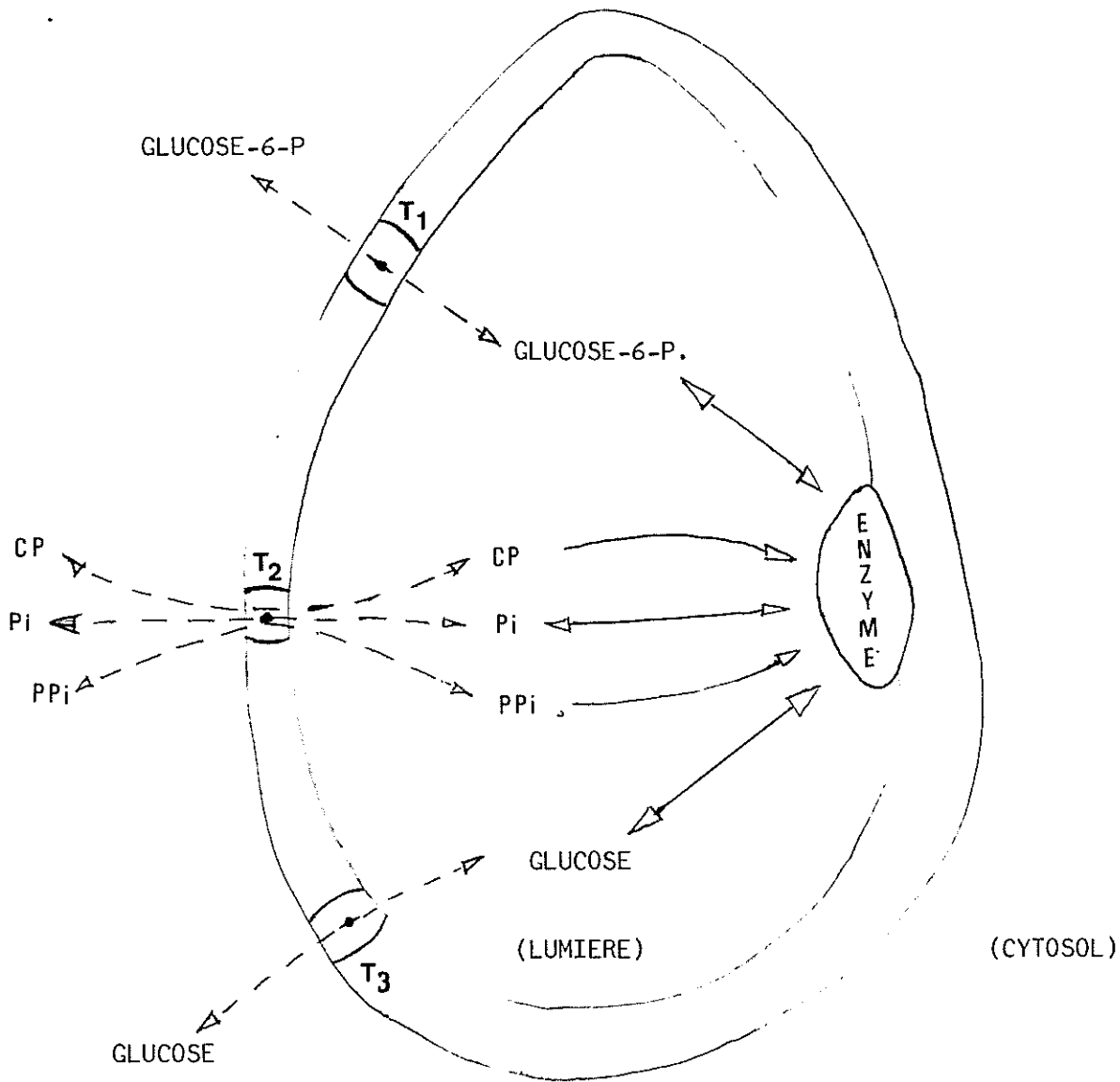
- une altération des fonctions des monocytes. La diminution de production de granulopoïétine par les monocytes pourrait favoriser la neutropénie,

- les immunoglobulines A, G et M sont normales, ou le plus souvent augmentées, participant à l'hyperprotéïnémie habituelle. Le complément et ses fractions sont normaux.

- Il existe enfin une anémie hypochrome hyposidérémique de mécanisme multiple : carence en fer, favorisée par le régime, hémorragies répétées, insuffisance médullaire ?

- Un cas de leucémie aigüe myéloïde associé à une glycogénose de type Ib a été rapporté par SIMONS en 1984. Aucune relation entre les anomalies des polynucléaires rencontrées dans la GSD Ib et l'apparition de leucose n'a été démontrée. Il paraît cependant souhaitable que les sujets porteurs d'une GSD Ib bénéficient d'une surveillance hématologique attentive.

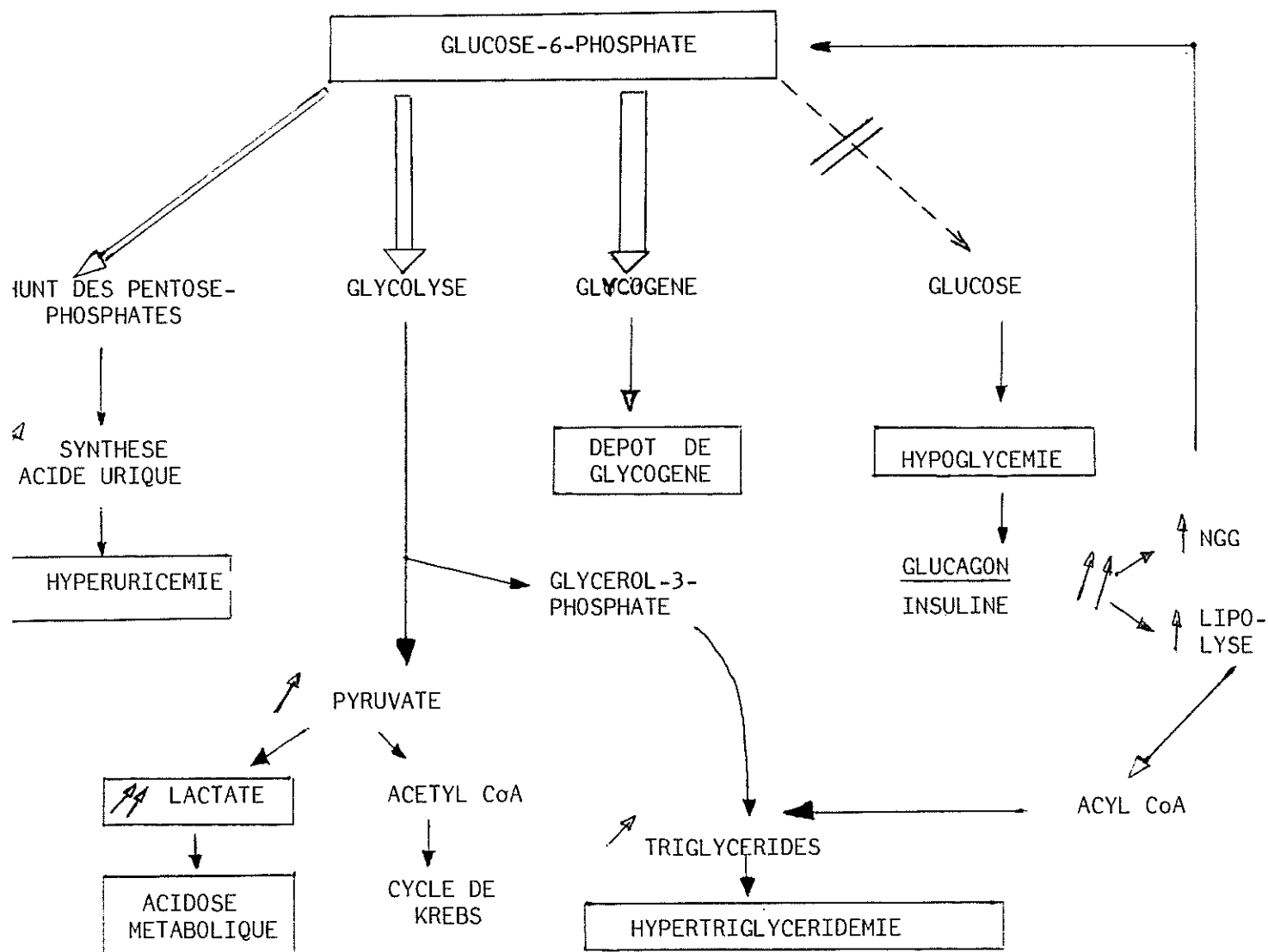
VII.3. SCHEMA ET TABLEAU



LE SYSTEME GLUCOSE-6-PHOSPHATASIQUE DU  
RETICULUM ENDOPLASMIQUE HEPATIQUE.

(modèle d'ARION et col., 1980) (6,15,26)

- CP : Carbamyl Phosphate
- Pi : Phosphate inorganique
- PPi : Pyrophosphate inorganique



CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES D'UNE ACCUMULATION  
HEPATIQUE DE GLUCOSE-6-PHOSPHATE (6).

## VIII - EVOLUTION

### VIII.1. HISTOIRE NATURELLE DE LA GSD I (1,14,27,35)

L'évolution naturelle de la GSD I est particulièrement sévère et parsemée d'accidents graves.

a. **Au cours des premières années de la vie**, l'enfant est menacé par des épisodes hypoglycémiques pouvant retentir sur le développement psychomoteur et entraîner des séquelles graves neurologiques et psychiatriques ; les poussées d'acidose sont également fréquentes sur fond d'acidose chronique. Les accès d'hypoglycémie et d'acidose sont facilement déclenchés par le jeûne prolongé, une infection ou une intervention chirurgicale.

La nécessité de repas répétés aboutit souvent à l'installation d'une anorexie tenace, augmentant le risque des accès hypoglycémiques et d'acidose. Dans quelques observations, des accidents hémorragiques, parfois mortels, peuvent survenir.

b. **Au cours de l'adolescence**, la tolérance au jeûne semble s'améliorer alors qu'il se démasque un retard statural important. En effet, si le patient passe le cap difficile des premières années, les problèmes posés au cours de l'adolescence sont ceux :

- d'un retard statural majeur associé à un retard pubertaire et à une obésité cushingoïde,

- des complications athéromateuses secondaires à l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie persistantes :

\* oculaires : rétinopathie, cataracte,

\* cardiaque et vasculaire par artériosclérose précoce,

\* abdominale : pancréatite hémorragique,

- des complications goutteuses liées à l'hyperuricémie :

\* cutanées avec la présence de Tophi,

\* articulaires avec arthropathies goutteuses,

\* rénales avec lithiases uriques entraînant de fréquents épisodes de colique néphrétique, voire une insuffisance rénale.

- des complications hépatiques : la surveillance prolongée de ces enfants laisse entrevoir la survenue d'adénomes du foie et parfois même d'hépatocarcinomes dans un pourcentage de cas non négligeable (25,29,36).

Récemment, et afin de préciser le devenir à long terme des glycogénoses hépatiques, une enquête nationale rétrospective a rassemblé 76 observations de patients âgés de plus de 12 ans dont 22 observations de glycogénoses de type I (14).

Une étude détaillée de cette enquête nous paraît intéressante ; en effet, la constatation de diverses complications classiques et moins connues apporte des éléments utiles à la prise en charge de ces patients et contribue à une évolution à long terme plus favorable, pour les GSD I récentes, grâce à un traitement plus adapté et plus efficace.

Cette étude confirme chez l'adolescent et l'adulte des données déjà bien connues. Les symptômes principaux : hypoglycémie, retard pubertaire et statural, hépatomégalie et déséquilibre métabolique sont très marqués dans la GSD I, avec une tendance à l'amélioration spontanée de ces symptômes avec l'âge.

A côté de ces données classiques, cette étude fait apparaître des manifestations moins connues dans l'évolution de GSD I :

- anémie qui peut relever de l'intrication de plusieurs mécanismes (cf plus haut) et dont la meilleure compréhension devrait permettre une meilleure prévention ou un traitement plus adapté.

- Hypertension artérielle, qui n'est pas spécifique de l'âge et dont le mécanisme n'est pas connu.

- Hyperlipoprotéïnémie prolongée et persistante.

- Insuffisance rénale sévère. L'atteinte rénale survient toujours après l'âge de 13 ans chez des patients mal équilibrés.

La connaissance de ces complications devrait permettre une meilleure prise en charge de ces patients.

Sur le plan socio-professionnel, environ trois quarts des enfants présentant une glycogénose de type I suivent une scolarité normale ou peu retardée.



Sur les 9 patients de plus de vingt ans, deux patients sont mariés et ont des enfants (14).

Cette étude montre que la mortalité affecte essentiellement les glycogénoses de type I (13 décès sur 18). Les décès sont survenus à l'occasion d'une hypoglycémie profonde avec ou sans acidose, de complications de réanimation (hypokaliémie, hémorragie digestive, pneumothorax) ou des suites d'une encéphalopathie secondaire aux hypoglycémies. Dans l'un des deux décès survenus à 21 ans, la cause directe de mort fut un cas de pancréatite aiguë.

## IX - GENETIQUE (1,15,20,35,40)

La glycogénose de type I ou maladie de VON GIERKE est une maladie métabolique héréditaire, transmise sur le mode autosomique récessif (1,20,35,40). Elle est due à la déficience du système enzymatique "Glucose-6-Phosphatase". Elle est actuellement en plein démantèlement depuis la découverte du schéma biochimique de ce système enzymatique glucose-6-phosphatase (ARION et col. 1980).

Il est actuellement possible d'individualiser quatre sous-types correspondant à des lésions moléculaires différentes : Ia, Ib, Ic et pseudo-type I. Chaque sous-type correspond, soit à une atteinte particulière du système enzymatique (Ia, Ib, Ic), soit à un comportement particulier lors d'une épreuve diagnostique (Ib et pseudo-type I).

Certaines anomalies cliniques et biologiques sont spécifiques de certains sous-types : neutropénie et anomalies fonctionnelles des leucocytes dans le type Ib.

La disparité de tous ces modes d'expression clinique ou biologique pourrait être due à la complexité des lésions moléculaires liées aux mutations géniques (6).

Le dosage de l'activité enzymatique constitue le seul diagnostic de certitude ; il doit être réalisé sur tissu hépatique car la glucose-6-phosphatase n'est présente que dans le foie et le rein.

Le diagnostic anténatal de la GSD I n'exsiste pas actuellement ; en effet, le système enzymatique glucose-6-phosphatase n'est présent que dans le foie, les reins et l'intestin du fœtus. Il n'a pas été retrouvé dans le placenta, empêchant ainsi toute possibilité de diagnostic anténatal par étude enzymatique (15).

Le développement des techniques de l'ADN recombinant permettra probablement de pratiquer ce diagnostic : la sonde à ADN est une séquence d'ADN rigoureusement complémentaire de celle du gène exploré. Par hybridation de la sonde et du gène, on peut directement étudier le gène et visualiser l'anomalie.

La présence d'ADN dans toutes les cellules de l'organisme permet d'appliquer cette méthode à n'importe quel prélèvement surtout cellules amniotiques ou fibroblastes cutanées.

La mise au point d'une technique fiable de diagnostic anténatal posera le problème de la conduite à tenir vis-à-vis d'un fœtus porteur de l'anomalie. En effet, les progrès diététiques, techniques et thérapeutiques, semblent améliorer le pronostic de cette maladie d'une manière étonnante.

## X - TRAITEMENT DE LA GSD I

### X.1. BUT

Les différentes thérapeutiques proposées ont pour but de maintenir l'homéostasie glucidique et donc de juguler au mieux l'hypoglycémie diminuant aussi le taux élevé de glucagon et par conséquent la glycogénolyse et la glycolyse.

### X.2. MOYENS ET RESULTATS

#### X.2.1. DIETETIQUE

##### X.2.1.1. FRACTIONNEMENT DES REPAS

La base du traitement consiste à adapter le rythme des repas au degré de tolérance au jeûne. Cela revient à établir un rythme de repas calculé après l'étude du cycle glycémique.

Chaque repas doit être équilibré en ce qui concerne l'apport calorique, les apports en glucides, lipides et protides. L'apport calorique total doit être en rapport avec les normes habituelles pour l'âge. Les principales sources d'apport glucidique sont formées par le glucose et les polymères du glucose (dextrine maltose, amidon). Fructose et lactose sont interdits afin d'éviter la stimulation de la néoglucogénèse.

L'apport protéique doit être normal.

L'apport lipidique doit être restreint. Ces apports doivent être répartis régulièrement à l'occasion de chacun des repas du nycthémère.

Dans certaines formes sévères, la nécessité de donner un ou deux repas au cours de la nuit, risque de perturber l'équilibre familial et le sommeil de l'enfant.

Un autre inconvénient est représenté par l'installation fréquente d'une anorexie rebelle qui augmente le risque d'hypoglycémie et d'acidose.

#### X.2.1.2. NUTRITION PARENTERALE COMPLETE

Utilisée en 1972 par FOLKMANN et col. qui ont obtenu ainsi la régression des perturbations biologiques.

Cette technique est lourde et contraignante, ceci en raison de la pose et la présence prolongée de cathéters pouvant entraîner des complications infectieuses sévères. Elle ne semble justifiée qu'en phase aiguë : lors d'une décompensation, en période pré-opératoire ou en cas d'intolérance digestive (diarrhée, vomissements).

### X.2.1.3. NUTRITION ENTERALE CONTINUE NOCTURNE (NECN)

Elle dérive des travaux de FOLKMAN et col. (1972). Après les travaux de BURR et col. en 1974, plusieurs équipes ont proposé la NECN pour le traitement des enfants atteints de GSD I : GREENE, FERNANDES (16), DAESCHEL (13), CHEN (10,11), FOLK (17).

#### a. *Protocole thérapeutique*

La NECN est entreprise en milieu hospitalier. Initialement totale, elle devient exclusivement nocturne en trois semaines permettant ainsi le retour en milieu familial.

Cette durée d'hospitalisation permet d'enseigner aux parents le mode de préparation de l'alimentation et le maniement de la pompe.

Le soluté de la NECN est infusé à l'aide d'une pompe, de type péristaltique (IVAC\*), munie d'une alarme indicatrice de l'interruption du courant électrique et d'un éventuel déplacement de la sonde gastrique. La tubulure doit être suffisamment longue pour permettre les mouvements de l'enfant sans risques de déconnexion.

La sonde gastrique est siliconée (SP3, PETERS), elle est changée tous les quatre mois (12). Sa pose aura été apprise aux parents ou à l'enfant durant la première hospitalisation.

Elle peut être positionnée dans le nez ou dans la bouche (prothèse orthodontique fixée sur la deuxième molaire supérieure gauche).

La durée de la NECN varie de 8 à 12 heures : le début est effectué maximum trois heures après le dernier repas et jusqu'à trente minutes avant le petit déjeuner, ceci afin d'éviter des accidents hypoglycémiques.

Les solutés les plus fréquemment employés sont à base de polymères de glucose, contenant au moins 90 % d'hydrates de carbone (VIVONEX\*, VIVONEX HN\*, DEXTROSE\*, POLYGOSE\*). On peut y ajouter éventuellement de faibles quantités de solutés protéiques (CASEC\*) ou lipidiques si un supplément calorique est nécessaire.

D'après FOLK (17), l'apport calorique total est calculé ainsi :

1000 Kcal + 100 Kcal par année d'âge. Les 2/3 de cet apport calorique journalier sont apportés par les repas diurnes, le 1/3 restant étant apporté par la NECN.

L'alimentation diurne comporte 5 repas (toutes les 2 ou 3 heures) dont le premier dans la demi-heure qui suit l'arrêt progressif de la NECN. Cette alimentation diurne comporte 60 % d'hydrate de carbone, sous forme de glucose et de ses polymères, excluant les sucres glycoformateurs (fructose et galactose), 20 % de protéines et 20 % de lipides dont la moitié est d'origine végétale.

Lors de toute maladie intercurrente, notamment infectieuse, une alimentation gastrique continue sur 24 heures est instaurée pendant quelques jours.

**b. Résultats**

La NECN, associée au fractionnement des repas, même en période néonatale permet d'obtenir :

- une stabilisation quasi-parfaite de la glycémie avec une plus grande tolérance au jeûne, une meilleure adaptation à l'effort et amélioration de l'état physique et musculaire. Les rares accidents hypoglycémiques rapportés (10) sont dus à des erreurs techniques (coupure de courant, déconnexion de tubulure).

- Une régression de l'hépatomégalie et une franche diminution de l'hypertriglycéridémie, de l'hypercholestérolémie, de la lactacidémie et de l'uricémie. La lactacidémie et la triglycéridémie, quoique diminuées, restent à des taux supérieurs à ceux des enfants sains.

- Une accélération nette de la croissance staturale qui s'accompagne d'une augmentation du rapport insuline-glucagon. La correction de l'hypoinsulinisme nécessite une longue période d'un bon équilibre glycémique.

- Une prévention et une amélioration des autres perturbations secondaires (adénomes hépatiques, anomalies plaquettaires, tendance hémorragique, hyperglucagonémie).



En plus de tous ces résultats positifs, la NECN est bien tolérée par l'enfant et la famille. Elle offre des avantages psychologiques et économiques par la possibilité d'une réintégration familiale et scolaire précoce et par son faible coût. Il s'agit donc d'une technique simple, efficace, pratique, de faible coût et acceptable en général par l'enfant et la famille. Elle devrait être poursuivie jusqu'à l'adolescence révolue.

- La NECN ne corrige pas les anomalies de la lignée granulocytaire spécifiques de la GSD Ib.

Récemment, l'alternative thérapeutique mise en exergue et consistant à l'apport régulier d'amidon de maïs non cuit mérite d'être signalée (10,11,39,41).

En effet, le traitement associant fractionnement des repas et NECN est amélioré par la prise d'amidon de maïs cru, à la dose de un à deux grammes par kilo et par jour (1 à 2 g/kg/jour) en deux prises.

CHEN (10,11) et SMIT (41) ont montré que l'amidon de maïs cru mélangé à de l'eau plate, dans un rapport de poids-volume égal à 1/2, permet un meilleur équilibre glycémique par une libération lente et douce des molécules de glucose et n'induisait pas de pic hyperglycémique, ni de pic insulinique ni d'hypoglycémie secondaire.

L'amidon de maïs cru n'a pas la même efficacité s'il est pris en même temps que d'autres aliments, mais il reste plus intéressants que les solutions glucosées.

Cette alternative thérapeutique impose donc une administration rigoureuse nécessitant la perturbation du mode de vie de l'enfant et elle ne saurait concerner que de grands enfants : en effet, l'amidon de maïs ne peut être utilisé cru chez l'enfant avant l'âge de deux ou trois ans en raison de l'immaturité enzymatique digestive (amylase pancréatique, glucoamylase), une fois cuit, un enfant de moins d'un mois peut l'absorber.

#### X.2.2. SHUNT PORTO-CAVE

A été proposé pour la première fois en 1965 (FOLKMAN). Il s'agit d'une anastomose porto-cave termino-latérale permettant ainsi l'apport direct de nutriments aux tissus périphériques et la correction de l'hypoinsulinisme périphérique (1,8,35).

Cette interruption semble améliorer la tolérance au jeûne, bien que la glycémie à jeun puisse être aussi basse qu'avant l'intervention. Cliniquement, la tolérance au jeûne est meilleure et l'activité physique s'améliore notablement.

Les conséquences métaboliques sont rapidement améliorées, qu'il s'agisse de la lactacidémie, de l'uricémie et surtout des perturbations du métabolisme lipidique.

Le rattrapage statural est plus lent et ne devient manifeste qu'un ou deux ans après l'intervention. La diminution de l'hépatomégalie résulterait d'une atrophie vraie de l'hépatocyte.

La dérivation porto-cave n'empêche pas le développement d'adénomes hépatiques.

Les facteurs limitant de cette technique sont :

- le peu d'effet sur la glycémie et la persistance d'hypoglycémies fréquentes,

- l'acte chirurgical lourd et la fermeture prématurée du shunt rapportée dans plusieurs cas.

### **X.2.3. LA GREFFE HEPATIQUE**

Elle est encore peu utilisée dans le traitement de la GSD I et il semble qu'elle doit être réservée aux glyco-génoses compliquées (adénomes) résistantes au traitement médical.

### **X.2.4. CAS PARTICULIER DES GLYCOGENOSES Ib**

Le traitement comporte deux aspects :

- le maintien d'une glycémie stable qui peut être assuré, comme dans les glyco-génoses de type I par NECN et repas fractionné,

- le traitement des infections récidivantes (15) (2).

Les premiers essais de traitement des infections récidivantes ont tenté de corriger la neutropénie par stimulation de la granulopoïèse. Ainsi, le chlorure de lithium a été proposé comme le traitement. Son efficacité sur la correction de la neutropénie a été reconnue in vivo, mais son utilisation est limitée par ses effets secondaires et les difficultés de surveillance.

Son délai d'action d'une semaine sur le chiffre des globules blancs ne permet pas de l'utiliser de façon ponctuelle mais seulement de façon continue à titre préventif des infections.

Finalement, les indications semblent donc très limitées et les auteurs recommandent plutôt une prophylaxie par le cotrimoxazole au long cours (2,15).

Les complications propres des glycosés type Ib rendent le traitement plus difficile :

\* une diarrhée chronique ou le refus alimentaire fréquent causé par les gingivostomatites récidivantes peuvent faire préférer une alimentation entérale continue de façon transitoire.

\* La sonde nasogastrique peut favoriser les infections rhinoharyngées et les otites.

La prise en charge plus difficile et les complications du type Ib font craindre un pronostic plus défavorable que celui du type Ia.

B I B L I O G R A P H I E

**B I B L I O G R A P H I E**

---

1. **ALAGILLE D. ; ODIEVRE M.**  
Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.  
Flammarion, Médecine-Sciences., 1978, 168-175.
2. **AMBRUSO D.R. ; EDWARD R.S. ; Mc CABE B. ; ANDERSON D. ;  
BEAUDET A. ; BALLAS L. ; et col.**  
Infections and bleeding complications in patient with  
glycogenosis Ib.  
Am. Jor. Dis. Ch., 1985, 139 : 691-7.
3. **ASSAN R. ; HEUCLIN CH. ; GIRARD J.R.**  
Métabolisme des glucides.  
Encycl. Méd. Chir. Paris, 10507 A<sup>10</sup> , 3, 1976.
4. **AVOUAC B.**  
Structure et métabolisme du glycogène.  
La Vie Médicale, Q.I. (97), 1981, Juin 1.
5. **BADOUAL J. ; LESTRADET H. ; TICHET J. ; SANNA N. ;  
GRENET P.**  
Glycogénoses hépatiques sans déficit enzymatique reconnu  
se comportant cliniquement et biologiquement comme le  
type I de Cori.  
Annales de Pédiatrie, 1972, 19 : 507-514.
6. **BAUSSAN C. ; MOATHY N. ; LEMONNIER A.**  
Hétérogénéité génétique et diagnostic des glycogénoses  
hépatiques.  
C.R. Société Biologie., 1984, 178 : 327-47.

7. **BEAUDET A. ; ANDERSON D. ; MICHELS V.V. ; ARION W.J. ;  
LANGE A.J.**  
  
Neutropenia and impaired neutrophil migration in type Ib  
glycogen storage disease.  
  
J. Pediatr., 1980, 97 (6) : 906-10.
  
8. **BOROWITZ S.M. ; GREENE H.L. ; GAY J.C. ; NEBLETT W.W.**  
  
Comparison of dietary therapy and portacaval shunt in  
the management of a patient with type Ib glycogen  
storage disease.  
  
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1987, 6 : 635-39.
  
9. **BOWERMAN R.A. ; SAMUELS B.I ; SILVER T.M.**  
  
Ultrasonographic features of hepatic adenomas in type I  
glycogen storage disease.  
  
J. Ultrasound. Med. 2 : 51-54, February, 1983.
  
10. **CHEN Y.T. ; CORNBLATH M. ; SIDBURY J.B.**  
  
Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease.  
  
N. Engl. J. Med., Jan. 84, 310 (3) : 171-5.
  
11. **CHEN Y.T. ; LEINHAS J. ; COLEMAN R.A.**  
  
Prolongation of normoglycemia in patients with type I  
glycogen storage disease.  
  
Journal of pediatrics, Oct. 87, 111 (4) : 567-70.
  
12. **CHOURAQUI J.P. ; LELUYER B.**  
  
Traitement en milieu familial de la glycogénose de type  
I par alimentation gastrique continue nocturne.  
  
Presse médicale, Sept. 86, 15 (30) : 1405-8.

13. **DAESCHEL I.E. ; JANICK L.S. ; KRAMISH M.J. ; COLEMAN R.A**

Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III.

J. Am. Diet. Assoc., Aug. 83, 83 (2) : 135-141.

14. **DE PARSCAU L. ; GUIBAUD P. ; LABRUNE P. ; ODIEVRE M.**

Evolution à long terme des glycogénoses hépatiques.

Arch. Fr. Pédiatr., 1988 , 45 : 641-5.

15. **DE PARSCAU L. ; GUIBAUD P. ; MAIRE I.**

Les glycogénoses de type Ib et Ic.

Pédiatrie, Juin 1988, 43 : 661-665.

16. **FERNANDES J. ; LEONARD J.V. ; MOSES S.W. ; ODIEVRE M. ; DI ROCCO M. ; SCHAUB J. ; et col.**

Glycogen storage disease : recommendations for treatment

Euro. J. Pediatr. (1988), 147 : 226-228.

17. **FOLK C.C. ; GREENE H.L.**

Dietary management of type I glycogen storage disease.

J. Am. Diet. Assoc., March 1984, 84 (3) : 293-98 et 301.

18. **GADJOS A. ; LESTRADET H.**

Enzymopathies, Fascicule III, Paris, Masson, 1971.

19. **GIROIR B.P.**

Renal disease in type I glycogen storage disease.

N. Engl. J. Med., 1988, 318 (26) : 1759-60.



20. GOLBUS M.S. ; SIMPSON T.J. ; KORESAWA H. ; APPELMAN Z. ;  
ALPERS C.E.

The prenatal determination of glucose - 6 - phosphatase activity by fetal liver biopsy.

Prenat. Diagn., 1988, 8 (6) : 401-404.

21. GREENE H.L. ; PARKER P.H. ; HOYUMPA A.M. ; HALL S.D.

Rapid ethanol elimination in patient with type I glycogen storage disease is an adoptive change resulting from recurrent hypoglycemia.

J. Lab. Clin. Med. , Feb. 1986, 107 (2) : 118-22.

22. HARA T. ; MIZUNO Y. ; OKUBO K. ; UEDA K.

Glycogenosis type Ib and periodontitis.

J. Pediatr., 1987, 111 : 952.

23. HINOJOSAS M. ; MONTORO F. ; GONZALEZ A.C. ;  
PEREZ-VENERO G. ; BOUTHELIER R.G. ; et col.

Estado actual de la glycogenosis Ib. Aportacion de un nuevo caso.

An. Esp. Pediatr., 1988, (28) 6 : 557-560.

24. HUFTON B.R. ; WHARTON B.A.

Glycogen storage disease (type I) presenting in the neonatal period.

Arch. Dis. Child., 1982, 57 : 309-19.

25. ITO E. ; SATO Y. ; KAWAUCHI K. ; MUNAKATA H. ;  
KAMATA Y. ; YODONO H. ; et col.

Type Ia glycogen storage disease with hepatoblastoma in siblings.

Cancer, May 1987, 59 : 1776-80.

26. **LANGE A.J. ; ARION W.J. ; BEAUDET A.L.**

Type Ib glycogen storage disease is caused by a defect in the glucose - 6 - phosphate translocase of the microsomal glucose - 6 - phosphate system.

J. Biol. Chem., 1980, 255 (18) : 8381-4.

27. **LEVIN S. ; MOSES S.W. ; CHAYOTH R. ; JAGODA N. ; STEINITZ K.**

Glycogen storage disease in Israel.

Israel. J. Med. Sci., 1967, 3 (3) : 397-410.

28. **LEVY E. ; LETARTE J. ; LEPAGE G. ; THIBAUT L. ; ROY C.C.**

Plasma and lipoprotein fatty acid composition in glycogen storage disease type I.

Lipids, 1987, 22 (6) : 381-5.

29. **LIMMER J. ; FLEIG W.E. ; LEUPOLD D. ; BITTNER R. ; DITSCHUNEIT H. ; BEGER H.G.**

Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease.

Hepatology, 1988, 8 (3) : 531-7.

30. **NARISAWA K. ; OTOMO H. ; IGARASHI Y. ; ARAI N. ; OTAKE M. ; TADA K.**

Glycogen storage disease type Ib due to a defect of glucose - 6 - phosphate translocase.

J. inher. Metab. Dis., 1982, 5 : 227-228.

31. **NARITA T. ; SUTO K. ; KODATE C. ; KUDO H.**

Glycogen storage disease associated with Niemann-Pick disease.

N. Engl. J. Med., 1989, 320 (12) : 810-811.

32. NAVARRO J. ; GOUTET J.M. ; CHARRITAT J.L.  
Nutrition entérale à débit constant à domicile.  
Nouvelle presse méd., Fév. 1980, 9 (9) : 621-623.
33. NORDLIE R.C. ; SUKALSKI K.A. ; MUNOS J.M. ;  
BALDWIN J.J.  
Type Ic, a novel glycogenosis : underlying mechanism.  
J. Biol. Chem., 1983, 258 (16) : 9739-44.
34. OCKERMANN.  
Acta. Pediatr. Scand., 1972, 62 : 533.
35. ODIEVRE M.  
Glycogénoses.  
Encycl. Méd. Chir. Paris ; Pédiatrie, 4059 L<sup>10</sup>, 9-1979.
36. POE R. ; SNOVER D.C.  
Adenomas in glycogen storage disease type I ; two cases  
with unusual histologic features.  
Am. J. Surg. Pathol. , 1988, 12 (6) : 477-483.
37. SCHAUB J. ; MEYNE K.  
Glycogen storage disease type Ib.  
Eur. J. Pediatr., 1983, 140 (4) : 283-8.
38. SCHIFFERIN A. ; POLYCHRONAKOS C. ; ABU-SRAIR H.  
Glycogen storage disease type I.  
N. Engl. J. Med., 1986, 315 (8) : 520-1.

39. SIDBURY J.B. ; CHEN Y.T. ; ROE C.R.

The role of rawstarches in the treatment of type I glycogenosis.

Arch. intern. Med., 1986, 146 : 370-3.

40. SIMPSON T.J. ; KORESAWA M. ; HOGGE W.A. ;  
HOLZGREVE W. ; GOLBUS M.S.

Ontogeny of fetal liver glucose - 6 - phosphatase activity.

Prenat. Diagn. , 1987, 7 : 639-651.

41. SMIT G.P.A. ; BERGER R. ; POTASNICK R. ; MOSES S.W. ;  
FERNANDES J.

The dietary treatment of children with type I glycogen storage disease with slow release carbohydrate.

Pediatr. Research., 1984, 18 (9) : 879-81.

42. TEYSSIER G. ; FREYCON F.

Les glycogénoses.

C. Méd. Lyon., 1979, 4 (7) : 1159-68.

43. YUDKOFF M.

Glycogen storage disease : effect of glucose infusion on (14 N) glycine and nitrogen metabolism.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1984, 3 : 81-88.

T A B L E   D E S   M A T I E R E S

TABLE DES MATIERES

PLAN.....	p	7
I - HISTORIQUE .....	p	8
I.1. DES GLYCOGENOSES .....	p	8
I.2. DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE I (GSD I).....	p	11
II - FREQUENCE .....	p	13
II.1. FREQUENCE GENERALE .....	p	13
II.2. FREQUENCE RELATIVE .....	p	13
II.2.1. AU TYPE .....	p	13
II.2.2. A L'ETHNIE .....	p	15
III - OBSERVATION .....	p	15
III.1. PREMIERE HOSPITALISATION .....	p	15
III.1.1. ANTECEDENTS .....	p	15
III.1.1.1. FAMILIAUX .....	p	15
III.1.1.2. PERSONNELS .....	p	15
III.1.2. CLINIQUE .....	p	16
III.1.2.1. MENSURATIONS-SIGNES GENERAUX.....	p	16
III.1.2.2. EXAMEN CLINIQUE .....	p	16
III.1.3. PARACLINIQUE .....	p	16
III.1.3.1. BIOLOGIE .....	p	16
a. Sang .....	p	16
b. Urines .....	p	17
III.1.4. TRAITEMENT ET EVOLUTION .....	p	17
III.1.5. CONCLUSION .....	p	18

III.2. DEUXIEME HOSPITALISATION .....	p	18
III.2.1. MOTIF .....	p	18
III.2.2. CLINIQUE .....	p	18
III.2.2.1. MENSURATIONS		
SIGNES GENERAUX .....	p	18
III.2.2.2. EXAMEN CLINIQUE .....	p	18
III.2.3. PARACLINIQUE .....	p	19
III.2.3.1. BIOLOGIE .....	p	19
a. Sang .....	p	19
b. Urines .....	p	20
c. Marqueurs .....	p	21
d. Sérologie hépatite B ...	p	21
e. Dosages hormonaux .....	p	21
III.2.3.2. RADIOLOGIE .....	p	21
III.2.4. EVOLUTION ET TRAITEMENT .....	p	21
III.2.4.1. EVOLUTION .....	p	21
III.2.4.2. TRAITEMENT .....	p	22
III.2.5. CONCLUSION .....	p	23
III.3. TROISIEME HOSPITALISATION .....	p	23
III.3.1. MOTIF .....	p	23
III.3.2. CLINIQUE .....	p	23
III.3.2.1. MENSURATIONS .....	p	23
III.3.2.2. EXAMEN CLINIQUE .....	p	23
III.3.3. PARACLINIQUE .....	p	24
III.3.3.1. BIOLOGIE .....	p	24
III.3.4. TRAITEMENT .....	p	24

III.4. QUATRIEME HOSPITALISATION .....	p	24
III.4.1. MOTIF .....	p	24
III.4.2. CLINIQUE .....	p	24
III.4.3. PARACLINIQUE .....	p	24
III.5. CINQUIEME HOSPITALISATION .....	p	25
III.5.1. MOTIF .....	p	25
III.5.2. CLINIQUE .....	p	25
III.5.2.1. MENSURATIONS .....	p	25
III.5.2.2. EXAMEN CLINIQUE .....	p	25
III.5.3. BIOLOGIE .....	p	25
III.5.3.1. EPREUVE AU GLUCAGON .....	p	26
III.5.3.2. HORMONOLOGIE .....	p	26
III.5.3.3. AUTRES .....	p	26
III.5.4. TRAITEMENT D'URGENCE .....	p	27
III.5.5. ETUDE BIOLOGIQUE .....	p	27
III.5.5.1. CYCLE GLYCEMIQUE .....	p	27
III.5.5.2. EPREUVE AU GLUCAGON .....	p	29
III.5.5.3. RETENTISSEMENT DE LA GLYCOGENOSE.....	p	29
a. Fonction hépatique .....	p	29
b. Bilan lipidique .....	p	29
c. Hyperuricémie .....	p	29
d. Acide pyruvique .....	p	29
e. Acide lactique .....	p	29
f. Protides.....	p	30



g. Bilan phosphocalcique ...	p	30
h. Ionogramme-Fonction rénale	p	30
i. Chromatographie des acides aminés .....	p	30
j. Dosages hormonaux .....	p	33
<b>III.5.6. RADIOLOGIE .....</b>	<b>p</b>	<b>33</b>
III.5.6.1. RADIOGRAPHIE STANDARDS ..	p	33
III.5.6.2. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE ..	p	34
III.5.6.3. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE .	p	34
<b>III.5.7. TRAITEMENT .....</b>	<b>p</b>	<b>34</b>
III.5.7.1. DIETETIQUE .....	p	34
<b>III.5.8. EVOLUTION .....</b>	<b>p</b>	<b>35</b>
<b>III.6. SIXIEME HOSPITALISATION .....</b>	<b>p</b>	<b>36</b>
<b>III.6.1. MOTIF .....</b>	<b>p</b>	<b>36</b>
<b>III.6.2. CLINIQUE .....</b>	<b>p</b>	<b>36</b>
III.6.2.1. MENSURATIONS .....	p	36
III.6.2.2. EXAMEN CLINIQUE .....	p	37
<b>III.6.3. PARACLINIQUE .....</b>	<b>p</b>	<b>37</b>
III.6.3.1. BIOLOGIE .....	p	37
a. NFS .....	p	37
b. Ionogramme sanguin .....	p	37
c. Fonction rénale .....	p	37
d. Calcémie .....	p	37
e. Glycémie .....	p	38
f. Bilan hépatique .....	p	38

g. Bilan lipidique .....	p	38
h. Electrophorèse des protides .....	p	38
i. Hémostase .....	p	38
j. Acide lactique .....	p	38
III.6.3.2. RADIOLOGIE .....	p	39
a. Echographie abdominale ..	p	39
III.6.3.3. BIOPSIE HEPATIQUE .....	p	39
III.6.4. CONCLUSION .....	p	40
IV - STRUCTURE ET METABOLISME NORMAL DU GLYCOGENE .	p	41
IV.1. STRUCTURE DU GLYCOGENE .....	p	41
IV.2. METABOLISME NORMAL DU GYCOGENE .....	p	42
IV.2.1. GENERALITES .....	p	42
IV.2.2. SYNTHESE DU GLYCOGENE .....	p	42
IV.2.3. DEGRADATION DU GLYCOGENE .....	p	43
IV.2.3.1. ROLE DE LA PHOSPHORYLASE ...	p	43
IV.2.3.2.ROLE DE L'ENZYME DEBRANCHANTE	p	44
IV.2.3.3. DEGRADATION LYSOSOMIALE DU GLYCOGENE .....	p	45

V -	CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES .....	P	48
	V.1. CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE .....	P	48
	V.1.1. GLYCOGENOSES PAR DEFICIT D'UN		
	ENZYME DU METABOLISME GLYCOGENIQUE ..	P	48
	V.1.2. GLYCOGENOSES SECONDAIRES A UN		
	HYPERCORTICISME PROVOQUE .....	P	49
	V.1.3. GLYCOGENOSE PAR ACCUMULATION		
	LYSOSOMIALE DU GLYCOGENE .....	P	49
	V.2. CLASSIFICATION TENANT COMPTE DE L'ENZYME		
	MANQUANTE ET DE L'ORDRE DE DECOUVERTE ...	P	49
	V.3. CLASSIFICATION TENANT COMPTE DE		
	L'ASPECT CLINIQUE.....	P	49
	V.3.1. LES GLYCOGENOSES A PREDOMINANCE		
	HEPATIQUES.....	P	50
	V.3.2. LES GLYCOGENOSES A		
	PREDOMINANCE MUSCULAIRES .....	P	50
	V.3.3. LES GLYCOGENOSES GENERALISEES.....	P	50
	V.3.4. AUTRES GLYCOGENOSES .....	P	51
	V.4. A PROPOS D'UN CAS DE GLYCOGENOSE		
	DE TYPE III .....	P	53

VI - ETUDE CLINIQUE DE LA GLYCOGENOSE DE	
TYPE I (GSD I) .....	p 58
VI.1. ASPECT CLINIQUE DE LA GSD I .....	p 58
VI.1.1. PERIODE NEONATALE .....	p 58
VI.1.1.1. CLINIQUE .....	p 59
VI.1.1.2. BIOLOGIE .....	p 59
a. Hypoglycémie .....	p 59
b. Acidose métabolique .....	p 59
c. Hyperlipidémie .....	p 59
VI.1.1.3 Dépistage néonatal.....	p 59
VI.1.2. CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT ....	p 60
VI.1.2.1. CLINIQUE .....	p 61
VI.1.2.1.1. GLYCOGENOSE Ia ....	p 61
a. Malaises hypoglycémiques ..	p 61
b. Hépatomégalie .....	p 61
c. Aspect cushingoïde .....	p 61
d. Retard staturo-pondéral ...	p 61
e. Manifestations hémorragiques	p 61
f. Dans l'évolution .....	p 61
VI.1.2.1.2. GLYCOGENOSE Ib ....	p 62
a. Gingivostomatites	
récurrentes .....	p 62
b. Infections récurrentes....	p 63
c. Maladie inflammatoire	
intestinale chronique .....	p 64
VI.1.2.1.3. GLYCOGENOSE Ic ....	p 64

<b>VI.2. ASPECT BIOLOGIQUE DE LA GSD 1</b> .....	p	65
<b>VI.2.1. PERTURBATIONS PRIMAIRES</b> .....	p	65
VI.2.1.1. GLYCEMIE .....	p	65
VI.2.1.2. ACIDOSE LACTIQUE .....	p	65
VI.2.1.3. CORPS CETONIQUES .....	p	66
VI.2.1.4. ACIDES GRAS LIBRES .....	p	66
VI.2.1.5. BILAN PHOSPHOCALCIQUE .....	p	66
<b>VI.2.2. PERTURBATIONS SECONDAIRES</b> .....	p	67
VI.2.2.1. METABOLISME LIPIDIQUE .....	p	67
VI.2.2.2. ACIDE URIQUE .....	p	67
VI.2.2.3. METABOLISME HEPATIQUE .....	p	68
VI.2.2.4. COAGULATION SANGUINE .....	p	68
VI.2.2.5. HEMOGRAMME .....	p	68
VI.2.2.6. PROTIDEMIE .....	p	69
VI.2.2.7. FONCTION RENALE .....	p	69
VI.2.2.8. HORMONOLOGIE .....	p	69
a. Hypercorticisme .....	p	69
b. Insuline .....	p	69
c. Glucagon .....	p	69
d. Hormone de croissance.....	p	70
e. Catécholamines .....	p	70

<b>VI.3. ASPECT RADIOLOGIQUE DE LA GSD I</b> .....	p	70
<b>VI.3.1. RADIOGRAPHIE</b> .....	p	70
VI.3.1.1. ABDOMEN SANS PREPARATION	p	70
VI.3.1.2. AGE OSSEUX .....	p	71
VI.3.1.3. UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE	p	71
<b>VI.3.2. ULTRASONOGRAPHIE</b> .....	p	71
VI.3.2.1. ECHOGRAPHIE HEPATIQUE ...	p	71
VI.3.2.2. ECHOGRAPHIE RENALE .....	p	72
VI.3.2.3. TOMODENSITOMETRIE .....	p	72
VI.3.2.4. RESONANCE MAGNETIQUE		
NUCLEAIRE .....	p	72
<b>VI.4. ASPECT BIOLOGIQUE DYNAMIQUE</b> -		
<b>EXPLORATIONS FONCTIONNELLES</b> .....	p	73
<b>VI.4.1. EPREUVE DE JEUNE</b> .....	p	73
VI.4.1.1. PROTOCOLE .....	p	73
VI.4.1.2. RESULTATS .....	p	74
<b>VI.4.2. LES EPREUVES FONCTIONNELLES</b> ....	p	74
VI.4.2.1. EPREUVE AU GLUCAGON .....	p	75
a. Protocole .....	p	75
b. Résultats .....	p	76
VI.4.2.2. EPREUVE DE CHARGE AU		
GALACTOSE (EPREUVE DE		
SCHWARTZ).....	p	77
a. Protocole.....	p	77
b. Résultats .....	p	77
VI.4.2.3. EPREUVE DE CHARGE EN		
FRUCTOSE (EPREUVE DE HERS)p		78
a. Protocole .....	p	78
b. Résultats .....	p	79

VI.4.2.4. EPREUVE A LA DIHYDROXYACETONE	
(DHA) - (EPREUVE DE GUEST)p	79
a. Protocole .....	p 79
b. Résultats .....	p 79
VI.4.2.5. EPREUVE AU GLYCEROL	
(EPREUVE DE SENIOR) .....	p 80
a. Protocole .....	p 80
b. Résultats .....	p 80
VI.4.2.6. ETUDE DE LA DEMI-VIE DU	
GLUCOSE RADIOACTIF	
DOUBLEMENT MARQUE .....	p 81
a. Protocole .....	p 81
b. Résultats .....	p 81
VI.4.3. TABLEAU RECAPITULATIF .....	p 85
VI.5. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE ET	
ENZYMATIQUE .....	p 86
VI.5.1. ANATOMOPATHOLOGIE .....	p 86
VI.5.1.1. HISTOLOGIE .....	p 87
a. Foie .....	p 87
b. Muscle .....	p 88
c. Reins .....	p 88
VI.5.2. BIOCHIMIE .....	p 88
VI.5.3. ENZYMOLOGIE .....	p 89
VI.5.3.1. Prélèvements .....	p 89
VI.5.3.2. Principe .....	p 90
VI.5.3.3. Résultats normaux .....	p 91
VI.5.3.4. Résultats pathologiques .	p 92
a. GSD Ia .....	p 92
b. GSD Ib .....	p 92
c. GSD Ic.....	p 93

VII - PHYSIOPATHOLOGIE .....	p	94
VII.1. ROLE ET CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATASE .....	p	94
VII.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GSD I .....	p	97
VII.2.1. GENERALITES .....	p	97
VII.2.2. PERTURBATIONS PRIMAIRES .....	p	98
VII.2.2.1. HYPOGLYCEMIE .....	p	98
VII.2.2.2. LACTATES .....	p	99
VII.2.2.3. CORPS CETONIQUES .....	p	99
VII.2.2.4. HYPOPHOSPHATEMIE .....	p	100
VII.2.3. PERTURBATIONS SECONDAIRES .....	p	101
VII.2.3.1. HYPERLIPIDEMIE .....	p	101
VII.2.3.2. HYPERURICEMIE .....	p	101
VII.2.3.3. DYSFONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE.....	p	102
VII.2.3.4. CROISSANCE .....	p	102
a. Perturbations hormonales ..	p	103
b. Perturbations métaboliques	p	103
c. Role du sommeil.....	p	104
VII.2.3.5. Adénomes hépatiques .....	p	104
VII.2.4. ANOMALIES DES GRANULOCYTES .....	p	104
VII.2.4.1. LA NEUTROPENIE .....	p	104
VII.2.4.2. ANOMALIES FONCTIONNELLES DES POLYNUCLEAIRES .....	p	105
VII.2.4.3. AUTRES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES .....	p	106
VII.3. SCHEMA ET TABLEAU .....	p	107



VIII - EVOLUTION .....	p	109
VIII.1. HISTOIRE NATURELLE DE LA GSD I .....	p	109
a. Au cours des premières années de la vie.....	p	109
b. Au cours de l'adolescence .....	p	109
IX - GENETIQUE .....	p	113
X - TRAITEMENT DE LA GSD I .....	p	115
X.1. BUT .....	p	115
X.2. MOYENS ET RESULTATS .....	p	115
X.2.1. DIETETIQUE .....	p	115
X.2.1.1. FRACTIONNEMENT DES REPAS.....	p	115
X.2.1.2. NUTRITION PARENTERALE COMPLETE	p	116
X.2.1.3. NUTRITION ENTERALE CONTINUE NOCTURNE (NECN) .....	p	117
a. Protocole thérapeutique .....	p	117
b. Résultats .....	p	119
X.2.2. SHUNT PORTO-CAVE .....	p	121
X.2.3. LA GREFFE HEPATIQUE .....	p	122
X.2.4. CAS PARTICULIER DES GLYCOGENOSES Ib.	p	122
BIBLIOGRAPHIE.....	p	124

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.