Analyse rétrospective de 15 cas de glycogénose hépatiques suivis au CHU de Nancy

Caroline Bary

▶ **To cite this version:**

Caroline Bary. Analyse rétrospective de 15 cas de glycogénose hépatiques suivis au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732690

HAL Id: hal-01732690

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732690

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2010 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Caroline BARY

Le 2 février 2010

ANALYSE RETROSPECTIVE DE 15 CAS DE GLYCOGENOSES HEPATIQUES SUIVIS AU CHU DE NANCY.

Examinateurs de la thèse :

M. François FEILLET	Professeur	Président
M. Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur	Juge
M. Michel VIDAILHET	Professeur	Juge
Mme Chrystèle BONNEMAINS	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- DPC :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean
PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur François FEILLET,

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes sensible au grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre disponibilité, vos judicieux conseils et votre soutien nous ont été précieux tout au long de notre recherche.

Nous avons apprécié et admiré la richesse de vos connaissances ainsi que la rigueur de votre raisonnement clinique et scientifique.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI,

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous avons bénéficié au cours de nos études de la compétence et de la rigueur de votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Michel VIDAILHET,

Professeur de Pédiatrie
Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons eu l'occasion au cours de nos études d'apprécier la grande qualité de votre enseignement et vos qualités humaines.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre Juge et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Chrystèle BONNEMAINS,
Pédiatre

Nous vous remercions de nous avoir guidé tout au long de ce travail et de nous avoir consacré de votre temps et de votre énergie.

Nous avons pu apprécier vos grandes qualités professionnelles et humaines au cours de l'élaboration de cette thèse. Vous en avez permis l'aboutissement et nous vous en sommes grandement reconnaissante.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

Cette thèse est dédiée

A Kévin,
Mon cœur d'amour de mes rêves.

A ma mère,
Pour son amour, son soutien et sans qui je ne serais jamais arrivée là aujourd'hui.
A Christian,
Merci d'être entré dans nos vies.

A mes frères,
Pour notre enfance partagée et notre complicité. Que vos efforts soient récompensés.
Et encore merci Oli pour ton aide précieuse !

A toute ma famille,
Que les liens savent réunir en de grands moments.

A nos disparus,

A la famille de Kévin,
Pour m'avoir si gentiment adoptée !

A mes amis,
Ceux d'aujourd'hui et ceux qui ont marqué ma route.

Aux médecins que je remplace,
Merci de me faire confiance et de me faire partager votre expérience.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Introduction.

Le terme glycogénose (ou glycogen storage disease, GSD) regroupe des affections héréditaires très hétérogènes qui sont toutes caractérisées par une accumulation de glycogène intracellulaire consécutive à une perturbation de la synthèse ou de la dégradation du glycogène.

La première glycogénose fut décrite par Von Gierke en 1929 sous le terme d' « hépatonéphromégalie glycogénique ». En 1952, Cori et Cori démontrèrent la responsabilité du déficit en glucose-6-phosphatase, enzyme clé du métabolisme du glycogène dans cette pathologie. Ils permirent ainsi pour la première fois de rattacher une affection métabolique à un déficit enzymatique précis et ouvrirent la voie à une classification numérique des différentes glycogénoses respectant la chronologie de mise en évidence des différents déficits enzymatiques.

A l'heure actuelle, les progrès des connaissances moléculaires ont permis d'identifier au moins douze types de glycogénoses et d'entités génétiques différentes.

Elles peuvent être réparties en deux groupes principaux : les glycogénoses musculaires et les glycogénoses hépatiques.

Les glycogénoses musculaires sont dues à un déficit enzymatique empêchant la dégradation du glycogène musculaire en glucose. Cela occasionne alors un manque d'approvisionnement du muscle en glucose et donc en énergie ce qui nuit à son bon fonctionnement, notamment à l'effort. Le muscle n'est pas équipé pour fournir du glucose aux autres organes à partir du glycogène, il n'y a donc pas de retentissement sur l'homéostasie glycémique. Ces glycogénoses se manifestent le plus souvent à partir de l'adolescence et se traduisent par une intolérance à l'effort avec myoglobinurie, une fatigabilité et une amyotrophie musculaire progressive. Elles correspondent aux GSD de type V par déficit en phosphorylase musculaire (maladie de McArdle) et de type VII par déficit en phosphofructokinase musculaire (maladie de Tarui). Les déficits en aldolase A, phosphoglycérate kinase, phosphoglycérate mutase, lactate déshydrogénase sont rattachés à cet ensemble mais sont à proprement parler des déficits de la voie de la glycolyse.

La maladie de Pompe ou GSD de type II était initialement rattachée aux glycogénoses musculaires. Elle est caractérisée dans sa forme infantile (ou classique) par une symptomatologie musculaire et cardiaque grave liée à un déficit en une enzyme lysosomale (l'α-1,4-glucosidase) responsable d'une accumulation de glycogène au sein du lysosome. Elle n'est donc pas à proprement parler une glycogénose mais une maladie de surcharge lysosomale.

Les glycogénoses hépatiques sont liées à un déficit enzymatique qui bloque la dégradation (ou plus rarement la synthèse) du glycogène dans le foie ou bien empêche la sortie du glucose provenant du glycogène hors de l'hépatocyte. La production hépatique de glucose à partir du glycogène se trouve compromise ce qui est source d'hypoglycémies. Le plus souvent le glycogène s'accumule dans le foie, générant une hépatomégalie. Ces GSD se manifestent habituellement dans l'enfance et leur expression est très variable, tant sur le plan clinique que biologique. Elles peuvent se révéler de façon aigüe par une hypoglycémie sévère (par exemple en période néonatale) avec acidose ou par la découverte d'une symptomatologie liée au retentissement chronique tel un retard staturo-pondéral, une volumineuse hépatomégalie, une hyperlipidémie, une hyperuricémie... Leur prise en charge est essentiellement diététique. Elle vise à assurer les apports les plus réguliers possibles en glucose afin de limiter le retentissement métabolique du déficit enzymatique et de diminuer le risque de complications telles des adénomes ou une cirrhose hépatique, une insuffisance rénale… Les

différents types de glycogénoses classés dans ce groupe sont les GSD de type I (ou maladie de Von Gierke) par déficit en glucose-6-phosphatase, les GSD de type III par déficit en enzyme débranchante, les GSD de type VI par déficit en glycogène phosphorylase, les GSD de type IX par déficit en phosphorylase kinase. Deux autres entités sont rattachées à ce groupe : les GSD de type IV par déficit en enzyme branchante, responsables de l'accumulation d'un glycogène anormal et les GSD de type 0 par déficit en glycogène synthase, responsables d'une baisse du stock de glycogène.

Seules les glycogénoses hépatiques seront abordées dans notre travail. Nous rappellerons tout d'abord les bases physiologiques de la régulation du métabolisme glucidique. Nous décrirons ensuite les différentes glycogénoses hépatiques en fonction du déficit enzymatique avec leurs différentes conséquences physiopathologiques. Enfin, l'étude rétrospective de 15 patients suivis pour certains depuis plus de 30 ans au CHU de Nancy nous permettra d'analyser différentes variétés cliniques et diagnostiques de GSD, les complications survenues et d'évaluer les progrès réalisés dans la prise en charge de ces patients. Ceci nous amènera alors à proposer un bilan type pour le suivi de ces patients.

1. La glycémie.

Le glucose représente une source essentielle d'énergie pour les cellules du corps humain : tous les tissus en dépendent à des degrés variables. À ce titre, le système nerveux central occupe une position critique : normalement, la moitié de ses apports énergétiques doit provenir du glucose même en période de jeûne prolongé. Les érythrocytes, dépourvus de mitochondries, sont totalement dépendants du glucose comme carburant métabolique. L'organisme est ainsi contraint de maintenir la concentration de glucose dans le plasma dans un intervalle physiologique étroit et de limiter les variations rapides de sa concentration.

1.1. Glucose et métabolisme énergétique.

Le glucose étant apporté de façon discontinue par l'alimentation, il doit donc être en partie stocké au moment des repas (phase absorptive ou état nourri) et pouvoir être libéré par la suite au cours de la période post-absorptive ou période de jeûne. Ceci est rendu possible par un ensemble de mécanismes coopératifs dont le but est d'assurer un maintien strict de l'homéostasie glycémique.

La stabilité de la glycémie résulte ainsi de l'action coordonnée de 3 grands métabolismes énergétiques:

- Le métabolisme glucidique : il permet de fournir de l'énergie par dégradation du glucose alimentaire ou du glucose endogène grâce à la glycolyse. Le produit résultant est le pyruvate, qui peut soit être réduit en acide lactique (en l'absence d'O_2 notamment) soit aboutir à la production d'énergie (après transformation en acétylcoenzyme A) en entrant dans le cycle de Krebs puis dans la chaîne respiratoire mitochondriale (présence d'O_2 indispensable).
  Il permet également de constituer des réserves énergétiques glucidiques sous la forme de glycogène (glycogénogenèse).
  En cas de besoin en glucose dans l'organisme, le glycogène peut en fournir (glycogénolyse) et le pyruvate peut entrer dans la voie de la néoglucogenèse. Cette dernière emprunte les mêmes voies que la glycolyse en utilisant la réversibilité de certaines réactions, quelques réactions clés étant catalysées par des enzymes différentes.

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

- Le métabolisme protéique : il permet de fournir de l'énergie et des substrats pour le cycle de Krebs par le catabolisme des acides aminés mais peut aussi fournir en cas de besoins énergétiques des substrats pour la néoglucogénèse à partir de certains acides aminés comme l'alanine.

Le cycle de Krebs est la voie finale commune de l'oxydation des glucides, des lipides et des protides : le glucose, les lipides et la plupart des acides aminés sont métabolisés en acétylcoenzyme A ou en intermédiaire du cycle de Krebs. Ce cycle joue également un rôle important dans la néoglucogenèse, la lipogenèse et l'interconversion des acides aminés. Il représente ainsi une véritable plaque tournante métabolique.

Au cours des différents états métaboliques (état nourri, état de jeûne), plusieurs tissus et organes vont avoir des rôles différents.
Le foie a un rôle primordial dans le maintien de la concentration en glucose. Il stocke le glucose sous forme de glycogène pour le libérer ensuite si nécessaire. C'est également le site privilégié des interconversions métaboliques comme la néoglucogenèse. Le rein participe également à la néoglucogenèse.
Le tissu adipeux est le principal site de stockage d'énergie sous forme d'acides gras.
Le tissu musculaire représente la principale réserve en acides aminés. Il peut stocker du glycogène à son profit et c'est le principal utilisateur d'énergie.
Le cerveau n'utilise normalement que du glucose, il ne stocke que très peu de glycogène et est dépendant de la concentration extracellulaire en glucose dans le maintien de ses activités. Dans des conditions paraphysiologiques (jeûne prolongé par exemple), il peut cependant utiliser les corps cétoniques ou l'acide lactique pour maintenir ses activités.

1.2. Régulation de la glycémie.

1.2.1. A l'état nourri.

Au cours de la prise alimentaire, la concentration de glucose dans le sang portal qui draine l'intestin grêle augmente. Le glucose pénètre dans les cellules β des îlots de Langerhans et les hépatocytes grâce à un transporteur spécifique appelé GLUT 2. Ce transporteur est très efficace, permettant que la concentration de glucose intracellulaire dans les cellules β et les hépatocytes reste très proche de celle du sang. Le glucose est ensuite phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par une glucokinase dans le foie et le pancréas (ou par une hexokinase dans les autres organes). Cette étape irréversible est indispensable pour permettre l'utilisation métabolique du glucose et son entrée dans la voie de la glycolyse. La glucokinase (à la différence des autres hexokinases tissulaires) n'a que peu d'affinité pour le glucose, elle ne fonctionne qu'en présence de quantités élevées de glucose. A l'état nourri, le taux important de G6P dans les cellules β des îlots de Langerhans va favoriser la sécrétion d'insuline par exocytose de vacuoles contenant de l'insuline. Il va également stimuler la synthèse d'insuline en augmentant la transcription de son gène.

L'insuline remplit plusieurs rôles :

- Elle active le transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux en favorisant le recrutement sur la membrane plasmique de son transporteur spécifique (GLUT 4).
- Elle active la glycolyse dans la plupart des tissus en augmentant l'activité et la quantité de plusieurs enzymes-clés dont la glucokinase, l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase.

- Elle favorise l'utilisation du G6P (en excès par rapport aux besoins énergétiques) en stimulant la glycogène synthase et donc la synthèse de glycogène (glycogénogénèse) dans le foie et les muscles. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

- Dans le tissu adipeux, elle stimule la conversion du glucose en acides gras et la formation de triglycérides. Elle inhibe la lipolyse.

- Elle stimule l'entrée d'acides aminés dans le muscle, la synthèse protéique et inhibe la protéolyse[1, 2].

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme. Elle a une action anabolisante. Son action sur les voies métaboliques hépatiques à l'état nourri est schématisée ci-après :

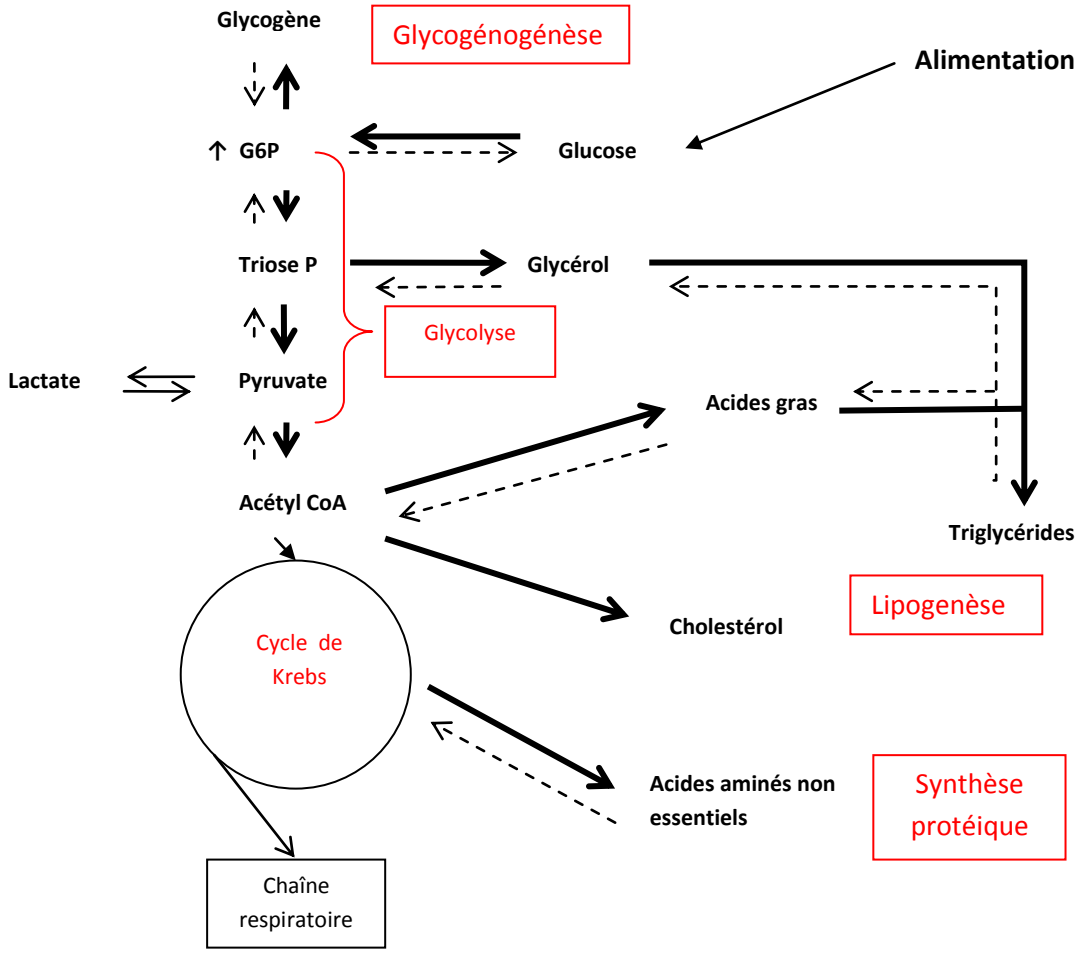


Figure 1 : action de l'insuline sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état nourri.
➔ Réactions favorisées par l'insuline. En rouge : voies métaboliques stimulées. G6P : glucose-6-phosphate. Triose P : triose phosphate. Acétyl CoA : acétyl coenzyme A. Toutes les étapes métaboliques n'ont pas été représentées, les enzymes catalysant les réactions ne sont pas mentionnées.

1.2.2. A l'état de jeûne.

En période post-prandiale, la baisse de la glycémie se traduit par une diminution du G6P intracellulaire qui va entraîner une diminution de la synthèse d'insuline et stimuler la sécrétion de glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans.

Cela va permettre une épargne du glucose par l'inhibition de la glycolyse et par l'activation de la lipolyse avec β-oxydation des acides gras dans les tissus capables d'utiliser cette voie métabolique pour se fournir en énergie (par exemple les muscles). Cela va permettre aussi, en cas de jeûne prolongé, la production d'un « carburant » alternatif : les corps cétoniques, fabriqués à partir de l'acétylcoenzyme A issu de la β-oxydation des acides gras.

Cette baisse du rapport insuline/glucagon aboutit de plus à une production de glucose sanguin grâce à la glycogénolyse pendant les premières heures de jeûne puis grâce à la néoglucogénèse hépatique (et accessoirement rénale) ultérieurement.

L'action du glucagon est donc hyperglycémiante et catabolisante.

Le schéma ci-après récapitule l'action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques au cours de l'état de jeûne :

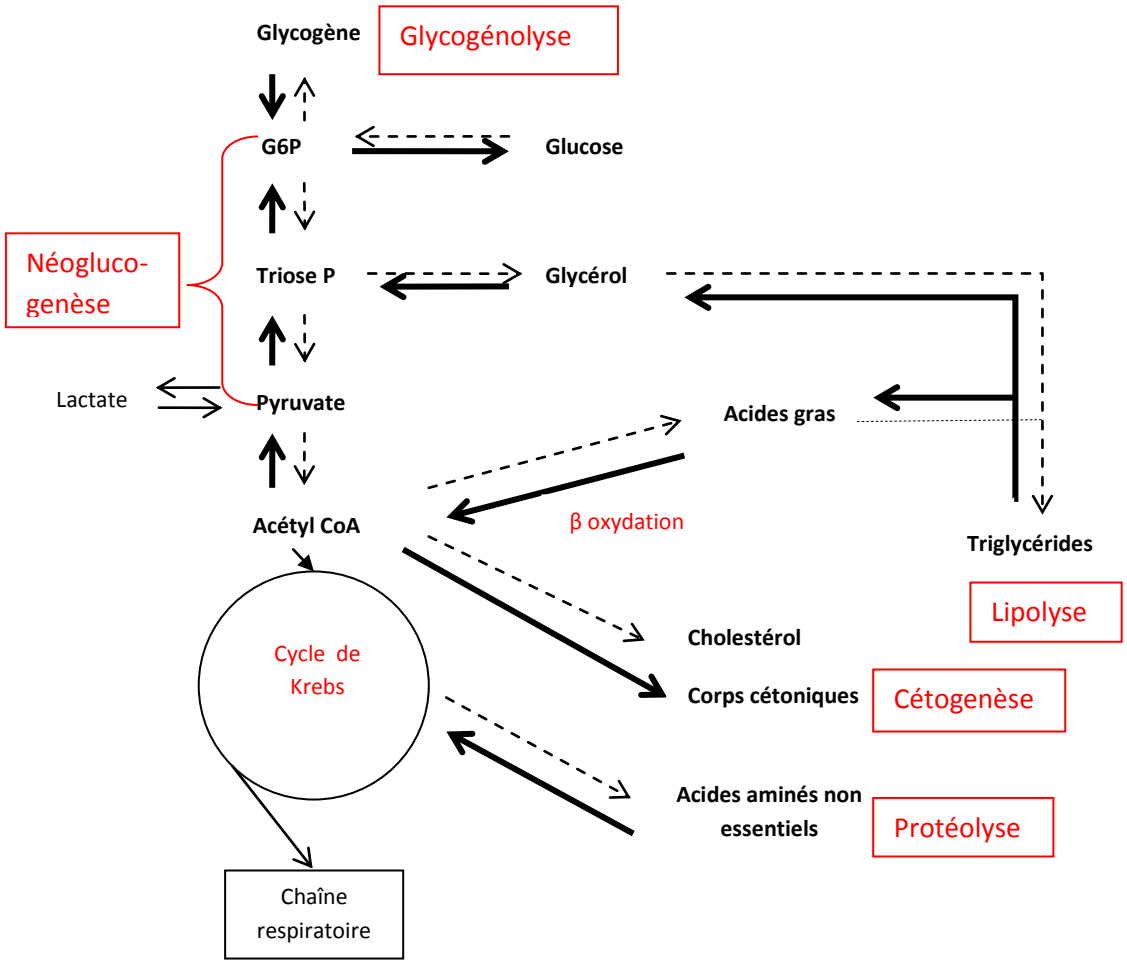


Figure 2 : action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état de jeûne.
→ Réactions favorisées par le glucagon. En rouge : voies métaboliques stimulées.

Le glucagon agit principalement sur le foie et le tissu adipeux. Les catécholamines (en particulier l'adrénaline) libérées à l'occasion d'un stress agissent de même sur le foie et le tissu adipeux mais également sur le muscle en activant la glycogénolyse musculaire[3].

1.2.3. Coordination des différentes voies métaboliques.

C'est essentiellement le rapport insuline/glucagon qui contrôle le métabolisme glucidique, plutôt que les seules variations de l'insulinémie et de la concentration plasmatique en glucagon.

Quand la glycémie baisse, la première ligne d'adaptation est la diminution de l'insulinémie et la stimulation de la synthèse du glucagon, hormone de la contre-régulation. Si la baisse de la glycémie se poursuit, l'adrénaline est sécrétée. L'hormone de croissance et le cortisol, autres hormones hyperglycémiantes ne seront sécrétées que dans un second temps, si la baisse se prolonge[2].

La stimulation de la néoglucogenèse prend quelques heures, d'où la nécessité d'un substrat énergétique facilement dégradable en glucose - le glycogène - pour permettre le maintien de la glycémie au début du jeûne.

Certaines voies métaboliques sont facilement réversibles lors du passage de l'état de jeûne à l'état nourri (par exemple le métabolisme du glycogène) mais ce n'est pas le cas de toutes. Ainsi, après une période de jeûne prolongé, la néoglucogenèse ne peut être réprimée rapidement et lorsque l'organisme est à nouveau à l'état nourri, la néoglucogénèse continue à fournir du G6P qui sera alors dirigé vers la synthèse de glycogène[4].

Les principales sources du glucose sanguin au cours du nycthémère sont donc :

- Le glucose alimentaire à l'état nourri.
- Le glucose libéré à partir des réserves de glycogène dans la période de jeûne court.
- La néoglucogenèse dans le jeûne prolongé (la β-oxydation fournissant des corps cétoniques, « carburants » alternatifs permettant une moindre consommation de glucose).

La glycémie normale est comprise à jeun entre 3.5 et 6.1 mmol/l soit entre 0.63 et 1.1 g/l.

2. Le glycogène.

2.1. Biochimie.

Le glycogène est un polymère de glucose de formule brute $(C_6 H_{10} O_5)_n$. Il contient deux types de liens glucosidiques, les liaisons α(1-4) et les liaisons α(1-6), qui vont permettre la polymérisation des chaînes de glucose sous forme de particules β dans le muscle (chaque particule contenant 60 000 glucoses) ou sous forme de rosette α dans le foie (particules β agrégées). Le glycogène est synthétisé à partir d'une amorce protéique : la glycogénine.

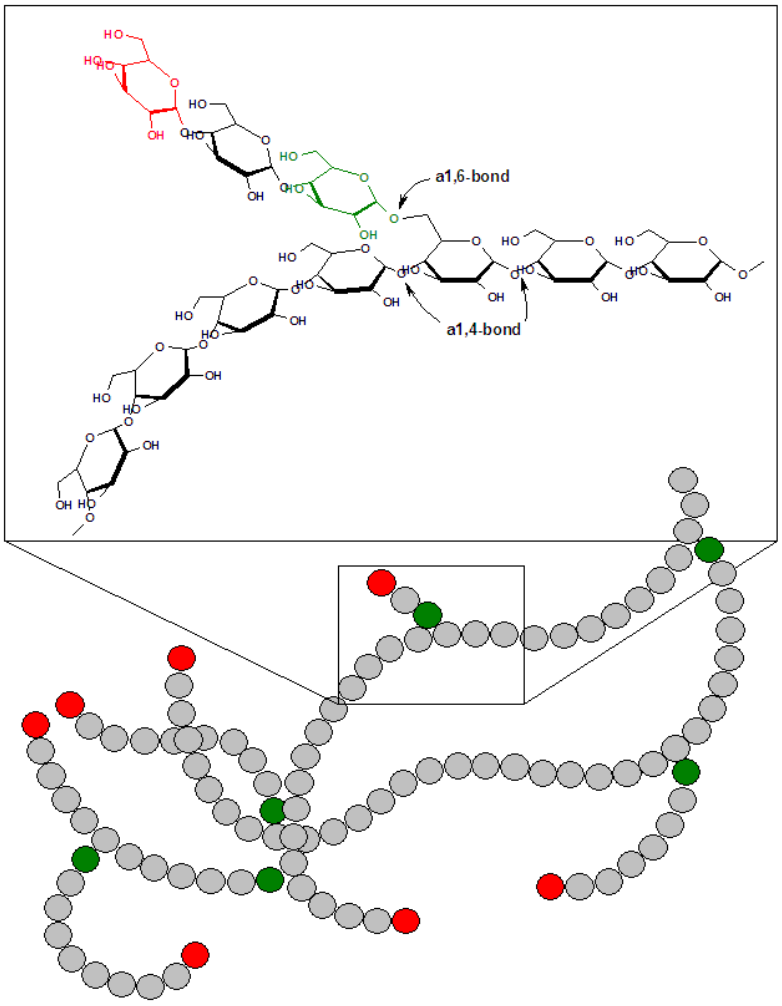


Figure 3 : représentation partielle d'une molécule de glycogène (d'après M. Pronovost).

Résidu de glucose (résidu glucosyl) lié par liaison α (1-4) Résidu de glucose lié par liaison α (1-6)

Extrémité non réductrice du résidu de glucose (permettant la poursuite de la polymérisation)

2.2. Fonction et répartition tissulaire.

On trouve du glycogène principalement dans le foie où il sert de réserve de glucose pour le maintien de la glycémie entre les repas. Après un jeûne de 12 à 18 heures, le glycogène du foie est presque épuisé[1].

Le glycogène stocké dans le muscle est une source immédiatement disponible de glucose nécessaire à son fonctionnement. Par ailleurs, le pyruvate issu de la glycolyse musculaire peut subir une transamination en alanine qui est alors exportée par le muscle et utilisée pour la néoglucogenèse[1].

Enfin on trouve également du glycogène dans les reins[5].

Chez l'Homme, la masse de glycogène dans le foie et les muscles varie en fonction du statut nutritionnel, elle ne représente en moyenne que 300 g[1].

2.3. Métabolisme du glycogène.

2.3.1. Synthèse du glycogène ou glycogénogenèse.

2.3.1.1. Aspects biochimiques.

Le glucose-6-phosphate ou G6P (la forme intracellulaire du glucose) subit tout d'abord une isomérisation en glucose-1-phosphate (G1P) par la phosphoglucomutase, avant d'être couplé à de l'uridine triphosphate (UTP) par une pyrophosphorylase pour former un nucléotide activé : l'uridine diphosphate glucose (UDP glucose). Cet UDP glucose sera le donneur de résidu glucosyl (résidu de glucose au sein du glycogène) au cours de la réaction de polymérisation catalysée par la glycogène synthase. Cette réaction d'élongation nécessite au préalable la constitution d'une amorce à partir de la glycogénine, petite protéine de 37 kDa. Sous l'action d'une glycogène synthase initiatrice, la glycogénine va se lier à un premier résidu glucosyl (provenant d'un UDP glucose), puis catalyser l'ajout de quelques résidus glucosyls liés par les liaisons α(1-4) pour terminer la constitution de l'amorce.

L'élongation de la chaîne par des liaisons α(1-4) est ensuite assurée par la glycogène synthase qui va transférer le résidu glucosyl de l'UDP glucose à l'extrémité de la chaîne de l'amorce ou du glycogène en élongation.

Tous les huit résidus de glucose ajoutés sur la chaîne linéaire par la glycogène synthase, une branche latérale se forme, donnant au glycogène sa structure fortement ramifiée. Ces ramifications sont assurées par l'enzyme branchante ou glycosyl(4,6)transférase qui va prélever quelques maillons de résidus glucosyls pour les lier à la chaîne principale par une liaison α(1-6).

Le mécanisme global de la synthèse du glycogène est illustré ci-après :

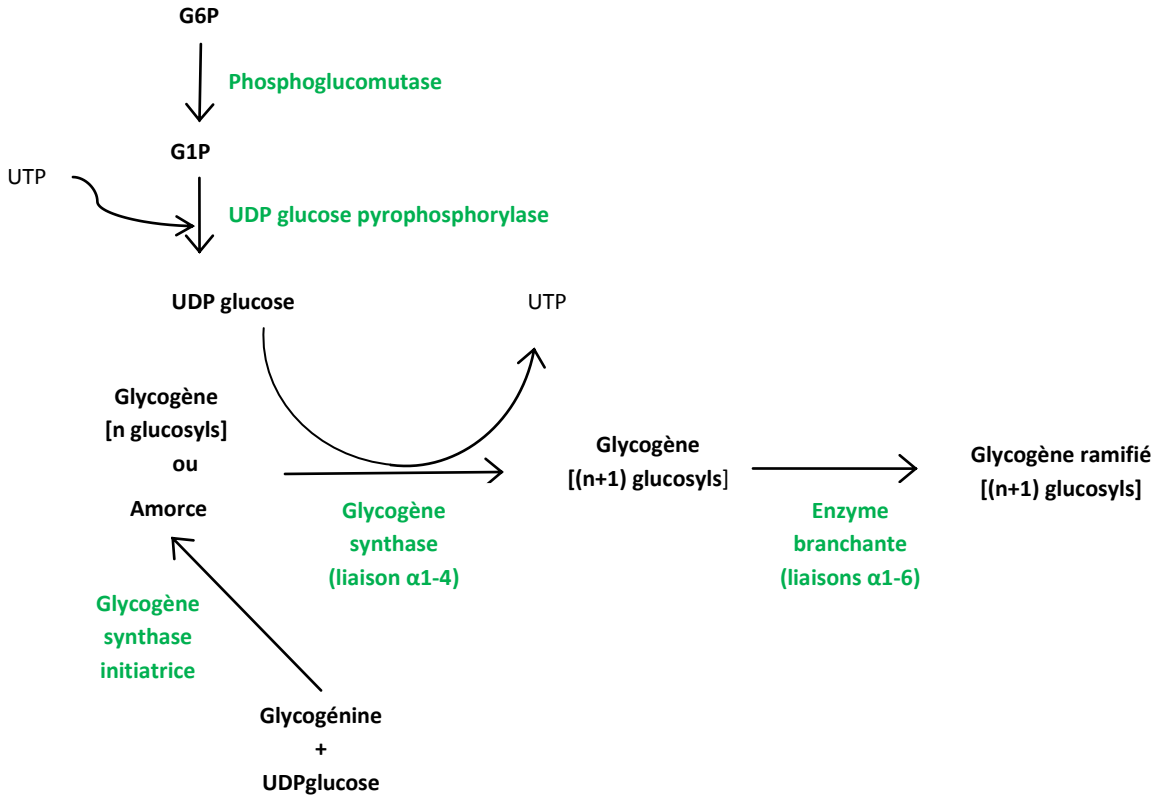


Figure 4 : synthèse du glycogène.
G6P : glucose-6-phosphate, G1P : glucose-1-phosphate, UTP : uridine triphosphate, UDP glucose : uridine diphosphate glucose, glucosyl : résidu glucose au sein du glycogène.
En vert : enzymes catalysant les réactions.

2.3.1.2. Régulation de la glycogénogenèse.

A l'état nourri, le rapport insuline/glucagon augmente du fait de l'augmentation de la sécrétion d'insuline.

L'insuline se lie à un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des cellules cibles. Cette liaison fait apparaître une activité tyrosine kinase intra-cytoplasmique au niveau du récepteur et déclenche une cascade de phosphorylations dont le terme est l'activation notamment d'une protéine phosphatase. Cette protéine phosphatase va déphosphoryler la glycogène synthase et la rendre active.

L'insuline est par ailleurs responsable de la stimulation d'une phosphodiestérase dont le rôle est d'hydrolyser l'AMP cyclique (AMPc). La stimulation de la phosphodiestérase se traduit donc par une diminution de la concentration d'AMPc dans la cellule ce qui a pour effet d'inhiber la protéine kinase AMPc-dépendante, enzyme clé de la dégradation du glycogène. L'inhibition de la glycogénolyse empêche ainsi la diminution des stocks de glycogène.

2.3.2. Glycogénolyse.

2.3.2.1. Aspects biochimiques.

La dégradation du glycogène en G1P est principalement catalysée par la glycogène phosphorylase. Elle va permettre le clivage par phosphorolyse (réaction où le phosphate joue un rôle identique à celui de l'eau dans l'hydrolyse) du lien α(1-4) entre les résidus glucosyls du glycogène. Cette phosphorolyse est répétée de façon séquentielle jusqu'à ce qu'il ne reste plus que quatre résidus avant une liaison α(1-6). La glucanne transférase (ou glycosyl-4,4-transférase) catalyse alors le transfert de 3 maillons glucosyls vers une autre chaîne (où la phosphorolyse pourra se poursuivre) et expose ainsi les points de ramification α(1-6). L'amylo-1,6-glucosidase hydrolyse le lien α(1-6) du dernier résidu glucosyl, libérant ainsi un glucose. La glucanne transférase et l'amylo-1,6-glucosidase sont en fait 2 sites catalytiques indépendants d'une seule et même enzyme : l'enzyme débranchante[1, 6].

Les étapes de la glycogénolyse et en particulier l'action de l'enzyme débranchante sont illustrées ci-après :

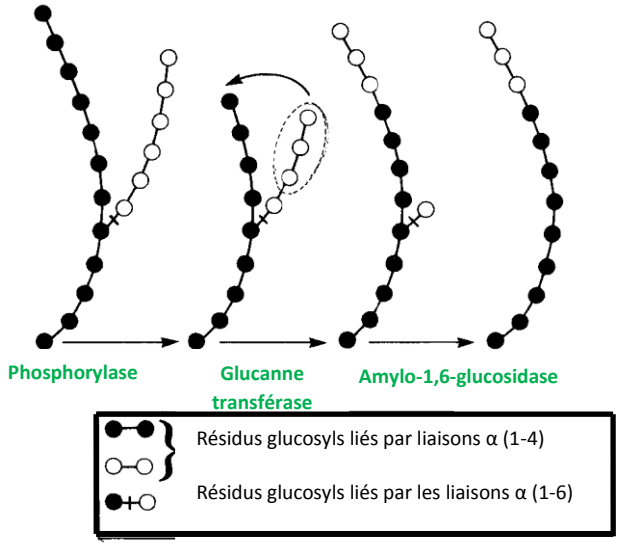


Figure 5 : étapes de la glycogénolyse (Biochimie de Harper, 2008)

La dégradation du glycogène par la glycogène phosphorylase aboutit à la production de G1P. Le G1P ainsi obtenu va ensuite subir l'action d'une phosphoglucomutase et être converti en G6P. Le G6P est destiné à la glycolyse dans les muscles. En ce qui concerne le foie, le G6P est destiné principalement au maintien de la glycémie mais pour cela il doit être exporté de la cellule hépatique sous forme de glucose. C'est là qu'intervient une enzyme clé : la glucose-6-phosphatase (G6Pase). Elle va permettre l'hydrolyse du G6P en glucose qui sera ensuite excrété dans le sang par le transporteur GLUT 1. La G6Pase est exprimée principalement dans le foie et les reins[5], elle ne l'est pas dans le muscle.

L'enzyme débranchante, en permettant l'hydrolyse des embranchements α(1-6), entraîne la production directe d'une faible quantité de glucose. Son action est indispensable pour permettre une glycogénolyse complète par la phosphorylase.

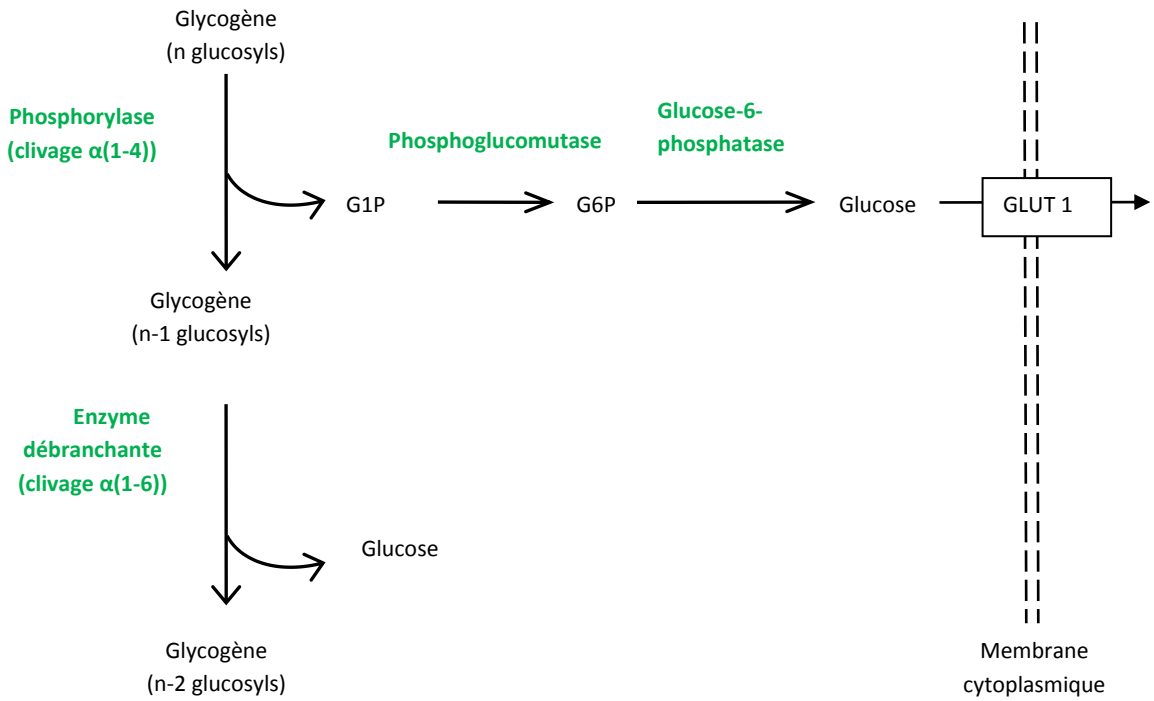


Figure 6 : glycogénolyse.
En vert : enzymes catalysant les réactions.

Enfin, il existe une dégradation annexe d'une petite partie du glycogène par une α-1,4-glucosidase lysosomale. Cette enzyme permet, au sein de vacuoles autophagiques, une dégradation par hydrolyse de façon complète et continue d'une petite partie du glycogène. Le glucose ainsi obtenu diffuse librement à travers la membrane du lysosome mais le but premier de ce processus n'est pas de fournir du glucose aux cellules. Il s'agit d'un processus ubiquitaire.

2.3.2.2. Régulation de la glycogénolyse.

Au cours du jeûne, le rapport insuline/glucagon diminue : la sécrétion d'insuline est freinée, la sécrétion de glucagon augmentée.

La phosphorylase kinase est l'enzyme déterminante qui initie le processus de mobilisation du glycogène. Il existe deux voies d'activation de la phosphorylase kinase : une voie utilisant l'AMPc comme second messager et l'autre voie utilisant le calcium.

Dans le foie, le glucagon vient se fixer sur un récepteur spécifique membranaire couplé à une adénylate cyclase aboutissant à la formation d'AMPc intracellulaire. L'AMPc, en tant que second messager, va initier une cascade de réactions aboutissant à l'activation de la phosphorylase kinase, de la glycogène phosphorylase et à la production de G1P.

L'augmentation de l'AMPc entraîne l'activation de la glycogénolyse et de façon conjointe la répression de la synthèse du glycogène par inhibition de la protéine-phosphatase 1 (enzyme indispensable à l'activation par déphosphorylation de la glycogène synthase). La protéine kinase dépendante de l'AMPc participe également à la phosphorylation et donc à l'inhibition de la glycogène synthase.

Dans le foie et les muscles, il existe une activation de la glycogénolyse indépendante de l'AMPc, utilisant le calcium comme second messager. La stimulation des récepteurs adrénergiques (par l'adrénaline ou la noradrénaline) et/ou une contraction musculaire mettent en jeu un déplacement du calcium mitochondrial vers le cytoplasme entraînant la stimulation de la phosphorylase kinase grâce à l'une de ses sous-unités identique à la calmoduline (une protéine fixatrice de calcium).

La cascade de réactions initiée par l'AMPc est résumée dans le schéma suivant :

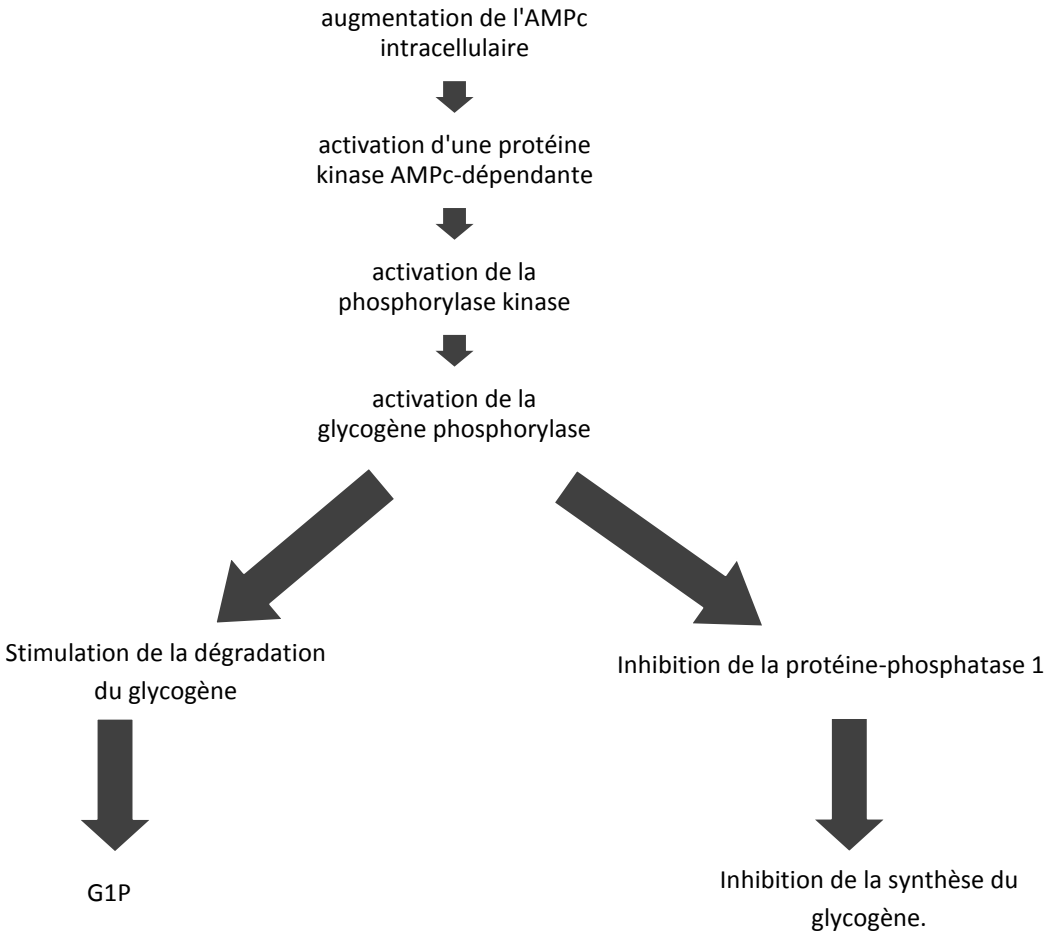


Figure 7 : activation de la phosphorylase et inhibition de la glycogène synthase (d'après Scriver's OMMBID, McGraw -Hill. 2009)

2.4. Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène.

Glycogénogenèse et glycogénolyse sont catalysées par des enzymes différentes mais sont régulées de façon coordonnée et couplée, sous contrôle principalement hormonal, permettant une adaptation très rapide au statut nutritionnel de l'organisme.

Des déficiences héréditaires de ces enzymes peuvent survenir. Lorsqu'elles affectent le métabolisme du glycogène dans le foie, elles sont à l'origine des glycogénoses hépatiques.

Voici un schéma récapitulatif de la synthèse et de la dégradation du glycogène dans le foie mentionnant les principales enzymes et le type de glycogénose occasionnée selon le déficit enzymatique:

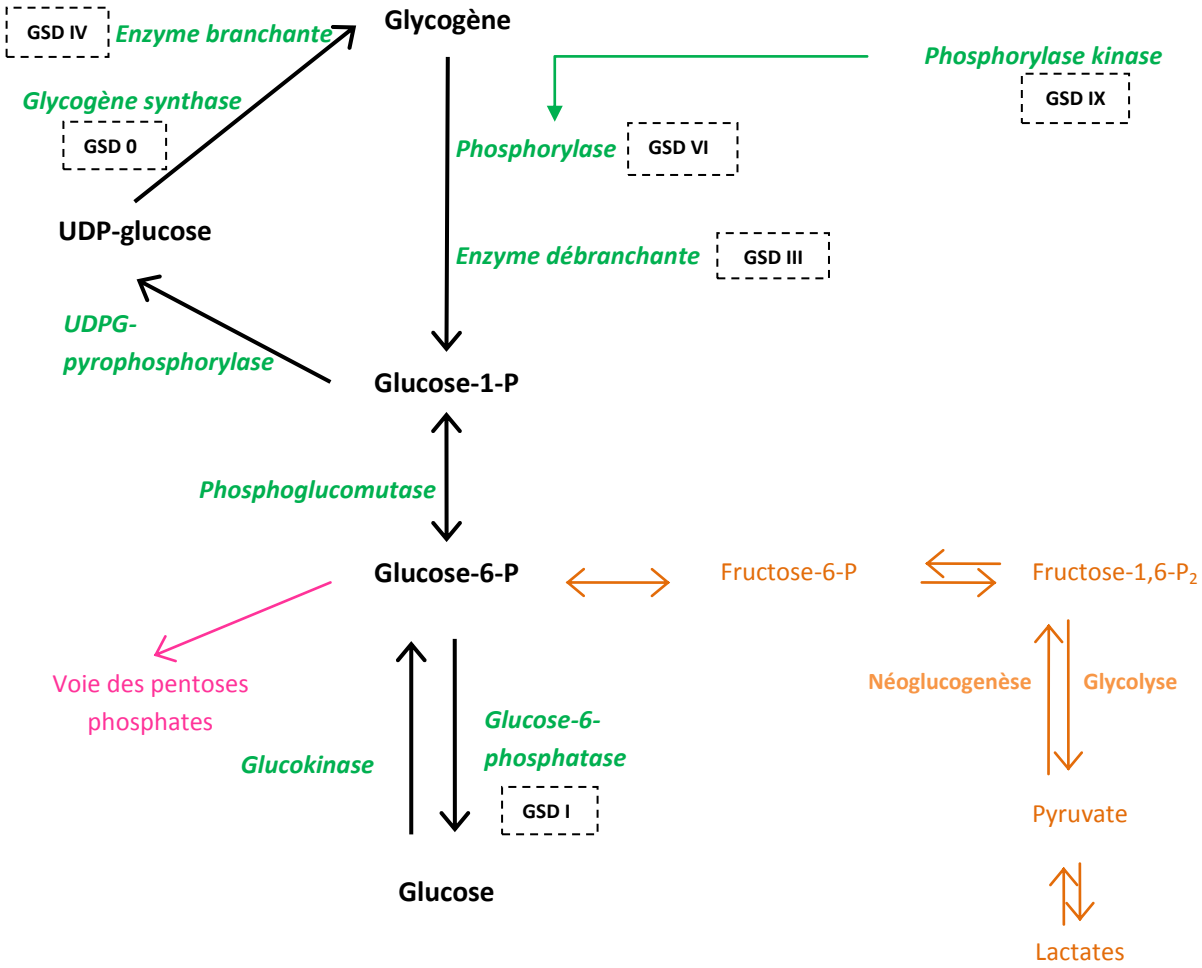


Figure 8 : métabolisme du glycogène (d'après Scriver's OMMBID, McGraw -Hill. 2009).
En vert : enzymes. En **orange** et en **rose** : autres voies métaboliques du G6P. La régulation n'est pas figurée.
GSD : glycogène storage disease
GSD I : déficit en G6Pase ou maladie de Von Gierke, GSD III : déficit en enzyme débranchante ou maladie de Cori et Forbes, GSD IV : déficit en enzyme branchante ou maladie d'Andersen, GSD VI : déficit en phosphorylase hépatique ou maladie de Hers, GSD IX : déficit en phosphorylase kinase, GSD 0 : déficit en glycogène synthase.

3. Les glycogénoses hépatiques.

3.1. La GSD de type Ia ou maladie de Von Gierke.

Les GSD de type I sont transmises selon le mode autosomique récessif, leur fréquence est d' 1/100.000 naissances[7]. Elles comprennent 80% de type Ia et environ 20% de type Ib. Les GSD de type Ic et Id (l'existence du type Id n'est pas confirmée) sont exceptionnelles. Les GSD de type I représentent un quart du total des GSD hépatiques et musculaires. Nous allons détailler ci-après leurs caractéristiques.

3.1.1. Aspects biochimiques.

La glucose-6-phosphatase (G6Pase) permet l'excrétion du glucose intracellulaire issu de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse dans la circulation sanguine. Elle assure donc le maintien de la glycémie dans les périodes de jeûne. Elle est d'expression tissulaire majoritairement hépatique, rénale et pancréatique[5] mais aussi intestinale. Il s'agit d'un complexe enzymatique qui se situe dans la lumière du réticulum endoplasmique (alors que toutes les autres enzymes sont cytoplasmiques). Ce complexe est constitué d'une sous-unité catalytique et de translocases :

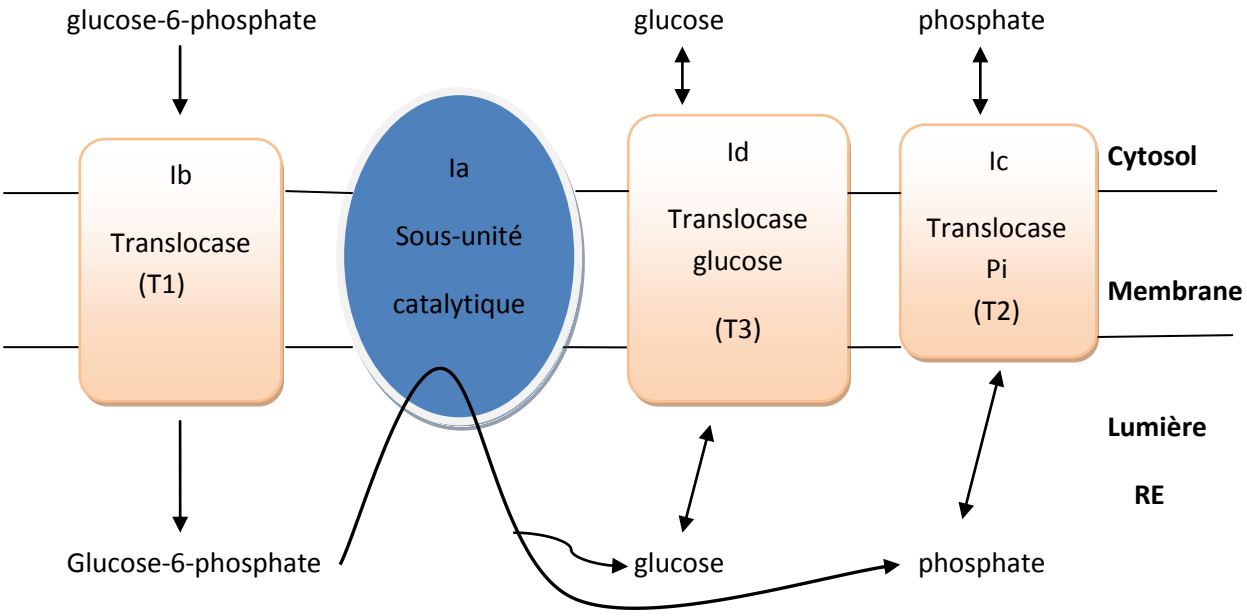


Figure 9 : modèle simplifié du système de la G6Pase (d'après Scriver's OMMBID, McGraw -Hill. 2009).
RE : réticulum endoplasmique, Pi : phosphate inorganique.
Ia, Ib, Ic, Id : types de GSD entraînés selon le déficit respectif en sous-unité catalytique, en translocase T1, en translocase T2, en translocase T3.

Le déficit en sous-unité catalytique correspond à la glycogénose de type Ia, le déficit en translocase T1 au sous-type Ib, le déficit en translocase T2 correspond au sous-type Ic, le déficit en translocase T3 correspondrait au sous-type Id[5].

3.1.2. Biologie moléculaire.

Le gène humain de la sous-unité catalytique de la G6Pase est de petite taille (12,5 kb). Il est constitué de 5 exons et est situé sur le chromosome 17[5].

Pour certains patients, le déficit enzymatique peut être total avec une absence de détection de la protéine par immunoblot mais pour la majorité d'entre eux, on retrouve des quantités normales d'enzyme, de même poids moléculaire mais avec une affinité pour leur substrat et une vitesse de réaction très modifiées, traduisant l'altération de la fonction enzymatique avec une activité enzymatique quasi nulle[5].

De nombreuses mutations responsables de la forme Ia ont été identifiées. La biologie moléculaire permet dorénavant d'établir le diagnostic de certitude dans la majorité des cas sans avoir recours à la biopsie hépatique.

3.1.3. Physiopathologie.

Au début de la phase de jeûne, la glycémie commence à chuter, le rapport insuline/glucagon diminue. L'AMPc intracellulaire augmente et par une cascade de réactions stimule la phosphorylase et donc la glycogénolyse. Or la glucose-6-phosphatase n'est pas fonctionnelle entraînant les conséquences suivantes, détaillées ci-après.

La première conséquence est la survenue d'hypoglycémies : le déficit en glucose-6-phosphatase entraîne un défaut de libération de glucose dans le sang. Ces hypoglycémies ont une traduction clinique parfois pauvre car le cerveau peut utiliser les lactates comme carburant alternatif[8]. Le temps de normoglycémie, encore appelé tolérance au jeûne, est d'environ 3 heures chez le nourrisson, 4 heures chez l'enfant et jusqu'à 8 heures chez l'adulte. Ceci est expliqué par une production résiduelle de glucose[9] dont l'origine pourrait être pluri-factorielle : persistance d'une activité résiduelle de la G6Pase, existence d'un cycle futile avec recyclage du G6P en glycogène et dégradation en G1P sous l'action de l'enzyme débranchante[10], libération de glucose par l'α-glucosidase lysosomale.

L'hyperlactacidémie est secondaire à l'accumulation de G6P dans l'hépatocyte qui va suivre la voie de la glycolyse[11] alors que l'organisme est à jeun et que la pyruvate deshydrogénase (qui catalyse la transformation du pyruvate en acétylcoenzyme A) est réprimée par la baisse du rapport insuline/glucagon. L'hyperlactacidémie entraîne rarement une acidose sauf si les taux sanguins sont très élevés.

L'hyperlipidémie est elle aussi liée à la glycolyse très intense. Cette dernière fournit beaucoup d'acétylcoenzyme A et de glycérol : tous les substrats et cofacteurs sont réunis pour la synthèse de

triglycérides. L'hypoinsulinisme favorise par ailleurs une lipolyse conduisant à la libération d'acides gras libres dans le plasma. Enfin, l'orientation métabolique particulière vers la formation de malonylcoenzyme A va inhiber la carnitine palmitoyl transférase 1 et la β-oxydation des acides gras, ce qui pourrait expliquer la faible production de corps cétoniques et l'augmentation de production des acides dicarboxyliques[12].

L'hyperuricémie est liée à une augmentation de la production hépatique d'acide urique[13] : la baisse des phosphates intracellulaires (captés par le G6P) lève l'inhibition de l'AMP déaminase et favorise le catabolisme des purines. Ce mécanisme s'observe essentiellement après plusieurs années d'évolution. Il existe par ailleurs une baisse de la clairance rénale de l'acide urique, l'excrétion rénale de l'acide urique étant en compétition avec celle des lactates.

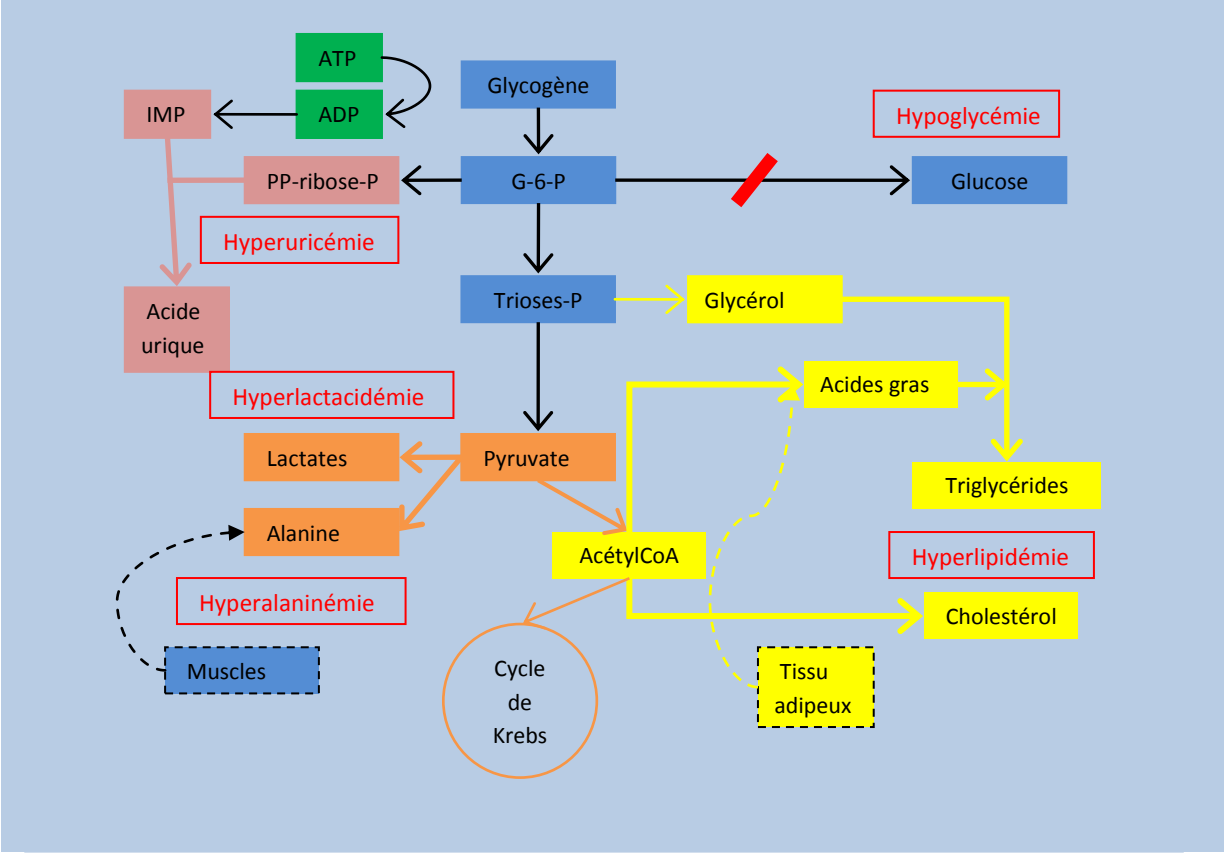


Figure 10 : conséquences physiopathologiques du déficit en G6Pase (d'après McGraw-Hill, 2009).

– : déficit en glucose-6-phosphatase – – ▶ : participation tissulaire (relargage d'alanine par le muscle et d'acides gras libres par le tissu adipeux dans le contexte de rapport insuline/glucagon diminué).

Le foie se comporte ainsi comme s'il était à l'état nourri alors que le reste de l'organisme est à jeun, soumis à un rapport insuline/glucagon abaissé. De consommateur de lactates (détoxification des lactates produits par les érythrocytes et les muscles principalement), le foie en devient producteur. Le glycogène va s'accumuler dans le foie, les reins et la muqueuse intestinale, les lipides vont être stockés dans le foie, alors que l'exportation sanguine de glucose par le foie est défectueuse à jeun.

3.1.4. Clinique.

Les signes cardinaux sont représentés par l'hypoglycémie de jeûne court, l'hépatomégalie et l'hyperlactatémie[5].

L'hypoglycémie se manifeste habituellement dans les 3 à 4 heures après un repas. Les signes rencontrés peuvent comprendre une irritabilité, une pâleur, des sueurs, une sensation de malaise, des convulsions, un coma… Les manifestations peuvent cependant être discrètes, le cerveau pouvant utiliser les lactates comme carburant alternatif, permettant le développement d'un certain degré de tolérance à l'hypoglycémie[12].

L'hépatomégalie est de consistance molle pendant les premières années. De part sa consistance, elle peut ne pas être perçue à la palpation bien qu'elle puisse être très volumineuse. Elle occasionne alors une distension abdominale importante.

Photo 1 : volumineuse hépatomégalie du patient 8 à 8 mois au moment du diagnostic.

Classiquement, les enfants présentent un faciès poupin avec un certain degré d'obésité facio-tronculaire et des membres graciles.

D'autres signes peuvent être présents : hypotrophie staturale très fréquente, xanthomes cutanés (corrélés à l'importance de l'hyperlipidémie) maintenant exceptionnels, goutte (en rapport avec une hyperuricémie).

Au moment du diagnostic, 83% des patients présentent une protrusion abdominale (liée à l'hépatomégalie), 71% ont des complications métaboliques aigües (antécédents d'hypoglycémies

avec éventuelle acidose), 25% un retard staturo-pondéral, 13% une hypotonie musculaire, 7% un retard de développement psycho-moteur et 3% des infections récurrentes[7].

D'après les résultats de the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I)[7], l'âge médian de découverte se situe pour les GSD Ia à 6 mois.

3.1.5. Diagnostic.

Les éléments biologiques d'orientation sont représentés par :

- Une hypoglycémie à jeun de survenue rapide, classiquement sans cétose mais une hypercétonémie peut s'observer.
- Une hyperlactacidémie sévère (> 3mmol/l soit > 270 mg/l pour une normale <220 mg/l)
- Une hyperlipidémie avec surtout une hypertriglycéridémie.
- Une hyperuricémie fréquente au moment du diagnostic.

La suspicion diagnostique était auparavant étayée par des épreuves fonctionnelles :

- Test de charge au glucose : administration de maïzena 1g/kg.

On constate une élévation de la glycémie puis une chute brutale au bout de quelques heures, tandis que les lactates diminuent dans un premier temps pour augmenter ensuite.

- Test de charge au galactose : administration de 1mg/kg IV.

On ne constate pas d'effet sur la glycémie tandis que la lactatémie augmente brutalement.

- Test au glucagon à jeun ou deux heures après le repas.

La glycémie reste constante voire chute légèrement tandis que les lactates augmentent de façon nette.

Ces épreuves fonctionnelles ne sont plus pratiquées aujourd'hui. On leur préfère la réalisation de cycles glycémie/lactate : mesures de la glycémie et de lactatémie avant et 1 heure après chaque repas sur un (le plus souvent) ou plusieurs jours. Ces cycles se révèlent généralement très informatifs.

Le diagnostic de certitude est maintenant recherché en première intention par la biologie moléculaire, évitant le recours à la biopsie hépatique dans plus de la moitié des cas. Si la recherche de mutations n'est pas contributive, une étude enzymatique sur biopsie hépatique permet une détection enzymatique fiable avec dosage de l'activité catalytique de la G6Pase et des translocases[14]. Dans le type Ia, l'activité de la G6Pase est abaissée quelque soit le substrat utilisé ou l'état d'intégrité de la membrane microsomale. Les déficits en translocases dans les formes non-Ia sont identifiés sur des microsomes intacts (foie frais en milieu isotonique).

Un diagnostic prénatal peut être proposé par recherche directe sur les villosités choriales des mutations identifiées chez le cas index[15].

3.1.6. Evolution.

- Décompensations aigües :

Elles peuvent survenir tout au long de la vie du patient et sont caractérisées par des hypoglycémies, comas hypoglycémiques ou accès d'acidose au pronostic parfois fatal. Elles sont principalement déclenchées par des infections (ORL, gastro-entérites aigües…) et des erreurs diététiques[7] .

- Complications métaboliques :

Elles sont nettement favorisées par un mauvais suivi diététique entraînant un mauvais contrôle métabolique.
L'hyperlipidémie, essentiellement représentée par l'hypertriglycéridémie, peut occasionner des pancréatites mais ne semble pas augmenter le risque d'affections vasculaires par rapport à la population générale (le risque de complications athérogènes étant peut être minoré par la thrombopathie et l'hyperuricémie d'après Bandsma et al) [16, 17].
L'hypercholestérolémie peut se manifester par des xanthomes cutanés (au niveau des coudes, des tendons…). Leur prévalence a nettement diminué avec l'amélioration du contrôle métabolique par les progrès réalisés dans la prise en charge.
L'hyperuricémie est responsable de crises de gouttes, de lithiases rénales qui sont maintenant plus rares grâce à l'amélioration de la prise en charge. L'hyperuricémie reste fréquente : 57% des patients atteints de GSD type I bénéficient d'un traitement par allopurinol et parmi eux, 30% ont encore une hyperuricémie malgré le traitement[7]. Une crise de goutte peut parfois être le révélateur d'une GSD Ia jusque là méconnue[18]. Cependant, l'hyperuricémie pourrait être un facteur protecteur contre les complications athéromateuses d'où les recommandations de maintenir le taux d'acide urique dans les limites hautes de la normale.

- Complications neurologiques :

Malgré l'utilisation des lactates par le cerveau considérée comme un facteur protecteur, il existe une nette corrélation entre la survenue d'hypoglycémies néonatales et dans l'enfance avec l'apparition de lésions cérébrales constatées à l'IRM[19]. Le développement intellectuel des patients peut être compromis : en cas de coma hypoglycémique, 32% des patients ont un QI inférieur à 85, contre 16% en l'absence de coma[7]. La prévalence d'une épilepsie et d'une surdité semble plus importante chez les patients GSD I. Il apparait donc comme primordial de préserver les fonctions cérébrales en prévenant les épisodes hypoglycémiques, surtout dans la petite enfance[19].

- Complications hépatiques :

Au moment du diagnostic, il n'est pas rare de constater une hépatomégalie pouvant se palper jusqu'au creux inguinal mais celle-ci régresse avec le traitement diététique.
Le risque principal de complication est représenté par la survenue d'adénomes hépatiques, survenue favorisée par un mauvais contrôle métabolique. Ces adénomes, en se multipliant, augmentent les risques d'hémorragie intra-tumorale, de compression des structures voisines et surtout de

dégénérescence en adénocarcinome, pouvant faire poser, s'ils ne régressent pas avec l'amélioration du traitement diététique, une indication de transplantation hépatique. D'après l'étude européenne, la survenue d'adénomes concerne 70 à 80% des patients de plus de 25 ans sans distinction de sexe, pour un âge médian de découverte de 15 ans[7].

- Complications rénales :

Une néphromégalie initiale est très fréquente, liée à l'accumulation de glycogène. Elle régresse avec le traitement diététique.
Parmi les complications, on note une atteinte glomérulaire et tubulaire.
En cas d'atteinte glomérulaire, le premier signe est l'hyperfiltration puis apparait une microalbuminurie et enfin une protéinurie. Il s'agit d'une complication dont la prévalence augmente avec l'âge : 50% des patients de plus de 25 ans ont une protéinurie significative et tous les autres ont une microalbuminurie[7]. Certains patients ont une détérioration de la fonction rénale nécessitant le recours à l'hémodialyse dans un premier temps puis à une transplantation rénale.
L'atteinte tubulaire est principalement représentée par un défaut d'excrétion des ions H+ réalisant une forme incomplète d'acidose tubulaire distale[20].
A la biopsie rénale, les lésions mises en évidence sont de type sclérose glomérulaire et segmentaire focale[21].
Enfin, une HTA est retrouvée chez 6% des patients avec un âge médian de découverte de 17 ans[7].

- Complications hématologiques :

Une anémie, symptomatique ou non, est très fréquemment rencontrée (25% des patients prépubères et 45% des patients adultes avec une GSD de type Ia[7]). Il s'agit d'une anémie micro- ou normocytaire, généralement réfractaire au traitement martial per os. Les mécanismes physiopathologiques sont encore indéterminés.

Une thrombocytose, parfois accompagnée d'une thrombopathie responsable d'une tendance hémorragique accrue se rencontre chez 23% des patients[7]. Cette thrombopathie se manifeste essentiellement par des épistaxis sévères et/ou récurrentes, des hémorragies post-opératoires prolongées, des saignements du tractus digestif ou uro-génital. Le temps de saignement est allongé, il existe des troubles de l'adhésion et de l'agrégabilité plaquettaire. Les autres paramètres de l'hémostase sont normaux.

- Hypertension artérielle pulmonaire :

Il s'agit d'une complication rarissime (7 cas décrits) mais dont le pronostic est très sombre. Une étude a montré une augmentation de la pression ventriculaire droite sans retentissement clinique chez 27% des patients atteints de GSD type 1 [22, 23], faisant craindre une HTAP débutante. Une surveillance échocardiographique est donc recommandée en raison du risque d'HTAP.

- Complications staturales et pubertaires :

Les patients ont un retard de croissance staturale lié à l'hypoinsulinisme chronique, conséquence des hypoglycémies fréquentes et entraînant un déficit d'anabolisme. La croissance pondérale est par ailleurs normale.
La taille adulte est en moyenne inférieure à 1,2 DS et elle n'est atteinte qu'à l'âge de 20 ans pour les filles et 21 ans pour les garçons, témoignant du retard pubertaire et de maturation osseuse présent chez 50 % des patients[24]. Les patients sans retard pubertaire ont un déficit de taille moins marqué que les autres[7].

- Ostéopénie :

Elle est fréquente que ce soit chez les patients jeunes ou adultes, en rapport avec une acidose chronique résiduelle plus ou moins importante favorisée par un mauvais contrôle métabolique. Ainsi, en cas d'acidose métabolique, on observe une mobilisation du pouvoir tampon de l'os entrainant une majoration de la résorption osseuse avec augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore[25]. De plus, il existe un déficit de force musculaire qui pourrait être la conséquence d'un hypoinsulinisme chronique[25] et d'une protéolyse musculaire favorisée par la néoglucogénèse (stimulée mais inefficace) [7]. Ce déficit participe à une stimulation mécanique insuffisante contribuant à l'ostéopénie[26]. Les complications telles que les fractures pathologiques sont rares mais la lutte contre l'ostéopénie est un enjeu majeur notamment dans l'enfance pour éviter les complications à l'âge adulte.

- Complications gynécologiques :

Il est fréquemment constaté chez les patientes des ovaires polykystiques n'empêchant pas la survenue de grossesses ultérieures.

- Complications endocriniennes tardives :

Un diabète peut venir compliquer tardivement les glycogénoses[27].

3.1.7. Diagnostic différentiel.

Devant la survenue d'hypoglycémies, différentes pathologies doivent être évoquées. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant :

	Hyperinsulinismes	Glycogénoses hépatiques	Déficit de la néoglucogénèse	Déficits d'oxydation des acides gras	Endocrinopathies	Hypoglycémies fonctionnelles avec cétose
Poids	Surcharge	Normal ou augmenté pour la taille	Normal	Normal	Normal/faible	Normal
Hépatomégalie	Inconstante, modérée	Constante, souvent majeure	Présente	Intermittente, modérée	Absente	Absente
Survenue des hypoglycémies	Post-prandiale	Au jeûne	Au jeûne prolongé	Jeûne prolongé, infections intercurrentes	Variable	Jeûne prolongé, catabolisme
Signes parfois associés	Macrosomie Diabète maternel	Neutropénie (Ib) Myopathie (III)		Troubles du rythme, Myocardiopathie Myopathie	GH : micropénis, retard statural IS : perte de sel	Dysmaturité
Acidose	Non	++ type I +/- type III	+++	Non	Non	Non
Cétonurie	Non	+ type I ++ type III	++	Non	+/-	+++
Effet du glucagon	Constant et rapide +++	Absent type I Tardif type III	Absent	Variable	oui	Absent
Confirmation diagnostique	Nécessité de glucose IV >10mg/kg/min	Etude moléculaire de l'ADN Dosages enzymatiques	Test de jeûne Enzymologie	Chromatographie des acides organiques urinaires Acylcarnitines Dosages enzymatiques	Dosages hormonaux	Epreuve de jeûne

Tableau 1 : principales étiologies des hypoglycémies.
I, Ib, III : types de glycogénoses, GH : hormone de croissance, IS : insuffisance surrénalienne.
+/- : inconstante, + : légère, ++ : moyenne, +++ : massive.

Une cirrhose hépatique peut se discuter comme diagnostic différentiel devant des hypoglycémies. Cette cirrhose peut être secondaire à une pathologie métabolique (galactosémie, intolérance au fructose, tyrosinémie de type 1, cytopathie mitochondriale…), à un déficit en α-1-antitrypsine, à une hémochromatose néonatale, à une maladie de Wilson…

3.1.8. Principes de la prise en charge thérapeutique.

Le but du traitement est de pallier les désordres métaboliques consécutifs au déficit enzymatique et d'éviter la survenue de complications aigües ou chroniques.
La base du traitement est diététique.

Le régime alimentaire de ces patients doit assurer un apport calorique normal selon les recommandations établies par l'AFSSAPS (tableau ci-dessous) :

Age	Apports énergétiques (kcal/kg/j)	Apports énergétiques (kcal/j)
0-6 mois	110 kcal/kg	
6 mois-1 an	100	
1-3 ans	64	1000
3-5 ans	64	1000-1400
5-7 ans	64	1400-1600
8-11 ans	64	1600-1800
12 ans	51	1800-2000
14 ans	45	2000-2200
16 ans	40	2200-2500
18 ans	36	2500

Tableau 2 : apports caloriques recommandés (AFSSAPS 2001).

Ce régime doit permettre des apports en glucides au plus proche des besoins physiologiques.
La production hépatique physiologique de glucose varie selon l'âge et son estimation est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Age	Débit glucidique (mg/kg/min)
Nourrisson	8
1-3 ans	7
4-6 ans	6.5
7-8 ans	6
9-14 ans	5-6
Adolescents	4.5
Adultes	3

Tableau 3 : Estimation des apports en glucose par la production hépatique en fonction de l'âge (d'après de P. Lonlay)[28].

Afin de maintenir la normoglycémie, les patients doivent bénéficier :

- de repas fréquents (toutes les 3 heures pour les enfants) [29],
- d'apports de sucres d'absorption lente libérant progressivement du glucose et permettant de limiter le pic réactionnel d'insuline favorisant la survenue d'hypoglycémies[29],
- d'une nutrition entérale à débit continu nocturne (NEDC) [30].

La NEDC est une mesure thérapeutique majeure. Elle va permettre un apport continu de glucose, va corriger le rapport insuline/glucagon et inhiber glycogénolyse et néoglucogénèse. Enfin, elle permet une accélération de la croissance.

En ce qui concerne l'apport protéique, il est normal, adapté aux besoins selon l'âge. L'apport lipidique est quant à lui limité du fait de la proportion importante des glucides lents dans l'alimentation.

Le régime alimentaire est donc hyperglucidique, normoprotéique et hypolipidique.

Il se répartit ainsi :

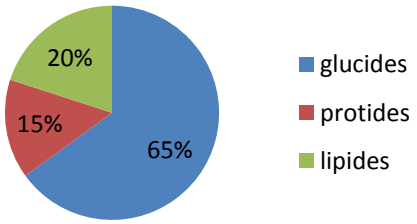


Figure 11 : répartition des différentes classes de nutriments au cours du régime des GSD Ia.

Par ailleurs, il convient d'exclure de l'alimentation le lactose, le fructose et le galactose[31]. Ils sont convertis en G6P par le foie avant utilisation et entrent ainsi dans le mécanisme physiopathologique de la production de lactates, avec un effet quasi nul sur la glycémie.

La mise en place de ce régime est complexe faisant intervenir médecins et diététiciennes. Ce régime est contraignant pour le patient et son entourage, nécessitant une adhésion franche de leur part, une bonne compréhension des enjeux et une éducation au maniement du matériel pour la NEDC.

Schématiquement, le rythme de l'alimentation chez les enfants au cours du nycthémère s'organise comme suit :

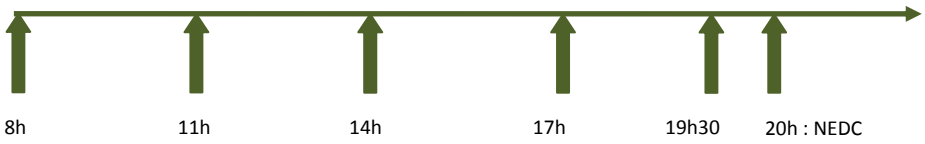


Figure 12 : rythme type de l'alimentation chez un enfant avec GSD Ia.
Les flèches représentent les prises alimentaires (repas, collations, nutrition entérale à débit continu ou NEDC).

De façon plus précise, des recommandations qualitatives et quantitatives concernant le régime alimentaire des patients GSD I ont pu être établies par un groupe expert au vu des résultats de l'étude européenne de 2002[23] et sont présentées dans le tableau ci-après.

Age	Jour	Nuit	Besoins théoriques glucidiques en mg/kg/h
0-12 mois **A partir de 6 mois**	Allaitement maternel OU Lait maternisé sans lactose + dextrine-maltose toutes les 2-3h Farine de riz ou maïs à la place dextrine-maltose (jusque 6%)	NEDC 12h (35% de énergie totale) OU Repas fréquents	7-9
1-3 ans	3 repas riches en glucides lents cuits + 2 collations Maïzena toutes les 4h (1-1,5g/kg)	NEDC 12h (35% de énergie totale) OU Maïzena toutes les 4h (1-1,5 g/kg)	6-8
3-6 ans	3 repas + 2 collations Maïzena toutes les 4 à 6h (1,5-2g/kg)	NEDC 12h (35% de énergie totale) OU Maïzena toutes les 4 à 6h (1,5-2g/kg)	6-7
6-14 ans	3 repas + 2 collations Maïzena toutes les 6h (1,5-2g/kg)	NEDC 12h (30% de énergie totale) OU Maïzena toutes les 6h (1,5-2g/kg)	5-6
Adolescents	3 repas + 1 collation Maïzena toutes les 6h (1,5-2g/kg)	NEDC 12h (30% de énergie totale) OU Maïzena toutes les 6h (1,5-2g/kg)	4-5
Adultes	3 repas + 1 collation Maïzena toutes les 6h (1,5-2g/kg)	NEDC 8-10h (25 à 30% de énergie totale) OU Maïzena toutes les 6-8h (2g/kg)	3-4

Tableau 4: recommandations diététiques pour les patients avec GSD I (d'après Guidelines for management of glycogen storage disease type I) [23].

Pendant la première année de vie, le lait de choix reste le lait maternel, sinon un lait sans lactose est recommandé et peut être enrichi avec de la dextrine-maltose (qui permet plus facilement d'atteindre les objectifs glycémiques). Certaines équipes utilisent des farines précuites (riz, maïs)[23].

A partir de la deuxième année de vie, la Maïzena© (fécule de maïs) crue diluée dans de l'eau froide est le glucide d'absorption lente de choix[5]. Avant deux ans, la Maïzena© est efficace mais est parfois mal tolérée sur le plan digestif, en raison de l'immaturité de l'amylase pancréatique. L'introduction à partir de deux ans se fera à doses progressives pour limiter la survenue d'effets indésirables à type de flatulences, distension abdominale ou diarrhée.

Ce régime doit être réévalué régulièrement afin de l'adapter aux besoins au cours de la croissance. Une insuffisance d'apport entraîne une hypoglycémie et une hyperlactacidémie. Un excès d'apport favorise la surcharge en glycogène, l'hépatomégalie et l'hyperlipidémie.

L'équilibre du régime peut être apprécié par les critères biologiques suivants :

- glycémies avant chaque repas et pendant la NEDC ≥3.5mmol/l (≥0.63g/l).
- lactates sanguins avant chaque repas et deux heures après le début de la NEDC entre 2 et 5 mmol/l (180 à 450 mg/l).
- concentration urinaire en lactates : optimale < 0.6 mmol/l, acceptable entre 0.6 et 1 mmol/l (sous réserve de l'absence de néphropathie favorisant l'excrétion urinaire des lactates).

En parallèle de la prise en charge diététique, d'autres traitements peuvent se révéler nécessaires. Une supplémentation en calcium et vitamine D peut être instaurée dans la lutte contre l'ostéopénie. Une supplémentation martiale per os ou IV (plus efficace chez les patients adultes) est fréquemment instaurée en cas d'anémie. En cas d'intervention chirurgicale ou d'hémorragie, un traitement par Minirin© permet de corriger le temps de saignement. Les traitements par fibrates pour l'hypertriglycéridémie et par statines pour l'hypercholestérolémie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez ces patients[32].

Sur le plan des complications, une transplantation hépatique est indiquée s'il existe des adénomes hépatiques nombreux non résécables avec suspicion clinique ou histologique de transformation maligne. La transplantation peut également être indiquée en cas de retard de croissance majeur ou d'hypertriglycéridémie ne répondant pas à un traitement diététique et médicamenteux bien conduit ou de règles diététiques non applicables (contexte socioculturel)[33]. La transplantation hépatique va corriger la plupart des perturbations métaboliques, permettre d'éviter la survenue de tumeurs hépatiques malignes et améliorer de façon parfois spectaculaire la croissance. En contrepartie, elle présente une mortalité et une morbidité non négligeable de part le risque chirurgical, le risque de rejet et le risque lié au traitement immuno-suppresseur[34,35]. L'amélioration de qualité de vie n'en constitue pas une indication. Elle peut être associée à une transplantation rénale si la fonction rénale est déjà fortement dégradée[33]. En cas d'insuffisance rénale terminale isolée, une transplantation rénale est indiquée[33].

3.2. Aspects spécifiques des glycogénoses de type Ib.

En plus des manifestations cliniques et biologiques des GSD Ia, on observe chez les patients GSD Ib des infections récidivantes au niveau cutané (furonculose), gynécologique (bartholinite) ou autres… On observe également des manifestations inflammatoires du tube digestif à type d'ulcérations ou d'infections péri-buccales (aphtoses, parodontites…) et/ou périanales, d'iléocolites, de diarrhées prolongées. Ces manifestations concernent 77% des patients atteints de GSD de type Ib[7].

Ces infections récidivantes et ces manifestations inflammatoires digestives sont corrélées à l'existence d'une neutropénie (tous les patients présentant des manifestations digestives sont neutropéniques[7,36]). La neutropénie est généralement découverte avant l'âge d'un an (64% des cas[7]) mais peut se révéler plus tardivement. Les explorations fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles chez ces patients montrent toutes une altération partielle du chimiotactisme, même en l'absence de neutropénie[37].

Ces manifestations spécifiques répondent toutes à un traitement par granulocyte colony stimulating factor (ou GCSF)[38]. Ce traitement est indiqué si la neutropénie est inférieure à 200 polynucléaires neutrophiles /mm^3 et qu'elle est associée à des infections récidivantes et/ou une maladie inflammatoire digestive sévère ou encore un syndrome diarrhéique fréquent et sévère motivant des hospitalisations et perturbant la vie quotidienne.

L'âge médian de découverte se situe pour les GSD Ib à 4 mois[7].

3.3. Aspects spécifiques des GSD de type Ic et Id.

Des études ont démontré que l'hydrolyse du G6P a lieu au sein du réticulum endoplasmique et que le complexe de la G6Pase assurant cette hydrolyse comprend plusieurs protéines membranaires avec une activité enzymatique.

Le rôle de ces protéines est d'assurer le transport du G6P au sein du réticulum endoplasmique, d'assurer l'hydrolyse du G6P en phosphate et en glucose puis de permettre le retour dans le cytoplasme du phosphate et du glucose. Un modèle comprenant 4 protéines différentes (voir figure 9) a alors été proposé (translocase T1, sous-unité catalytique, translocase T2 et translocase T3) et est à l'origine de la classification en 4 sous-types des GSD I. La validité de ce modèle pour la sous-unité catalytique (GSD Ia) et la translocase T1 (GSD Ib) a été confirmée grâce aux analyses moléculaires. A l'heure actuelle, toutes les GSD classées Id et la plupart des GSD Ic sont liées à une mutation du gène de la translocase T1[39, 40]. Cependant, un gène codant pour un transporteur phosphate exprimé dans le foie et les reins (NPT4), est candidat pour les GSD Ic[39]. L'existence des GSD Id est discutée.

Les patients diagnostiqués comme GSD Ic ou Id par études enzymatiques sont très peu nombreux et la description d'un phénotype clinique propre n'est pas possible[5].

3.4. Les GSD de type III ou maladie de Cori-Forbes.

3.4.1. Aspects biochimiques.

Les GSD de type III sont dues à un déficit en enzyme débranchante qui est une enzyme de 170 kDa possédant deux activités catalytiques indépendantes (voir figure 5):

- une activité glucanne transférase qui catalyse le transfert des 3 avant-derniers maillons glucosyls d'une chaîne de glycogène sur une chaîne plus longue de glycogène afin de permettre à la phosphorylase de continuer son action.
- Une activité glucosidase qui permet la rupture par hydrolyse de la liaison α(1-6) du dernier maillon glucosyl et la libération d'un glucose.

Plusieurs sous-types biochimiques ont été identifiés en fonction de l'atteinte de l'activité transférasique et/ou hydrolytique dans le foie et/ou les muscles permettant de distinguer quatre sous-types différents de la maladie[41] :

- Sous-type IIIa généralisé : c'est la forme la plus répandue puisqu'elle concerne 80% des patients atteints d'une GSD type III avec un déficit enzymatique complet dans le foie et les muscles.
- Sous-type IIIb : il concerne 15% des patients avec un déficit complet localisé dans le foie.
- Sous-type IIIc : il est caractérisé par un déficit seul de l'activité hydrolytique (que ce soit dans le foie ou les muscles).
- Sous-type IIId : il est caractérisé par un déficit seul de l'activité transférasique (que ce soit dans le foie ou les muscles).

3.4.2. Biologie moléculaire.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, rare (1/100 000 naissances), représentant environ ¼ des GSD au sein de la population sauf dans certaines ethnies : elle est la plus fréquente des GSD dans la population maghrébine, du fait de la consanguinité plus fréquente dans cette population.

Le gène codant pour cette enzyme a été isolé en 1p21. Il est de grande taille (85kb) et comporte 35 exons. Il existe de nombreuses isoformes tissulaires de l'enzyme grâce à un procédé d'épissage alternatif, générant la variabilité de l'atteinte biochimique[5, 15].

Les mutations de ce gène sont très hétérogènes, rendant le diagnostic par biologie moléculaire très difficile en pratique sauf pour quelques mutations spécifiques liées en particulier au sous-type IIIb (deux mutations spécifiques ont été identifiées).

3.4.3. Physiopathologie.

Au cours du jeûne, une partie du glycogène est utilisable et la néoglucogénèse est fonctionnelle. L'hypoglycémie est donc variable. L'utilisation des acides gras permet la production de corps cétoniques. L'hyperlactacidémie de jeûne est modérée voire absente.
A l'état nourri, l'augmentation de la glycémie s'accompagne d'une hyperlactacidémie et d'un hyperinsulinisme responsable en partie de l'hyperlipidémie.

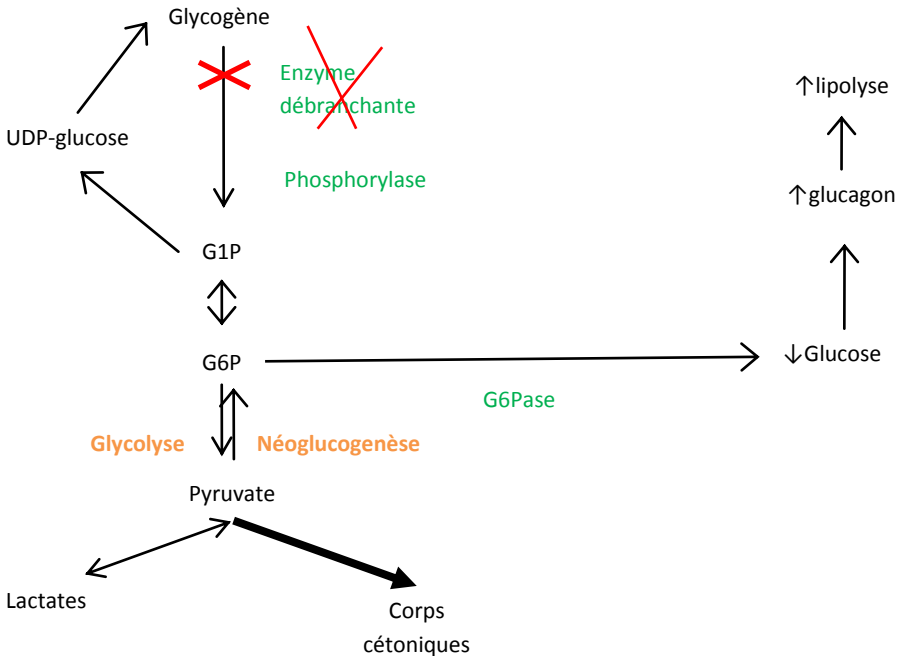


Figure 13 : aspects simplifiés du métabolisme du glycogène et retentissement dans les déficits en enzyme débranchante.

3.4.4. Clinique.

Les signes cliniques rappellent ceux des GSD Ia mais en moins sévères[5]. On retrouve une hypoglycémie de jeûne mais le temps de jeûne est souvent plus long. L'hépatomégalie est importante et plus ferme. L'obésité facio-tronculaire est habituelle. Le retard staturo-pondéral est fréquent dans l'enfance. Il n'y a pas de néphromégalie.
L'âge de découverte est souvent plus tardif que pour les GSD I.

3.4.5. Diagnostic.

Le bilan biologique d'orientation retrouve à jeûn une hypoglycémie, une lactacidémie normale, une hyperlipémie mixte (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie), une uricémie normale ou peu élevée, une cytolyse hépatique dont l'augmentation des ALAT à plus de dix fois la normale est très évocatrice de GSD III. Il existe une hyperlactacidémie post-prandiale[15]. Les créatines kinases sont des bons marqueurs d'atteinte musculaire mais leur normalité n'exclut pas une atteinte musculaire.

Le test au glucagon montre à jeun une absence de réponse avec stabilité de la glycémie. Réalisé deux heures après un repas riche en sucres lents, on constate une augmentation normale de la glycémie sans modification de la lactacidémie[5].
Le test de charge en galactose montre une augmentation importante des lactates sans modification de la glycémie.

Le diagnostic de certitude est réalisé par mesure de l'activité de l'enzyme débranchante sur prélèvement de leucocytes ou de fibroblastes et analyse du glycogène érythrocytaire. En cas d'activité enzymatique normale dans les cellules sanguines, les investigations doivent se poursuivre sur biopsie de foie ou de muscle en cas d'atteinte localisée.
La biologie moléculaire peut être mise à contribution en cas de suspicion de forme sévère de type IIIb par la recherche des mutations spécifiques liées à ce sous-type, permettant d'éviter le recours à une biopsie tissulaire. L'absence de mutations retrouvées n'exclut cependant pas le diagnostic.

3.4.6. Complications.

La symptomatologie hépatique et métabolique s'atténue classiquement pour disparaître à l'adolescence[5] mais des complications peuvent survenir.

Sur le plan hépatique, des cas de cirrhose hépatique avec hypertension portale ont été rapportés, avec dégénérescence hépatocarcinomateuse dans deux cas[42]. Le développement d'adénomes hépatiques est également possible[43].
Au niveau musculaire, une hypotonie peut exister dans la petite enfance. L'atteinte musculaire est généralement silencieuse jusque l'âge d'une trentaine d'années où apparait alors progressivement une amyotrophie à prédominance distale (des muscles de la jambe et des petits muscles intrinsèques de la main) pouvant simuler une maladie du motoneurone ou une neuropathie périphérique (avec tracés pseudo-neurogènes à l'électromyogramme) de type maladie de Charcot-Marie-Tooth[44].
Une cardiomyopathie hypertrophique sans HTA semble relativement fréquente, se manifestant le plus souvent à l'adolescence sous la forme d'une dyspnée d'effort avec un risque rare de défaillance cardiaque et de mort subite[15].
En cas de retard staturo-pondéral, le rattrapage est plus précoce et rapide que dans les GSD de type I et la taille finale est habituellement normale.
Les patients sont à risque d'ostéopénie[45].
Enfin, sur le plan gynécologique, des ovaires polykystiques sont fréquemment retrouvés mais sans que la fertilité ne semble compromise.

3.4.7. Prise en charge thérapeutique.

Le régime diététique est moins contraignant que pour les GSD de type I. Fructose et galactose sont autorisés. En fonction de la tolérance au jeûne et du retentissement de la pathologie, on peut être amené à prescrire des repas fréquents et/ou des collations à base de sucres lents, voire une nutrition entérale nocturne. L'excès d'apport doit être évité car il peut entraîner des hypoglycémies symptomatiques par hyperinsulinisme d'entraînement[46].
Pour prévenir la myopathie, il est recommandé que le régime soit riche en protéines (25% de l'apport calorique total) et ce d'autant plus que ces substrats peuvent entrer dans la néoglucogénèse et participer ainsi au maintien de la glycémie.

3.5. Les GSD de type IV ou maladie d'Andersen.

Il s'agit d'une forme rare de GSD (3% des GSD) liée à un déficit en enzyme branchante responsable de l'accumulation d'un glycogène de structure anormale, rappelant l'amylopectine, dans le foie, le cœur, les muscles, le système nerveux ou encore les intestins et la peau[5].

L'enzyme branchante est codée par un seul gène localisé en 3p14. Il n'y a pas d'isoforme spécifique tissulaire et l'hétérogénéité clinique est liée à l'hétérogénéité des mutations[5].

Classiquement, la maladie se présente dans les premiers mois de la vie par une hépatosplénomégalie avec retard de croissance puis par une cirrhose hépatique avec hypertension portale rapidement progressive, entraînant le décès avant l'âge de 5 ans. Il n'y a pas d'hypoglycémie sauf au stade d'insuffisance hépatocellulaire. Le seul traitement envisageable est une transplantation hépatique en l'absence d'atteinte cardiaque associée. Certains patients voient l'arrêt de la progression de la maladie hépatique, d'autres présentent un tableau sévère où la cardiomyopathie domine l'atteinte hépatique sans que l'on en connaisse la cause[47].
La maladie peut également se présenter sous la forme d'une atteinte neuromusculaire[47]. Cette atteinte peut être précoce avec une hypotonie néonatale majeure, une arthrogrypose. Le décès est très rapide. L'atteinte peut également être plus tardive et se présenter sous la forme d'une atteinte nerveuse centrale et périphérique pouvant évoquer une maladie de Lafora (ou APBD : adult polyglycosan body disease).

Le diagnostic se fait par détermination de l'activité enzymatique sur lymphocytes ou fibroblastes ou sur biopsie tissulaire dans les formes localisées.

3.6. Les GSD de type VI ou maladie de Hers.

Le déficit en phosphorylase hépatique est une GSD rare, de transmission autosomique récessive.

La phosphorylase a 3 isoformes tissulaires: une hépatique, une musculaire et une cérébrale, codées respectivement par 3 gènes différents : PGYL sur le chromosome 14, PGYM sur le chromosome 11 et PGYB sur le chromosome 20[48].

Cliniquement, on retrouve tôt dans l'enfance une hépatomégalie lisse, molle associée à un retard staturo-pondéral. Le cœur et les muscles squelettiques sont épargnés. La tolérance au jeûne est bonne, les hypoglycémies sont inconstantes. L'hyperlipidémie, l'hypercétonémie, la cytolyse hépatique (quand elles existent) sont modérées. L'acide lactique et l'acide urique sont normaux[5, 47].

Habituellement, l'hépatomégalie régresse avec l'âge pour disparaître complètement à l'adolescence. Le pronostic est excellent. La maladie peut être considérée comme bénigne.

Le traitement est symptomatique. Un régime hyperglucidique et des repas fréquents sont indiqués en cas d'hypoglycémies mais la plupart des patients n'a besoin d'aucun traitement.

3.7. Les GSD de type IX ou par déficit en phosphorylase kinase.

La plupart des patients avec une GSD VI ou IX présentent le même tableau clinique et biologique. Il n'existe cependant qu'un petit nombre de patients avec un déficit prouvé en phosphorylase hépatique, la plupart se révélant avoir un déficit en phosphorylase kinase.

Les GSD de type IX (associées aux GSD de type VI) représentent au moins 30% de toutes les GSD. Ce sont les plus fréquentes des GSD avec atteinte hépatique.

3.7.1. Aspects biochimiques et biologie moléculaire.

La phosphorylase kinase est constituée de 4 sous-unités : α (138 kDa), β (125 kDa), γ (43 kDa), δ (17 kDa) [5, 15] :

- La sous-unité α existe sous 2 formes différentes : une forme hépatique et une forme musculaire, codées par deux gènes différents situés à deux emplacements distincts sur le chromosome X : PHKA2 et PHKA1. La sous-unité α remplit une fonction régulatrice.
- La sous-unité β n'est codée que par un seul gène connu : PHKB, situé sur le chromosome 16.

- La sous-unité γ existe sous 2 formes différentes : une forme hépatique et une musculaire, codées par deux gènes différents, respectivement PHKG2 sur le chromosome 16 et PHKG1 sur le chromosome 7. Cette sous-unité remplit une fonction catalytique.
- La sous-unité δ correspond à la calmoduline, qui est une protéine calcium dépendante, ubiquitaire, impliquée dans beaucoup d'autres voies métaboliques et qui est codée par trois gènes différents.

Selon le gène, la sous-unité impliquée, le tissu où est exprimé le déficit et le mode de transmission, le déficit en phosphorylase kinase a été subdivisé en 6 sous-types : GSD IX de sous-type a, b, c, d, e et f.

Enzyme	Sous unité	Tissu	Gène	Chromosome	GSD
Phosphorylase kinase	α M	Muscle	PHKA 1	X	9d
	α' M	Cœur			
	α L	Foie	PHKA 2	X	9a-1 et 2
	β	Foie, muscle	PHKB	16	9b
	γ M	Muscle	PHKG 1	7	
	γ T/L	Foie	PHKG 2	16	9c
	δ	Ubiquitaire	CALM 1, 2, 3		
Glycogène phosphorylase		Muscle	PYGM	13	
		Foie	PYGL	14	
		Cerveau	PYGB	20	

Tableau 5 : Phosphorylase kinase et glycogène phosphorylase : structure et expression tissulaire.
(D'après L. Poenaru et C. Baussan[15])

3.7.2. Les GSD de type IXa : déficit en phosphorylase kinase lié au chromosome X.

Elles représentent 75% des GSD de type IX.

Classiquement, elles ne se rencontrent que chez des garçons et associent une hépatomégalie, de consistance normale ou molle avec protrusion abdominale avec un éventuel retard staturo-pondéral et un éventuel retard modéré du développement moteur. Elles sont découvertes généralement entre 1 et 5 ans.

Au niveau biologique, les hypoglycémies sont inconstantes et modérées. L'hyperlipidémie et la cytolyse hépatique sont modérées. Le test au glucagon et l'épreuve de charge au galactose sont normaux.

La plupart de ces anomalies rentrent dans l'ordre avec l'âge et la plupart des patients adultes sont asymptomatiques malgré la persistance du déficit en phosphorylase kinase. La taille finale en particulier est normale, même si le retard staturo-pondéral dans l'enfance a pu être marqué.

Le diagnostic se fait par la mesure de l'activité de la phosphorylase kinase en présence de phosphorylase endogène ou exogène dans les érythrocytes (étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines) et il permet de distinguer deux variants biochimiques de GSD de type IXa[14] :

- Les GSD de type IXa-1 (ou encore XLG-1) : l'activité enzymatique est déficitaire dans le foie et les globules rouges.
- Les GSD de type IXa-2 (ou encore XLG-2): l'activité enzymatique est déficitaire uniquement dans le foie.

Ces sous-variétés correspondent toutes les deux à des mutations du gène PHKA2 codant pour l'isoforme hépatique de la sous-unité α. Dans le cas du type IXa-2 (déficit uniquement dans le foie), les mutations correspondent à des substitutions, délétions ou insertions sur quelques sites groupés d'un ou deux acides aminés, laissant la protéine partiellement fonctionnelle. Cela contraste avec les nombreuses mutations non-sens du sous-type IXa-1 (déficit dans le foie et les globules rouges).

3.7.3. Les GSD de type IXb : déficit en phosphorylase kinase hépatique et musculaire de transmission autosomique récessive.

Elles ont liées à une mutation du gène PHKB codant pour la sous-unité β. Comme dans les déficits en phosphorylase kinase liés à l'X, l'hépatomégalie et le retard de croissance apparaissent dans la petite enfance et sont les symptômes prédominants. Certains patients développent une hypotonie musculaire mais une atteinte musculaire silencieuse ne peut être exclue chez les autres patients, l'activité de la phosphorylase kinase n'ayant pas été testée dans les muscles pour ces patients.

3.7.4. Les GSD de type IXc : déficit en phosphorylase kinase hépatique de transmission autosomique récessive.

Elles sont dues à des mutations de l'isoforme hépatique et testiculaire de la sous-unité γ (γT/L) codée par PHKG2.
Cette forme hépatique est d'expression clinique plus sévère avec évolution cirrhogène[49] et risque de transformation maligne.

3.7.5. Les GSD de type IXd : déficit en phosphorylase kinase musculaire lié à l'X.

Elles entraînent une atteinte myopathique pure et seraient liées à des mutations dans le gène PHKA1 codant pour l'isoforme musculaire de la sous-unité α[5].

3.7.6. Les GSD de type IXe : déficit en phosphorylase kinase musculaire de transmission autosomique.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données cliniques concernant cette pathologie chez l'Homme[5].

3.7.7. Les GSD de type IXf : déficit en phosphorylase kinase cardiaque.

Quelques cas sporadiques de patients avec un déficit en phosphorylase kinase uniquement au niveau cardiaque ont été décrits. Tous les patients sont morts dans l'enfance d'une défaillance cardiaque liée à l'accumulation de glycogène dans le myocarde. Les bases moléculaires de ce déficit spécifique n'ont pas encore été établies[5].

3.8. Les GSD de type 0.

Elles correspondent à un déficit en glycogène synthase hépatique. Les réserves glycogéniques ne peuvent se constituer.

Il s'agit d'un déficit très rare, de transmission autosomique récessive. Le gène codant pour la glycogène synthase hépatique est localisé en 12p12. Sa structure est connue et les mutations identifiées, ce qui permet généralement d'éviter le recours à la biopsie hépatique pour avoir le diagnostic. Si elle est réalisée, la biopsie hépatique montre une baisse des réserves glycogéniques inférieures à 1.5% du poids du foie humide pour une normale de 3.3% +/- 1.7%[5] et permet de mettre en évidence le déficit d'activité enzymatique de la glycogène synthase.

Cliniquement, on retrouve une somnolence, une asthénie matinale voire des convulsions liées à l'hypoglycémie de jeûne. Le début a lieu dans la petite enfance. Il n'y a pas d'hépatomégalie.

Sur le plan biologique, on note à jeun une hypoglycémie et une hypercétonémie. La lactacidémie et la lipidémie sont normales. Après un repas, on retrouve une hyperglycémie majeure avec glycosurie et une hyperlactacidémie par entrée préférentielle du G6P dans la voie de la glycolyse en l'absence de synthèse de glycogène. Le test au glucagon, à jeun, n'a pas d'effet sur la glycémie ni sur les lactates. Par contre, quand il est réalisé après un repas, on constate une ascension de la glycémie avec une diminution de l'hyperlactacidémie.

Cette pathologie est de bon pronostic, les patients arrivant à l'âge adulte avec une résolution des hypoglycémies sauf en cas de grossesse.

La thérapie est diététique avec dans la journée des repas fréquents riches en protéines et le soir une collation d'amidon de maïs cru.

3.9. Récapitulatif.

Les principaux signes cliniques et outils diagnostiques dans les GSD hépatiques sont résumés sous forme de tableau en annexe (Annexe 1).

4. Etude rétrospective des patients suivis pour glycogénose avec atteinte hépatique au CHU de Nancy.

4.1. Principes de l'étude.

4.1.1. But.

Cette étude a pour but de mettre en évidence la diversité des manifestations cliniques, biologiques initiales et ultérieures rencontrées dans les GSD hépatiques, ainsi que la complexité de leur prise en charge.

L'objectif est de caractériser les différents types de GSD hépatiques présents dans notre échantillon, de mieux préciser les complications spécifiques à rechercher et d'établir une fiche-type de suivi.

4.1.2. Matériel : population étudiée.

La population étudiée comprend 15 patients qui ont tous été suivis au moins une fois au centre de référence des maladies métaboliques du CHU de Nancy. Les patients n'ont pas de lien de parenté sauf pour quatre d'entre eux : deux sont frère et sœur et deux sont grand-oncle et neveu.

En fonction de la pathologie, le nombre de patients étudiés se répartit comme suit :

	GSD Ia	GSD Ib	GSD III	GSD IX
Nombre de patients	6	2	2	5
Répartition par sexe (masculin : ♂, féminin : ♀)	♂ : 2 ♀ : 4	♂ : 2 ♀ : 0	♂ : 1 ♀ : 1	♂ : 5 ♀ : 0
Age moyen	17.4 ans [6.2-29.8 ans]	16.6 ans [5.4-27.8 ans]	9.6 ans [6.4-12.75 ans]	25.2 ans [9.2-69.25 ans]

4.1.3. Méthode.

4.1.3.1. Conditions du recueil de données.

Pour chaque patient, nous avons recueilli les paramètres cliniques, paracliniques et nutritionnels établis lors de la prise en charge initiale et/ou lors du suivi, disponibles au CHU de Nancy. Nous avons pris en compte les paramètres obtenus à l'issu de consultations, hospitalisations pour évaluation du statut métabolique et hospitalisations pour décompensations métaboliques ou pathologies intercurrentes. Du fait de la durée variable du suivi en fonction de l'âge des patients, le nombre de dates de recueil de données est variable d'un patient à l'autre. Certains paramètres n'ont parfois pas pu être recueillis sur des périodes plus ou moins longues pour certains patients (changement de centre de suivi, patient perdu de vue, absence de données ou données incomplètes…), cela faisant l'objet à chaque fois d'une mention.

Nous avons de plus adressé à chaque patient un questionnaire afin de préciser leur activité physique et leurs éventuelles appréhensions par rapport à cette activité. Nous avons obtenus 6 réponses, soit un taux de retour de 40%.

4.1.3.2. Paramètres recueillis.

- Paramètres cliniques : poids, taille, développement psychomoteur, hépatomégalie, évènements intercurrents.
- Diagnostic de certitude : résultats de l'enzymologie sur biopsie hépatique ou cellules sanguines, analyse moléculaire.
- Paramètres biologiques :
  - Bilan métabolique : triglycéridémie (g/l), acide urique plasmatique (mg/l), lactacidémie (mg/l), cycles glycémie/lactate (mesure concomitante de la glycémie et des lactates sanguins avant et 1 heure après chaque prise alimentaire sur un ou plusieurs jours).
  - Bilan hépatique : ASAT (UI/l), ALAT (UI/l), α-foetoprotéine (ng/ml).
  - Bilan rénal : créatininémie (mg/l), clairance corrigée de créatinine (ml/min/m^3), ionogramme urinaire, protéinurie (g/24h ou g/l), $\beta_2$microglobinurie (µg/l).
  - Bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal : calcémie (mg/l), phosphorémie (mg/l), parathormone (PTH), 1,25-diOH-vitamine D, 25-OH-vitamine D.
- Imagerie : échographies hépatiques et des voies urinaires, échographies de contraste, scanner et IRM hépatiques.
- Statut osseux : minéralisation osseuse et Z-score lombaire par ostéodensitométrie.
- Nutrition : apports glucidiques, protidiques, lipidiques en g/kg/j et leur répartition, apport calorique journalier en kcal/kg/j, part représentée par la NEDC (nutrition entérale à débit continu) dans l'apport énergétique journalier et quantité de glucides apportée en mg/kg/min.
- Activités physiques : nombre d'heures/semaine, catégories de sports pratiqués.

4.2. Résultats.

4.2.1. Patients avec GSD Ia.

4.2.1.1. Descriptif.

❖ **Patient 1 : sexe féminin, née en 11/1979.**

Nous n'avons pu avoir accès aux données initiales.

- **Histoire clinique :**

Les parents sont apparentés au premier degré.

L'histoire de la patiente est marquée par une prise en charge diététique difficile avec un milieu familial peu compliant. La nutrition entérale, introduite à l'âge de 1 an 9 mois, est interrompue pendant plus de deux ans à l'âge de 8 ans 3 mois en raison d'épistaxis itératives au passage de la sonde naso-gastrique. Des décompensations métaboliques aigües surviennent, nécessitant de multiples hospitalisations. La croissance staturale se ralentit à partir de l'âge de 8 ans 3 mois. Devant un profil de sécrétion en hormone de croissance (GH) altéré, elle bénéficie à 16 ans 11 mois d'un test thérapeutique en GH sur une durée d'un an, sans efficacité. L'association à un impubérisme (hypogonadisme hypogonadotrope suprahypophysaire) motive l'instauration d'un traitement par éthynil oestradiol à doses progressives. Les règles apparaissent à 19 ans 6 mois. Les premières coliques néphrétiques sur lithiases uriques et calciques se déclarent à 14 ans 6 mois, dans un contexte d'hyperuricémie et d'hypercalcémie. Les mesures diététiques sont adaptées et des séances de lithotritie extra-corporelles sont réalisées. De façon presque concomitante, des adénomes hépatiques sont découverts. La nette majoration en taille et en nombre de ces adénomes fait poser une indication de greffe hépatique à 24 ans 3 mois (02/2004). Elle est réalisée à 25 ans 6 mois (05/2005). Les suites opératoires sont simples et le traitement immunosuppresseur est bien toléré hormis un diabète cortico-induit nécessitant un traitement par insuline pendant quelques mois avant d'observer sa régression complète.

L'évolution de la croissance staturo-pondérale est illustrée page suivante.

La taille finale est acquise à 20 ans 9 mois et est mesurée à 138 cm (-3.6 DS).

Nous ne disposons pas d'évaluation du QI. La patiente a été scolarisée en institut médico-éducatif puis en institut médico-professionnel et travaille actuellement dans une blanchisserie. Elle ne pratique aucune activité sportive.

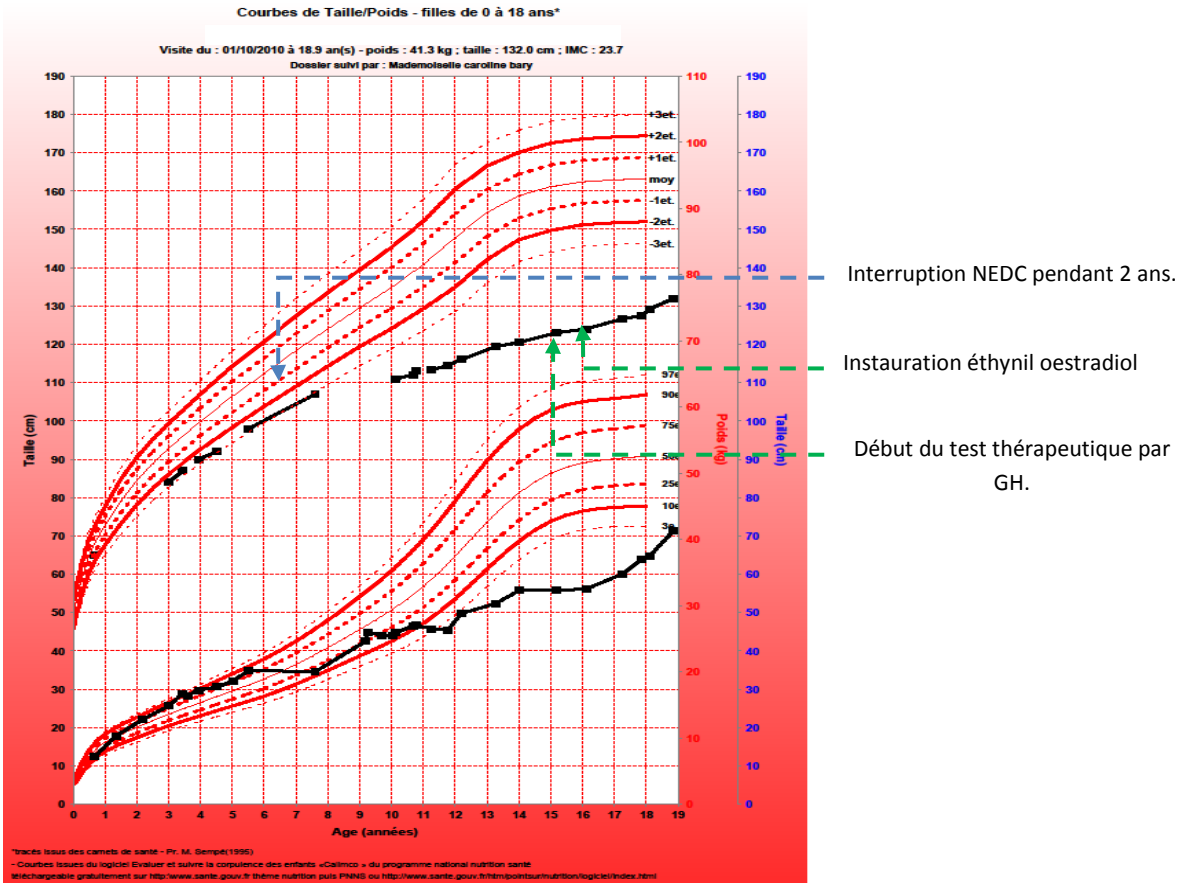


Figure 14 : courbe de croissance du patient 1.

- **Diagnostic de certitude :**

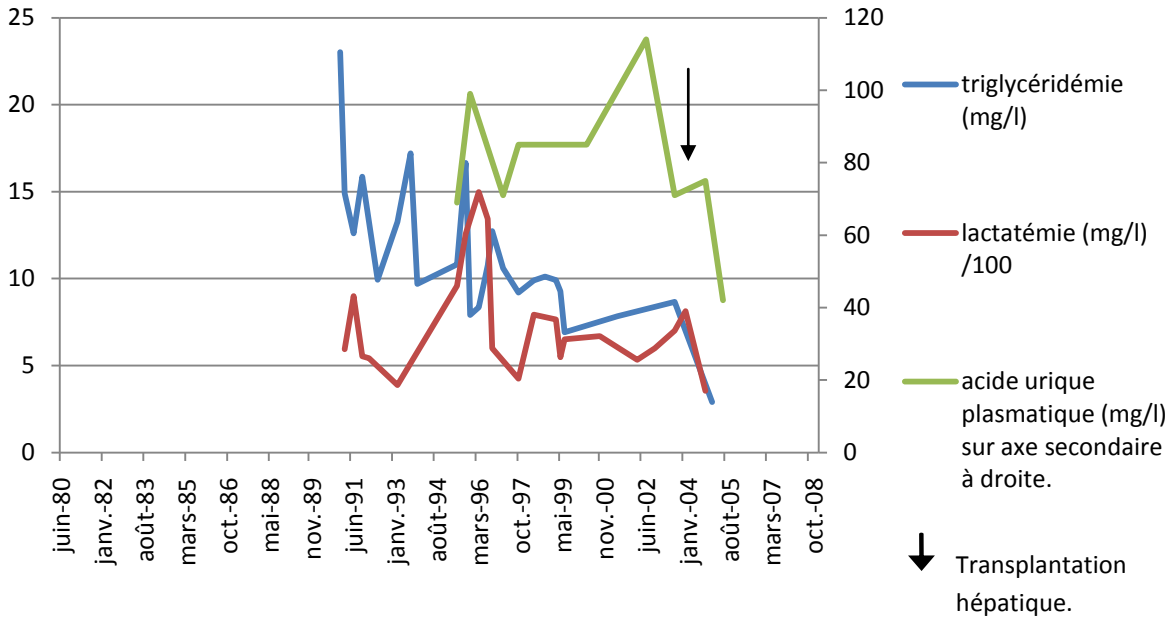
Il a été obtenu par étude enzymatique sur biopsie hépatique. L'analyse moléculaire réalisée ultérieurement révèle que la patiente est homozygote pour la mutation 35X dans l'exon 1 du gène de la sous-unité catalytique de la G6Pase.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

Il existe une hyperlactacidémie chronique dont la valeur moyenne est de 737 mg/l (normale entre 80 et 220 mg/l) avec un minima à 354 et un maximum à 1439 mg/l. La triglycéridémie moyenne est à 11.2 g/l (normale inférieure à 1.5 g/l) et l'uricémie à 79 mg/l (normale inférieure à 72 mg/l).

L'évolution des données dont nous disposons figure dans le graphique suivant :



Graphique 1 : équilibre métabolique du patient 1.

La patiente bénéficie d'un traitement par allopurinol à partir de 14 ans 6 mois (juin 1994) n'empêchant pas la majoration de l'hyperuricémie.

Après la transplantation hépatique (en mai 2005, symbolisée par une flèche noire sur le graphique), la triglycéridémie et l'uricémie se normalisent.

- **Evolution du bilan hépatique :**

Il existe une cytolyse hépatique chronique avec une valeur moyenne des ASAT à 71 UI/l (minimum : 40, maximum : 133) et une valeur moyenne des ALAT à 95 UI/l (minimum : 34, maximum : 187) jusque la réalisation de la greffe hépatique. Après transplantation, on ne constate plus de cytolyse hépatique.

L'α-foetoprotéine, marqueur tumoral, est toujours restée dans les normes.

- **Evolution du bilan rénal :**

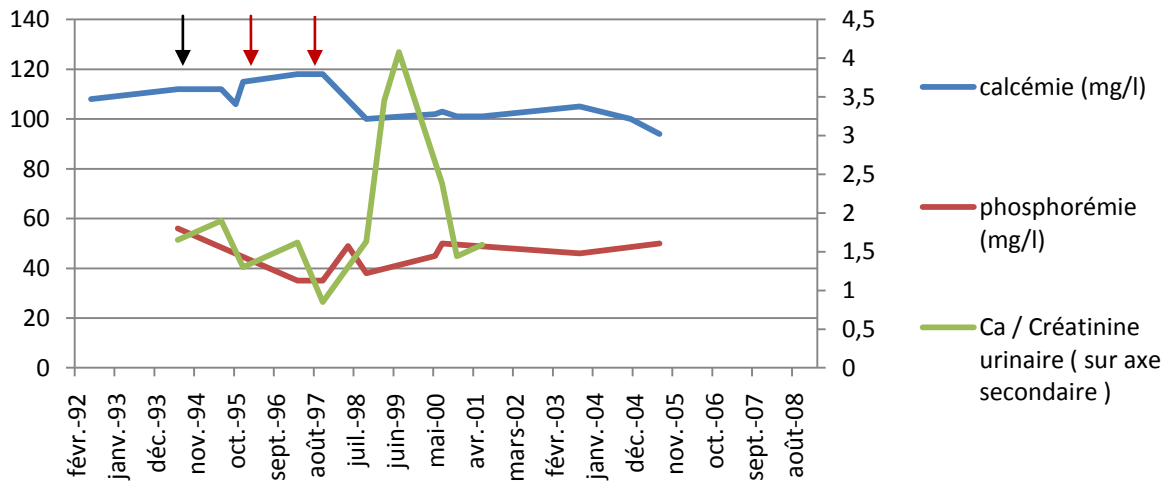
On constate, lors de la prise en charge de deux décompensations métaboliques avec hypercalcémie à 16 et 18 ans, une insuffisance rénale aigüe avec clairance de la créatinine à 49ml /min/1.73m^2. Il existe une atteinte rénale de type glomérulaire avec protéinurie à 0.16g/l et de type tubulaire avec une β_2-microglobinurie à 4380 micromol/l (normale entre 3 et 70 micromol/l). La clairance corrigée de la créatinine est normale en dehors de ces épisodes. Nous ne disposons pas de la protéinurie et de la β_2-microglobinurie postérieures à ces hospitalisations.

Nous ne disposons pas des données rénales postérieures à la transplantation hépatique.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal :**

Elle est caractérisée par l'existence d'une hypercalcémie avec hypophosphorémie et d'une hypercalciurie favorisant la survenue de lithiases (composées d'oxalate de calcium et d'acide urique) à partir de 14 ans 6 mois. La patiente bénéficie alors de mesures diététiques avec augmentation des apports hydriques, restriction des apports en calcium, supplémentation en phosphore et d'un traitement par allopurinol. Au cours des 2 décompensations métaboliques, on retrouve une hypoglycémie, une acidose métabolique, une hypercalcémie moyenne à 116 mg/l (normale entre 88 et 106 mg/l), une hypophosphorémie modérée à 35 mg/l (normale entre 40 et 70 mg/l). Le rapport calcium/créatinine urinaire est à 1.65 (normale < à 0.15). Il n'y a pas d'hyperparathyroïdie secondaire, la parathormone (PTH) est effondrée. L'hypercalcémie apparaît comme la conséquence de l'acidose chronique.

L'évolution de la calcémie, de la phosphorémie et du rapport calciurie/créatininurie (Ca/créatinine urinaire) est représentée ci-dessous :



Graphique 2 : bilan phospho-calcique du patient 1.
Légende : ↓ détection des premières lithiases ↓ hospitalisation pour décompensation métabolique et hypercalcémie.

L'hypercalcémie est par la suite contrôlée grâce aux mesures diététiques qui sont renforcées.

- **Imagerie.**

La surveillance morphologique du foie par échographies abdominales annuelles retrouve de façon constante une hépatomégalie hyperéchogène homogène puis détecte les premiers adénomes à l'âge de 14 ans 2 mois. La surveillance par la suite de ces adénomes couple échographie, échographie doppler, scanner et IRM hépatique et met en évidence à l'âge de 24 ans 3 mois une majoration nette en volume et en nombre des adénomes faisant poser une indication de greffe hépatique qui sera réalisée à l'âge de 25 ans 6 mois.

La surveillance échographique rénale a permis d'écarter un retentissement sur le haut appareil urinaire des lithiases. Après les séances de lithotritie extra-corporelles, des micro-lithiases sont détectées jusque 2004 (nous ne disposons pas de données ultérieures).

Une échographie cardiaque réalisée lors du bilan pré-greffe n'a décelé aucune anomalie.

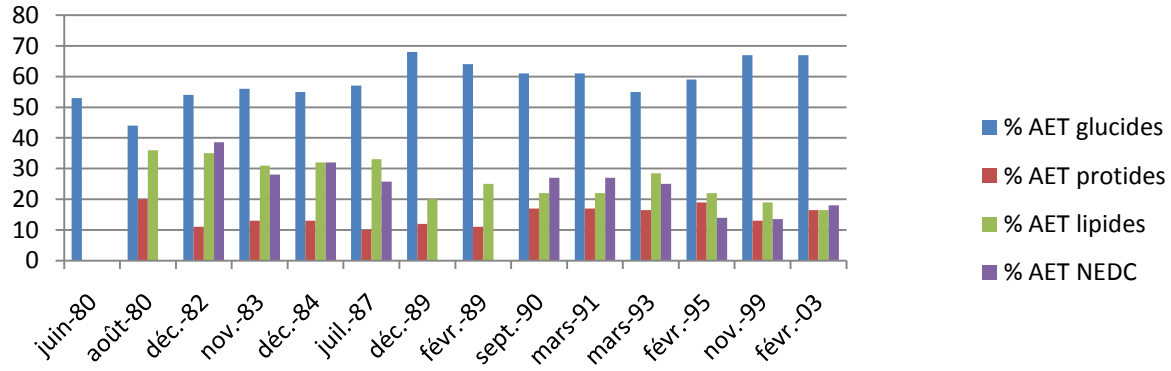
- **Statut osseux.**

La patiente a bénéficié d'ostéodensitométries en 1997, 1998 et 1999 (20 ans), la dernière révèle un Z-score lombaire à -4.51 avec densité minérale osseuse faible à 0.547 g/cm^2 traduisant une ostéopénie sévère. Nous ne disposons pas de données ultérieures.

- **Nutrition.**

Les glucides représentent en moyenne 56.8% de l'apport énergétique total (AET) pour un objectif théorique entre 65 et 70% de l'AET. La nutrition entérale à débit continu (NEDC) représente 30.3% de l'AET avec un débit glucidique moyen de 5.6 mg/kg/min (minimum : 3.7, maximum : 7.5). Elle est interrompue pendant 2 ans entre 8 ans 3 mois et 10 ans 6 mois et est en dessous des apports glucidiques recommandés à partir de 11 ans.

L'évolution des apports nutritionnels est illustrée par les deux graphiques suivants :



Graphique 3 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 1.
AET : apport énergétique total, NEDC : nutrition entérale à débit continu.

Graphique 4 : débit glucidique fourni par NEDC et apports caloriques journaliers du patient 1.

Il existe une interruption de la NEDC pendant 2 ans symbolisée par une interruption de la courbe du débit glucidique sur le graphique sus-jacent.

Le suivi diététique s'est interrompu en 2003.

❖ Patient 2 : sexe féminin, née en 09/1981.

- **Histoire clinique et évolution.**

Il n'y a pas de notion de consanguinité.

Vers l'âge de 2 ans, il est découvert un retard staturo-pondéral homogène et modéré associé à une hépatomégalie très importante de consistance molle. Le régime alimentaire est instauré dès le diagnostic et comprend une alimentation fractionnée toutes les 3 heures y compris la nuit. L'hépatomégalie régresse. La mise en route d'une NEDC nocturne est réalisée à 9 ans 4 mois devant un net ralentissement de la courbe staturo-pondérale. Elle est poursuivie jusqu'à l'âge de 18 ans 9 mois et stoppée en raison d'un abcès de l'orifice de gastrostomie nécessitant sa fermeture. Il existe un retard de croissance homogène avec un déficit en taille supérieur à -3 déviations standard (DS).

Devant un impubérisme, un traitement par éthynil oestradiol est instauré à l'âge de 15 ans 3 mois (12/1996). Il permet un rattrapage statural. Les règles apparaissent à 18 ans 3 mois.

L'évolution est également marquée par la découverte à 14 ans de lithiases rénales, asymptomatiques initialement, dans un contexte d'hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperuricémie. Ces lithiases sont traitées par lithotritie extracutanée et augmentation des apports hydriques. Des adénomes hépatiques sont décelés à l'âge de 21 ans.

Fin 2004-début 2005 (vers 25 ans), devant des douleurs chroniques de l'hypochondre droit et de l'épigastre avec intolérance digestive, la responsabilité des adénomes est suspectée. Une lobectomie

hépatique gauche est réalisée avec amendement partiel du syndrome algique et persistance des vomissements.

Ces vomissements sont liés à une gastroparésie sans étiologie mécanique ou pariétale décelable. À partir de 2007 (26 ans), en raison de cette gastroparésie, la patiente se limite souvent à un repas par jour et maigrit. L'évolution est également marquée d'une torsion de l'ovaire gauche à 23 ans 9 mois sur ovaires polykystiques. Cette torsion est traitée par ovariectomie partielle gauche et orthopexie de l'ovaire droit. L'ovaire gauche involue dans les suites opératoires mais les kystes de l'ovaire droit persistent et une indication d'ovariectomie partielle droite est retenue à 27 ans et demi.

En 2006 (à presque 25 ans), une nouvelle évolution des adénomes fait craindre une possible transformation maligne et une indication de greffe est posée. Elle est réalisée en 05/2008, à 26 ans 9 mois et se complique rapidement de deux épisodes de rejets subintrants. La nécessité de renforcer le traitement immuno-suppresseur est alors à l'origine d'une dégradation de la fonction rénale.

La croissance staturo-pondérale de la patiente est illustrée ci-après :

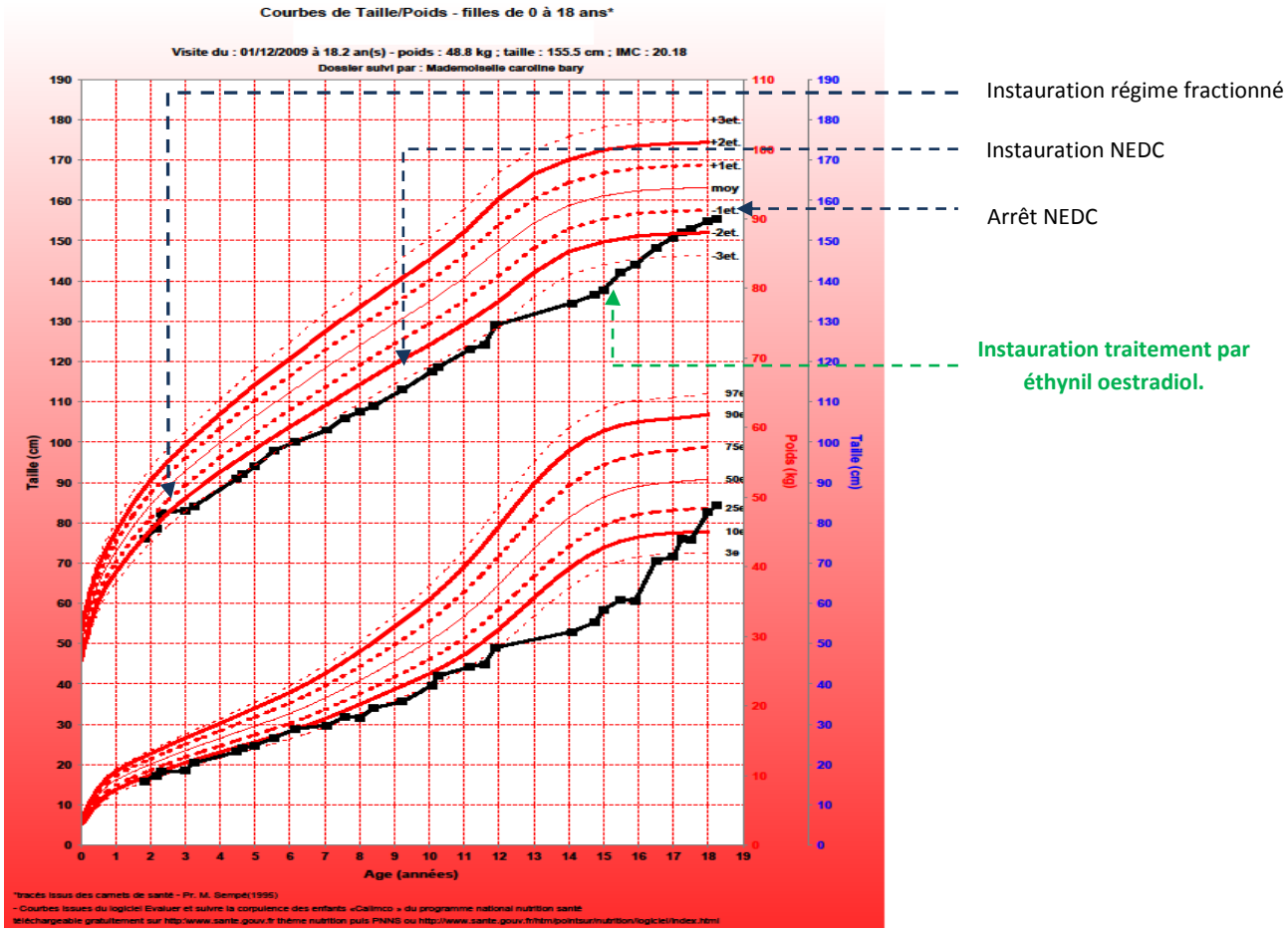


Figure 15 : courbe de croissance du patient 2.

La taille finale de 157 cm est atteinte à l'âge de 24 ans.

Lors de sa première scolarisation dans un centre médico-social à l'âge de 8 ans, la patiente s'est révélée avoir les acquis d'un enfant de 4 ans. Par la suite, elle a suivi des cours par correspondance

avec à 14 ans un niveau CE2. Nous n'avons pas de données sur le devenir socio-professionnel de cette patiente.

- **Diagnostic de certitude :**

Le diagnostic de certitude sera apporté par étude enzymatique sur biopsie de foie (1984) montrant un déficit complet en glucose-6-phosphatase. Le diagnostic moléculaire est réalisé en 1995 : la patiente est homozygote pour la mutation Q347X de l'exon 5 du gène de la sous-unité catalytique de la G6Pase.

- **Suivi biologique.**

  - **Evolution du bilan métabolique.**

Au cours du bilan initial, les cycles glycémiques réalisés montrent des hypoglycémies de jeûne court associées à une acidose métabolique avec hyperlactacidémie.

Les résultats du test au glucagon réalisé lors du bilan initial sont présentés ci-dessous :

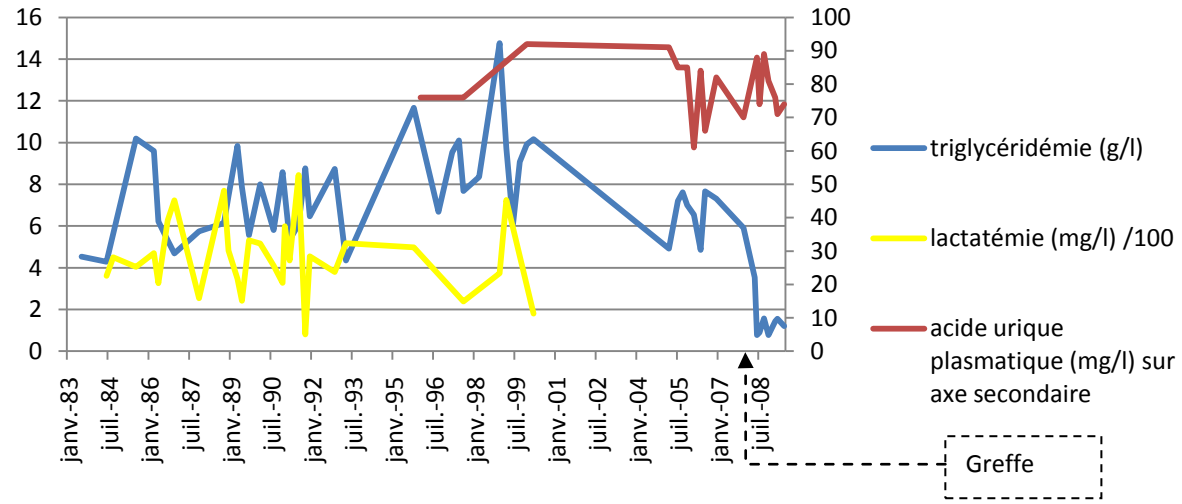
	T0 : glucagon 1 mg IVD	**A 15 min**	**A 30 min**
Glycémie g/l	0.53	0.7	0.92
Lactates mg/l	404	816	495
Acétone mg/l (Normale de 20 à 30)		300	227

Tableau 6 : test au glucagon du patient 2.

On constate une élévation des lactates après injection de glucagon comme décrit classiquement mais on remarque que la glycémie s'élève malgré tout et qu'il y a une accumulation de corps cétoniques.

Il existe par la suite une hyperlactacidémie chronique moyenne à 451 mg/l (minimum : 81, maximum : à 845), l'hypertriglycéridémie moyenne est à 7.5 g/l (minimum : 4.28, maximum : 14.8) et l'hyperuricémie moyenne à 79 mg/l (minimum : 61, maximum : 72) jusqu' à réalisation de la transplantation hépatique. Après la greffe, les marqueurs métaboliques se normalisent.

L'évolution de ces marqueurs est présentée dans le graphique ci-après.



Graphique 5 : bilan métabolique du patient 2.

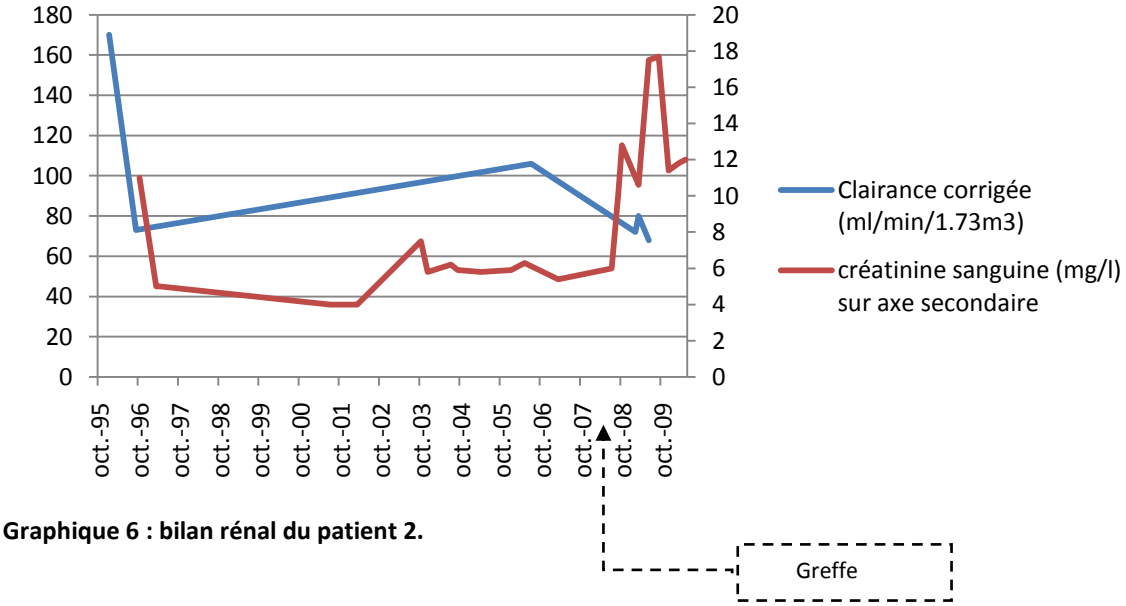
- **Evolution du bilan hépatique.**

La cytolyse hépatique est toujours restée comprise entre 1.5 et 3 fois la normale hormis un pic très élevé (ASAT à 2000 et ALAT à 785 UI/l) à l'âge de 7 ans 9 mois correspondant à une hépatite A aigüe.

- **Evolution du bilan rénal.**

On constate qu'il existe à 15 ans une hyperfiltration glomérulaire à 170 ml/min/1.73m^2. La clairance se normalise par la suite. Une protéinurie (22 mg/kg/j) modérée, stable est mise en évidence à 26 ans. L'évolution post-greffe est marquée par l'apparition d'épisodes d'insuffisance rénale aigüe conduisant à une insuffisance rénale chronique de stade modéré. La dégradation de la fonction rénale se produit après la majoration du Prograf© (tacrolimus), néphrotoxique, augmenté en raison de rejets subintrants.

L'évolution de la fonction rénale est présentée dans le graphique ci-après :

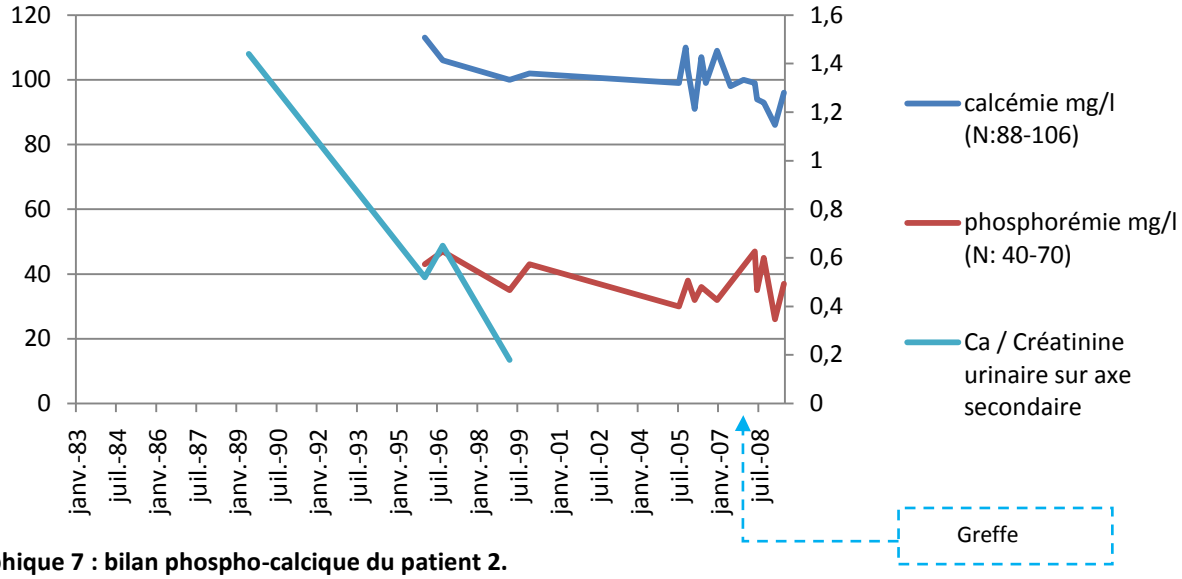


Graphique 6 : bilan rénal du patient 2.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal.**

Une tendance à l'hypercalcémie (calcémie moyenne à 103 mg/l) avec hypophosphorémie (phosphorémie moyenne à 38 mg/l) est mise en évidence à partir de 1995 (24 ans). L'hypercalciurie, évaluée par le rapport Ca/créatinine urinaire, s'améliore au cours du temps mais reste toujours supérieure à la normale de 0.15. Après la greffe hépatique, la calcémie diminue, la phosphorémie augmente transitoirement mais nous n'avons pas de données concernant la calciurie.

Calcémie, phosphorémie et calciurie sont représentées au cours du temps ci-après :



Graphique 7 : bilan phospho-calcique du patient 2.

Il existe parallèlement des phosphatases alcalines augmentées en faveur d'un remaniement osseux avec ostéolyse. Les phosphatases alcalines se normalisent après la greffe.

La PTH est effondrée. Nous ne connaissons pas le statut vitaminique de la patiente.

- **Imagerie.**

Les échographies hépatiques ont permis de constater, après la régression initiale, une stabilisation de l'hépatomégalie avec une flèche hépatique entre 13 et 15 cm et un aspect hyperéchogène, homogène, jusqu'à la détection des premiers adénomes à l'âge de 21 ans (10/2002).

Ces adénomes ont bénéficié d'une surveillance par échographie, échographie de contraste, scanner et IRM hépatique.

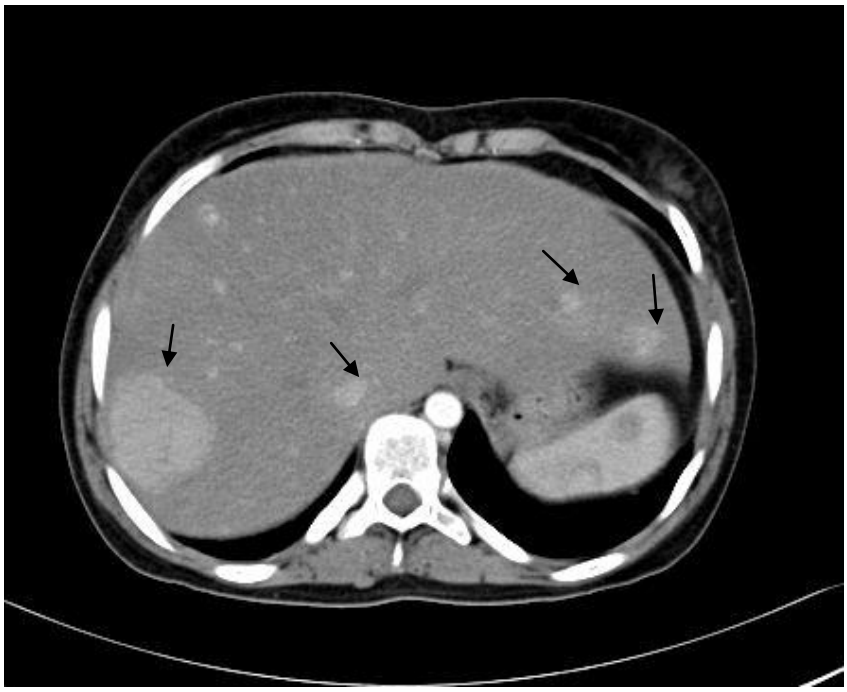


Photo 2 : scanner en 2001. Les flèches indiquent les adénomes les plus volumineux.

En 2006 (25 ans), devant la majoration en taille et en nombre des adénomes, l'indication d'une transplantation hépatique est retenue.

La surveillance échographique rénale objective une néphromégalie d'allure stable avec un cortex hyperéchogène et des lithiases sans retentissement sur le haut appareil urinaire.

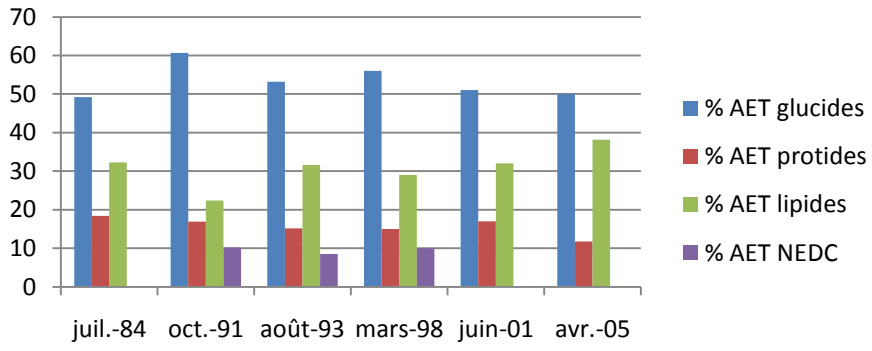
Une échocardiographie réalisée lors du bilan pré-greffe n'objective aucune anomalie.

- **Statut osseux.**

Nous ne disposons pas pour cette patiente d'ostéodensitométrie. En 1998 (à 17 ans), la patiente a souffert d'une fracture déplacée de la diaphyse fémorale gauche sur chute de sa hauteur évoquant fortement une ostéopénie sous-jacente.

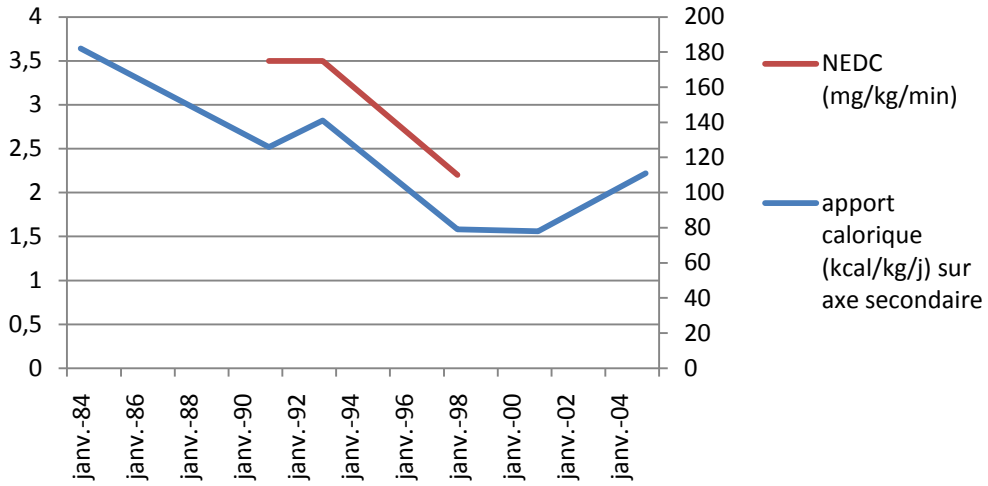
- **Nutrition.**

Les glucides représentent en moyenne 53.35% de l'AET soit 82% des apports glucidiques recommandés dans ce type de GSD.



Graphique 8 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 2.

La patiente bénéficie d'une NEDC nocturne sur 9 heures entre 9 ans 4 mois et 18 ans 9 mois. Cette NEDC représente en moyenne 9.6% de l'AET avec un débit glucidique moyen de 3 mg/kg/min, en dessous des objectifs théoriques.



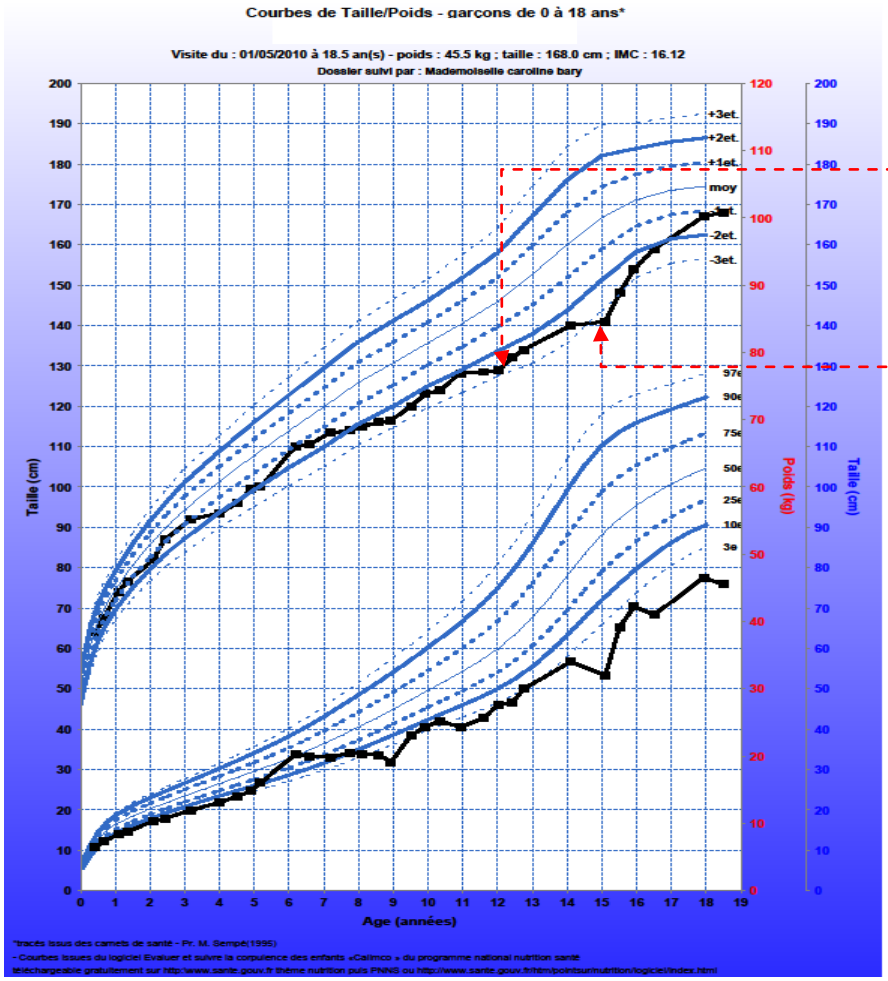
Graphique 9 : débit glucidique fourni par NEDC et apports caloriques journaliers du patient 2.

❖ Patient 3 : sexe masculin, né en 10/1989.

- **Histoire clinique et évolution :**

Les parents sont apparentés au premier degré.

Le diagnostic de GSD est suspecté devant la survenue d'hypoglycémies néonatales puis, à l'âge de 3 mois, d'un accès d'acidose majeur associé à une hépatomégalie au décours d'une intervention chirurgicale (hernie inguinale étranglée). Le régime diététique instauré comprend un fractionnement alimentaire le jour avec NEDC nocturne. La croissance staturo-pondérale se ralentit progressivement avec un retard statural maximum à l'âge de 15 ans à -3.5 DS. Une réadaptation du traitement diététique enclenche un rattrapage statural avec obtention d'une taille finale normale (0DS). Une discrète hépatomégalie persiste. Il n'existe qu'une hospitalisation pour décompensation aigüe à l'âge de 18 ans dans un contexte de gastro-entérite aigüe.



Augmentation des apports glucidiques par la NEDC.

Majoration de l'apport protidique et calorique.

Figure 16 : courbe de croissance du patient 3.

La taille finale, acquise à 20 ans, est mesurée à 175 cm (0 DS).

A l'âge de 6 ans, un bilan neuro-psychologique est réalisé et retrouve un score de QI global à 61. Le patient est par la suite scolarisé en institut médico-éducatif. Il ne pratique aucune activité physique ou sportive.

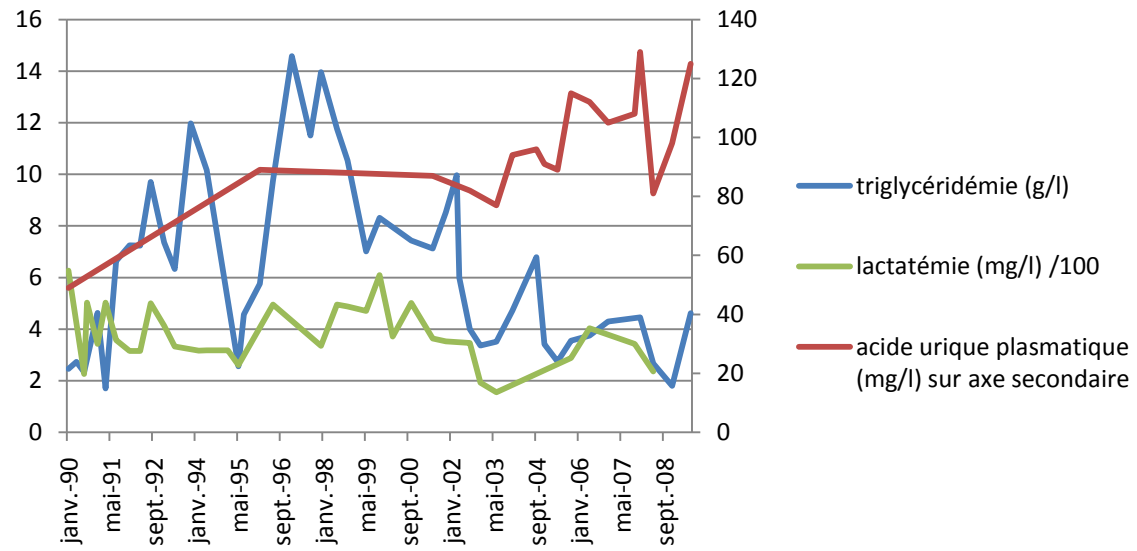
- **Diagnostic de certitude :**

Il est obtenu par enzymologie sur une biopsie de foie. L'analyse moléculaire ultérieure révèle que le patient est homozygote pour la mutation δF327 de l'exon 5 du gène de la sous-unité catalytique de la G6Pase.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

Il existe une hyperlactatémie chronique moyenne à 378 mg/l (entre 155 et 627 mg/l), une hypertriglycéridémie moyenne à 6.3 g/l (entre 1.7 et 14.6 mg/l) et une hyperuricémie moyenne qui est à 96 mg/l. L'évolution de ces paramètres au cours du temps est illustrée ci-après.



Graphique 10 : équilibre métabolique du patient 3.

On constate qu'il existe à partir de 03/2002 une nette amélioration de la lactatémie et de la triglycéridémie. La lactatémie moyenne antérieure à cette date est à 405 mg/l puis la lactatémie moyenne postérieure est à 281mg/l. De même, la triglycéridémie moyenne est à 7.5 puis à 4 g/l à partir de mars 2002. Cette amélioration est liée à une adaptation du traitement diététique avec augmentation du débit glucidique et de la durée de la NEDC. Seule l'hyperuricémie progresse ensuite malgré l'instauration d'un traitement par allopurinol 100 mg/j à partir de l'âge de 17 ans (octobre 2006).

En décembre 2004 (15 ans), le contrôle métabolique s'avère très satisfaisant avec une hypertriglycéridémie modérée à 3.4 g/l et un cycle glycémie /lactate très satisfaisant :

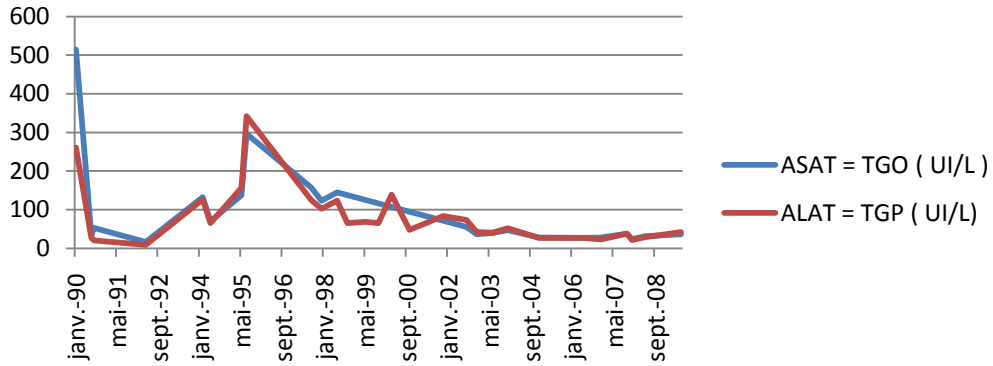
	Avant petit déjeuner	Avant déjeuner	Avant dîner
Glycémie g/l	0.76	0.76	0.95
Lactatémie mg/l	279	279	188

Tableau 7 : cycle glycémie/lactate à 15 ans du patient 3.

L'apport calorique et protéique est cependant augmenté en raison de l'insuffisance de la croissance staturale.

- **Evolution du bilan hépatique :**

Le patient bénéficie d'une surveillance biologique hépatique tous les 3 mois (graphique ci-dessous). Aucune étiologie intercurrente n'est retrouvée lors du pic de cytolyse hépatique.



Graphique 11 : bilan hépatique du patient 3.

Le taux d'α-foetoprotéine est normal.

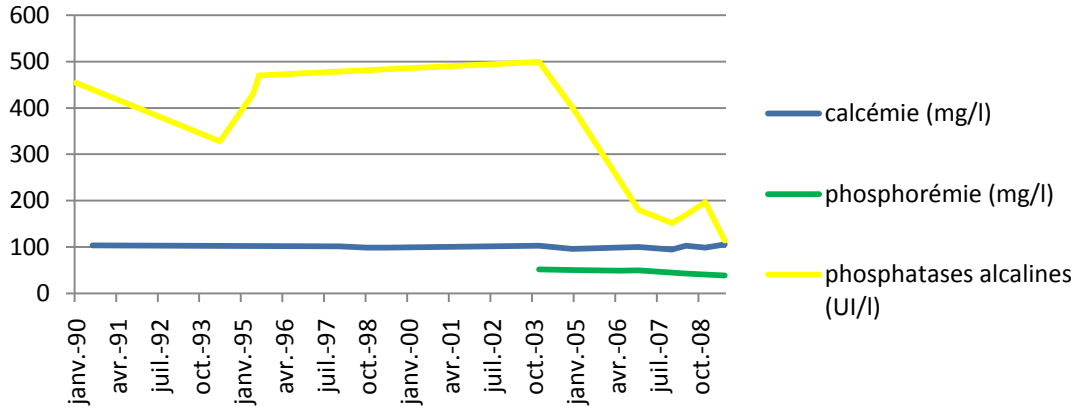
- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale (créatinine plasmatique, clairance corrigée, microalbuminurie, protéinurie…) est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal.**

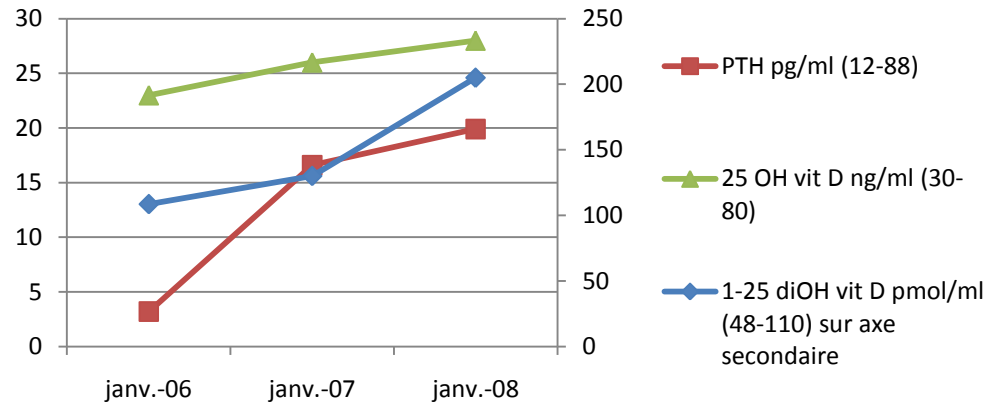
Calcémie et phosphorémie sont normales au cours du temps (graphique ci-après). Avant 2002 et l'amélioration du contrôle métabolique, il existe une hypercalciurie qui s'est normalisée par la suite (rapport calcium/créatinine urinaire inférieur à 0.15 depuis 2002).

Le taux de phosphatases alcalines en tant que marqueur de résorption osseuse s'améliore à partir de décembre 2004.



Graphique 12 : bilan phospho-calcique et phosphatases alcalines du patient 3.

En 2006, le statut vitaminique dosé de façon concomitante à la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse montre une PTH effondrée et une carence en vitamine D. Une supplémentation est débutée par vitamine D (UVEDOSE© 100 000 UI 1 ampoule /3mois) et calcium (1000 mg/j).
Le statut vitaminique, présenté ci-dessous, s'améliore par la suite.



Graphique 13 : statut vitaminique du patient 3.
Les valeurs normales des différentes formes de vitamine D et de la PTH figurent entre parenthèses.

- **Imagerie.**

La surveillance hépatique annuelle par échographie ne révèle aucune lésion focale.

Sur le plan échographique rénal, la néphromégalie modérée bilatérale avec cortex hyperéchogène n'est plus retrouvée à partir de 2002. Aucune lithiase rénale n'est décelée.

Une échocardiographie réalisée en période néonatale ne décèle aucune anomalie.

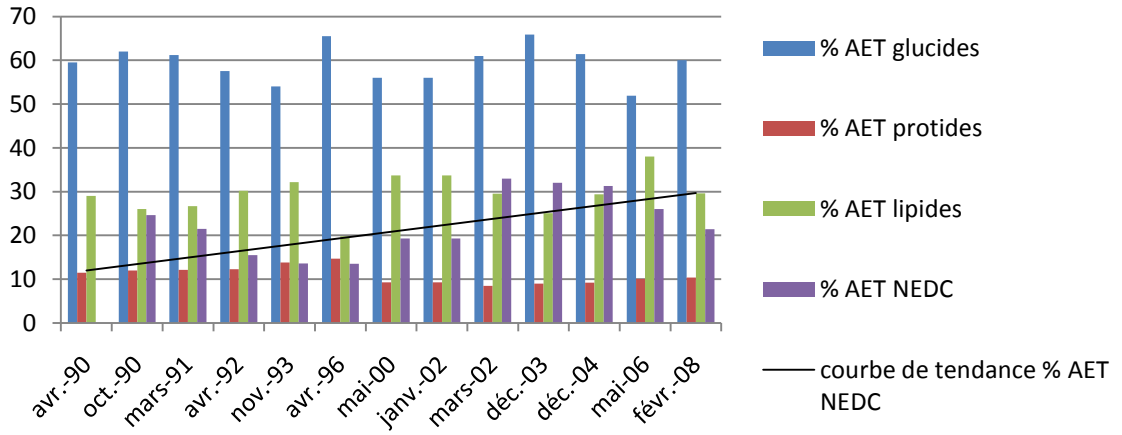
- **Statut osseux.**

En 2006, on constate une ostéopénie marquée avec un Z-score lombaire à -3.28. Avec la supplémentation vitamino-calcique, l'évolution est favorable avec un Z-score en 2008 à -2.9.

- **Nutrition.**

Les glucides représentent en moyenne 59.4% de l'AET soit 91.4% des apports recommandés et les apports par NEDC représentent 22.6% de l'AET.

Depuis 2002, la part moyenne des glucides et surtout de la NEDC a augmenté dans l'AET (respectivement à 60% et 28.7%) comme illustré dans le graphique ci-dessous :



Graphique 14 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 3.

L'augmentation du débit glucidique de la NEDC en mars 2002 (à 10 ans 5 mois) est réalisée en fonction de l'évaluation de l'équilibre métabolique du patient et est au-delà des apports théoriques recommandés, comme illustré sur le graphique ci-dessous :

Graphique 15 : débit glucidique par NEDC et apport calorique journalier du patient 3.

❖ **Patient 4 : sexe féminin, née en 02/2000.**

- **Histoire clinique et évolution.**

Il s'agit de la sœur du patient précédent. La mère de la patiente l'a présentée comme issue d'une union différente.

La maladie est suspectée lors de la survenue d'une acidose métabolique avec détresse respiratoire à l'âge de 20 mois. Il existe une hépatomégalie. Le régime diététique est instauré avec fractionnement le jour toutes les 3 heures et NEDC nocturne sur 12 heures. On observe une régression rapide de l'hépatomégalie initiale, stabilisée par la suite à quelques cm sous le rebord costal. La croissance staturo-pondérale est normale en dehors d'un léger surpoids. L'évolution est émaillée par la survenue de 9 décompensations métaboliques avec prise en charge hospitalière au décours d'infections banales (gastro-entérites, rhino-pharyngites…).

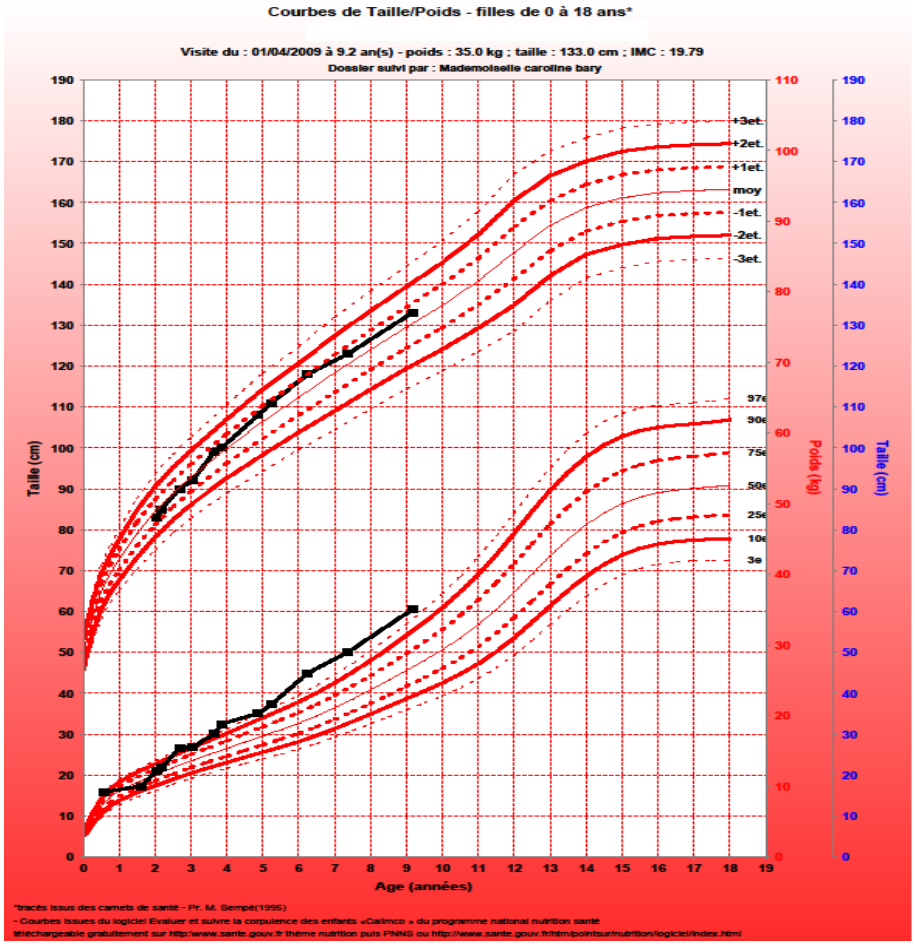


Figure 17 : courbe de croissance du patient 4.

La patiente suit une scolarité normale avec des résultats satisfaisants. Elle ne pratique aucune activité physique ou sportive.

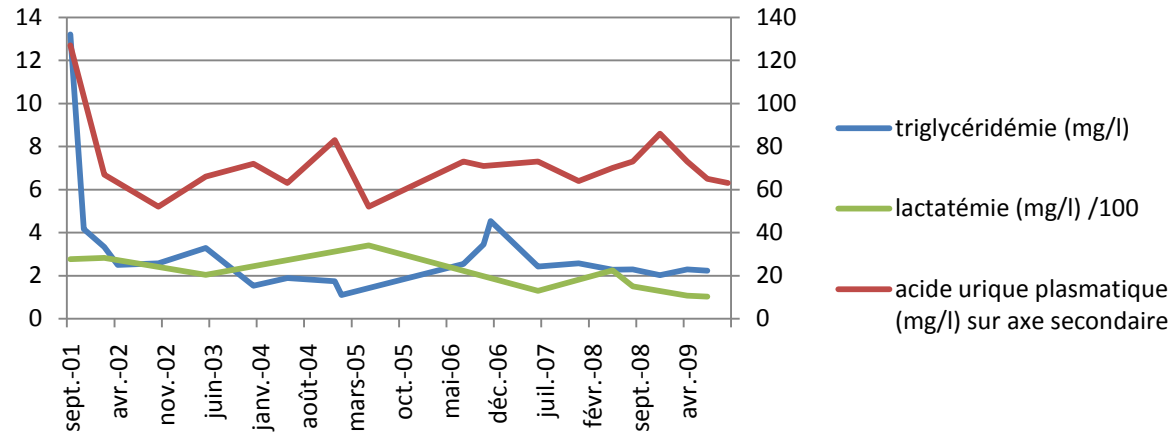
- **Diagnostic de certitude :**

Il est obtenu par analyse moléculaire : la patiente est, comme son frère, homozygote pour la mutation δF327 de l'exon 5 du gène de la sous-unité catalytique de la G6Pase.

- **Suivi biologique.**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

L'équilibre métabolique est très satisfaisant au long cours. La lactatémie moyenne est normale à 202 mg/l (entre 103 et 341 mg/l), la triglycéridémie moyenne est à 3.1 g/l (entre 1.11 et 13.2 g/l) et l'uricémie moyenne est à 71.9 mg/l (entre 52 et 127 mg/l).

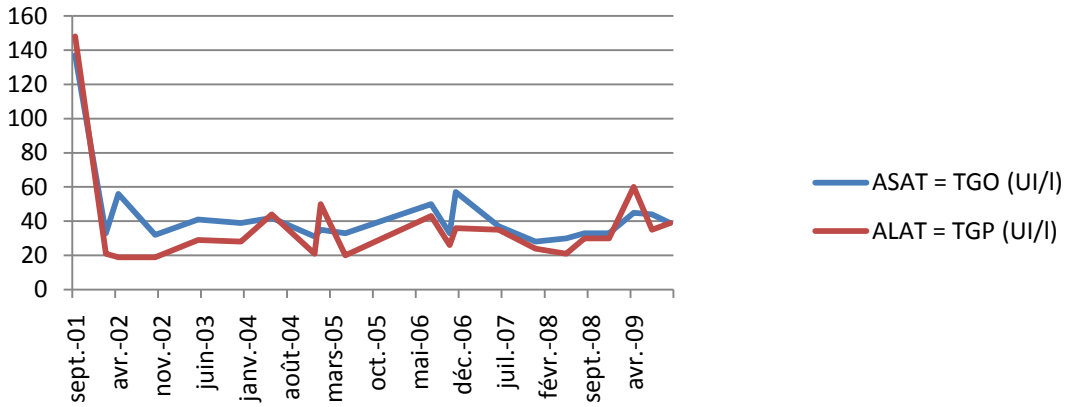


Graphique 16 : bilan métabolique de la patiente 4.

L'hyperuricémie et l'hypertriglycéridémie ont fortement régressé dès l'instauration du traitement diététique. Celui-ci est par ailleurs régulièrement réadapté selon les cycles glycémie/lactate réalisés en hospitalisation d'évaluation et selon les données cliniques (courbe de croissance). L'hyperuricémie est traitée depuis mai 2008 (8 ans 3 mois) par allopurinol 100 mg/j.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

La cytolyse hépatique initiale régresse rapidement puis reste très discrète. L'α-foeto-protéine est strictement normale.



Graphique 17 : bilan hépatique du patient 4.

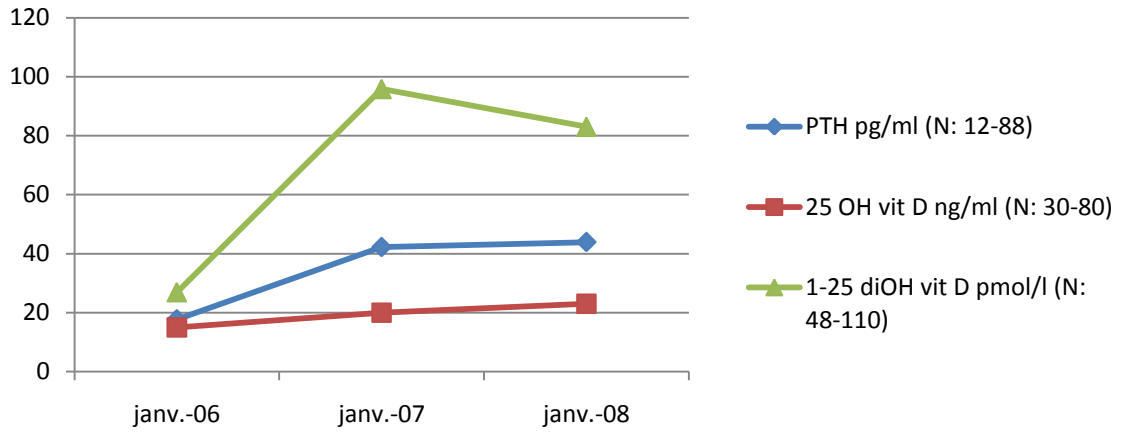
- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal :**

Aucune hypercalciurie n'est constatée, le bilan phosphocalcique est stable. Les phosphatases alcalines sont augmentées (à moins de 2 fois la normale) jusqu'en octobre 2006.

En janvier 2006 (à l'âge de 5 ans 11 mois), devant une carence en vitamine D avec PTH basse, une supplémentation par vitamine D (UVEDOSE© 100 000 UI x3/an) et calcium (500 mg/j) est introduite. Le statut vitaminique s'améliore (graphique ci-après).



Graphique 18 : bilan vitaminique et hormonal du patient 4.

- **Imagerie.**

La surveillance échographique annuelle n'a détecté aucune anomalie hépatique, urinaire ou autre.

Nous ne disposons pas d'évaluation de la fonction cardiaque par échographie.

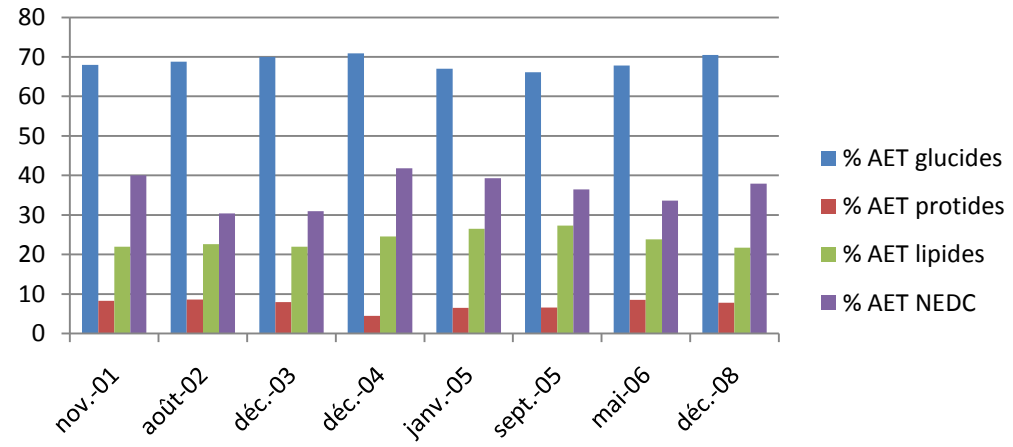
- **Statut osseux :**

A 5 ans 11 mois, il existe une ostéopénie avec Z-score lombaire à -1.75. Le contrôle ostéodensitométrique annuel montre une évolution favorable. Le Z-score lombaire à 7 ans 10 mois est à 0 dans un contexte de bon équilibre métabolique et de supplémentation vitamino-calcique.

- **Nutrition.**

Les glucides représentent en moyenne 69% de l'AET, soit 106% des apports recommandés. Les apports par NEDC représentent 36% de l'AET et cela de façon conforme aux recommandations actuelles.

Le graphique suivant illustre la part des différents nutriments et de la NEDC dans l'AET :



Graphique 19 : répartition de l'apport calorique du patient 4.

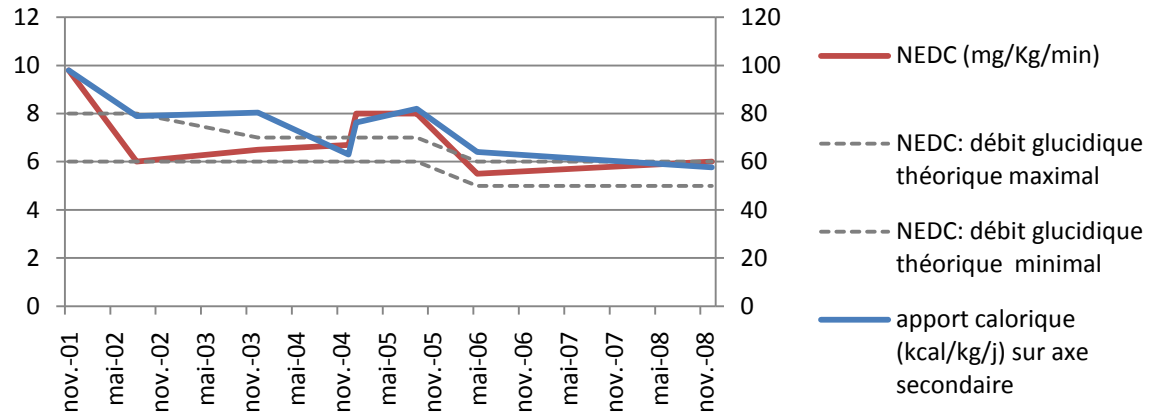
L'adaptation du traitement diététique se base notamment sur la réalisation de cycles glycémie/lactate (exemple ci-dessous) :

	Avant dîner	Avant NEDC	Avant petit déjeuner	Avant déjeuner	Avant collation
Glycémie g/l	0.64	1.63	0.63	1.15	0.39
Lactatémie mg/l	204	264	420	248	268

Tableau 8 : Cycle glycémie/lactate réalisé en hospitalisation d'évaluation en décembre 2008 du patient 4.

On note des glycémies basses au réveil et avant le goûter. La patiente bénéficie alors d'un enrichissement du déjeuner par 30 g de féculents supplémentaires et de l'adjonction de 15 g de dextrine maltose en supplément dans la NEDC, pour un apport calorique de 57.7 kcal/kg/j. Le débit glucidique de la NEDC est alors de 6 mg/kg/min sur 12 heures. L'équilibre métabolique par la suite s'améliore.

L'apport calorique total est stabilisé en raison du surpoids, d'où une diminution de l'apport calorique/kg au cours de la croissance. Le débit glucidique moyen est à 7 mg/kg/min et est au moins égal aux recommandations théoriques.



Graphique 20 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 4.

❖ Patient 5 : sexe masculin, né en 10/1998.

- **Histoire clinique et évolution :**

Les parents sont apparentés au premier degré.

Le diagnostic est suspecté devant un cortège symptomatique associant ralentissement de la courbe staturo-pondérale, augmentation du périmètre abdominal (lié à une hépatomégalie) et hypersudations fréquentes depuis l'âge de 6 mois. A partir de l'âge de 8 mois, le patient bénéficie d'un régime alimentaire fractionné toutes les 3 heures le jour associé à une NEDC nocturne sur 12 heures. Devant la persistance d'un retard de la croissance staturale (-2.5 DS), le débit glucidique de la NEDC est majoré fin 2001, cela permet un rattrapage et la poursuite d'une croissance satisfaisante. L'hépatomégalie régresse et n'est plus palpable. L'évolution est marquée par un trouble de l'oralité avec refus de la nourriture per os, traité par rééducation orthophonique, associé à trouble de la distanciation mère-enfant en nette amélioration avec l'autonomisation (la scolarisation) du patient. Le suivi du patient est difficile, il est perdu de vue pendant deux ans (de mi-2004 à mi-2006) et les données dont nous disposons proviennent du prestataire de service qui prend en charge la NEDC à domicile. Pendant cette période sans suivi médical un important surpoids apparait, en cours d'amélioration avec la reprise du suivi. Enfin, le patient a du être hospitalisé deux fois pour des décompensations métaboliques aigües.

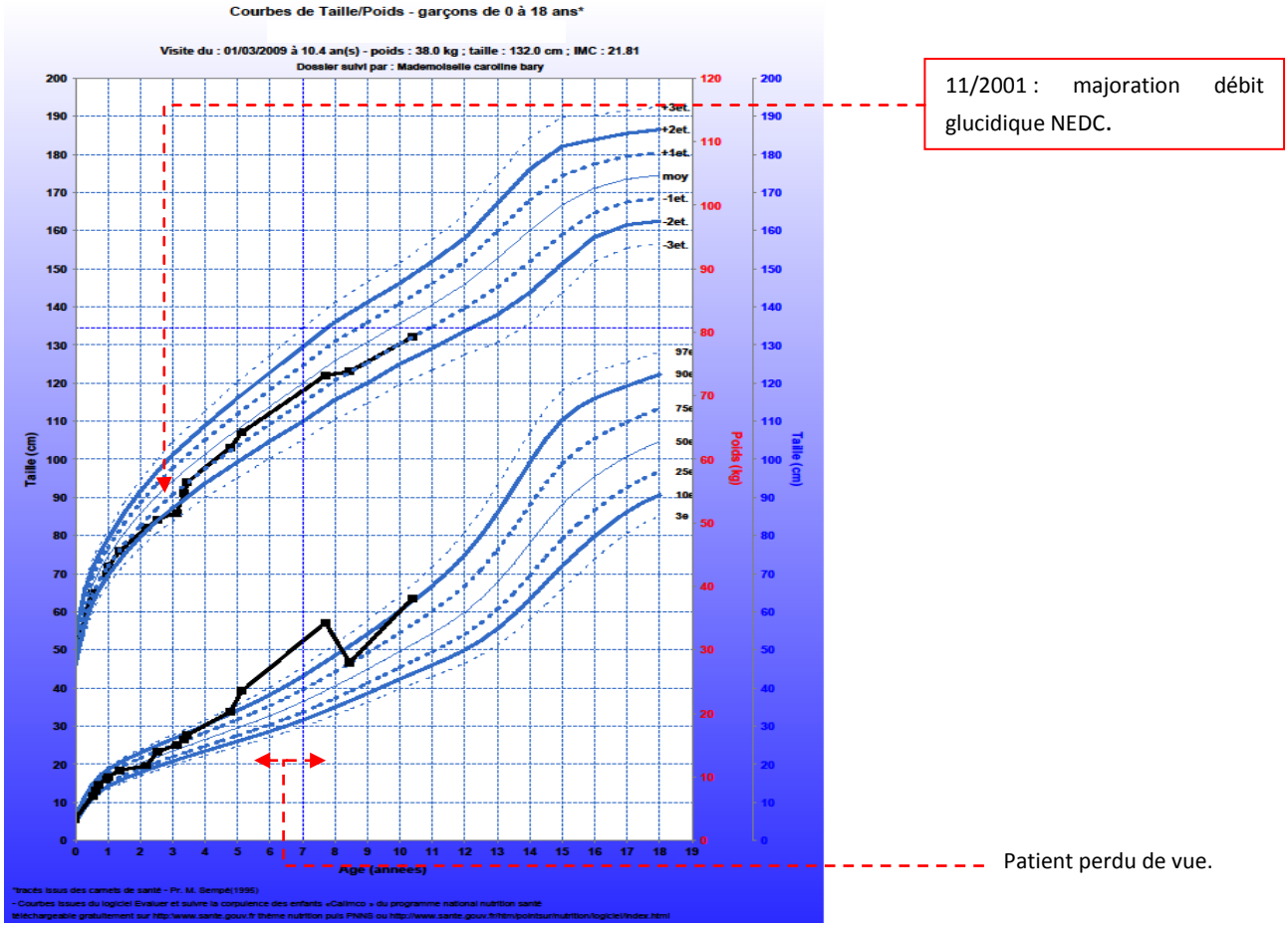


Figure 18 : courbe de croissance du patient 5.

La scolarisation est normale avec des résultats satisfaisants et une bonne intégration.

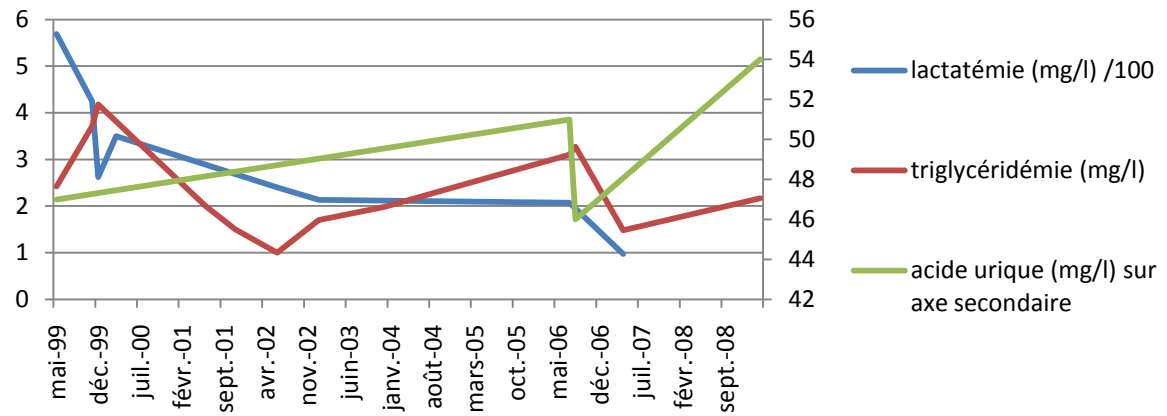
- **Diagnostic de certitude :**

Il est obtenu par enzymologie sur biopsie hépatique. L'analyse moléculaire ultérieure révèle que le patient est homozygote pour la mutation R295C de l'exon 5 de la sous-unité catalytique de la G6Pase.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

L'équilibre métabolique est très satisfaisant au long cours : la lactatémie moyenne depuis la prise en charge est à 256 mg/l (entre 97 et 425 mg/l), la triglycéridémie moyenne à 2.4 g/l (entre 1 et 4.2 mg/l) et l'uricémie moyenne à 50.3 mg/l (entre 46 et 54 mg/l). L'évolution est résumée sur le graphique ci-après.

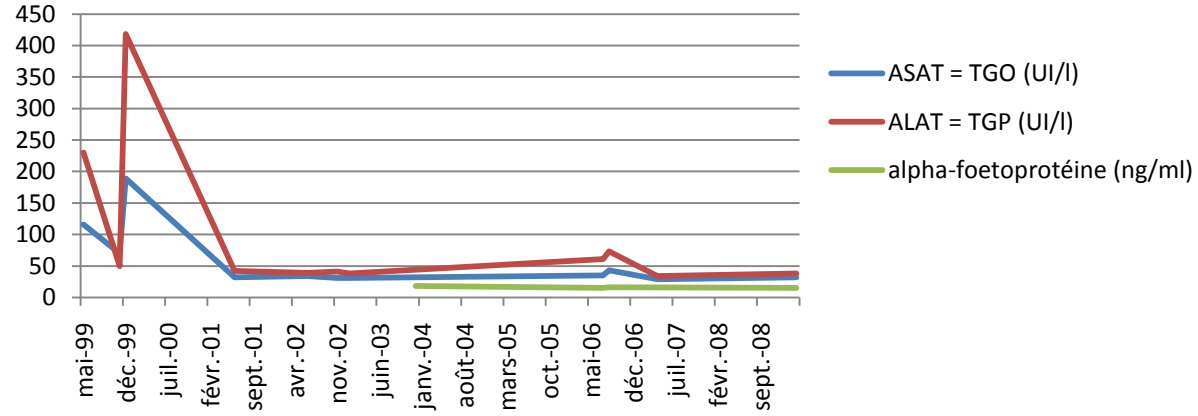


Graphique 21 : bilan métabolique du patient 5.

En septembre 2001, soit à l'âge de 2 ans 10 mois, les quantités de Maïzena sont augmentées sans avis médical, entraînant l'apparition d'hypoglycémies post-prandiales précoces par hyperinsulinisme réactionnel.

- **Evolution du bilan hépatique :**

La cytolyse hépatique initiale se normalise progressivement.



Graphique 22 : bilan hépatique du patient 5.

L'α-foetoprotéine est strictement normale.

- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal :**

La calcémie, la phosphorémie et la calciurie sont normales, de même que les taux de 25-OH-vitamine D, 1-25 diOH-vitamine D et parathormone.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique montre une régression de l'hépatomégalie et aucun adénome n'est détecté. Il n'y a pas de néphromégalie et aucune lithiase n'a été mise en évidence.

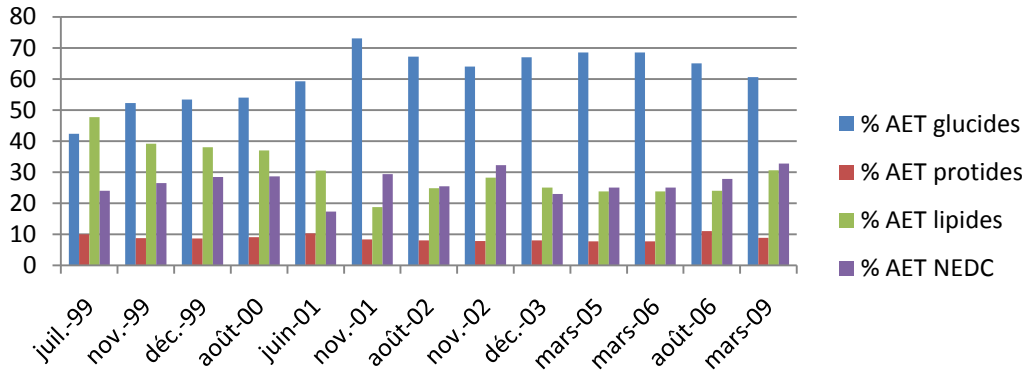
Nous ne disposons pas d'évaluation de la fonction cardiaque par échographie.

- **Statut osseux :**

L'ostéodensitométrie réalisée en mars 2009 (10 ans 5 mois) est normale avec un Z-score lombaire à +0.7.

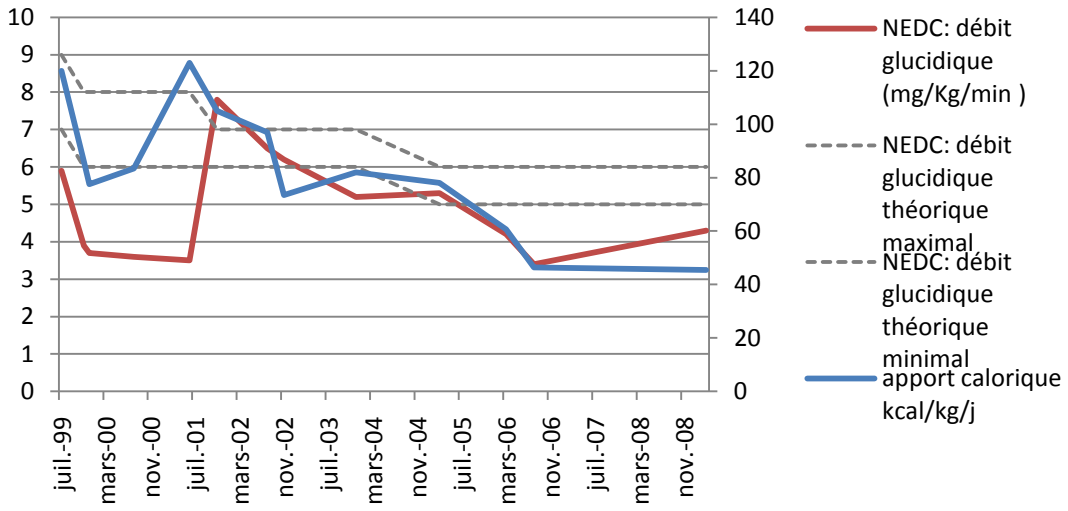
- **Nutrition :**

Les glucides représentent en moyenne 61% de l'AET soit 94% de l'apport recommandé et les apports par NEDC représentent 26.5% de l'AET.



Graphique 23 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 5.

En novembre 2001, à 3 ans, l'augmentation de la part des glucides dans l'AET et la majoration du débit glucidique de la NEDC se traduisent cliniquement par un rattrapage statural. Entre 5 ans 10 mois et 7 ans 10 mois, le régime n'est pas réévalué car le patient est perdu de vue. A la reprise du suivi en août 2006, l'apport calorique total est diminué devant l'existence d'un surpoids supérieur au 97ème percentile. La surveillance de la tolérance métabolique et clinique, pendant cette phase de perte de poids, est renforcée avec contrôle clinique et du cycle glycémie/lactate tous les 3 mois et réadaptation du régime si besoin.



Graphique 24 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 5.

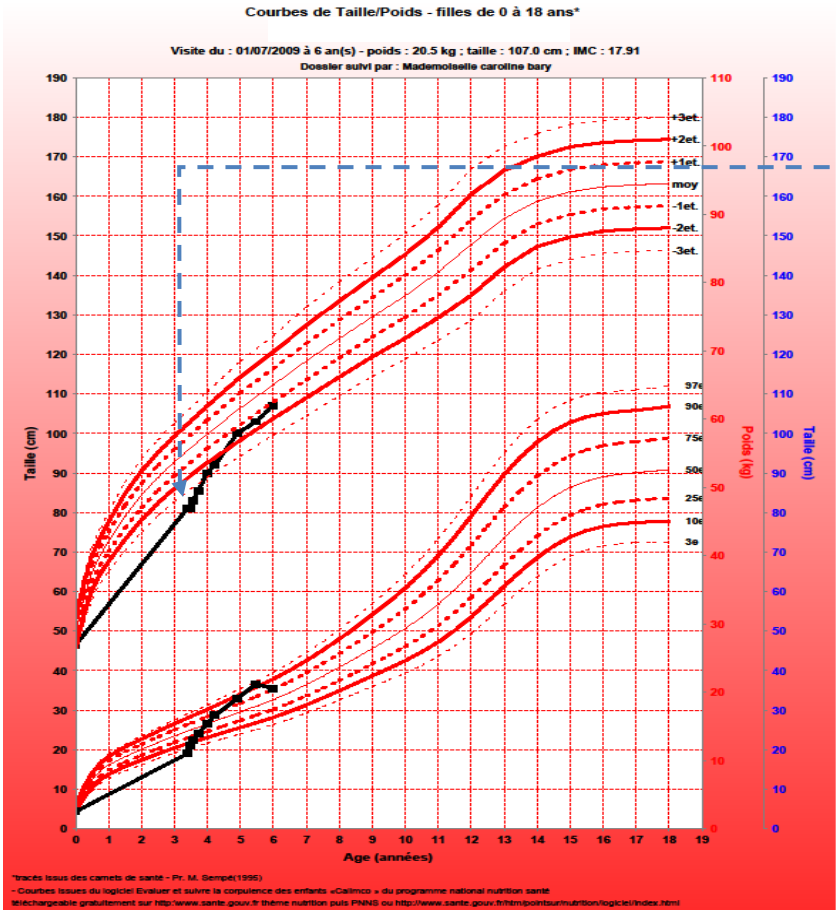
❖ Patient 6 : sexe féminin, née en 07/2003.

- **Histoire clinique et évolution :**

Il n'y a pas de notion de consanguinité.

Le diagnostic est posé à 3 ans 4 mois après la découverte d'un retard staturo-pondéral associé à une hépatomégalie avec perturbation du bilan lipidique. Un régime fractionné toutes les 3 heures le jour et une NEDC nocturne sont instaurés. Le comportement de la patiente se trouve nettement amélioré. L'hépatomégalie régresse. Un rattrapage staturo-pondéral a lieu avec apparition d'un surpoids.

La scolarité est normale, la patiente est au CP avec des résultats très satisfaisants. Elle pratique 1 heure de natation et 1 heure de danse par semaine.



Instauration régime fractionné et NEDC.

Figure 19 : courbe de croissance du patient 6.

- **Diagnostic de certitude :**

La première analyse moléculaire ne mettant pas de mutations des gènes de la G6PC ou de la G6PT en évidence, une biopsie de foie est réalisée et l'étude enzymatique est en faveur d'une glycogénose de type Ia. Une relecture des premières analyses génétiques établit que la patiente est homozygote pour la mutation non-sens pQ347X de l'exon 5 du gène de la sous-unité catalytique de la G6Pase (la G6PC).

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

Le profil du cycle glycémie /lactate réalisé au moment du diagnostic (J1) est caractéristique.

J1	Avant petit déjeuner	Avant déjeuner	Avant goûter
Glycémie g/l	0.54	0.34	0.29
Lactatémie mg/l	622	643	342

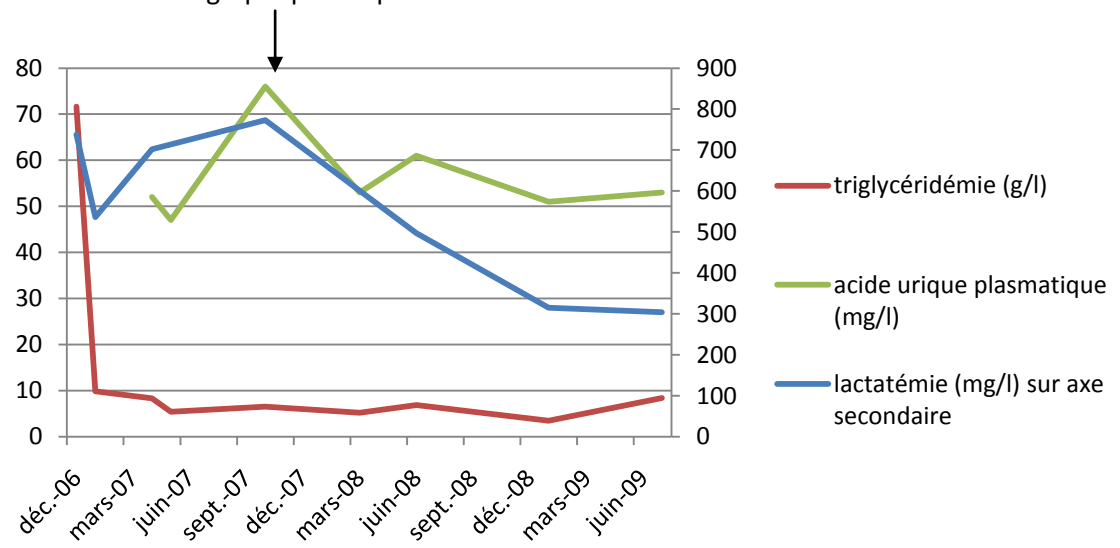
Tableau 9 : cycle glycémie/lactate au moment du diagnostic du patient 6.

L'instauration du régime vise en premier lieu à améliorer les glycémies, ce que l'on peut observer dès le premier jour de l'instauration du régime (J2) :

J2 (instauration régime)	Avant petit déjeuner 7h	Avant collation 10h	Avant repas 13h	Avant goûter 16h	Avant dîner 18h	Avant NEDC 19h	Avant petit déjeuner 8h
Glycémie g/l	0.94	0.42	0.58	0.70	0.80	1.31	0.82
Lactatémie mg/l	613	671	555	728	611	482	734

Tableau 10 : cycle glycémie/lactate lors de l'instauration du régime du patient 6.

L'hypertriglycéridémie majeure supérieure à 70g/l (sans autre facteur étiologique retrouvé) régresse très rapidement. L'évolution est marquée par la persistance d'une hyperlactatémie importante qui sera sensible à l'adaptation du régime réalisée en octobre 2007 (4 ans 3 mois) et symbolisée par une flèche noire sur le graphique ci-après :

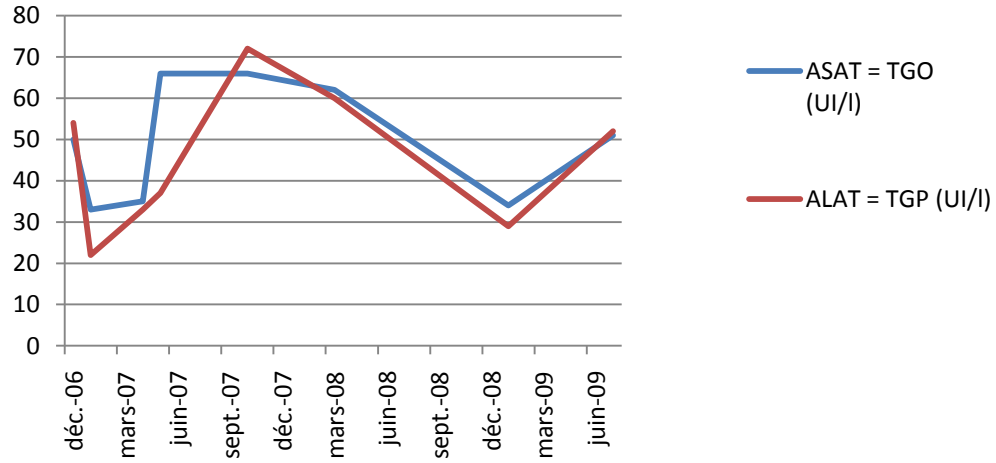


Graphique 25 : bilan métabolique du patient 6.

- **Evolution du bilan hépatique :**

Il existe un pic modéré de cytolyse hépatique (à moins de 2 fois la normale) correspondant à une période avec hyperlactatémie importante. Cette cytolyse régresse de façon contemporaine avec la lactatémie. L'α-foetoprotéine est strictement normale.

L'évolution est représentée graphiquement ci-après :



Graphique 26 : évolution du bilan hépatique du patient 6.

- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal :**

Il existe une hypercalcémie à 110 mg/l avec une phosphorémie normale au moment du diagnostique puis la calcémie et la phosphorémie sont normales. Il existe une hypercalciurie en cours de régression (initiale à 0.48, actuelle à 0.3 pour une normale inférieure à 0.15). L'évaluation du statut vitaminique D avec dosage de la PTH est satisfaisante.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique abdominale objective la régression de l'hépatomégalie jusque 3 cm sous le rebord costal et la disparition de la néphromégalie initiale. Aucune anomalie focale hépatique ou rénale n'est détectée.

Une échocardiographie réalisée à l'âge de 3 ans 9 mois est normale en dehors d'un doute sur une bicuspidie aortique.

- **Statut osseux :**

L'ostéopénie évaluée par ostéodensitométrie est en nette amélioration comme le montre le tableau ci-après.

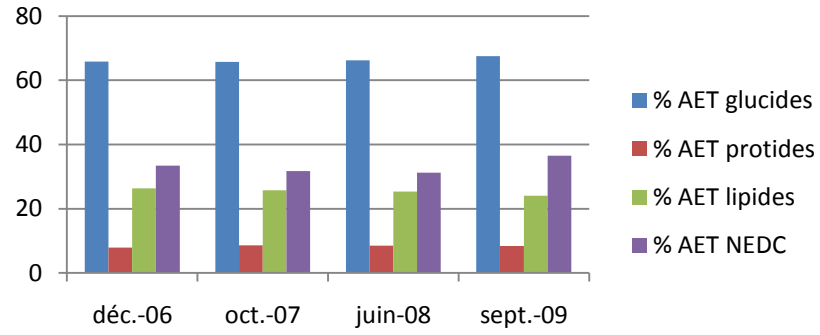
	12/2006	**03/2008**	**01/2009**
Z-score lombaire	-2.87	-0.4	-0.4

Tableau 11 : statut osseux du patient 6.

- **Nutrition :**

Les glucides représentent en moyenne 66% de l'AET soit 101.5% de l'apport recommandé. Les apports par NEDC représentent 32% de l'AET.

Le graphique suivant illustre la part des différents nutriments et de la NEDC dans l'AET :



Graphique 27 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 6.

En octobre 2007 (à 4 ans 3 mois), il persiste une hyperlactatacidémie majeure (voir cycle glycémie/lactate ci-dessous). Les glycémies sont satisfaisantes en dehors de celle du matin. Dans le contexte où il existe une prise de poids excessive, cela est en faveur d'un excès d'apport glucidique.

	Avant déjeuner	Avant dîner	Avant petit déjeuner	Avant déjeuner
Glycémie g/l	0.53	0.86	0.84	0.80
Lactatémie mg/l	773	650	799	802

Tableau 12 : cycle glycémie/lactate lors réévaluation en octobre 2007 du patient 6.

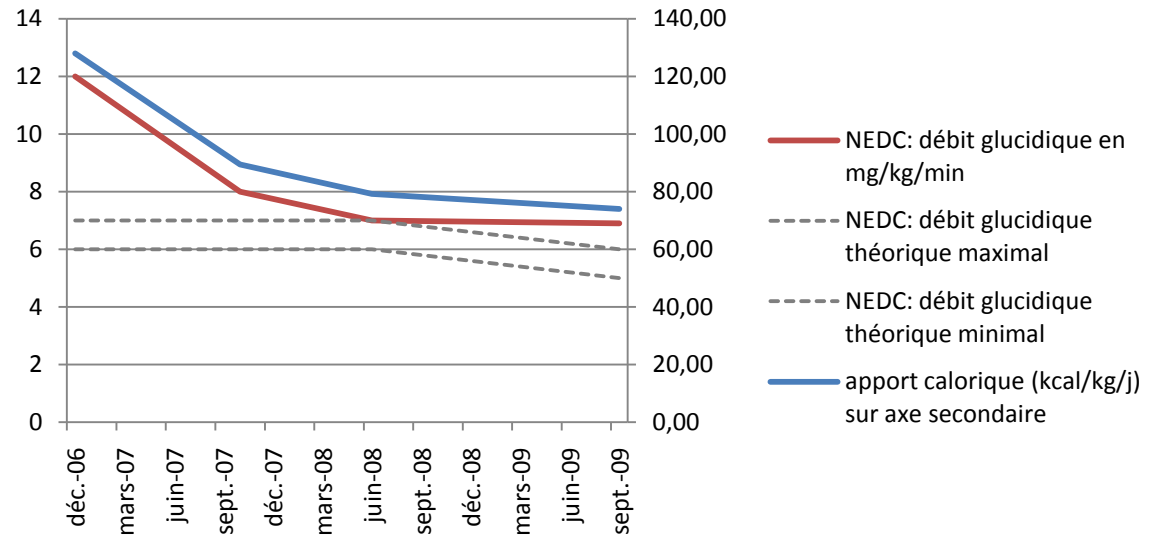
Une adaptation diététique est réalisée avec une diminution du débit glucidique de la NEDC (qui passe de 12 à 8 mg/kg/min), une modification du rythme des prises alimentaires le jour avec un espacement de 2 heures et demi au lieu de 3 heures entre les prises alimentaires. Il n'y a pas de modification de la ration calorique journalière ni de la part des différents nutriments dans l'AET.

L'équilibre métabolique s'améliore comme l'illustre le cycle glycémie/lactate de contrôle réalisé en juin 2008.

	Avant déjeuner	Avant collation	Avant dîner	Avant NEDC	Avant petit déjeuner	Avant collation
Glycémie g/l	0.59	0.79	0.73	1.01	0.92	0.67
Lactatémie mg/l	497		228	297	339	250

Tableau 13 : cycle glycémie/lactate réalisé en juin 2008 du patient 6.

L'évolution de l'apport calorique/kg et du débit glucidique de la NEDC est illustré par le graphique ci-dessous :



Graphique 28 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 6.

La prise de poids est en cours de stabilisation avec un apport calorique total inchangé depuis octobre 2007 (4 ans 3 mois) et donc un apport calorique journalier ramené au poids en diminution.

4.2.1.2. *Récapitulatif.*

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age actuel (au moment du recueil 09/2009).	29 ans 10 mois	28 ans	19 ans 11 mois	9 ans 7 mois	11 ans 1 mois	6 ans 2 mois
Age au moment du diagnostic.	?	2 ans 7 mois	3 mois	1 an 8 mois	8 mois	3 ans 5 mois
Analyse moléculaire : mutation.	35X dans l'exon 1 gène de la G6PC	Q347X dans l'exon 5 gène de la G6PC	δF327 dans l'exon 5 gène de la G6PC	δF327 dans l'exon 5 gène de la G6PC	R295C dans l'exon 5 gène de la G6PC	Q347X dans l'exon 5 gène de la G6PC
Nombre d' hospitalisations pour décompensation métabolique.	9 depuis âge de 11 ans 4 mois	1	1	9	2	1
Equilibre métabolique.	médiocre	médiocre	Satisfaisant depuis 2002 (13 ans)	satisfaisant	satisfaisant	satisfaisant
Taille au moment du recueil (en DS). Retard statural max (en DS) et âge.	-4.6 DS -6.9 DS à 16.1 ans	-1 DS -4.3 DS à 14 ans 8 mois	0 DS -3.6 DS à 15 ans 6 mois	+0.7 DS -1.8 DS à 2 ans 1 mois	-0.7 DS -3.15 DS à 1 an	-1.2 DS -4.6 DS à 3 ans 7 mois
Poids actuel en IMC Répartition en percentile.	28.8 >97ème	19.1 <50ème	16.3 <3ème	19.4 >97ème	21.8 >97ème	17.9 >97ème
Complications hépatiques, âge de survenue.	Adénomes, 14 ans 2 mois. Greffe, 25 ans 7 mois	Adénomes, 21 ans. Greffe, 26 ans 9 mois	0	0	0	0
Complications rénales, âge de survenue.	Lithiases, 14 ans 7 mois	Lithiases, 14 ans 1 mois Insuffisance rénale modérée, 26.8 ans	0	0	0	0
Complications gynécologiques, âge de survenue.	Fausse couche spontanée précoce, 29 ans 3 mois	Ovaires polykystiques 18.25 ans. Ovariectomies partielles, 23.75 ans et 27.5 ans.		0		0
Complications osseuses. Z-score lombaire. Age de survenue.	Ostéopénie importante Z-score : -4.71à 20 ans Non traitée	Ostéopénie ? Fracture fémorale, 19 ans	Ostéopénie en cours d'amélioration. Z-score : -2.9 à 19 ans Fracture jambe, 13 ans	Ostéopénie d'évolution favorable Z-score : 0 à 8 ans	0 Z-score : +0.7à 10.4 ans	Ostéopénie d'évolution favorable Z-score : -0.4 à 5 ans
Evolution intellectuelle.	IME Emploi adapté	Non scolarisée Pas d'emploi défini	IME, IMP	Scolarité normale	Scolarité normale	Scolarité normale
Pratique sportive (en h/sem.)	?	?	0	0	?	2h

Tableau 14 : diagnostic et complications des patients GSD Ia de notre échantillon.

G6PC : sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase ? : non renseigné 0 : absence

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age actuel (au moment du recueil 09/2009).	29 ans 10 mois	28 ans	19 ans 11 mois	9 ans 7 mois	11 ans 1 mois	6 ans 2 mois
Age au moment du diagnostic.	?	2 ans 7 mois	3 mois	1 an 8 mois	8 mois	3 ans 5 mois
Part moyenne en % des glucides dans l'AET	56.8	53.35	59.7	68.6	61.1	65.9
Age d'instauration NEDC, interruption éventuelle.	1.7 ans, interruption transitoire de 8.25 à 10.8 ans, interrompue à 24 ans	9.3 ans, interruption à 18.75 ans	3 mois	1.7 ans	8 mois	3.4 ans
Part moyenne en % de la NEDC dans l'AET.	30.3	9.6	22.6	36.3	26.6	32.1
Débit glucidique moyen NEDC (en mg/kg/min) Situation par rapport recommandations (recom) selon âge	5.6 < recom à partir 11 ans	3 < recom	6.1 < recom de 5.5 à 10.4 ans puis ≥ recom	7 ≥recom	4.9 < recom jusque 3.1 ans ≥ recom de 3.1 ans à 4.4 ans puis < recom	8.5 ≥ recom
Durée NEDC	10h	9h	9h jusque 10.4 ans Puis 10h	12h	12h	12h

Tableau 15 : caractéristiques du régime diététique des patients GSD Ia de notre échantillon.

4.2.2. Patients avec GSD de type Ib.

4.2.2.1. Descriptif.

❖ **Patient 7 : sexe masculin, né en 11/1981.**

- **Histoire clinique et évolution :**

Le diagnostic est suspecté à l'âge de 2 mois devant l'association d'hypoglycémies occasionnant des crises convulsives et d'une hépatomégalie. Un régime fractionné toutes les 3 heures est instauré le jour ainsi qu'une NEDC nocturne sur 9 heures et demi. Le diagnostic de GSD de type Ib est évoqué à partir de l'âge de 2 ans devant des infections cutanées, ORL et des épisodes d'aphtoses buccales à répétition dans un contexte de neutropénie permanente. Il existe un retard statural permanent entre -1 et -1.8 DS. On note 3 décompensations métaboliques (sur gastro-entérite aigüe) nécessitant une prise en charge hospitalière. A 17 ans 8 mois, devant l'augmentation de fréquence des infections dans un contexte de neutropénie sévère (moins de 500 polynucléaires neutrophiles/mm^3), un traitement par granulocyte colony stimulating factor (GCSF) est introduit. L'efficacité se révèle excellente cliniquement. Des coliques néphrétiques sur lithiases uriques surviennent en 2001 (à 19 ans 4 mois) dans un contexte d'hyperuricémie importante.

L'évolution est également marquée par la découverte à 13 ans d'une hépatite C chronique au décours du bilan d'une cytolyse hépatique importante. L'origine de cette hépatite C est attribuée à une transfusion pendant la période néonatale. La réplication virale se majore en 2004 (à 23 ans), un traitement anti-viral par interféron pégylé et ribavirine est alors indiqué. Le traitement occasionne des épisodes d'anémie et de neutropénie sévères motivant son arrêt au bout de 4 mois. Il est repris en 2007 (à 26 ans) en raison de la réascension de la charge virale. La tolérance hématologique est améliorée grâce à un traitement associant érythropoïétine et GCSF. De façon concomitante à la reprise du traitement anti-viral, des épisodes d'insuffisance rénale aigüe obstructive surviennent, conduisant à une insuffisance rénale chronique.

Parallèlement, la scolarité du patient est normale. Il suit des études supérieures et est actuellement cadre dans l'administration.

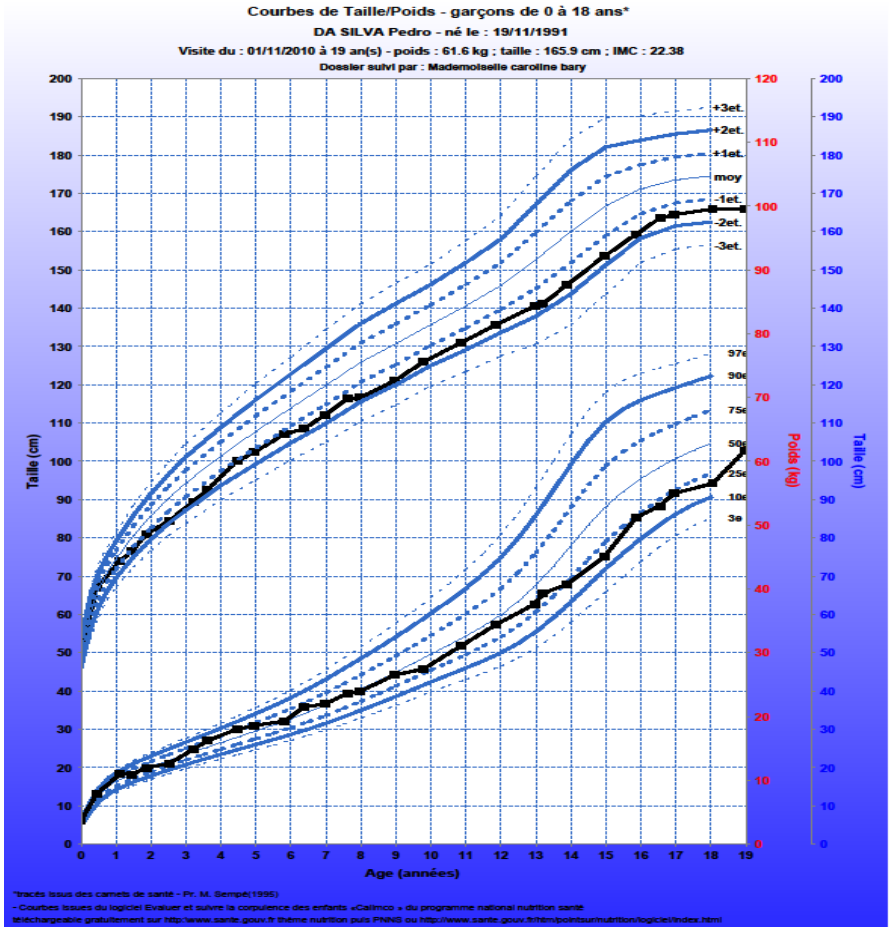


Figure 20 : courbe de croissance du patient 7.

La taille finale est de 165.9 cm (-1.5 DS). Elle est acquise à 18.1 ans. Nous ne disposons pas de la taille de ses parents.

- **Diagnostic de certitude :**

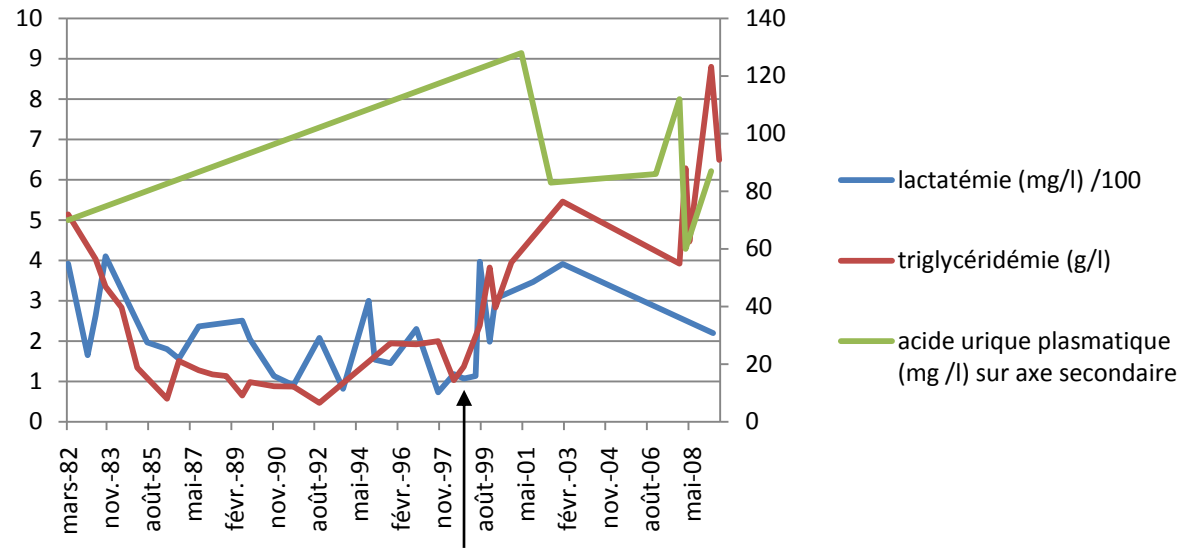
Il est obtenu seulement à l'âge de 10 ans par enzymologie sur biopsie de foie (les précédentes études enzymatiques étaient douteuses en raison d'une mauvaise conservation de la biopsie hépatique). L'analyse moléculaire ultérieure révèle que le patient est homozygote pour la mutation 1211delCT dans l'exon 8 du gène de la translocase T1 de la G6Pase.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

La lactatémie moyenne est normale à 216 mg/l (entre 73 et 410 mg/l), la triglycéridémie moyenne est à 2.8 g/l (entre 0.47 et 8.8 g/l) et l'uricémie moyenne est à 89 mg/l (entre 60 et 128 mg/l). L'équilibre métabolique est fait très satisfaisant jusqu'en juillet 2000 (19 ans), date à laquelle on constate une augmentation significative des marqueurs métaboliques. Cet amoindrissement du contrôle métabolique est contemporain de l'autonomisation complète du patient (départ du domicile parental pour poursuivre ses études) et de l'arrêt total de la NEDC.

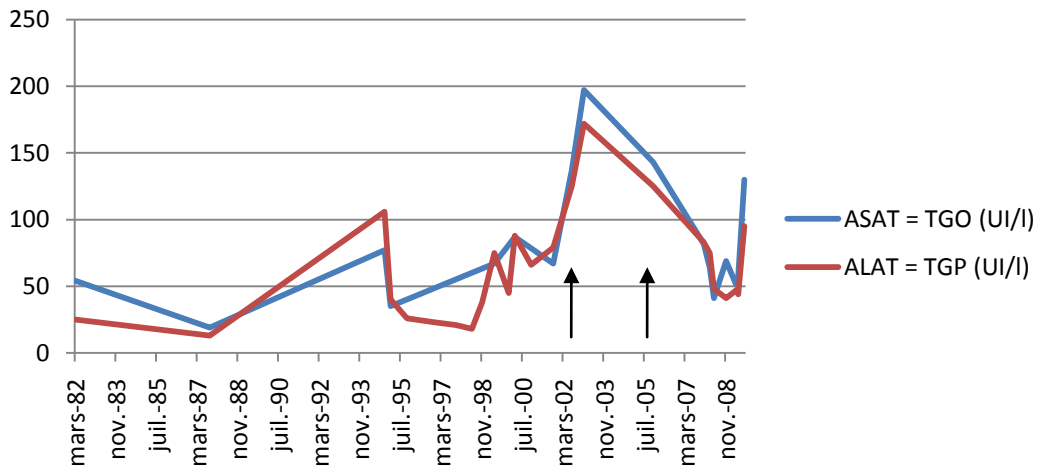
L'évolution de la lactatémie, de la triglycéridémie et de l'uricémie est illustrée par le graphique ci-après. L'arrêt définitif de la NEDC est symbolisé sur le graphique par une flèche noire.



Graphique 29 : bilan métabolique du patient 7.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

Au moment du diagnostic de GSD, il existe une discrète cytolyse hépatique inférieure à 2 fois la normale et qui régresse avec l'instauration du régime. La survenue d'un pic de cytolyse en 1993 permet de diagnostiquer une hépatite chronique C. La surveillance biologique hépatique est intensifiée et comprend une quantification de la réplication virale. L'augmentation de la cytolyse et l'augmentation de la réplication virale ne sont pas conjointes.



Graphique 30 : bilan hépatique du patient 7.
Les flèches noires symbolisent une majoration de la réplication virale justifiant l'introduction d'un traitement anti-viral.

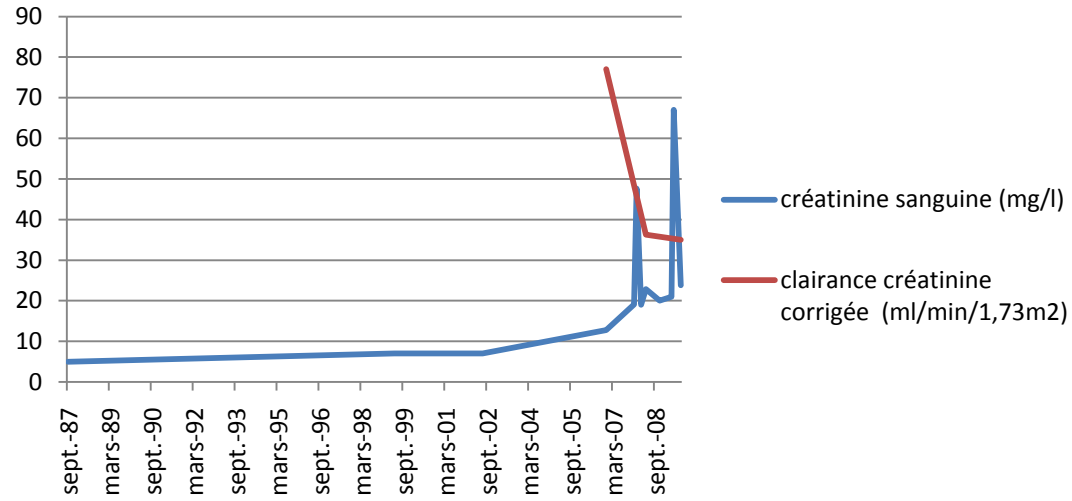
La dégradation du contrôle métabolique à partir de l'été 2001 (19 ans et demi) est contemporaine de l'importante majoration de la cytolyse hépatique.

- **Evolution du bilan rénal :**

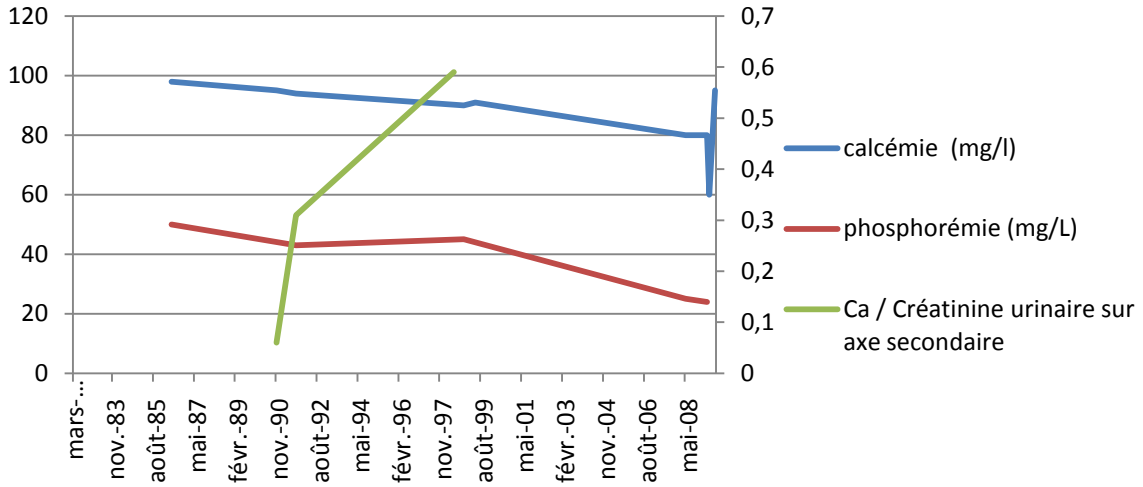
Les premières lithiases surviennent dans un contexte d'hyperuricémie majeure à 128 mg/l en mars 2001 (à 19 ans 4 mois). Leur analyse chimique confirme leur nature urique. L'hyperuricémie est contrôlée par allopurinol 300 mg/j. La fonction rénale est conservée.

L'évolution à partir de janvier 2008 (26 ans) est associée à l'administration du traitement antiviral contre l'hépatite C (interféron et ribavirine). Il survient trois épisodes d'insuffisance rénale aigüe sur obstacle lithiasique gauche sans que le rein controlatéral ne puisse assurer une fonction rénale normale. Nous ne disposons pas de l'analyse chimique des lithiases. A ces épisodes d'insuffisance rénale aigüe sont associés une atteinte glomérulaire avec protéinurie à 3 g/24 h, une hypocalcémie (60 à 80 mg/l), une hypophosphorémie (aux alentours de 20 mg/l), une hypomagnésémie, une hypokaliémie, une hypocitraturie et une hypercalciurie malgré un traitement prophylactique par Orocal D3© 2/j, Magné B6© 4/j, citrate de potassium. L'apparition d'une protéinurie motive l'instauration d'un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril 2.5 mg/jour).

L'évolution de la fonction rénale et l'évolution de la calcémie, de la phosphorémie et de la calciurie sont représentées sur les deux graphiques suivants.



Graphique 31 : bilan rénal du patient 7.



Graphique 32 : bilan phospho-calcique du patient 7.

L'interféron pégylé peut être mis en cause dans la survenue de l'hypocalcémie et de la protéinurie. L'hypercalciurie et l'hypocitraturie sont fréquemment rencontrées dans les GSD 1. De plus, cette altération de la fonction rénale survient dans un contexte de moindre contrôle métabolique.

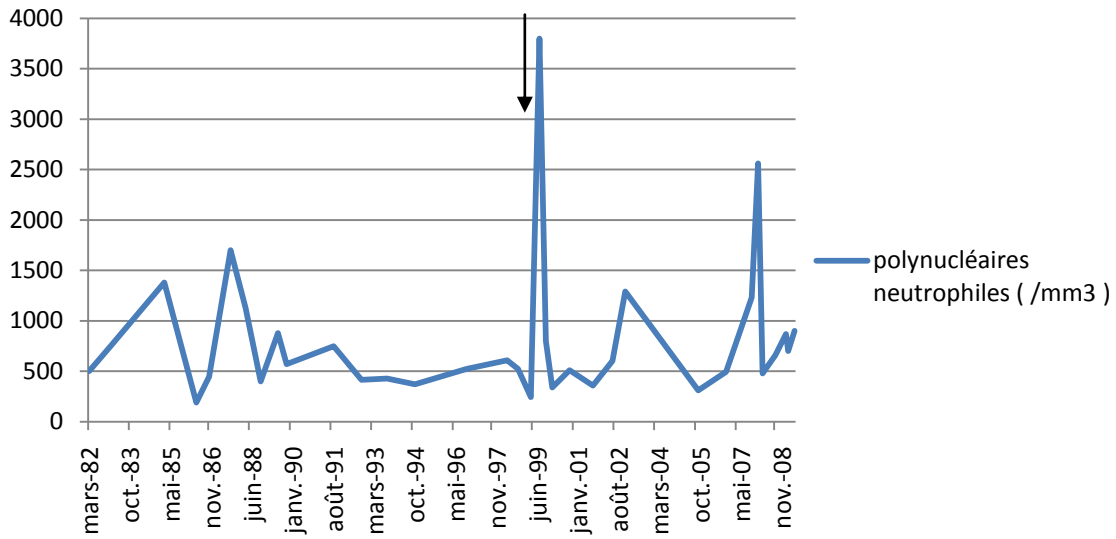
- **Evolution phospho-calcique, vitaminique et hormonale :**

La calcémie et la phosphorémie diminuent progressivement (comme illustré par le graphique précédent). Nous ne disposons pas de dosages de la vitamine D et de la PTH pour ce patient.

- **Evolution de la neutropénie :**

Il existe une neutropénie chronique moyenne à 655 polynucléaires neutrophiles/mm^3 jusqu'à l'instauration d'un traitement par GCSF en juillet 1999 (à 17 ans 8 mois). Après l'instauration du traitement, que le patient s'administre lui-même en cures courtes (quelques jours) et à la demande (en cas de récidive d'une furonculose ou d'une ahptose essentiellement), le taux moyen de polynucléaires neutrophiles augmente à 994/mm^3.

L'instauration du traitement par GCSF est symbolisée par une flèche noire sur le graphique ci-dessous :



Graphique 33 : taux de polynucléaires neutrophiles du patient 7.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique hépatique montre une hépatomégalie stable et homogène et détecte une lésion focale évoquant un adénome en 2006. La surveillance est accrue (IRM hépatique tous les 3 à 6 mois) et se révèle plutôt en faveur de la survenue d'un angiome.

Fin 2007, le patient bénéficie d'un fibroscan (élastométrie impulsionnelle) couplé à un fibrotest (dosage des marqueurs plasmatiques de fibrose) afin d'apprécier la fibrose hépatique. Les résultats de ces deux examens sont concordants, en faveur d'une fibrose hépatique très modérée.

La surveillance échographique rénale objective l'absence de complications des lithiases uriques sur le haut appareil urinaire jusqu'à 19 ans. A partir de janvier 2008 (26 ans), elle met en évidence des obstacles lithiasiques et un retentissement important avec dilatation pyélo-calicielle gauche.

- **Statut osseux :**

Il est caractérisé par une ostéopénie importante avec un Z-score lombaire à 17 ans 4 mois à -2.89. Une supplémentation calcique et vitaminique D est instaurée. Une ostéodensitométrie de contrôle

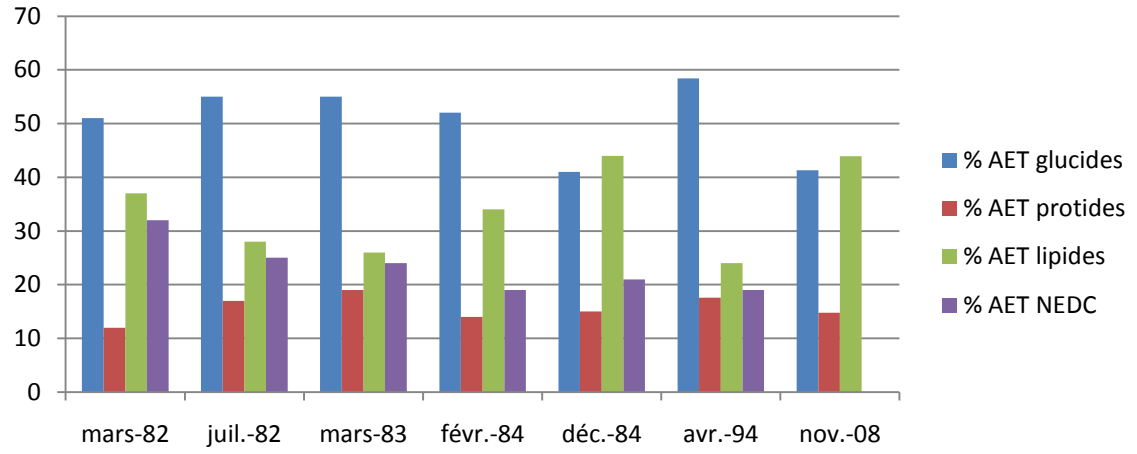
en octobre 2002, à presque 21 ans, retrouve un Z-score lombaire à -2.76. Nous ne disposons pas de données ultérieures.

- **Nutrition :**

L'observance du régime est faible et cela s'accentue avec le temps. Nous ne disposons pas de données quantitatives pour la NEDC à partir de 1994 (13 ans). Elle est apparemment utilisée de façon intermittente. Nous ne disposons pas des données chiffrées sur les collations nocturnes absorbées toutes les 4 heures en l'absence de NEDC. La NEDC est définitivement stoppée en 2000 (à 19 ans) puis le patient interrompt rapidement tout suivi diététique. Les données de novembre 2008 ont été obtenues à partir d'une enquête alimentaire réalisée en hospitalisation.

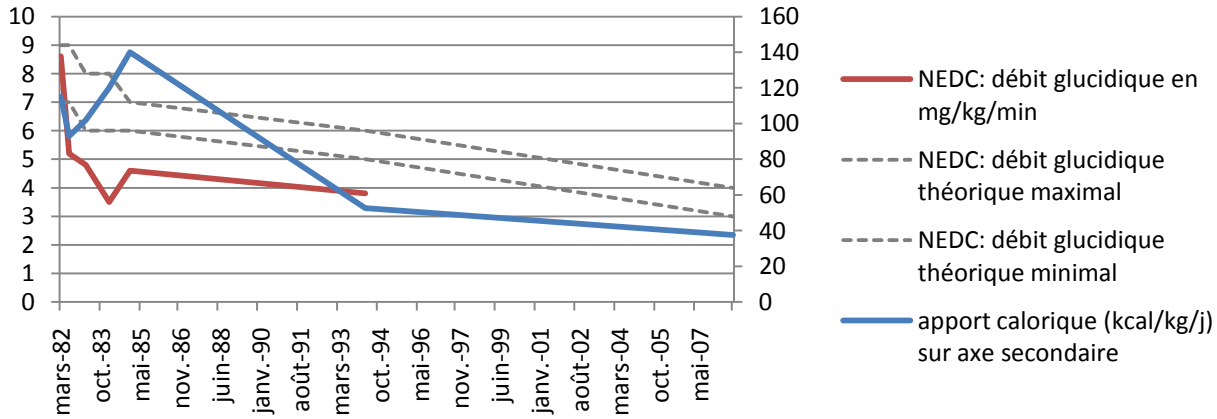
Les glucides représentent en moyenne 51% de l'AET soit 78% de l'apport recommandé. Les apports par NEDC représentent 23% de l'AET, ils sont en deçà des proportions recommandées actuellement.

La part respective des différentes classes de nutriments et de la NEDC dans l'apport énergétique total est représentée dans le graphique ci-après :



Graphique 34 : répartition de l'apport calorique du patient 7.

Le débit glucidique de la NEDC est très rapidement en dessous des recommandations actuelles.



Graphique 35 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 7.

❖ **Patient 8 : sexe masculin, né en 04/2004.**

- **Histoire clinique et évolution :**

Il n'y a pas de notion de consanguinité.

Le diagnostic est posé après la découverte d'une hépatomégalie molle, homogène à l'âge de 5 mois. Un régime fractionné toutes les 3 heures le jour et avec NEDC nocturne sur 10 heures est instauré. L'hépatomégalie régresse. Un ralentissement de la croissance staturale est observé à partir de 2 ans 10 mois, comme le montre la courbe de croissance staturo-pondérale ci-dessous. Il y a peu de pathologies infectieuses intercurrentes, la neutropénie est fluctuante. Une poussée d'aphtose buccale avec intolérance alimentaire totale survient en octobre 2009 (à 5 ans et demi) dans un contexte de majoration de la neutropénie. Le traitement par GCSF en cure courte est efficace.

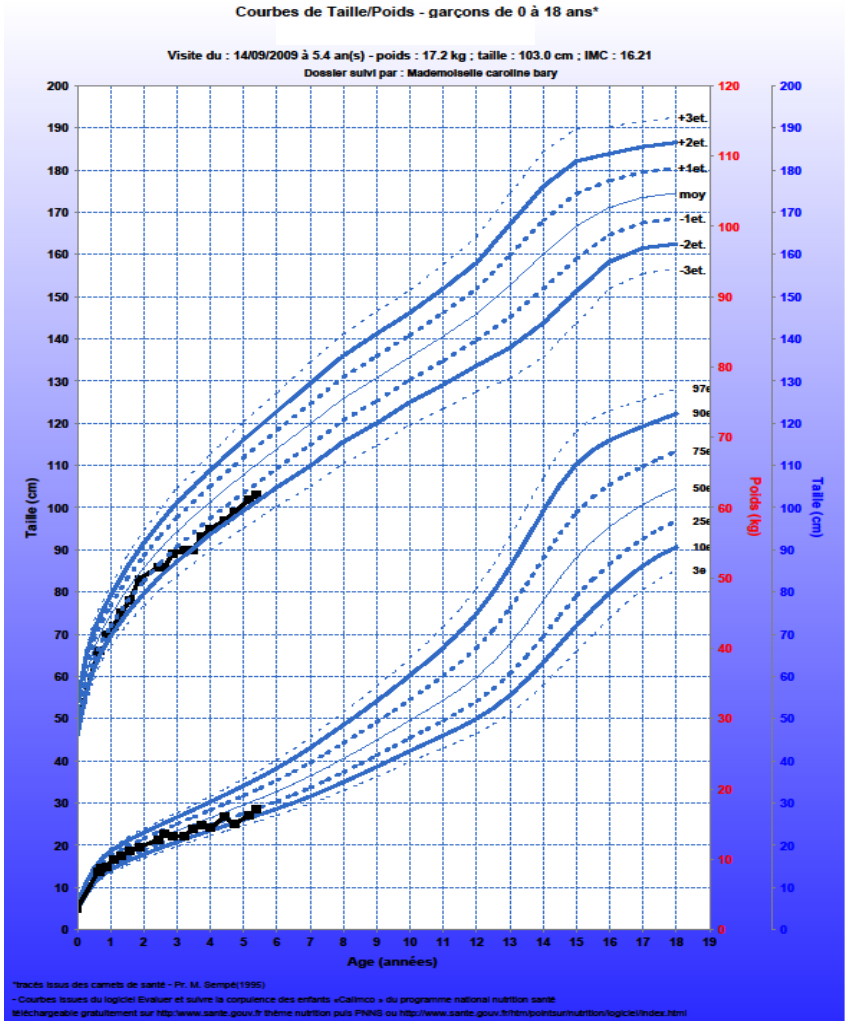


Figure 21 : courbe de croissance du patient 8.

Actuellement, il existe un retard statural évalué à -1.3 DS.
Le développement psychomoteur est normal et la scolarité se déroule bien. Il fait 1 heure de natation par semaine.

- **Diagnostic de certitude :**

Il est obtenu par analyse moléculaire : le patient est hétérozygote composite pour deux mutations de la translocase T1 de la G6Pase.

- Mutation faux-sens pM1T dans l'exon 1 transmise par sa mère.
- Mutation non-sens Y225X dans l'exon 4 transmise par son père.

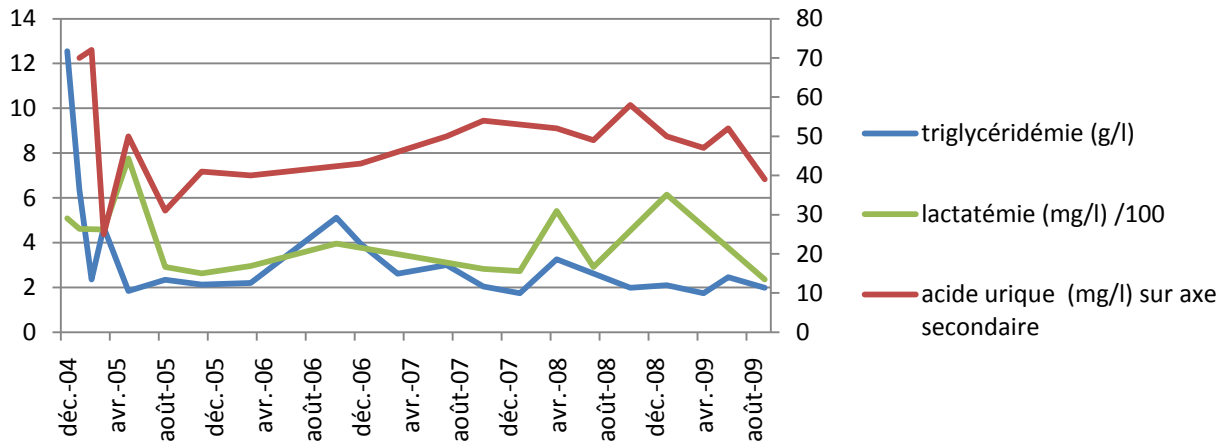
La mutation pM1T n'avait pas encore été décrite au moment du diagnostic.

- **Suivi biologique :**

- **Evolution du bilan métabolique :**

Le contrôle métabolique s'améliore nettement dès l'instauration du régime avec une lactatémie moyenne à 398 mg/l (entre 235 et 776 mg/l), une triglycéridémie moyenne à 2.8 g/l (entre 1.7 et 6.4 g/l) et un acide urique plasmatique moyen à 48.4 mg/l (entre 25 et 72 mg/l). Les paramètres initiaux montraient une hyperlactatémie à 508 mg/l, une hypertriglycéridémie à 12.6 g/l, une uricémie à 70 mg/l.

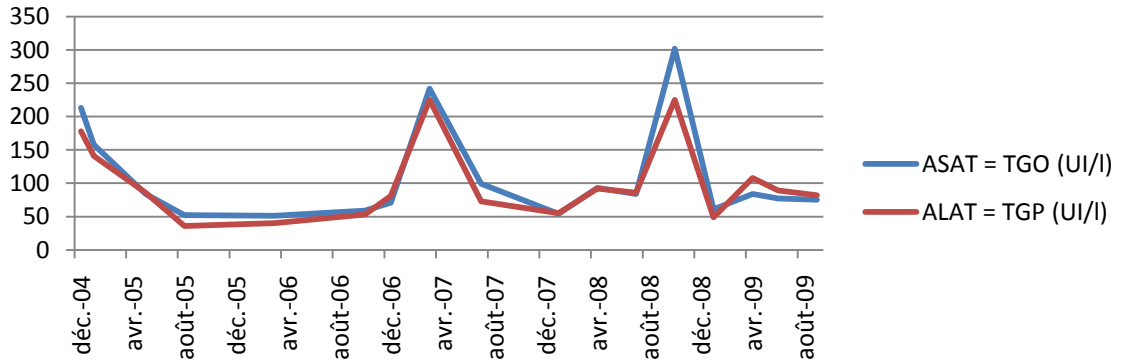
L'évolution des marqueurs métaboliques est présentée dans le graphique suivant :



Graphique 36 : bilan métabolique du patient 8.

- **Evolution du bilan hépatique :**

Avec l'instauration du régime, la cytolyse hépatique initiale régresse. Une majoration de la cytolyse hépatique apparaît en mars 2007 (à 2 ans 11 mois) dans un contexte de dégradation du contrôle métabolique avec réapparition d'hypoglycémies pré-prandiales et de ralentissement de la croissance staturale. Un deuxième pic de cytolyse hépatique est constaté en octobre 2008 à 4 ans 4 mois dans les mêmes circonstances.



Graphique 37 : bilan hépatique du patient 8.

- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique et hormonal :**

Il existe initialement une hypercalcémie modérée à 110 mg/l (nous ne disposons pas de la phosphorémie) puis la calcémie et la phosphorémie sont normales. Il existe une hypercalciurie avec un rapport Ca/créatinine urinaire augmenté à 0.24 (la normale est inférieure à 0.15) jusqu'en juillet 2007 (3 ans 3 mois). La calciurie est normale par la suite.

En janvier 2008 (3 ans 9 mois), la 25-OH-vitamine D3 (forme « réserve » de la vitamine D) est à la limite inférieure de la normale mais la 1,25-di OH-vitamine D3 (forme métabolique active de la vitamine D) est normale. La PTH est normale. Une supplémentation vitamino-calcique est instaurée.

- **Evolution de la neutropénie :**

Le nombre moyen de polynucléaires neutrophiles est à 1000/mm^3. Il existe cependant des fluctuations avec des épisodes de neutropénie inférieure à 500/mm^3. En octobre 2009, devant l'association d'une neutropénie inférieure à 500/mm^3 et d'une poussée d'aphtose buccale, une cure courte de GCSF est instaurée. L'efficacité clinique est excellente. Nous ne disposons pas des résultats des numérations formules sanguines consécutives à l'instauration du traitement.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique objective une hépatomégalie homogène, sans lésion focale décelée et de taille augmentée lors des pics de cytolyse hépatique.

La morphologie rénale est normale, il n'y a pas de lithiase.

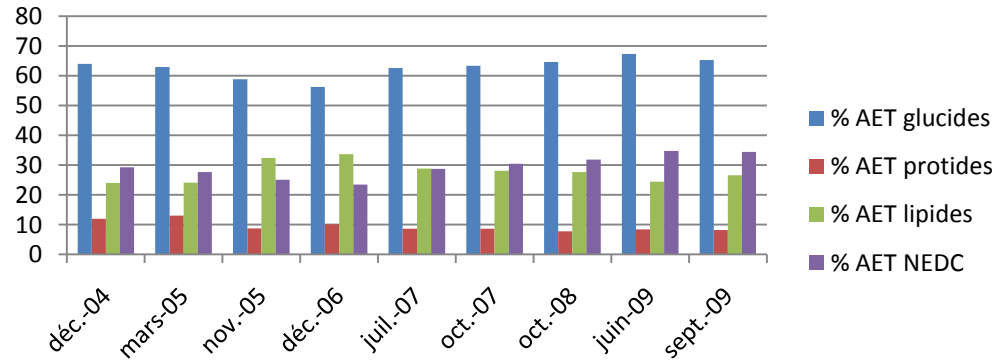
- **Statut osseux :**

Une première ostéodensitométrie est réalisée en janvier 2008, elle montre une minéralisation osseuse très basse pour l'âge avec un Z-score lombaire à -3.2. Le statut en vitamine D est à la limite inférieure de la normale. Une supplémentation vitamino-calcique est démarrée (UVEDOSE© 100 000 UI x3/an et calcium 500 mg/j). La réévaluation un an plus tard objective une évolution favorable avec une minéralisation osseuse en progression de +12.8% au niveau lombaire (Z score lombaire à -2.6).

- **Nutrition :**

La part des glucides représente en moyenne 63% de l'AET soit 97% de l'apport recommandé. La NEDC représente en moyenne 29.5 % de ce même AET.

L'évolution de la part des différentes classes de nutriments et de la NEDC dans l'AET est représentée ci-dessous :



Graphique 38 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 8.

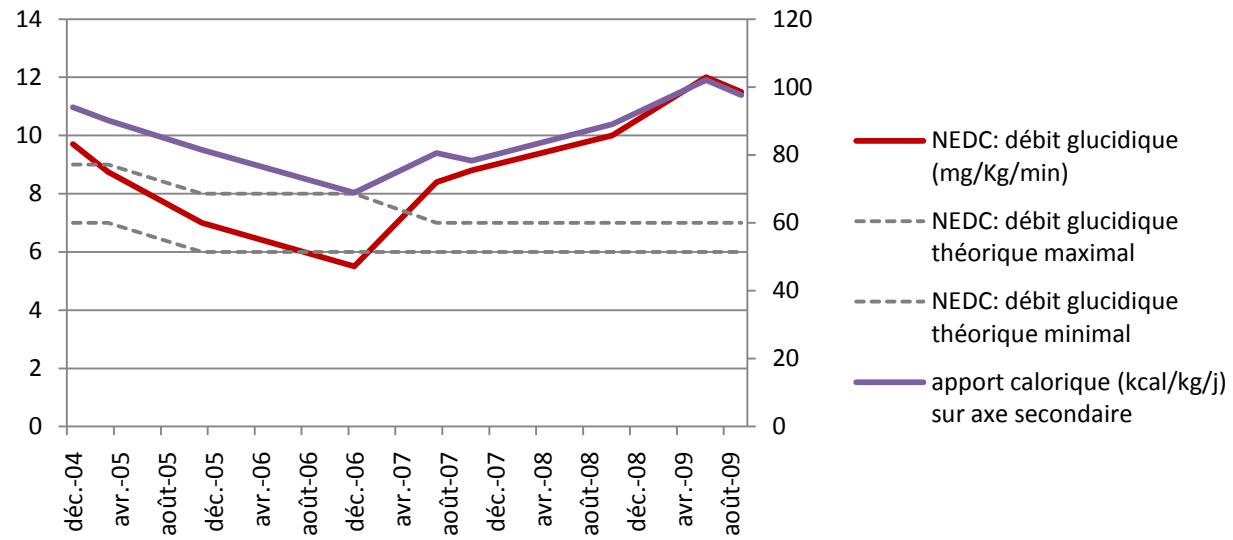
En juillet 2007, à 3 ans 3 mois, devant la constatation d'une cassure de la courbe de croissance staturale et d'une majoration de la cytolyse hépatique, un bilan d'évaluation métabolique est réalisé. Le cycle glycémie/lactate (présenté ci-dessous) montre des hypoglycémies pré-prandiales assez marquées (mais bien tolérées cliniquement) en faveur d'une insuffisance d'apport glucidique.

	Avant dîner	Avant NEDC	Avant petit déjeuner	Avant collation	Avant déjeuner
Glycémie (g/l)	0.28	0.40	0.66	0.37	0.68
Lactates (mg/l)	599	342	546	432	296

Tableau 15 : cycle glycémie/lactate en juillet 2007 du patient 8.

Le régime est alors réadapté avec une augmentation de l'apport calorique total, une augmentation de la part globale des glucides dans l'AET et une augmentation du débit glucidique de la NEDC.

L'évolution de l'apport calorique total et du débit de la NEDC sont présentés ci-après :



Graphique 39 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 8.

Le débit glucidique est supérieur ou égal aux recommandations actuelles.

4.2.2.2. Récapitulatif des patients GSD Ib.

	Patient 7	Patient 8
Age au moment du recueil (09/2009).	27 ans 10 mois	5 ans 5 mois
Age au moment du diagnostic.	2 mois	5 mois
Part moyenne en % des glucides dans l'AET.	50.5	62.8
Age d'instauration NEDC Interruption éventuelle.	2 mois Intermittente de 13 à 19 ans Interruption définitive à 19 ans	5 mois
Part moyenne en % de la NEDC dans l'AET.	23	29.5
Débit glucidique moyen NEDC (en mg/kg/min) Situation par rapport recommandations (recom) en fonction de l'âge	5 <recom	9 = recom jusque 3.25 ans Puis > recom
Durée NEDC	9h30 min	10 h

Tableau 17 : caractéristiques du régime diététique des patients GSD Ib de notre échantillon.

	Patient 7	Patient 8
Age au moment du recueil (09/2009).	27 ans 10 mois	5 ans 5 mois
Age au moment du diagnostic.	2 mois	8 mois
Analyse moléculaire : mutation	Homozygote 1211delCT dans l'exon 8 du gène de la G6PT.	Hétérozygote composite : faux sens pM1T dans l'exon 1 de la G6PT, non sens Y225X dans l'exon 4.
Nombre d'hospitalisations pour décompensations métaboliques	3	0
Equilibre métabolique	Médiocre à partir de 19 ans.	Satisfaisant.
Taille au moment du recueil (en DS) **Retard statural max (en DS) et âge**	-1.5 DS -2.5 DS à 2.5 ans	-1.3 DS -2.2 DS à 3.5 ans
Poids actuel en IMC **Répartition en percentile.**	18.9 <25ème	16.2 <75ème
Complications infectieuses et digestives ; âge de survenue.	Furonculose, aphtose buccale ; 2 mois.	Aphtose buccale ; 5 ans 5 mois
Age d'instauration GCSF	17 ans 6 mois	5 ans 5 mois
Complications hépatiques ; âge de survenue	Pas d'adénome, Fibrose modérée liée à hépatite C.	0
Complications rénales ; âge de survenue	Lithiases ; 19 ans 4 mois. Insuffisance rénale chronique ; 26 ans 1 mois.	0
Complications osseuses, Z-score lombaire.	Ostéopénie. Z-score 21 ans : -2.89	Ostéopénie en cours d'amélioration. Z-score 4 ans 10 mois: -2.6
Pratique sportive (en h/sem)	?	1h natation
Evolution intellectuelle	Scolarité normale, études supérieures	Scolarité normale

Tableau 18 : diagnostic et complications des patients GSD Ia de notre échantillon.

G6PT : translocase T1 de la glucose-6-phosphatase, ?: non renseigné, 0 : absence

4.2.3. Récapitulatif des résultats des patients avec une glycogénose Ia et Ib.

Dans notre échantillon de patients GSD I, les symptômes cliniques révélateurs sont pour 57% d'entre eux la survenue d'hypoglycémies symptomatiques et pour 43% la découverte d'une hépatomégalie. Un retard staturo-pondéral est associé initialement dans 43% des cas.

Le diagnostic de certitude est obtenu par analyse moléculaire sans recours à la biopsie hépatique chez 37.5% des patients (3/8). Ces patients sont les plus jeunes de notre échantillon. Tous les patients ont bénéficié d'une analyse moléculaire. Les mutations du gène de la G6PC (sous-unité catalytique de la G6Pase) identifiées sont connues et référencées. Une mutation du gène de la G6PT1 (translocase T1 de la G6Pase) identifiée chez un patient n'avait pas encore été décrite jusque là.

Le retard statural moyen est de -1.8 DS (minimum : +0.7, maximum : -4.6 DS). Parmi les patients ayant atteint leur taille adulte, 50% ont présenté un impubérisme avec majoration du retard statural au moment de l'adolescence et 75% ont vu s'opérer un rattrapage statural au moins partiel après la puberté. On constate que 50% des patients sont en surpoids avec un poids > 97ème percentile.

Des adénomes hépatiques sont diagnostiqués chez 25% des patients (2/8) à un âge moyen de 17 ans 7 mois. Leur survenue concerne des patients avec un équilibre métabolique médiocre de façon chronique caractérisé par une lactatémie moyenne supérieure à 450 mg/l et une triglycéridémie moyenne supérieure à 7.5 g/l.

Une transplantation hépatique est réalisée à 8 ans 7 mois en moyenne après la mise en évidence des premiers adénomes hépatiques. L'indication de greffe retenue est la majoration en taille et en nombre des adénomes faisant suspecter un risque de transformation maligne en carcinome hépatocellulaire. Le délai moyen entre la pose de l'indication de transplantation et sa réalisation est de 1 an 7 mois (2 ans-1 an 3 mois). L'analyse des foies natifs après transplantation n'a révélé aucun carcinome hépatocellulaire.

La survenue de lithiases rénales concerne 37.5% des patients à un âge moyen de 16 ans et est liée à l'existence d'une hyperuricémie. L'hyperuricémie n'apparaît pas comme strictement corrélée au statut métabolique des patients. Ainsi, pour le patient 3, une hyperuricémie survient alors que l'équilibre métabolique est amélioré depuis 7 ans avec une lactatémie moyenne à 281 mg/l et une triglycéridémie moyenne à 3.8 g/l. Un traitement par allopurinol ne permet pas par ailleurs de normaliser cette hyperuricémie.

Une protéinurie est découverte chez 37.5% des patients (3/8) à un âge moyen de 22.7 ans dans un contexte de déséquilibre métabolique chronique. Pour l'un des patients, nous ne disposons pas de la lactatémie antérieure à l'apparition de la protéinurie, le déséquilibre métabolique est suspecté devant une majoration de l'hypertriglycéridémie avec une moyenne à 5.6 g/l les 6 années antérieures. De plus, la protéinurie est concomitante de l'administration d'un traitement anti-viral par interféron pégylé dont les effets indésirables peuvent comprendre une protéinurie.

L'ostéopénie concerne 71% des patients ayant bénéficié d'une évaluation par ostéodensitométrie. Elle régresse avec l'amélioration du contrôle métabolique et l'instauration d'une supplémentation vitamino-calcique. Dans notre cohorte, 25% des patients (2/8) ont présenté des fractures graves.

Une hypercalcémie est détectée chez 50% des patients dans un contexte de non équilibre métabolique : phase diagnostique avant instauration du traitement (patients 6 et 8) ou déséquilibre métabolique chronique (patients 1 et 2).

Dans notre échantillon, 37.5% des patients présentent une déficience intellectuelle légère dont l'appréciation est basée sur le recours à des structures éducatives spécialisées, sur des bilans scolaires et sur la réalisation éventuelle de tests neuro-psychologiques. Aucun de ces patients n'a présenté de coma hypoglycémique. Dans l'enfance, l'équilibre métabolique de ces patients est caractérisée par une lactatémie moyenne supérieure à 400 mg/l et une triglycéridémie moyenne supérieure à 7.5 g/l.

Les patients ne présentant pas de complications (5/8) ont une lactatémie moyenne à 290 mg/l et une triglycéridémie moyenne à 3.5 g/l. Dans leur régime diététique, la part moyenne des glucides dans l'AET est de 63.6% (contre 53% chez les patients présentant des complications) et la part moyenne de la NEDC représente 29.4% (contre 21% chez les patients présentant des complications). Sur ces 5 patients sans complications, 4 bénéficient d'un débit glucidique supérieur aux besoins théoriques et tous ont une évaluation régulière de l'équilibre métabolique par cycles glycémie/lactate avant adaptation diététique.

Des adaptations du régime diététique comprenant une augmentation du débit glucidique de la NEDC supérieure ou égale aux objectifs théoriques ont permis une amélioration du contrôle métabolique chez 4 patients.

Dans notre cohorte, 37.5% des patients (3/8) ont stoppés définitivement la NEDC et tout suivi diététique à un âge moyen de 20 ans 10 mois.

4.2.4. Patients avec GSD de type III.

❖ **Patient 9 : sexe masculin, né en 04/2003.**

- **Histoire clinique et évolution :**

L'histoire de la maladie débute à l'âge de 4 ans avec la constatation d'un retard staturo-pondéral se majorant progressivement (-2 DS à 4 ans 11 mois) associé à une hyperphagie et un syndrome coeliaque orientant dans un premier temps le diagnostic vers une cause malabsorptive. Devant la négativité du bilan, le diagnostic de GSD sera suspecté avec l'apparition d'une hépatomégalie et la mise en évidence de glycémies à tendance basse le matin avec des lactates post-prandiaux augmentés. A partir de 5 ans 4 mois, un régime est instauré dont le but est d'obtenir une répartition avec 15% de lipides, 60% de glucides lents, 25% de protéines. Il n'y a pas d'exclusion du fructose et du galactose. La prise alimentaire est fractionnée en 5 prises diurnes et une collation de Maïzena© à minuit. L'évolution est marquée par un environnement familial dysfonctionnel rendant l'observance

du régime aléatoire. La survenue d'épisodes d'amaigrissement motive une prise en charge hospitalière qui permet au patient de prendre du poids. Le patient est pensionnaire d'une maison d'enfants à caractère sanitaire spécialisé depuis septembre 2009 (6 ans 5 mois). On observe une nette amélioration de l'observance du régime faisant espérer un rattrapage staturo-pondéral. Dans le cas contraire, une NEDC nocturne sera alors envisagée.

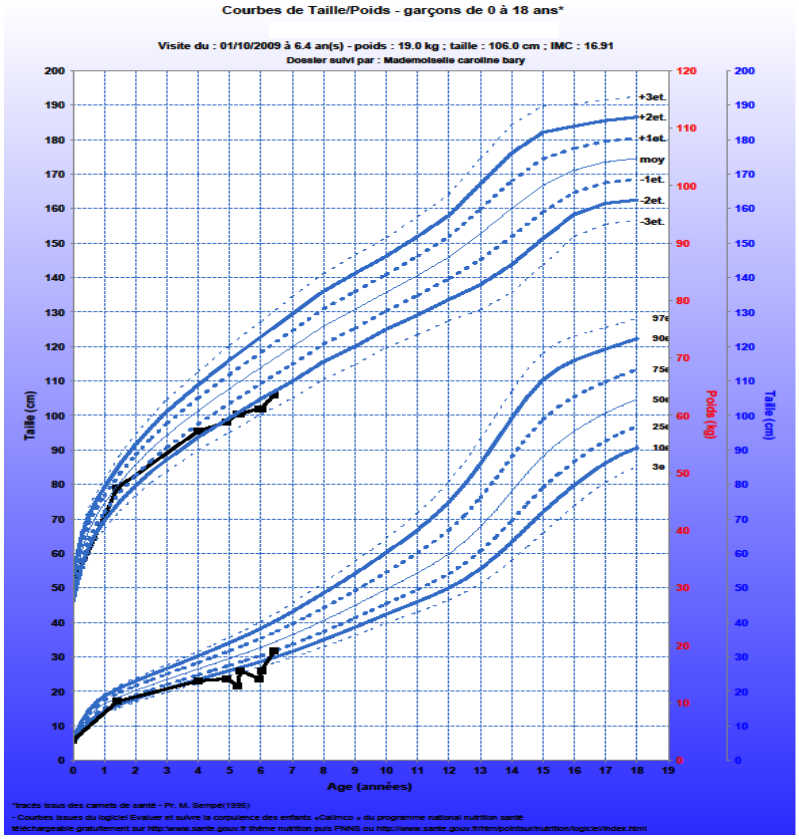


Figure 22 : courbe de croissance du patient 9.

Le patient présente des troubles relationnels avec un attachement insécure dans un contexte de relations familiales difficiles. Ses capacités intellectuelles, évaluées par un bilan neuro-psychologique, sont dans la norme.

- **Diagnostic de certitude :**

L'étude histologique d'une biopsie hépatique réalisée à 5 ans 4 mois met en évidence une surcharge glycogénique majeure orientant le diagnostic vers une glycogénose. L'étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines ne montre pas de déficit d'activité du système phosphorylasique mais une élévation du glycogène intraérythrocytaire. L'étude enzymologique sur le foie permet de mettre en évidence une activité nulle de l'enzyme débranchante.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

L'hypertriglycéridémie initiale est modérée et se normalise avec l'instauration du régime (1.2 g/l lors du recueil de données). La lactatémie est très modérément augmentée par intermittence. L'uricémie est normale.

Le taux de créatine kinase (marqueur d'atteinte musculaire) est normal.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

Il existe un pic de cytolyse hépatique prédominant sur les ALAT (à un peu moins de 3 fois la normale) en 05/2009 (à 6 ans) sans facteur déclenchant retrouvé. La normalisation est spontanée.

  - **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est normale.

  - **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal :**

Le bilan phospho-calcique plasmatique est normal. Il existe une hypercalciurie avec un rapport Ca/créatinine urinaires à 0.6 (normale <0.15) lors du diagnostic et à 0.9 lors du dernier contrôle en 04/2009.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique n'objective plus d'hépatomégalie depuis la prise en charge. Les reins sont de morphologie normale**.**

Une échographie cardiaque réalisée en août 2008 ne révèle aucune anomalie et notamment aucune hypertrophie ventriculaire.

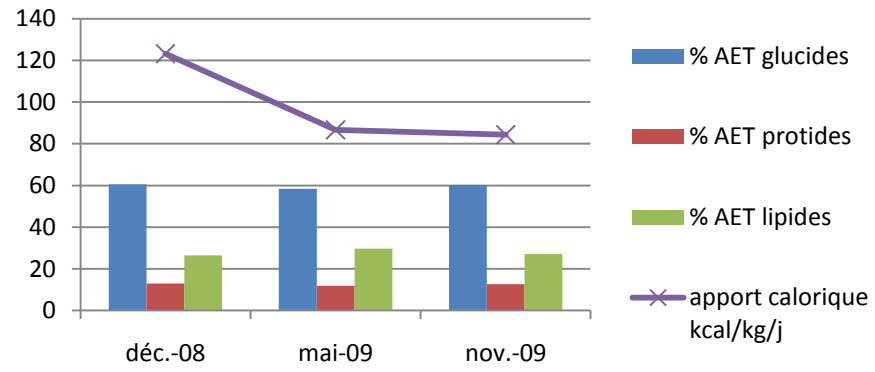
- **Statut osseux :**

Une ostéodensitométrie réalisée en août 2008 objective une bonne minéralisation radiologique osseuse avec un Z-score lombaire à +0.4.

- **Nutrition :**

La part moyenne représentée par les glucides dans l'apport énergétique total est de 60%, la part moyenne des protides de 12.5% et la part moyenne des lipides de 27.5%.

L'évolution de la répartition des différents nutriments et de l'apport calorique total est présentée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 40 : apport calorique et sa répartition chez le patient 9.

❖ Patient 10 : sexe féminin, née en 12/1996.

Il s'agit d'une patiente libyenne, vue en consultation en septembre 1997 (à 9 mois) au CHU de Nancy puis adressée pour diagnostic de certitude et adaptation thérapeutique à la clinique de génétique médicale de l'Hôpital Necker avant son retour dans son pays.

- **Histoire clinique:**

La patiente présente depuis le premier mois de vie des hypoglycémies symptomatiques (avec convulsions) associées à une hépatomégalie majeure. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral. Pour éviter la survenue d'hypoglycémies, elle bénéficie d'une alimentation toutes les 2 heures y compris la nuit (10 à 12 biberons/jour avec en supplément des petits repas diversifiés).

- **Résultats biologiques :**

Réalisé 2 heures après le dernier repas, le bilan énergétique retrouve :

Glycémie g/L	AGNE µmol/L	AcAcétate µmol/L	βOHbutyrate µmol/L	Lactates mg/L	Pyruvate µmol/L	Insulinémie mUI/L
0.17	1370 (130-450)	530 (20-80)	1109 (60-170)	66 (57-218)	38 (40-68)	5 (5-25)

Tableau 19 : bilan énergétique du patient 10.

AGNE : acides gras non estérifiés, **AcAcétate** : acéto-acétate. Les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs normales.

On constate une hypoglycémie avec cétose sans hyperlactacidémie chez une patiente porteuse d'une hépatomégalie faisant fortement suspecté une GSD de type III. L'importance de l'intolérance au jeûne est liée à un hyperinsulinisme réactionnel secondaire à l'excès d'apport alimentaire.

Le diagnostic sera confirmé ultérieurement par dosage de l'enzyme débranchante sur lymphocytes objectivant un déficit d'activité complet de l'amylo-1,6-glucosidase.

La prise en charge diététique a consisté dans un premier temps en l'adjonction de Maïzena© dans les biberons pour améliorer la tolérance au jeûne, avec réévaluation par cycle glycémie lactate. Dans un deuxième temps, la répartition des repas a pu être améliorée avec 4 repas diurnes (8h-12h-16h-20h) et 3 collations nocturnes (23h-02h-05h). La NEDC nocturne n'a pu être envisagée faute de pouvoir se procurer des pompes pour nutrition entérale en Libye.

4.2.5. Patients avec GSD de type IX.

4.2.5.1. Descriptif.

❖ **Patient 11 : sexe masculin, né en 02/1985.**

- **Histoire clinique et évolution :**

Le diagnostic est suspecté devant une hépatomégalie d'augmentation progressive découverte à l'âge de 2 ans, sans retard staturo-pondéral associé. Un régime est instauré avec fractionnement de l'alimentation habituelle en 6 repas par jour et limitation de l'apport en sucres rapides. La croissance staturale se déroule bien. La taille finale est de 177 cm (+0.3 DS), elle est acquise à l'âge de 19 ans. L'évolution pondérale est marquée par le développement d'un surpoids en amélioration après l'adolescence (l'IMC en 2008, à 23 ans, est à 26).

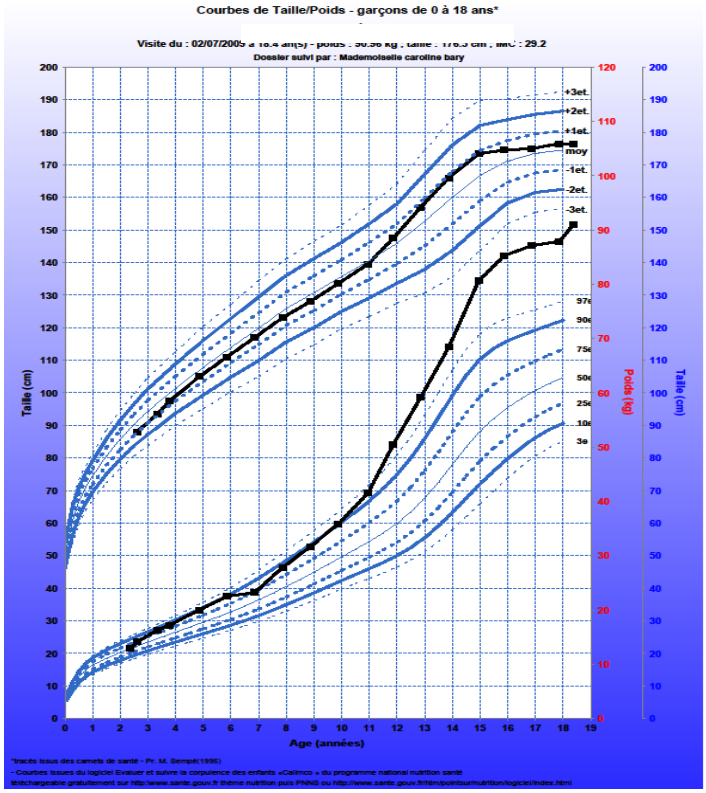


Figure 23 : courbe de croissance du patient 11.

Le patient suit actuellement des études supérieures. Il ne pratique aucune activité sportive.

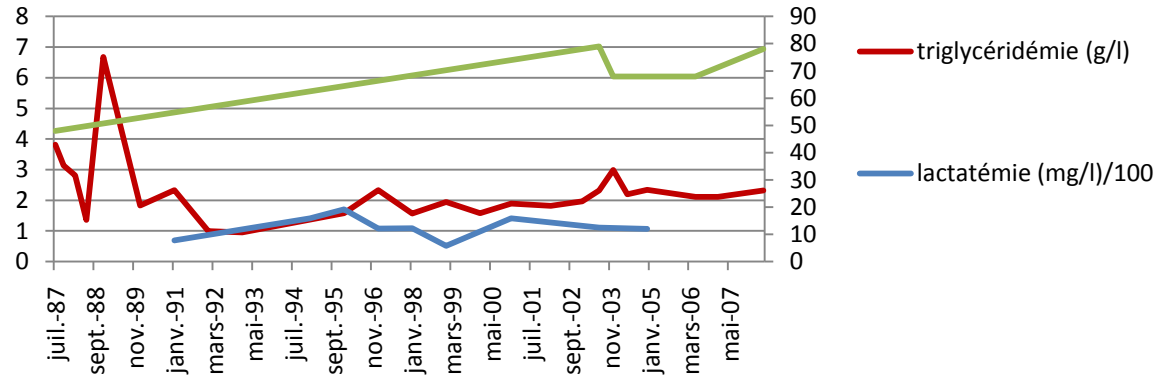
- **Diagnostic de certitude :**

Après étude histologique d'une biopsie hépatique montrant une surcharge glycogénique diffuse et une surcharge stéatosique modérée, le diagnostic de certitude est établi par étude enzymatique du système phosphorylasique sur hématies (étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines): il existe un déficit complet en système activateur de la phosphorylase hépatique. L'analyse moléculaire n'a pas été réalisée.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

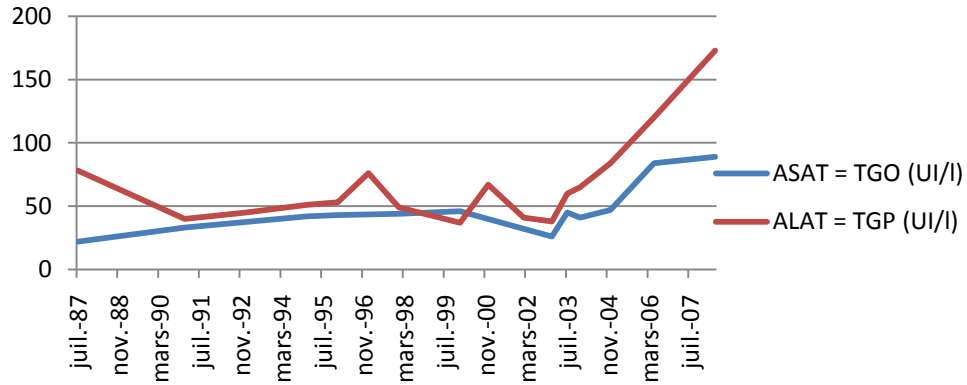
L'hypertriglycéridémie initiale a régressé avec l'instauration du régime. Le bilan métabolique est resté très satisfaisant par la suite, sans survenue d'hypoglycémies ni d'hyperlactatémie. Il existe une hyperuricémie depuis juillet 2003 (18 ans 5 mois). L'évolution de ces paramètres est présentée dans le graphique suivant :



Graphique 41 : bilan métabolique du patient 11.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

Il existe une cytolyse hépatique modérée se majorant à partir de juillet 2003 (à 18 ans 5 mois) jusqu'un peu moins de 4 fois la normale. Aucune étiologie intercurrente n'a été détectée.



Graphique 42 : bilan hépatique du patient 11.

- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal :**

Le bilan phospho-calcique plasmatique et urinaire est normal. Nous ne disposons pas du statut du patient en vitamine D et parathormone.

- **Imagerie :**

Deux lésions focales hépatiques sont détectées par échographie à l'âge de 17 ans 4 mois. Elles évoquent des adénomes ou des angiomes. La surveillance régulière par échographie, échographie doppler et IRM hépatique démontre la stabilité de ces lésions, leur nature hypervasculaire et la confrontation des images penche en faveur de deux angiomes hépatiques à flux rapides.

La fibrose hépatique est quant à elle évaluée régulièrement par fibrotest (dosage de marqueurs sériques de fibrose) et fibroscan (mesure de l'élasticité du foie par élastométrie impulsionnelle). Les derniers résultats dont nous disposons (en 2008, soit à 18 ans) concordent en faveur d'une fibrose modérée de stade F1-F2 (F4 étant le stade de fibrose le plus élevé).

Une première échocardiographie réalisée à l'âge de 7 ans est strictement normale. Une deuxième, réalisée à l'âge de 15 ans, met en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche à minima. Elle est confirmée à l'âge de 17 ans 11 mois. Le patient est incité à contrôler son surpoids et à pratiquer une activité sportive.

- **Statut osseux :**

Nous ne disposons d'aucune évaluation.

- **Nutrition :**

Nous ne disposons pas de données quantitatives permettant de réaliser une analyse nutritionnelle chiffrée pour ce patient.

❖ **Patient 12 : sexe masculin, né en 01/1998.**

- **Histoire clinique et évolution :**

A 1 ans 5 mois, on constate que le patient présente un ralentissement de la courbe de croissance, un retard de développement moteur (ne tient pas debout) et une hépatomégalie. Il s'y associe sur le plan biologique des glycémies à tendance basse sans hypoglycémies, une hyperlactatémie très modérée et une hypertriglycéridémie faisant suspecter une GSD de type III. L'étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines étant négative, le patient bénéficie d'une ponction-biopsie hépatique dont les résultats de l'étude enzymatique, sous réserve (microsomes mal conservés), sont en faveur d'une GSD de type Ib. Un régime avec fractionnement alimentaire toutes les 3 heures le jour et avec 2 collations nocturnes la nuit est instauré.

Par la suite, l'équilibre métabolique parfait, l'absence de complications infectieuses et le bon développement staturo-pondéral font réévaluer totalement la maladie à 7 ans. Le test de jeûne dure 14 heures pendant lesquelles aucune hypoglycémie ou anomalie biologique n'est notée. Une nouvelle étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines met en évidence un déficit en phosphorylase kinase avec activité résiduelle, confirmant le diagnostic de GSD de type IX.

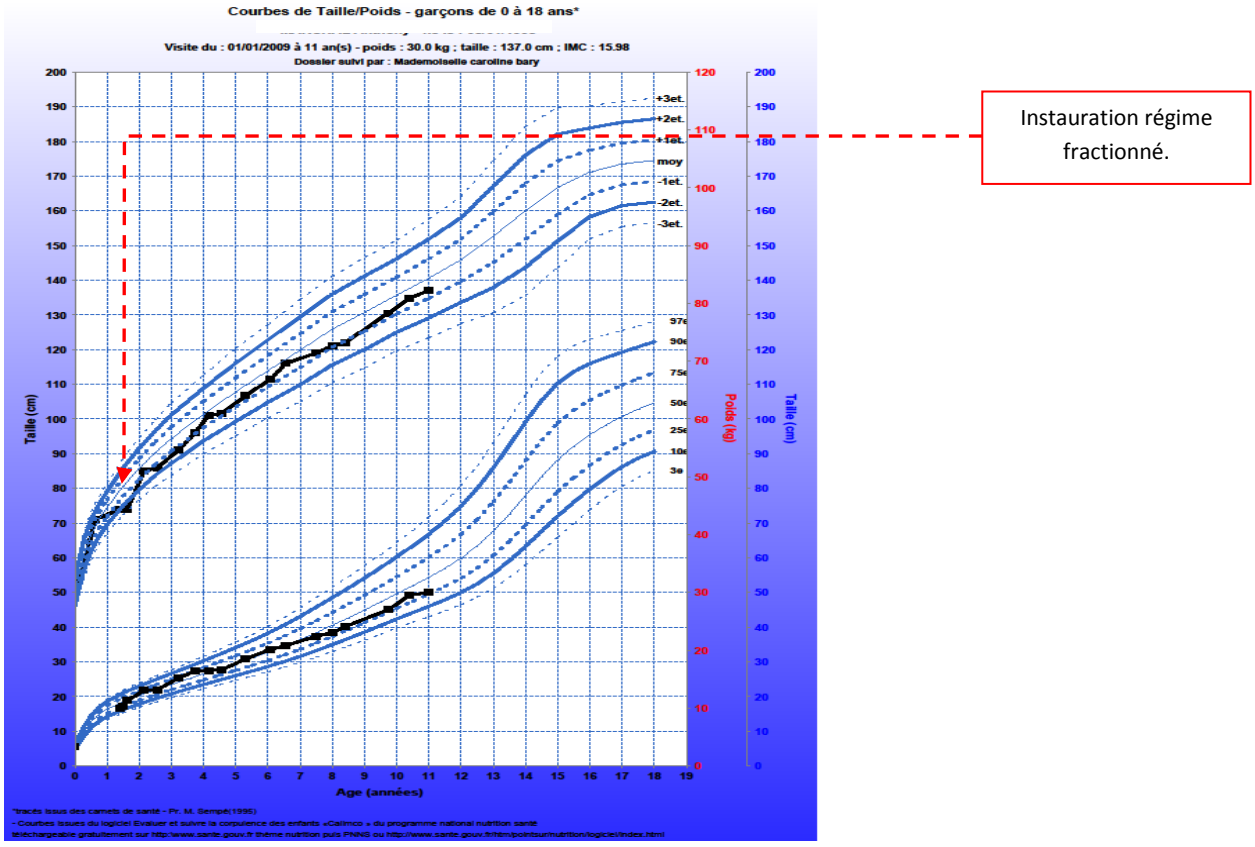


Figure 24 : courbe de croissance du patient 12.

On constate un rattrapage statural avec l'instauration du régime alimentaire.

Le régime permet de plus l'accélération des acquisitions psychomotrices et une amélioration du comportement. La scolarité est normale, l'activité sportive est régulière (8 heures par semaine) et diversifiée (activités sportives proposées au collège, handball).

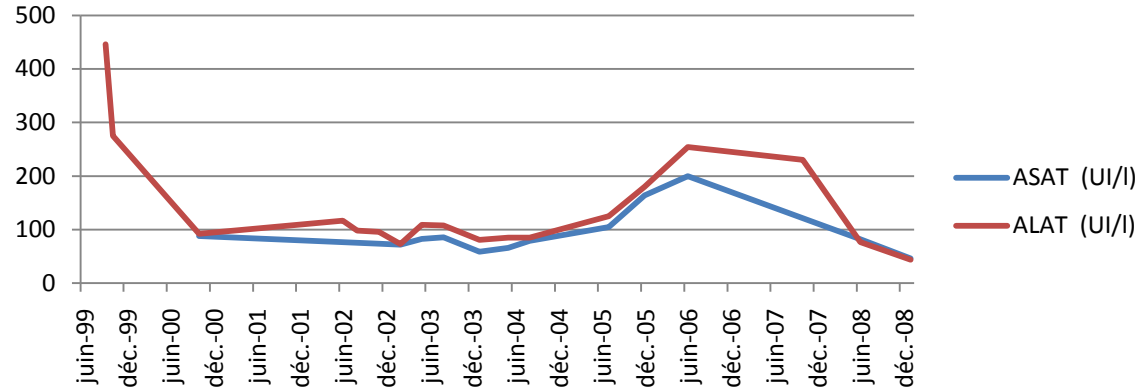
- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

L'hypertriglycéridémie initiale à 8.13 mg/l régresse rapidement après l'instauration du régime avec par la suite une triglycéridémie moyenne à 1.2 g/l. La lactatémie est normale tout au long du suivi, de même que l'uricémie.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

La cytolyse hépatique initiale régresse mais persiste à une valeur moyenne de 125 UI/l pour les ALAT et de 93 UI/l pour les ASAT, sans que des facteurs déclenchants ou intercurrents ne soient identifiés. L'évolution de la cytolyse est présentée graphiquement ci-après.



Graphique 43 : bilan hépatique du patient 12.

  - **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

  - **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal :**

Le bilan phospho-calcique plasmatique est normal. Il n'y a pas d'hypercalciurie.

Une calciurie très basse et une 25-OH-vitamine D à la limite inférieure de la normale en 2007 (9 ans) motivent la poursuite de la supplémentation en calcium et en de vitamine D instaurée à 3 ans en raison d'une ostéopénie.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique du foie objective la régression de l'hépatomégalie initiale et sa stabilisation autour de 2 à 3 cm de débord sous-costal. Aucune lésion focale n'est détectée.

Sur le plan échographique, les reins sont de taille et morphologie normales.

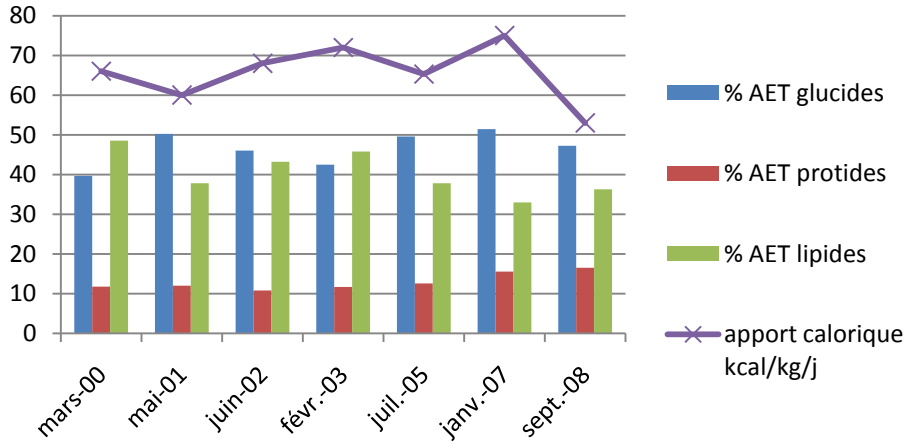
Lors du bilan initial, une échocardiographie retrouve une hypertrophie ventriculaire gauche à minima, ayant disparu au contrôle effectué 2 ans plus tard.

- **Statut osseux :**

A 3 ans, une ostéopénie est diagnostiquée : la minéralisation osseuse radiologique est très basse pou l'âge, le Z-score lombaire est à -2.62. Une supplémentation calcique est instaurée et le régime alimentaire réadapté afin d'augmenter les apports calciques. L'évolution se révèle favorable avec une augmentation de +30.3% de la minéralisation osseuse à l'âge de 5 ans (Z-score lombaire à -1.7) et de +19.3% à l'âge de 9 ans (Z-score lombaire à -1.8).

- **Nutrition :**

Les glucides représentent en moyenne 47% de l'AET et les lipides 40% de l'AET. La part respective des différents nutriments dans l'AET est présentée dans le graphique ci-après.



Graphique 44 : apport calorique journalier et sa répartition chez le patient 12.

Jusque 2005 (7 ans) et la réévaluation diagnostique, fructose et galactose sont exclus de l'alimentation. A partir de 2005, ils sont progressivement introduits avec une excellente tolérance. Les collations nocturnes sont progressivement arrêtées sans hypoglycémies consécutives à cet arrêt. Les sucres rapides sont par contre toujours proscrits et des conseils sont donnés pour limiter la consommation de produits gras.

❖ **Patient 13 : sexe masculin, né en 07/1998.**

- **Histoire clinique et évolution :**

Le diagnostic est suspecté à 5 mois lors de la découverte d'une hépatomégalie associée à des hypoglycémies à partir de 3h30 de jeûne. Devant une médiocre tolérance au jeûne, un régime fractionné en 5 prises alimentaires le jour et comprenant une NEDC nocturne sur 9 heures est instauré. La croissance est marquée par une petite taille jusque l'âge de 4 ans (-2.8 DS) puis par un net rattrapage statural et une prise de poids rapide. La consistance de l'hépatomégalie devenant progressivement plus dure, elle fait suspecter une forme sévère de GSD de type IX de transmission récessive non liée à l'X avec évolution cirrhogène. La complexité de l'analyse moléculaire n'a pu donner lieu à une caractérisation moléculaire du déficit en phosphorylase kinase du patient. L'hépatomégalie diminue cliniquement de volume à partir de 9 ans.

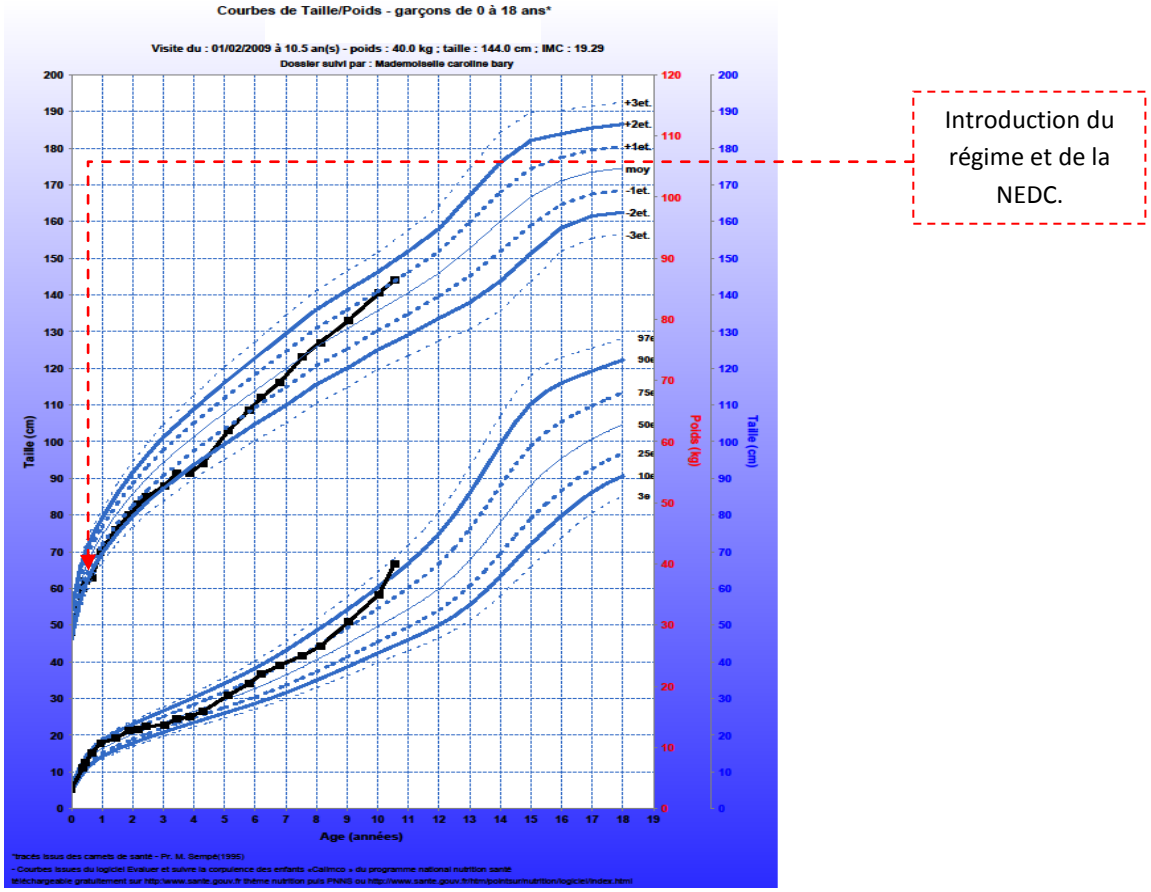


Figure 25 : courbe de croissance du patient 13.

La scolarité est normale. Il est en classe de 6ème avec des résultats satisfaisants.

La pratique sportive se chiffre à 4 heures par semaine. Les activités sont très variées.

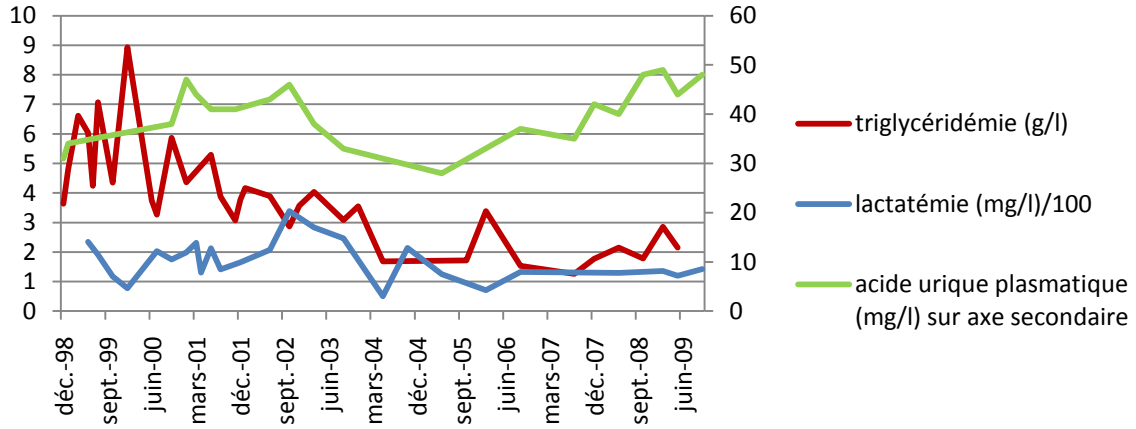
- **Diagnostic de certitude :**

Il est obtenu par l'étude enzymatique de la glycogénolyse sur cellules sanguines qui objective un déficit d'activité en phosphorylase kinase en faveur d'une GSD de type IX.

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

L'hypertriglycéridémie depuis la prise en charge a une valeur moyenne de 3.8 g/l (entre 1.26 et 8.9g/l). Elle est initialement élevée et s'améliore ensuite au cours du temps. La lactatémie moyenne est normale à 171 mg/l. L'uricémie est toujours strictement normale.

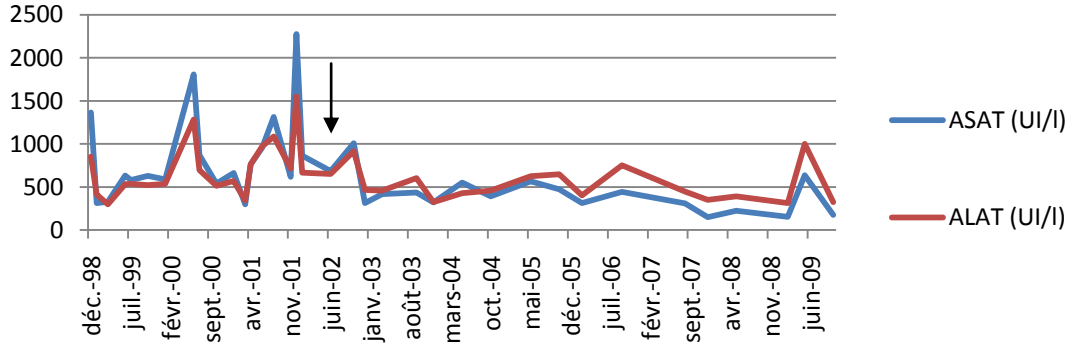


Graphique 45 : bilan métabolique du patient 13.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

Il existe une cytolyse hépatique importante (jusqu'à 30 fois la normale) qui persiste jusque 4 ans puis qui s'améliore de façon contemporaine avec le rattrapage statural. Aucune étiologie autre que la GSD n'a été détectée.

Le graphique suivant récapitule l'évolution de la cytolyse hépatique. Une flèche noire symbolise le début chronologique du rattrapage statural :



Graphique 46 : bilan hépatique du patient 13.

  - **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est strictement normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal :**

Le bilan phospho-calcique plasmatique et urinaire est normal. Nous ne disposons pas du statut en vitamine D du patient. La PTH en 2008 (10 ans) est normale.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique hépatique ne décèle pas de lésion focale. Cliniquement, l'hépatomégalie diminue à partir de 9 ans (en 2007) et est appréciée en octobre 2009 à 3 cm de débord sous-costal. Par ailleurs, une biopsie hépatique de contrôle a été pratiquée en mars 2001, à 2 ans 7 mois. Elle révèle une surcharge glycogénique intrahépatocytaire diffuse avec fibrose parenchymateuse sans signe de cirrhose. Une réévaluation de l'atteinte fibreuse hépatique est en prévision par fibrotest et fibroscan.

La surveillance échographique rénale n'objective aucune anomalie.

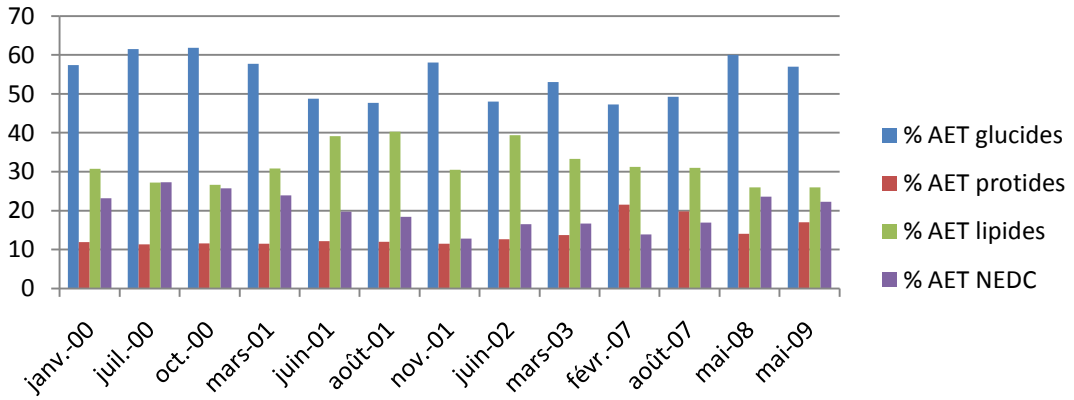
Une échocardiographie est réalisée à l'âge de 5 mois. Elle est strictement normale.

- **Statut osseux :**

Deux ostéodensitométries sont réalisées en juin 2007 (9 ans) et octobre 2008 (10 ans). Elles permettent de constater une bonne minéralisation osseuse radiologique avec des Z-scores lombaires respectifs à +0.8 et +1.2.

- **Nutrition :**

La part moyenne des glucides représente 54% de l'AET et celle des apports par NEDC 20%. Le graphique ci-après illustre la part respective des différents nutriments et de la NEDC dans l'alimentation :



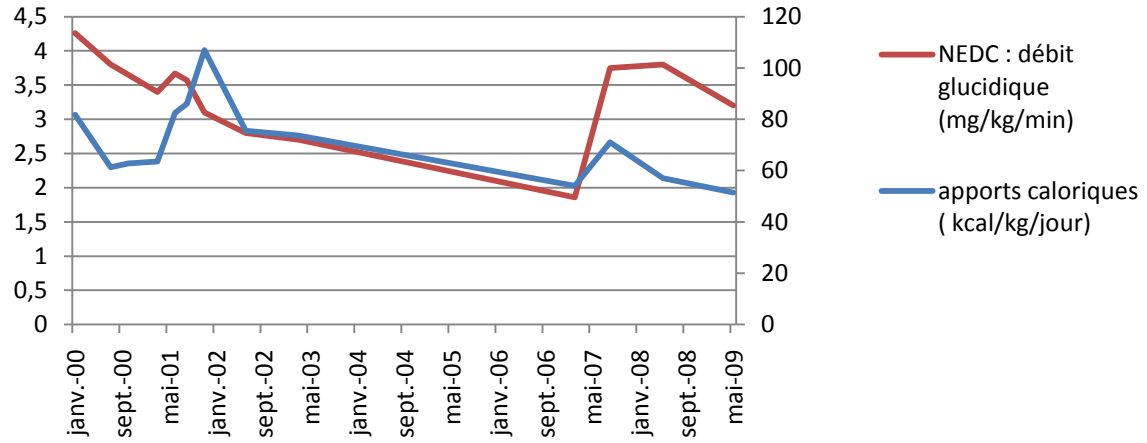
Graphique 47 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 13.

Le régime est moins strict que dans les GSD de type I. Le fructose et galactose sont notamment autorisés (leur métabolisme est hépatique, avec conversion en G6P qui peut être utilisé par le foie pour participer au maintien de la glycémie).

Une première tentative de diminution de la NEDC (dans le but d'un sevrage progressif) est faite à l'automne 2001 (à 3 ans 3 mois) mais devant l'apparition d'hypoglycémies matinales, elle est

réaugmentée quasiment à son niveau antérieur. Le débit glucidique de la NEDC est également augmenté à 9 ans (juillet 2007) devant la survenue d'hypoglycémies nocturnes. La tolérance au jeûne s'améliore progressivement (5 heures à 7 ans) mais une NEDC est toujours nécessaire à l'obtention d'une normoglycémie à l'heure actuelle. En raison de la prise de poids rapide, l'apport calorique est contrôlé. Ainsi, la majoration du débit glucidique de la NEDC à 9 ans ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle de l'apport calorique. Cette majoration est essentiellement obtenue grâce à une adaptation de la répartition de la prise alimentaire.

L'évolution du débit glucidique de la NEDC et de l'apport calorique journalier est illustrée par le graphique sous-jacent :



Graphique 48 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 13.

❖ Patient 14 : sexe masculin, né en 07/2000.

- **Histoire clinique et évolution :**

Le diagnostic est suspecté après la découverte d'une hépatosplénomégalie (hépatomégalie à 8 cm sous le rebord costal, splénomégalie à 3 cm sous le rebord costal) avec cytolyse hépatique à quinze fois la normale à l'âge de 2 ans 4 mois (en octobre 2002).En raison d'une très bonne tolérance au jeûne et d'un équilibre métabolique quasi-normal, l'alimentation est normale en dehors d'une limitation des sucres rapides et de l'administration d'une collation riche en sucres lents dans la soirée.

La croissance est harmonieuse, il n'y a pas de retard staturo-pondéral. Le poids, un peu trop élevé, est surveillé.

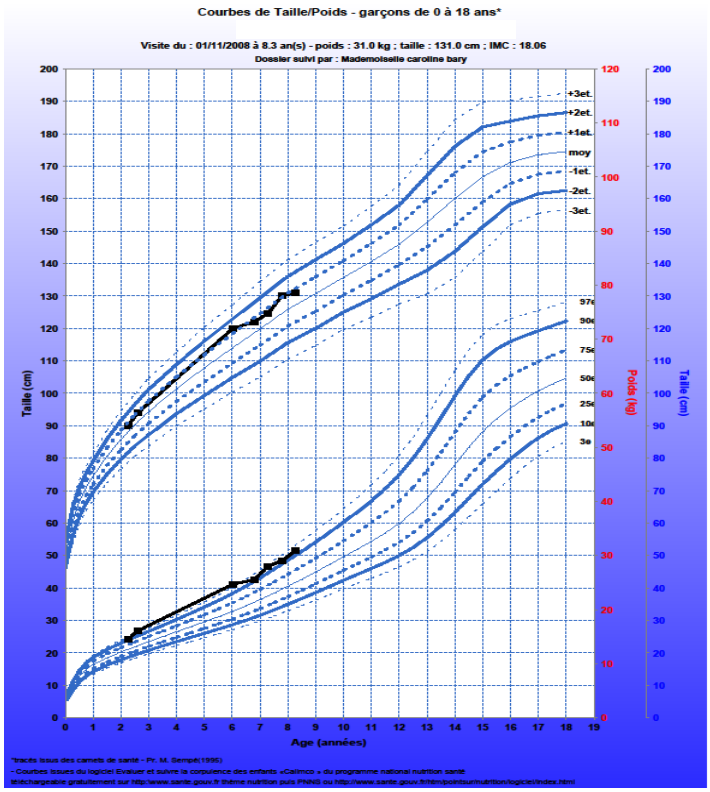


Figure 26 : courbe de croissance du patient 14.

La scolarité est normale. Il est actuellement en CM1, avec de bons résultats.

La pratique sportive se chiffre à 4 heures et demi par semaine. Tous les types de sports sont encouragés par les parents.

- **Diagnostic de certitude :**

Une biopsie hépatique est réalisée en octobre 2002. Elle montre une surcharge majeure en glycogène. L'étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines est initialement normale (pas d'anomalie décelée du système phosphorylasique). Le diagnostic final sera obtenu grâce à une deuxième étude de la glycogénolyse (en juillet 2003) sur cellules sanguines : le patient présente un déficit en phosphorylase kinase, variant biochimique XLG-2 de transmission récessive liée au sexe (GSD de type 9a-2).

- **Suivi biologique :**

  - **Evolution du bilan métabolique :**

La lactatémie moyenne est normale à 204 mg/l (entre 73 et 309 mg/l). La triglycéridémie et l'uricémie sont normales.

  - **Evolution du bilan hépatique :**

La cytolyse hépatique connaît un pic à 20 fois la normale à l'âge de 5 ans 7 mois (mars 2006), sans facteur déclenchant retrouvé. Cette cytolyse régresse par la suite jusqu'à 2 fois la normale.

- **Evolution du bilan rénal :**

La fonction rénale est normale.

- **Evolution du bilan phospho-calcique, vitaminique, hormonal :**

On note en novembre 2007 (7 ans 4 mois) l'existence d'une discrète hypercalciurie avec rapport calcium/créatinine urinaire à 0.18 (normale inférieure à 0.15), une hypophosphaturie, une PTH abaissée à 9 pg/mL (normale entre 14 et 72) et une carence en 25-OH-vitamine D (à 6 ng/mL pour une normale entre 30 et 80). La 1,25-diOH-vitamine D est normale. Il n'y a pas de retentissement sur la calcémie et/ou la phosphorémie. Une supplémentation en vitamine D est débutée (UVEDOSE© 100 000 UI 2 ampoules/an). Les contrôles ultérieurs sont normaux.

- **Imagerie :**

La surveillance échographique ne décèle aucune lésion focale hépatique. La flèche hépatique mesurée à l'échographie se stabilise, témoignant de la régression clinique de l'hépatomégalie au cours de la croissance.

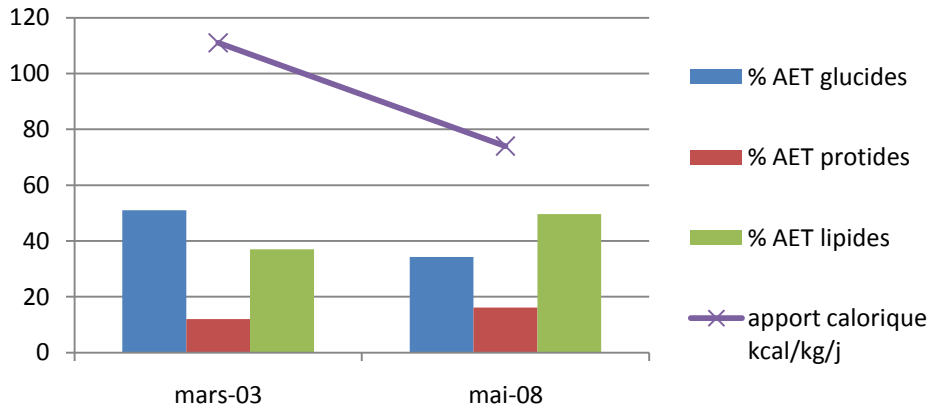
Une échocardiographie réalisée à l'âge de 2 ans 4 mois est normale. En particulier, il n'y a pas d'hypertrophie de la paroi myocardique.

- **Statut osseux :**

Une ostéodensitométrie réalisée en octobre 2007 (7 ans 3 mois) montre une bonne minéralisation osseuse avec un Z-score lombaire à +1.

- **Nutrition :**

L'analyse nutritionnelle ci-dessous correspond à des enquêtes alimentaires (bilan d'ingestats) et non à des prescriptions diététiques.



Graphique 49 : apport calorique journalier et répartition chez le patient 14.

La part des lipides est trop importante dans l'alimentation (43% en moyenne de l'apport calorique journalier). Il en découle des recommandations diététiques non chiffrées (limiter les produits gras tels les gâteaux apéritifs, la charcuterie…) afin de contrôler la prise de poids trop importante.

❖ Patient 15 : sexe masculin, né en 06/1940.

Ce patient est le grand oncle maternel du patient précédent (patient 14).

- **Histoire clinique et évolution :**

Depuis 2000 (60 ans), le patient présente une cytolyse hépatique avec une discrète hépatomégalie d'étiologie indéterminée.

Ses antécédents sont marqués par un adénome de prostate, un reflux gastro-oesophagien sur hernie hiatale, une dyslipidémie de type 2a traitée par statine, une consommation modérée mais régulière d'alcool arrêtée depuis 10 ans. Il mesure 169 cm pour 78 kg (IMC à 27).

En 2002, une cirrhose hépatique débutante est diagnostiquée devant une hépatomégalie dysmorphique avec splénomégalie sur les images IRM, une cholestase avec cytolyse hépatique et une thrombopénie sur hypersplénisme. Les étiologies toxiques (alcool, autres…), virales, auto-immunes sont recherchées et infirmées.

La cirrhose hépatique progresse rapidement avec apparition de signes d'hypertension portale (ascite, gastrite diffuse) dès 03/2005 (64.75 ans) sans lésion suspecte de malignité décelée mais dans un contexte d'altération franche de l'état général. Une indication de transplantation hépatique est posée, elle est réalisée en 05/2005 (65 ans). L'étude histologique du foie natif retrouve une cirrhose micronodulaire.

- **Diagnostic de certitude :**

Le diagnostic de certitude est obtenu en 07/2003 (63,1 ans) par étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines : le patient présente comme son petit neveu un déficit en phosphorylase kinase, variant biochimique XLG-2 de transmission récessive liée à l'X.

- **Suivi :**

La transplantation s'est compliquée à 4 mois de la greffe d'une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne ayant nécessité une reprise chirurgicale.

Depuis, le patient va bien. On observe une nette amélioration de l'état général et une reprise de poids très (trop) importante : le poids actuel est à 84 kg, correspondant à un IMC de 29.4.

Le patient bénéficie d'un traitement immuno-suppresseur par Cellcept© et Prograf©. Ce dernier est responsable d'une dégradation de la fonction rénale avec une clairance estimée à 60 ml/min/1.73m^2.

4.2.5.2. Récapitulatif.

L'âge moyen de découverte est de 1.6 ans chez les enfants. Un cas est découvert à 60 ans.
Tous présentent une hépatomégalie au moment du diagnostic.
Le retard staturo-pondéral est d'évolution favorable.
Le poids moyen est normal.
Le Z-score lombaire moyen est à 0.4. Un patient (le 12) a une ostépénie sevère avec Z-score d'évolution favorable.

	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Age actuel	24 ans 7 mois	11 ans 7 mois	11 ans 2 mois	9 ans 2 mois	69 ans 3 mois
Age au moment du diagnostic.	2 ans 5 mois	1 an 5 mois	5 mois	2 ans 4 mois	60 ans
Sous type biochimique.	Type 9.	Type 9.	Type 9.	Type 9a-2.	Type 9a-2.
Equilibre métabolique.	Excellent.	Excellent.	Satisfaisant.	Excellent.	?
Taille actuelle (en DS), Retard statural maximum (en DS) et âge.	+0.3 DS ; -0.8 DS, 3.8 ans.	- 0.7 DS ; - 3 DS, 1.4 ans.	+1 DS ; -2.8 DS, 4 ans.	+ 0.9 DS ; +0.3 DS, 2.3 ans.	-1.1 DS
Poids en IMC, répartition en percentile.	26 >97ème	16 >25ème	19.5 >90ème	18.1 >90ème	29.4 >97ème
Complications hépatiques, âge de survenue.	Angiomes bénins, 17 ans 4 mois. Fibrose modérée, 23 ans.	0 (fibrose non évaluée).	Fibrose modérée, 2 ans 7 mois.	0 (fibrose non évaluée).	Cirrhose hépatique, 62 ans. Transplantation hépatique, 65 ans.
Complications rénales.	0	0	0	0	0
Complications osseuses.	?	Ostéopénie, en amélioration Z-score lombaire -1.8 à 9 ans	0 (Z-score lombaire +1.2 à 10 ans).	0 (Z-score lombaire +1à 7.25 ans)	?
Complications cardiaques, âge de survenue.	Cardiomyopathie hypertrophique à minima, 15 ans.	0	0	0	Echographie cardiaque et coronarographie normales à 65 ans.
Capacité intellectuelle.	Normale.	Normale.	Normale.	Normale.	Normale.

Tableau 20 : caractéristiques diagnostiques et complications des patients GSD IX.
0 : absence ? : non renseigné

	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Age au moment du recueil (09/2009).	24 ans 7 mois	11 ans 7 mois	11 ans 2 mois	9 ans 2 mois	69 ans 3 mois
Age au moment du diagnostic.	2 ans 5 mois	1 an 5 mois	5 mois	2 ans 4 mois	60 ans
Part moyenne en % des glucides dans l'AET.	?	46.7	54.4	42.6	?
Age d'instauration NEDC, interruption éventuelle.			5 mois		
Part moyenne en % de la NEDC dans l'AET.	0	0	20	0	0
Débit glucidique moyen NEDC (en mg/kg/min)			3.4		
Durée NEDC			9h		

Tableau 21 : caractéristiques du traitement diététique des patients GSD IX.

5. Discussion.

Dans notre population, 3 types de GSD hépatiques sont représentées dans des proportions de 53.3% pour les GSD I, 13.3% pour les GSD III et 33.3% pour les GSD IX. Ces proportions diffèrent de celles données dans la littérature (respectivement 29.9%, 29.4% et 36.5%[5]) avec dans notre échantillon une sur-représentation des GSD I. La moindre sévérité des manifestations cliniques des GSD III et IX, la méconnaissance de leur histoire naturelle et le caractère bénin qui leur est fréquemment reconnu[24] peuvent être responsables d'une sous-estimation diagnostique. Il n'en reste pas moins que les GSD hépatiques sont des maladies rares (1/80 000 naissances[5]) et que le faible nombre de notre échantillon ne saurait se révéler représentatif.

Cliniquement, la GSD I est la forme la plus grave de GSD hépatique. Cette gravité est tout d'abord directement liée à la possibilité de survenue d'accidents hypoglycémiques acidosiques lors de décompensations métaboliques aigues. Dans notre étude, la présentation clinique et biologique initiale comprend l'association classique d'hypoglycémies de jeûne avec hyperlactatémie, d'une hyperlipidémie et d'une hépatomégalie avec une cytolyse hépatique chez tous nos patients. Cela a permis de suspecter rapidement le diagnostic de glycogénose de type I. La sévérité des GSD I est ensuite liée à la diversité et à la gravité des complications à long terme : déficience intellectuelle, retard statural, adénomes hépatiques, atteinte rénale et/ou ostéopénie. Toutes ces complications sont observées chez nos patients.

La confirmation diagnostique peut être dorénavant apportée par l'analyse moléculaire des gènes de la sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase (G6PT) et de la translocase T1 de la glucose-6-phosphatase (G6PT) mais il existe des réserves : des erreurs sont possibles (comme dans le cas du patient 6 dont la première analyse moléculaire n'a permis d'identifier aucune mutation), toutes les mutations n'ont pas été décrites. La recherche de mutations pour les GSD de type Ic n'est pas encore possible en première intention. Il n'en reste pas moins que la place des analyses génétiques dans le diagnostic de certitude est amenée à se majorer mais en cas de présomption clinique non étayée par l'analyse moléculaire, la biopsie hépatique pour enzymologie doit être envisagée.
Dans la littérature, on ne retrouve pas de corrélation génotype/phénotype évidente. Il semble en effet que le phénotype soit principalement corrélé à l'équilibre métabolique au long cours. Cependant, certaines corrélations sont décrites : Kure et al[50] rapportent le cas de 2 patients hétérozygotes composites avec des mutations inhabituelles du gène de la G6PT et qui n'ont pas développé de neutropénie. Dans les GSD Ia, la mutation 727G>T, très fréquente au Japon, pourrait être associée à un phénotype d'expression modérée[51] et à un risque accru d'hépatocarcinome[52]. La mutation G188R de la G6PC est associée un phénotype atypique de type Ib avec l'existence d'une neutropénie[53].

En ce qui concerne la prise en charge diététique, nous constatons, notamment avec l'adaptation des apports glucidiques aux besoins par la NEDC, une amélioration de la croissance staturale avec un gain en déviation standard au cours des années. Un excès de poids cependant est très fréquemment retrouvé (50% de nos patients sont en surpoids avec un poids supérieur au 97ème percentile). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données concernant l'évolution pondérale des patients. Ce surpoids est favorisé par l'alimentation hyperglucidique même si les apports lipidiques sont diminués afin d'éviter un apport énergétique excessif. La littérature est rassurante concernant le risque d'artériosclérose lié à la dyslipidémie chez ses patients[54, 55] mais nous manquons de recul et ce surpoids peut faire craindre une majoration du risque cardio-vasculaire à long terme.

Du point de vue des complications, la survenue d'une déficience mentale est fortement corrélée dans la littérature à la survenue d'hypoglycémies en période néonatale et dans l'enfance[7, 19]. Chez nos patients présentant une déficience mentale, on retrouve effectivement soit des hypoglycémies néonatales soit des hypoglycémies symptomatiques avec nécessité d'une prise en charge hospitalière. Cependant, au sein d'une même fratrie, on observe une déficience intellectuelle chez le patient 3 (qui a présenté des hypoglycémies néonatales puis un équilibre métabolique peu satisfaisant) alors que le patient 4 n'est pas déficient malgré la survenue d'hypoglycémies mais ceci dans un contexte de prise en charge diététique plus adaptée avec un meilleur équilibre métabolique au long cours. Pour un autre de nos patients, l'existence d'une déficience mentale ne peut être rattachée à l'un des critères précédents (hypoglycémie néonatale, hypoglycémies avec prise en charge hospitalière) mais plutôt à l'existence d'un déséquilibre métabolique chronique à l'origine de cette déficience. La physiopathologie des complications neurologiques n'est pas encore totalement élucidée. L'une des hypothèses envisagées est la survenue possible de séquelles d'hypoglycémies infra-cliniques malgré le rôle protecteur attribué aux lactates que le cerveau pourrait utiliser comme carburant alternatif[8].

Sur le plan hépatique, les adénomes concernent, d'après la littérature, plus de 70% des patients de plus de 25 ans. Ils apparaissent généralement dans la 2ème ou 3ème décennie[7]. Dans notre étude, la survenue d'adénomes chez 2 de nos patients a été constatée à un âge médian de 17 ans 7 mois. Elle est liée à un contrôle métabolique médiocre au long cours (avec une lactatémie moyenne supérieure à 450 mg/l et une triglycéridémie moyenne supérieure à 7.5 g/l). Un seul de nos autres patients a plus de 25 ans, il ne présente pas d'adénome et son équilibre métabolique au long cours est meilleur avec une lactatémie moyenne à 216 mg/l et une triglycéridémie moyenne à 2.8 mg/l. Nos autres patients ont un contrôle métabolique satisfaisant et aucun n'a développé d'adénome jusqu'à présent. Cependant, le recul est faible. L'influence de l'équilibre métabolique sur la survenue d'adénomes est encore discutée à l'heure actuelle. Daublin et al[30] et Weinstein et al[56] constatent qu'un bon contrôle métabolique (obtenu grâce à un régime diététique strict) limite le risque de survenue d'adénomes. Parker et al[57] rapportent de plus des cas de régression d'adénomes suite à l'amélioration de l'équilibre métabolique. Cependant, Reddy et al[58] retrouvent des adénomes chez des patients bien contrôlés sur le plan métabolique. Rocco et al [59] ont analysé rétrospectivement 10 patients ayant développé des adénomes en les comparant chacun à un témoin sans adénome, de même genre, même âge, même sexe et même prise en charge au sein d'une même unité : leur étude ne permet pas d'établir de différence au niveau de l'équilibre métabolique chez les patients porteurs ou non porteurs d'adénomes hépatiques.
Les mécanismes exacts de leur genèse n'ont pas encore été clairement établis. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont discutées : stimulation hormonale par le biais d'un rapport insuline/glucagon élevé, déséquilibre du métabolisme des acides gras libres source de stress oxydatif, activation de proto-oncogènes[60, 61]. Une étude récente menée par Kishnani et al[62] a permis d'identifier des aberrations chromosomiques intrahépatocytaires (avec la perte du chromosome 6q et le gain du chromosome 6p) qui contribueraient au développement des adénomes chez les patients GSD I et dont la responsabilité dans leur transformation maligne est à définir.

Le risque de transformation maligne de ces adénomes en carcinome hépatocellulaire est maintenant bien établi : aucun cas d'hépatocarcinome n'est survenu en l'absence antérieure d'adénomes chez des patients GSD I bénéficiant d'un suivi régulier [7, 63, 34] et des foyers histologiques d'hépatocarcinome ont été trouvés au sein de tissus adénomateux[64]. Les mécanismes

physiopathologiques de cette transformation maligne sont encore obscurs. Il n'est pas encore possible d'estimer avec précision la fréquence de survenue des carcinomes hépatocellulaires chez les patients GSD I en raison de la relative rareté de la maladie et du faible nombre de patients dans les cohortes étudiées. Cette fréquence se situerait aux alentours de 10 à 16%[60, 61, 65]. Avec les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge diététique, on peut s'attendre, dans le futur, à une diminution de l'incidence des adénomes hépatiques et donc des carcinomes. En cas de survenue d'un carcinome hépatocellulaire, le pronostic est très sombre avec une dissémination métastatique rapide de la maladie[34].
Il n'existe aucun marqueur fiable de transformation maligne. Les marqueurs biologiques tumoraux (α-foetoprotéine, antigène carcino-embryonnaire) restent fréquemment dans les normes malgré la présence avérée, souvent rétrospectivement, d'un carcinome hépatocellulaire[34]. IRM et échographie de contraste ne permettent pas à l'heure actuelle d'apporter des éléments discriminants pertinents pour le diagnostic d'hépatocarcinome[66, 67, 68]. Il apparaît donc que la surveillance étroite, tous les 3 à 6 mois, par IRM et/ou échographie de contraste des adénomes est justifiée et que des critères morphologiques non spécifiques comme une augmentation en taille, en nombre et/ou la survenue d'hémorragie spontanée intra-adénomateuse (avec ou sans douleur) doivent faire suspecter une possible transformation maligne. Aucun de nos patients n'a bénéficié de ponction biopsie hépatique pour étayer une suspicion de transformation maligne, en accord avec la littérature[60, 63, 34]. La possibilité d'un foyer carcinologique microscopique au sein du tissu adénomateux et le grand nombre d'adénomes[64] entraînent un risque trop important de faux négatifs à la biopsie.

La transplantation hépatique apparait comme le meilleur moyen de prévenir tout risque de transformation maligne. Ce risque de transformation maligne est fondé sur des critères non spécifiques et son estimation est laissée à une appréciation empirique. D'après la littérature, la mortalité à long terme après greffe hépatique est moindre chez les patients GSD I que pour les patients transplantés dans d'autres indications[69] mais elle n'est pas dénuée de risques avec possibilité de rejets, d'infections, de thromboses anastomotiques. Elle corrige une grande partie des perturbations métaboliques[69] mais il persiste chez les patients GSD I des manifestations extra-hépatiques de la GSD, notamment rénales[69] mais aussi gynécologiques comme dans le cas de notre patient 2.

Concernant les complications rénales, l'apparition d'une néphropathie est fréquente dans les GSD I. Elle peut être secondaire à des lithiases, à une néphrocalcinose ou à une atteinte glomérulaire et/ou tubulaire[7].
La survenue de lithiases rénales concerne 37.5% de nos patients (contre 14% attendu d'après la littérature[7]) à un âge moyen de 16 ans et est liée à l'existence d'une hyperuricémie. L'hyperuricémie ne semble pas strictement corrélée au statut métabolique des patients. Certes, elle s'améliore initialement avec l'instauration du traitement diététique et l'amélioration du contrôle métabolique mais elle peut réapparaître quelques années plus tard sans dégradation de l'équilibre métabolique. Elle se révèle alors peu sensible à un traitement par allopurinol. Plusieurs mécanismes seraient à l'origine de cette hyperuricémie. Il existe tout d'abord une baisse de la clairance rénale de l'acide urique, l'excrétion urinaire de l'acide urique étant en compétition avec celle des lactates. L'accumulation d'esters de phosphates (sous forme de G6P) diminue la concentration intra-cellulaire de phosphate et lève l'inhibition de l'AMP-déaminase hépatique, favorisant ainsi la dégradation de nucléotides et la production d'acide urique[13]. Par ailleurs, l'hyperuricémie pourrait être la conséquence de la stimulation de la voie des pentoses-phosphates et de la haute concentration en

phosphates dans le foie observée au moment de l'alimentation après une période de jeûne. Cela favoriserait la synthèse de phosphoribosyl-pyrophosphate, précurseur des bases puriques et pyrimidiques et participerait ainsi à l'hyperuricémie[5]. Ces mécanismes ne sont cependant qu'imparfaitement connus.
Dans notre étude un autre facteur de survenue de lithiases rénales est l'existence d'une hypercalciurie. L'hypercalciurie est le reflet de la résorption osseuse sous l'effet d'une acidose chronique[25], elle s'améliore avec le contrôle métabolique et sa régression est donc accessible au traitement diététique.
La microalbuminurie dans un premier temps puis la protéinurie sont des traductions fréquentes d'une atteinte rénale chez les patients GSD I : une microalbuminurie concernerait ainsi 70% des patients de plus de 10 ans et 100% des patients de plus de 25 ans[7]. Dans notre étude, aucune microalbuminurie n'est observée chez des patients de moins de 20 ans. Le bon équilibre métabolique pourrait jouer un rôle favorable dans la prévention d'une atteinte rénale, cependant le recul n'est pas suffisant et incite à une surveillance et à un dépistage réguliers.
La physiopathologie de l'atteinte rénale est incomplètement élucidée[70]. Une atteinte rénale est retrouvée de façon significative chez des patients après transplantation hépatique et correction des perturbations métaboliques[69] et a été constatée chez des patients avec un excellent équilibre métabolique grâce au traitement diététique[70]. L'approche de cette atteinte rénale est donc complexe : les mécanismes métaboliques précis à l'origine de cette atteinte ne sont pas connus. Il est difficile de distinguer chez les patients transplantés les conséquences rénales de la maladie métabolique de l'impact néphrotoxique de traitements immuno-suppresseurs. Une surveillance étroite de la fonction rénale tout au long de la vie du patient, transplanté hépatique ou non, est donc conseillée ainsi qu'une grande vigilance lors de l'instauration de traitements néphrotoxiques.

L'ostéopénie est la complication osseuse majeure des GSD I. Elle est fréquente mais rarement associée à la survenue de complication or 25% de nos patients (2/8) ont présenté des fractures graves des membres inférieurs dans un contexte d'ostéopénie avérée ou fortement suspectée.
L'ostéopénie est corrélée à un mauvais contrôle métabolique au long cours : lors d'une acidose métabolique chronique, du fait du rôle tampon de l'os, il existe une résorption osseuse avec augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore. Pour 4 de nos patients, cela s'est traduit par une perturbation du métabolisme phospho-calcique avec hypercalcémie entre 110 et 115 mg/l, normo ou hypophosphorémie, sans hyperparathyroidie secondaire confirmée pour deux d'entre eux. La constitution de la masse osseuse est influencée par la masse musculaire et l'activité physique[26]. L'hypo-insulinisme chronique chez les patients GSD I pourrait être à l'origine d'une baisse de la force musculaire car de nombreux gènes régulant la trophicité musculaire sont sous la dépendance de l'insuline[25]. Une protéolyse musculaire favorisée par la stimulation de la néoglucogénèse pourrait également participer à la baisse de force musculaire[7]. La pratique d'une activité physique peut quant à elle être encouragée : dans notre étude, les 2 patients les plus jeunes ont une activité physique régulière. Des consignes diététiques et l'explication des soins locaux du bouton de gastrostomie ont levé les appréhensions et la pratique se déroule bien. Cependant, nous manquons de recul pour juger de l'influence d'une activité physique régulière sur la constitution de la masse osseuse chez ces patients.
L'amélioration du contrôle métabolique par le traitement diététique et une supplémentation vitamino-calcique permettent d'améliorer la densité minérale osseuse. Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse et se montrent efficaces au moins à court terme chez des enfants atteints

d'une hypercalciurie idiopathique compliquée d'une ostéoporose avec une amélioration significative du Z-score lombaire et une correction de l'hypercalciurie[71]. Un traitement par biphosphonates pourrait être envisagé pour les patients GSD I présentant une ostéopénie sévère, mais leur place n'est pas établie et nécessite des études complémentaires.

Aucun de nos patients ne présente de stigmates d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le pronostic de cette affection est grave, cependant le traitement par beraprost (analogue de prostacycline) semble avoir une certaine efficacité de même que le sildénafil (Viagra©) proposé en seconde intention chez un patient[72]. Le mécanisme physiopathologique de cette HTAP serait, selon Humbert et al[22], lié à une perturbation du métabolisme de la sérotonine plaquettaire favorisant une vaso-constriction pré-capillaire. L'augmentation de la pression ventriculaire droite chez 27% des patients GSD I, sans retentissement clinique[22] , incite à un contrôle échographique régulier de la fonction cardiaque.

Pour les patients avec une GSD de type Ib, la neutropénie est classiquement découverte avant l'âge de 9 ans dans 82% des cas[7], ce qui est observé chez nos 2 patients.
On ne connait pas le mécanisme de la variabilité dans le délai d'apparition de la neutropénie. Le myélogramme des patients avec une GSD Ib montre une hyperplasie de la lignée granuleuse sans blocage de maturation. La neutropénie n'est pas en rapport avec l'équilibre métabolique de ces patients et elle n'est d'ailleurs pas corrigée par la transplantation hépatique[73]. Cette constatation et l'absence de rôle connu de la translocase T1 du complexe de la glucose-6-phosphatase dans le métabolisme énergétique du polynucléaire font envisager la possibilité d'une seconde fonction de cette translocase dont le polynucléaire serait le site d'expression[74].
Le traitement par G-CSF est efficace pour corriger la neutropénie. Le plus souvent, de faibles doses (moins de 5 µg/kg/j) sont suffisantes pour obtenir une amélioration clinique dans un délai de 48 heures, chez nos patients comme dans la littérature[75]. Ce délai est compatible avec la libération des polynucléaires du compartiment médullaire en l'absence de blocage de la maturation. L'efficacité n'apparait cependant pas comme uniquement quantitative mais est également probablement liée à une stimulation des fonctions du polynucléaire[76].
Lors de l'utilisation à long terme des G-CSF dans d'autres pathologies responsables d'une neutropénie chronique (comme la neutropénie congénitale sévère), certains effets secondaires ont été mis en évidence et sont à prendre en considération pour les patients GSD Ib. Une élévation de l'uricémie, sans retentissement clinique chez les patients avec une neutropénie congénitale sévère, a été constatée. Une ostéoporose est également observée chez près d'un quart de ces patients mais le rôle du G-CSF n'est pas complètement démontré. En effet, l'ostéopénie chez ces patients est souvent présente avant tout traitement par G-CSF[77]. D'après l'analyse du registre français des neutropénies chroniques sévères concernant l'exposition aux G-CSF, deux facteurs semblent statistiquement liés au risque de survenue d'une leucémie et d'une myélodysplasie : la dose cumulée et surtout une dose moyenne par injection supérieure ou égale à 15µg/kg/j[78]. La durée cumulée et la durée du suivi après G-CSF ne sont pas associées à une augmentation du risque[78].
De part le faible nombre de patients GSD Ib et le manque de recul à l'âge adulte, l'expérience de l'utilisation à long terme des G-CSF chez ces patients est très limitée. La revue de la littérature ne rapporte que deux observations de transformation maligne chez des patients GSD Ib : une leucémie aigüe myéloblastique avant instauration d'un traitement par G-CSF[79] et une observation sous traitement par G-CSF[80]. Simmons et al[79] émettent l'hypothèse, à propos de la première observation, que la GSD Ib pourrait être un facteur de risque à part entière de leucémie aigue.

Les effets secondaires du traitement par G-CSF constatés dans d'autres pathologies que les GSD Ib ne contre-indiquent pas ce traitement. Ils justifient l'emploi de la dose la plus faible possible de G-CSF et l'instauration d'une surveillance à intervalles réguliers avec notamment NFS tous les 3 mois, ostéodensitométrie, myélogramme et caryotype médullaire annuels.

Enfin, notre étude illustre la difficulté du suivi à long terme et du maintien de l'observance du régime diététique. La transition vers les services de soins adultes s'est faite à l'âge moyen de 20 ans 8 mois, lors de l'apparition de complications hépatiques. Cette transition semble être un facteur déclenchant dans l'abandon de la NEDC et dans le relâchement du régime qui reste la base du traitement quelque soit l'âge du patient. La transition est un moment délicat dans le parcours de patients atteints de maladies chroniques, quelque soit la maladie en cause. Tous les auteurs s'accordent à dire que cette transition doit être progressive avec, si possible, la réalisation de consultations conjointes[81]. De plus, les patients sont amenés à être pris en charge dans des services de médecine adulte avec une spécificité d'organe, peu familiarisés au retentissement multisystémique de la pathologie et à sa prise en charge. Tous ces éléments nous ont conduits à proposer une fiche type pour le bilan annuel des GSD I (Annexe 2).

En ce qui concerne les GSD III, la symptomatologie du patient 9, associant retard de croissance et syndrome coeliaque (sans hépatomégalie initialement), a longtemps fait rechercher une étiologie malabsorptive et illustre l'hétérogénéité de la maladie. Le diagnostic doit savoir être envisagé lorsqu'aucune étiologie claire ne peut être retrouvée : un cycle glycémie/lactate est facilement réalisable et est un élément d'orientation majeur vers une glycogénose en cas de positivité.

Une surveillance régulière de la fibrose hépatique doit être instaurée par examen clinique et réalisation de fibrotest et de fibroscan©. Des cas d'hépatocarcinomes ont été décrits mais le mécanisme de dégénérescence semble différent de celui advenant au cours des GSD I : la séquence en cause dans les GSD III est fibrose-cirrhose-hépatocarcinome. Il n'est pas établi que la survenue de complications hépatiques soit influencée par l'équilibre métabolique mais nous pouvons le supposer et en conséquence réevaluer régulièrement l'équilibre métabolique de ces patients et leur tolérance au jeûne afin d'assurer, grâce au traitement diététique, la meilleure régulation glycémique possible.

Les enfants avec une GSD IX se présentent dans notre étude, comme attendu dans la littérature, avec une hépatomégalie, un éventuel retard de croissance staturo-pondérale et une bonne tolérance au jeûne pour la majorité d'entre eux. L'évolution est favorable : le retard statural lorsqu'il existait dans les premières années se corrige et il en est de même pour les perturbations hépatiques qui s'améliorent.

Le diagnostic par étude de la glycogénolyse sur cellules sanguines permet de mettre en évidence un déficit d'activité de la phosphorylase kinase. Cependant cette technique, comme pour deux de nos patients, peut être prise en défaut[82] : la normalité de l'étude de la glycogénolyse n'exclut donc pas le diagnostic et en cas de présomption clinique, le recours à la biopsie hépatique peut s'imposer.

Au cours de l'étude de la glycogénolyse, l'utilisation de différents substrats (phosphorylases endogènes ou exogènes) permet de différencier un sous-type biochimique particulier correspondant

à la forme XLG-2 (de transmission récessive liée à l'X) mais ne permet pas de faire la différence entre le type XLG-1 (le plus fréquent, de transmission récessive liée à l'X également) et les formes liées à une transmission autosomique récessive[15]. De part la structure complexe de la phosphorylase kinase (4 sous-unités dont 3 avec des isoformes tissulaires), au moins 5 gènes peuvent être impliqués dans la survenue d'un déficit. Le diagnostic moléculaire se révèle très complexe à l'heure actuelle et n'est proposé qu'en cas de suspicion de forme grave de la maladie. Devant l'amélioration clinique et biologique du patient 13, cette recherche moléculaire n'a pas été effectuée. Le diagnostic moléculaire ne peut être proposé en première intention actuellement.

Les GSD IX sont considérées comme des formes habituellement bénignes de GSD et les malades à l'âge adulte n'ont généralement pas de suivi particulier ni de traitement[5, 47]. Les formes graves avec évolution cirrhogène sont très rares et liées à un déficit en phosphorylase kinase hépatique de transmission autosomique récessive[49].
La découverte d'une cirrhose hépatique à 60 ans chez un patient de notre cohorte, avec un déficit en phosphorylase kinase de type XLG-2 non diagnostiqué jusqu'alors, remet en question la bénignité des GSD liée à l'X. L'association à une intoxication alcoolique même modérée et stoppée 10 ans avant le début de la maladie est un co-facteur non négligeable. Il nous apparait que le déficit en phosphorylase kinase lié à l'X devrait être au moins considéré comme un facteur de risque de survenue de cirrhose hépatique. Cela nous incite à proposer une prolongation de la surveillance hépatique à l'âge adulte et ce d'autant plus que des outils d'investigations non invasifs de la fibrose sont maintenant disponibles (Fibroscan©ou élastométrie impulsionnelle et fibrotest par dosage sanguin des marqueurs de fibrose). Leur place exacte dans le suivi des glycogénoses hépatiques et le rythme de surveillance sont encore cependant à définir. Suite à des résultats encourageants[83], une sonde Fibroscan© dédiée à l'enfant a été mise au point, ses performances diagnostiques sont en cours d'évaluation.

Conclusion.

Les glycogénoses hépatiques sont des pathologies héréditaires très hétérogènes en termes de manifestations cliniques et de pronostic.

L'histoire naturelle des GSD I est mieux connue mais de nombreux points restent à élucider. Le diagnostic par analyse moléculaire est dorénavant possible en première intention. Il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype encore clairement identifiée. Le traitement diététique avec nutrition entérale nocturne est l'élément majeur de la prise en charge. Il permet d'éviter les hypoglycémies et de limiter l'hyperlactacidémie chronique. Il permet d'améliorer les problèmes de croissance, de puberté retardée et d'ostéoporose. Il améliore le pronostic rénal et limite le risque de survenue d'adénomes hépatiques dont le potentiel de transformation maligne est avéré. Il n'existe pas de facteur prédictif fiable de dégénérescence des adénomes en hépatocarcinome et l'appréciation du risque de transformation maligne reste un problème difficile. Quand ce risque augmente, le traitement préventif le plus efficace est la transplantation hépatique. La greffe corrige de plus une grande partie des perturbations métaboliques. Cependant, les manifestations extra-hépatiques (notamment rénales) de la maladie perdurent et doivent être surveillées. Le traitement diététique est très contraignant pour le patient et sa famille et nécessite une grande rigueur de la part des équipes médicales et des diététiciennes. Il doit être régulièrement réadapté en fonction de l'évaluation de l'équilibre métabolique, de la tolérance au jeûne et des paramètres cliniques tout au long de la vie. Pour cela, la collaboration entre équipes médicales pédiatriques et adultes doit être renforcée, la transition améliorée afin d'assurer la continuité de cette prise en charge globale.

L'histoire naturelle des glycogénoses de type III est encore mal connue et incite d'autant plus à une collaboration entre pédiatres et médecins d'adulte.

Les glycogénoses de type IX sont les plus fréquentes des glycogénoses et sont probablement largement sous-estimées : leur expression clinique est souvent modérée et s'amende fréquemment complètement à l'âge adulte. Cependant des risques évolutifs à type de fibrose et de cirrhose hépatique, même au cours des formes considérées comme bénignes, peuvent être envisagés. Ils incitent à poursuivre une surveillance à l'âge adulte et ce d'autant plus que des outils d'évaluation non invasifs de la fibrose (fibroscan© couplé à un fibrotest) se sont développés et sont amenés à prendre une place importante dans le diagnostic et le suivi d'hépatopathies chroniques.

Bibliographie.

1. Mayes, Peter.-A, Mayes, A, Bender, D. Métabolisme du glycogène. Dans: *Biochimie de Harper*. 3 éd. De Boeck; 2008 :159-166.

2. Duclos M. Pancréas endocrine. Dans: *Physiologie*. 2 éd. Abrégés. Masson; 2006:313-320.

3. Borg, J, Reeber, A. *Biochimie métabolique*. 2 éd. Ellipses; 2008.

4. David M, Petit WA, Laughlin MR, et al. Simultaneous synthesis and degradation of rat liver glycogen. An in vivo nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *J. Clin. Invest*. 1990;86(2):612-617.

5. Chen YT. Glycogen storage diseases. Dans: *Scriver's OMMBID*. McGraw -Hill. Valle Beaudet Vogelstein; 2009:3355-3424. Disponible: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part7/ch71.

6. Roach PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr. Mol. Med*. 2002; 2(2):101-120.

7. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S20-34.

8. Fernandes J, Berger R, Smit GP. Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose-6-phosphatase deficient children. *Pediatr. Res*. 1984; 18(4):335-339.

9. Collins JE, Bartlett K, Leonard JV, Aynsley-Green A. Glucose production rates in type 1 glycogen storage disease. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1990; 13(2):195-206.

10. Hue L. The role of futile cycles in the regulation of carbohydrate metabolism in the liver. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol*. 1981; 52:247-331.

11. Lapidot A. Inherited disorders of carbohydrate metabolism in children studied by 13C-labelled precursors, NMR and GC-MS. *J Inher Metab Dis. 13:466, 1990.*.

12. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu. Rev. Biochem*. 1980; 49:395-420.

13. Cohen JL, Vinik A, Faller J, Fox IH. Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. Contributions by hypoglycemia and hyperglucagonemia to increased urate production. *J. Clin. Invest*. 1985; 75(1):251-257.

14. Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin. Biochem*. 1991;24(2):169-178.

15. Poenaru, L , Baussan, C, Hadchouel, M. Glycogénoses. Dans: *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-L-10, 2001, 12 p.*

16. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S65-9.

17. Bandsma RH, Rake JP, Visser G, et al. Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative modification in two patients with glycogen storage disease type 1a. *J Pediatr*. 2002;140(2):256-60.

18. Céline Carvès , Anne Duquenoy , Fabienne Toutain, P. Trioche, Charles Zarnitski, Pascal Le Roux, Bernard Le Luyer. Gouty tendinitis revealing glycogen storage disease type 1a in 2 adolescents/. *Revue du rhumatisme 70 (2003) 268–273*.

19. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J. Pediatr*. 2004;144(5):637-642.

20. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J. Pediatr*. 1993;122(3):392-396.

21. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N. Engl. J. Med*. 1988;318(1):7-11.

22. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S93-6.

23. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S112-9.

24. Labrune, P, Trioche Eberschweiler, P, Mollet-Boudjemline, A, et al. Histoire naturelle des glycogénoses avec atteinte hépatique. *Presse Med.* 2008;37(7-8):1172-1177.

25. Feillet, F. Devenir osseux des patients porteurs de maladies héréditaires du métabolisme. *Archives de pédiatrie*. 2007; 14:552-554.

26. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J. Pediatr*. 2002;141(3):350-356.

27. Vantyghem, MC, Mention, C, Dobbelaere, D, Douillard, C. Hypoglycémies et manifestations endocriniennes des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte. *Annales d'Endocrinologie*. 2009;70:25-42.

28. De Lonlay, P, Valayonnopoulos, V, Dubois, S. Traitement diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Dans: *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-L-10, 2008.*

29. Kelsch RC, Oliver WJ. Studies on dietary correction of metabolic abnormalities in hepatorenal glycogenosis. *Pediatr. Res*. 1969;3(2):160-170.

30. Daublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S40-5.

31. Fernandes J. The effect of disaccharides on the hyperlactic acidemia of glucose 6-phosphatase-deficient children. . *Acta Paediatr Scand. 63:695, 1974.*.

32. Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, et al. Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatr Res*. 2008;63(6):702-7.

33. Labrune P. Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S53-5.

34. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2005;28(2):153-162.

35. Iyer SG, Chen C, Wang C, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transpl*. 2007;13(6):848-852.

36. Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S88-92.

37. Kuijpers TW. Clinical symptoms and neutropenia: the balance of neutrophil development, functional activity, and cell death. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S75-82.

38. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S83-7.

39. Melis D, Havelaar AC, Verbeek E, et al. NPT4, a new microsomal phosphate transporter: mutation analysis in glycogen storage disease type Ic. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2004;27(6):725-733.

40. Chen S, Pan C, Nandigama K, et al. The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic. *FASEB J*. 2008;22(7):2206-2213.

41. Hasan, Ö. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* . 2007;13(18):2541-2553.

42. Fellows IW, Lowe JS, Ogilvie AL, et al. Type III glycogenosis presenting as liver disease in adults with atypical histological features. *J. Clin. Pathol*. 1983;36(4):431-434.

43. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, OdiÃ¨vre M: . Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III A series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nut. 24:276, 1997.*.

44. Moses S, Gadoth N, Bashan N, Ben-David E, Slonim E, Wanderman K. Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III. . *Acta Paediatr Scand. 75:289, 1986*.

45. Cabrera-Abreu J, Crabtree NJ, Elias E, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2004;27(1):1-9.

46. Lee P, Ferguson C, Alexander F. Symptomatic hyperinsulinism reversed by dietary manipulation in glycogenosis type III. . *J Inherit Metab Dis. 20:612, 1997.*.

47. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, Di Mauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. Dans: *Inborm metabolic diseases: diagnosis and treatment.* Springe. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (eds); 2006:101-119.

48. Hwang P, See Y, Vincentini A, Powers M, Fletterick R, Crerar M. Comparative sequence analysis of rat, rabbit, and human muscle glycogen phosphorylase cDNAs. . *Eur J Biochem. 152:267, 1985.*.

49. Kagalwalla A, Kagalwalla Y, Al Ajaji S, Gorka W, Ali M. Phosphorylase b kinase deficiency glycogenosis with cirrhosis of the liver. . *J Pediatr. 127:602, 1995.*.

50. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, et al. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J. Pediatr*. 2000;137(2):253-256.

51. Akanuma J, Nishigaki T, Fujii K, et al. Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am. J. Med. Genet*. 2000;91(2):107-112.

52. Nakamura T, Ozawa T, Kawasaki T, et al. Case report: Hepatocellular carcinoma in type 1a glycogen storage disease with identification of a glucose-6-phosphatase gene mutation in one family. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1999;14(6):553-558.

53. Weston BW, Lin JL, Muenzer J, et al. Glucose-6-phosphatase mutation G188R confers an atypical glycogen storage disease type 1b phenotype. *Pediatr. Res*. 2000;48(3):329-334.

54. Geberhiwot T, Alger S, McKiernan P, et al. Serum lipid and lipoprotein profile of patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007;30(3):406.

55. Ubels FL, Rake JP, Slaets JP, Smit GP, Smit AJ. Is glycogen storage disease 1a associated with atherosclerosis? *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S62-4.

56. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur. J. Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S35-39.

57. Parker P, Burr I, Slonim A, Ghishan FK, Greene H. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology*. 1981;81(3):534-536.

58. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J. Hepatol*. 2007;47(5):658-663.

59. Di Rocco M, Calevo MG, Taro' M, et al. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Mol. Genet. Metab*. 2008;93(4):398-402.

60. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1:S46-9.

61. Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur. J. Pediatr*. 1993;152 Suppl 1:S63-70.

62. Kishnani PS, Chuang T, Bali D, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum. Mol. Genet*. 2009;18(24):4781-4790.

63. Lerut JP, Ciccarelli O, Sempoux C, et al. Glycogenosis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. *Transpl. Int*. 2003;16(12):879-884.

64. Limmer J, Fleig WE, Leupold D, et al. Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease. *Hepatology*. 1988;8(3):531-537.

65. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J. Hepatol*. 2007;47(5):658-663.

66. Laumonier, H, Trillaud, H. Imagerie des tumeurs bénignes du foie. Dans: *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive, 33-520-A-30, 2009.*

67. Lewin M, Vilgrain V. Diagnostic radiologique des tumeurs hépatocytaires bénignes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32:304-309.

68. Nguyen AT, Bressenot A, Manolé S, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in patients with glycogen storage disease type Ia and adenomas. *J Ultrasound Med*. 2009;28(4):497-505.

69. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl 2:S43-8.

70. Yiu WH, Pan C, Ruef RA, et al. Angiotensin mediates renal fibrosis in the nephropathy of glycogen storage disease type Ia. *Kidney Int*. 2008;73(6):716-723.

71. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr. Nephrol*. 2008; 23(12):2215-2220.

72. Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circ. J*. 2009; 73(10):1965-1968.

73. Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J. Pediatr*. 1993;123(6):1005-1008.

74. Latger-Cannard V, Marchand-Arvier M, Vidailhet M, et al. Neutrophil adherence receptor deficiency regressing with granulocyte-colony stimulating factor therapy in a case of glycogen storage disease type Ib. *Eur. J. Pediatr*. 2002; 161(2):87-93.

75. Kannourakis G. Glycogen storage disease. *Semin. Hematol*. 2002; 39(2):103-106.

76. Spiekermann K, Roesler J, Emmendoerffer A, Elsner J, Welte K. Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: differential effects and clinical implications. *Leukemia*. 1997; 11(4):466-478.

77. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J. Pediatr*. 1997; 131(4):592-597.

78. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005; 90(1):45-53.

79. Simmons PS, Smithson WA, Gronert GA, Haymond MW. Acute myelogenous leukemia and malignant hyperthermia in a patient with type 1b glycogen storage disease. *J. Pediatr*. 1984; 105(3):428-431.

80. Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2002; 24(9):756-758.

81. Alpay H. Transition of the adolescent patient to the adult clinic. *Perit Dial Int*. 2009; 29 Suppl 2:S180-182.

82. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol. Genet. Metab*. 2007; 92(1-2):88-99.

83. De Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007; 45(4):443-450.

	Déficit enzymatique	Principaux tissus concernés	Principaux signes cliniques	Anomalies métaboliques	Anomalies hématologiques	Diagnostic biologique
Type Ia et Ib	Sous-unité catalytique de la G6Pase Ib : Translocase	Foie, reins. +leucocytes (Ib)	Hépatomégalie Retard statural Hypoglc + infections, manifestations digestives inflammatoires (Ib)	Hypoglc à jeun Hyperlactat à jeun ↓Hyperlactat en post-pr +/- hypocétonémie à jeun TG ↑+++ Ac urique ++ ALAT +	Anémie ↑Temps de saignement + neutropénie (Ib)	-Recherche de mutations -Enzymologie sur biopsie de foie
Type III	Enzyme débranchante	Foie, muscles	Hépatomégalie Retard statural (cardio)myopathie +/- hypoglc	+/- hypoglc à jeun Lactates à jeun N Hyperlactat post-pr C Cét à jeun N ou ↑ TG ↑++ Ac urique N ou ↑+ Créatine kinase N ou↑++	Aucune	-Etude enzymatique glycogénolyse sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie de foie
Type IV	Enzyme branchante	Foie	Hépatosplénomégalie Cirrhose et HTP Formes neuro-musculaires rares	A partir du stade d'insuffisance hépato cellulaire	Aucune	-Etude synthase sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie tissulaire
Type VI	Phosphorylase hépatique	Foie	Hépatomégalie +/-Retard statural +/-Hypoglc	+/- hypoglc à jeun TG N ou ↑+ ALAT, ASAT N ou ↑+ Ac urique N	Aucune	-Etude activité phosphorylase sur cellules sanguines -Enzymologie sur biopsie de foie
Type IX	Phosphorylase kinase	Foie et/ou muscles	Hépatomégalie +/-Retard statural +/-Hypoglc +/-Myopathie	+/- hypoglc à jeun TG N ou ↑+ ALAT, ASAT N ou ↑+ Ac urique N	Aucune	-Etude activité kinase sur cellules sanguines -Enzymologie biopsie de foie
Type 0	Glycogène synthase	Foie	Hypoglc	Hypoglc à jeun Hyperglc post-pr Hyperlactat post-pr	Aucune	-Recherche mutations -Enzymologie biopsie de foie

Tableau 22 : Les principales GSD hépatiques et leurs manifestations cliniques et biologiques (d'après L Poenaru et C Baussan)

G6pase : glucose-6-phosphatase, glc : glycémie, TG : triglycérides, lactat : lactatémie, post-pr : post-prandial, C cét : corps cétoniques, Ac urique : acide urique, ↑: augmenté, +/- : inconstamment, + : légèrement, ++ : modérément, +++ : massivement.

Annexe 1.

Annexe 2.

Bilan annuel de glycogénose de type I.

1. Antécédents.

Glycogénose de type :

Mutation :

Autres antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

Allergies :

Mode de vie (scolarité, activité professionnelle, activité sportive, tabagisme…) :

2. Evènements intercurrents depuis le dernier bilan :

Hypoglycémies ressenties :

Affections intercurrentes :

Existence de problèmes techniques (exemple : avec matériel de nutrition entérale) :

3. Examen clinique.

Taille (en cm et en DS) : Poids : Indice de masse corporelle :

Examen cardiaque :

- Auscultation cardiaque :
- TA : FC :

Examen abdominal :

- Hépatomégalie (mesure en flèche hépatique) +/- splénomégalie :
- Orifice de gastrostomie :
- Autre (existence de troubles fonctionnels…)

Examen neurologique :

Pour les adolescents : stade pubertaire (classification de Tanner) :

4. Examens complémentaires.

- <u>Cycle glycémie/lactate :</u>

Date									
	Dîner		Petit déjeuner		Collation	Déjeuner		Collation	
	Pré prandial	Post prandial	Pré prandial	Post prandial	Pré prandial	Pré prandial	Post prandial	Pré prandial	Post prandial
Horaire									
Glycémie (g/l)									
Acide lactique (mg/l)									

- <u>Bilan sanguin :</u>

  - NFS, hémostase, VS.
  - Ionogramme sanguin.
  - Acide urique.
  - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines).
  - Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL).
  - Bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie, 25-OH-vit D, 1-25-diOH-Vit D, PTH).
  - Bilan fonctionnel rénal (clairance créatinine plasmatique).
  - Bilan martial (fer sérique, transferrine, coefficient de saturation transferrine).
  - Bilan hormonal (hormone de croissance, IGF1).
  - Marqueurs tumoraux (α-foetoprotéine).

- <u>Bilan urinaire (au cours du bilan fonctionnel rénal) :</u>

  - Ionogramme urinaire.
  - Rapport calcium/créatinine urinaire.
  - β_2-microglobulinurie.
  - Microalbuminurie.
  - Protéinurie.
  - Lactaturie des 24h.

- <u>Bilan radiologique :</u>

  - Echographie cardiaque.
  - Echographie abdominale et rénale.
  - Echographie de contraste et/ou IRM hépatique.
  - Ostéodensitométrie.

5. Compte rendu de consultation diététique.

- Apports caloriques (en g/kg/j).
- Apports glucidiques (en g/kg/j et % de l'apport calorique total).
- NEDC :
    - débit glucidique (mg/kg/j)
    - % de l'apport calorique total
- Répartition horaire des repas et des collations avec la quantité en g/kg/j de Maïzena©.

6. Adaptations thérapeutiques.

Liste des abréviations.

AET : apport énergétique total.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

GH : growth hormone.

G1P : glucose-1-phosphate.

G6P : glucose-6-phosphate.

G6Pase : glucose-6-phosphatase.

G6PC : sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase.

G6PT : translocase de la glucose-6-phosphatase.

GSD : glycogen storage disease.

HCC : carcinome hépatocellulaire.

NEDC : nutrition entérale à débit continu.

PTH : parathormone.

UDP glucose : uridine diphosphate glucose.

UTP : uridine triphosphate

Liste des figures.

Figure 1 : action de l'insuline sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état nourri……..p 23

Figure 2 : action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état de jeûne……p 24

Figure 3 : représentation partielle d'une molécule de glycogène……..p 27

Figure 4 : synthèse du glycogène……..p 29

Figure 5 : étapes de la glycogénolyse……..p 30

Figure 6 : glycogénolyse……..p 31

Figure 7 : activation de la phosphorylase et inhibition de la glycogène synthase……..p 32

Figure 8 : métabolisme du glycogène……p 33

Figure 9 : modèle simplifié du système de la G6Pase……p 35

Figure 10 : conséquences physiopathologiques du déficit en G6Pase……p 37

Figure 11 : répartition des différentes classes de nutriments au cours du régime des GSD Ia……p 45

Figure 12 : rythme type de l'alimentation chez un enfant avec GSD Ia……p 45

Figure 13 : aspects simplifiés du métabolisme du glycogène et retentissement dans les déficits en enzyme débranchante……p 50

Figure 14 : courbe de croissance du patient 1……..p 62

Figure 15 : courbe de croissance du patient 2……..p 67

Figure 16 : courbe de croissance du patient 3……..p 73

Figure 17 : courbe de croissance du patient 4……..p 78

Figure 18 : courbe de croissance du patient 5……..p 83

Figure 19 : courbe de croissance du patient 6……..p 87

Figure 20 : courbe de croissance du patient 7……..p 95

Figure 21 : courbe de croissance du patient 8……..p 101

Figure 22 : courbe de croissance du patient 9……..p 109

Figure 23 : courbe de croissance du patient 11……p 112

Figure 24 : courbe de croissance du patient 12……p 115

Figure 25 : courbe de croissance du patient 13……p 118

Figure 26 : courbe de croissance du patient 14……p 112

Liste des tableaux.

Tableau 1 : principales étiologies des hypoglycémies…… p 43

Tableau 2 : apports caloriques recommandés…… p 44

Tableau 3 : estimation des apports en glucose par la production hépatique en fonction de l'âge…… p 44

Tableau 4: recommandations alimentaires pour les patients avec GSD I…… p 46

Tableau 5 : phosphorylase kinase et glycogène phosphorylase : structure et expression tissulaire…… p 54

Tableau 6 : test au glucagon du patient 2…… p 68

Tableau 7 : cycle glycémie/lactate à 15 ans du patient 3…… p 74

Tableau 8 : cycle glycémie/lactate réalisé en hospitalisation d'évaluation en décembre 2008 du patient 4 p 81

Tableau 9 : cycle glycémie/lactate au moment du diagnostic du patient 6…… p 87

Tableau 10 : cycle glycémie/lactate lors de l'instauration du régime du patient 6…… p 88

Tableau 11 : statut osseux du patient 6…… p 89

Tableau 12 : cycle glycémie/lactate lors réévaluation en octobre 2007 du patient 6…… p 90

Tableau 13 : cycle glycémie/lactate réalisé en juin 2008 du patient 6…… p 90

Tableau 14 : diagnostic et complications des patients GSD Ia de notre échantillon…… p 92

Tableau 15 : caractéristiques du régime diététique des patients GSD Ia de notre échantillon…… p 93

Tableau 16 : cycle glycémie/lactate en juillet 2007 du patient 8…… p 104

Tableau 17 : diagnostic et complications des patients GSD Ia de notre échantillon…… p 117

Tableau 18 : caractéristiques du régime diététique des patients GSD Ib de notre échantillon…… p 106

Tableau 19 : bilan énergétique du patient 10…… p 111

Tableau 20 : caractéristiques diagnostiques et complications des patients GSD IX…… p 125

Tableau 21 : caractéristiques du traitement diététique des patients GSD IX…… p 126

Tableau 22 : les principales GSD et leurs manifestations biologiques…… p 143

Liste des photographies.

Photo 1 : volumineuse hépatomégalie du patient 8 à 8 mois au moment du diagnostic…… p 38

Photo 2 : scanner abdominal en 2001 de la patiente 2…… p 71

Liste des graphiques.

Graphique 1 : équilibre métabolique du patient 1…… p 63

Graphique 2 : bilan phospho-calcique du patient 1…… p 64

Graphique 3 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 1…… p 65

Graphique 4 : débit glucidique fourni par NEDC et apports caloriques journaliers du patient 1… p 66

Graphique 5 : bilan métabolique du patient 2…… p 69

Graphique 6 : bilan rénal du patient 2…… p 69

Graphique 7 : bilan phospho-calcique du patient 2…… p 70

Graphique 8 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 2…… p 71

Graphique 9 : débit glucidique fourni par NEDC et apports caloriques journaliers du patient 2… p 72

Graphique 10 : équilibre métabolique du patient 3…… p 74

Graphique 11 : bilan hépatique du patient 3…… p 75

Graphique 12 : bilan phospho-calcique et phosphatases alcalines du patient 3…… p 75

Graphique 13 : statut vitaminique du patient 3…… p 76

Graphique 14 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 3…… p 77

Graphique 15 : débit glucidique par NEDC et apport calorique journalier du patient 3…… p 77

Graphique 16 : bilan métabolique de la patiente 4…… p 79

Graphique 17 : bilan hépatique du patient 4…… p 79

Graphique 18 : bilan vitaminique et hormonal du patient 4…… p 80

Graphique 19 : répartition de l'apport calorique du patient 4…… p 81

Graphique 20 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 4……..p 82

Graphique 21 : bilan métabolique du patient 5…… p 84

Graphique 22 : bilan hépatique du patient 5…… p 84

Graphique 23 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 5…… p 85

Graphique 24 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 5……..p 86

Graphique 25 : bilan métabolique du patient 6…… p 88

Graphique 26 : évolution du bilan hépatique du patient 6…… p 89

Graphique 27 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 6…….. p 90

Graphique 28 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 6…….. p 91

Graphique 29 : bilan métabolique du patient 7…… .p 96

Graphique 30 : bilan hépatique du patient 7…….. p 97

Graphique 31 : bilan rénal du patient 7…….. p 98

Graphique 32 : bilan phospho-calcique du patient 7……. p 98

Graphique 33 : taux de polynucléaires neutrophiles du patient 7…….. p 99

Graphique 34 : répartition de l'apport calorique du patient 7……..p 100

Graphique 35 : débit glucidique fourni par NEDC etapport calorique journalier du patient 7……p 100

Graphique 36 : bilan métabolique du patient 8……p 102

Graphique 37 : bilan hépatique du patient 8……..p 103

Graphique 38 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 8……. p 104

Graphique 39 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 8……. p 105

Graphique 40 : apport calorique et sa répartition chez le patient 9……p 111

Graphique 41 : bilan métabolique du patient 11…… p 113

Graphique 42 : bilan hépatique du patient 11…… p 114

Graphique 43 : bilan hépatique du patient 12…… p 116

Graphique 44 : apport calorique journalier et sa répartition chez le patient 12…… p 117

Graphique 45 : bilan métabolique du patient 13…… p 119

Graphique 46 : bilan hépatique du patient 13……..p 119

Graphique 47 : répartition de l'apport calorique journalier du patient 13……..p 120

Graphique 48 : débit glucidique fourni par NEDC et apport calorique journalier du patient 13…. p 121

Graphique 49 : apport calorique journalier et répartition chez le patient 14…… p 123

VU

NANCY, le
Le Président de Thèse

Professeur F. FEILLET

NANCY, 4 **janvier 2010**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, **7 janvier 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE:

Les glycogénoses hépatiques sont des pathologies héréditaires rares. Elles sont dues à des déficits enzymatiques compromettant la production hépatique de glucose à partir du glycogène et entraînant des hypoglycémies. Le plus souvent, le glycogène s'accumule dans le foie, générant une hépatomégalie. Le déficit peut concerner le complexe de la glucose-6-phosphatase (glycogénose de type I), l'enzyme débranchante (type III), l'enzyme branchante (type IV), le système phosphorylasique (types VI et IX) ou encore la glycogène synthase (type 0). Ce sont des pathologies hétérogènes, tant sur le plan clinique que biologique. Elles se révèlent habituellement dans l'enfance. Elles peuvent engager le pronostic vital lors de décompensations métaboliques aigües. Leur traitement repose principalement sur une prise en charge diététique. Le pronostic vital à long terme est essentiellement corrélé à la survenue de complications hépatiques et/ou rénales. L'étude rétrospective de 15 patients (8 atteints d'une glycogénose de type I, 2 de type III et 5 de type IX), suivis pour certains depuis plus de trente ans, nous permet d'analyser les manifestations cliniques, biologiques et les risques évolutifs spécifiques à chaque type de glycogénose. Les progrès réalisés dans le traitement et la surveillance de ces patients, qui, il ya encore quelques décennies, mouraient très jeunes sont analysés. La prise en charge doit se poursuivre à l'âge adulte, impliquant une collaboration étroite entre pédiatres et médecins d'adultes.

TITRE EN ANGLAIS:

A retrospective study of 15 cases of hepatic glycogen storage diseases treated at the University Hospital in Nancy.

THESE: MEDECINE GENERALE – ANNEE 2010

MOTS CLES:

- glycogénose hépatique
- hypoglycémie
- hyperlactacidémie
- hépatomégalie
- adénomes hépatiques
- maladies héréditaires du métabolisme

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex