

Les glycogénoses

Roseline Froissart^{a,*}, Christine Vianey-Saban^a, Monique Piraud^a

RÉSUMÉ

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, son utilisation dans la glycolyse, ou bien son métabolisme lysosomal. Le glycogène étant présent essentiellement dans le foie et les muscles, il en résulte des glycogénoses à expression hépatique ou musculaire, parfois affectant ces deux tissus. Cliniquement, ces pathologies sont très hétérogènes, y compris à l'intérieur d'un même type. Les glycogénoses hépatiques les plus fréquentes sont les déficits du système de la glucose-6-phosphatase (type I) et les déficits du système de la phosphorylase (types VI et IX). Les glycogénoses à expression musculaire les plus fréquentes sont le déficit en myophosphorylase (type V, maladie de McArdle) et la maladie de Pompe (déficit en maltase acide lysosomal, type II), qui est particulièrement sévère dans sa forme infantile.

Un bilan clinique et biochimique de base permet d'orienter le diagnostic vers l'un ou l'autre type, en particulier pour les glycogénoses hépatiques, ainsi que l'étude histologique d'une biopsie (foie ou muscle) lorsqu'elle est réalisée. Le diagnostic se fait par la mesure de l'activité enzymatique impliquée dans les cellules sanguines pour certains types, et/ou dans une biopsie tissulaire. Ces analyses spécialisées doivent être réalisées dans des laboratoires expérimentés.

La biologie moléculaire est de plus en plus utilisée dans la démarche diagnostique, et est d'une aide précieuse soit pour confirmer un diagnostic, soit pour l'établir d'emblée, permettant ainsi d'éviter le geste invasif d'une biopsie de foie ou de muscle.

Certaines glycogénoses sont bénignes voire asymptomatiques mais pour la plupart, les patients doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée et d'un suivi multidisciplinaire.

Glycogénose – hépatomégalie – hypoglycémie – myopathie métabolique – thérapie enzymatique substitutive.

1. Introduction

Les glycogénoses représentent un groupe de maladies héréditaires du métabolisme caractérisées par l'accumulation intracellulaire de glycogène de structure normale ou anormale, en raison du déficit d'une enzyme ou d'un

^a Laboratoire des maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal

Centre de biologie et de pathologie Est

Groupement hospitalier Est

Hospices Civils de Lyon

59, bd Pinel

69677 Bron cedex

* Correspondance

roseline.froissart@chu-lyon.fr

article reçu le 17 septembre, accepté le 21 septembre 2010

© 2010 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Glycogen storage diseases

Glycogen storage diseases are rare inherited disorders due to a dysfunction of an enzyme involved in glycogen metabolism (glycogen synthesis and degradation, its use in glycolysis, and lysosomal degradation). As glycogen is mostly found in liver (where it plays a key role in glucose homeostasis), and in skeletal muscles (where it is needed for energy production), glycogen storage diseases will affect either liver or muscle or both. These pathologies are clinically heterogeneous, even within a same type. The most frequent hepatic glycogen storage diseases are glucose-6-phosphatase defects (type I) and phosphorylase system defects (types VI and IX). The most frequent muscular glycogen storage diseases are myophosphorylase deficiency (type V, McArdle disease) and Pompe disease (lysosomal acid maltase deficiency, type II) which may present in neonates as a very severe disease.

Hepatic glycogen storage diseases are usually suspected in infants with hepatomegaly and hypoglycaemia, and routine laboratory tests are useful to orientate towards a particular type. Muscular glycogen storage diseases present with either exercise intolerance or fixed weakness, and may be often suspected based on a histochemical study of a muscle biopsy.

Biochemical diagnosis may be established in specialized laboratories. A few enzymatic defects may be directly assessed in blood cells, but hepatic or muscle biopsy is necessary in most cases. Molecular biology is more and more used to confirm the diagnosis, but is also useful to directly establish the diagnosis, avoiding an invasive biopsy.

Some glycogen storage diseases are benign, even asymptomatic, but most of the patients need a nutritional and medical management.

Glycogen storage disease – hepatomegaly – hypoglycemia – metabolic myopathy – enzyme replacement therapy.

transporteur impliqué dans son métabolisme [1]. Ce groupe comprend les anomalies de dégradation (glycogénolyse) du glycogène, ainsi que les anomalies de l'utilisation de son catabolite le glucose-1-phosphate (anomalies de la glycolyse), et paradoxalement les anomalies de synthèse du glycogène (glycogénogenèse). Une anomalie de son recyclage au niveau lysosomal est également responsable de glycogénose (type II). Le glycogène étant présent essentiellement dans le foie et les muscles squelettiques,

les glycogénoses se présentent avec une atteinte soit hépatique, soit musculaire, parfois les deux.

Les glycogénoses hépatiques se traduisent principalement par une hépatomégalie et des hypoglycémies, tandis que les glycogénoses musculaires se traduisent par une intolérance à l'effort avec ou sans myoglobinurie ou une faiblesse musculaire (cas de la glycogénose de type II). D'autres organes pourront également être atteints tels que le cœur, les reins, le système nerveux et les érythrocytes. Cliniquement, ces maladies se présentent de façon hétérogène. L'âge de début, la vitesse de progression ainsi que la sévérité sont variables, y compris à l'intérieur d'un même type. Certaines glycogénoses sont très sévères avec début dès le stade anténatal ou néonatal, d'autres ne se manifestent qu'à l'âge adulte voire même sont asymptomatiques. L'incidence de ce groupe de maladies est d'environ 1 cas pour 20 000 à 25 000 naissances. Les glycogénoses hépatiques représentent environ 80 % des glycogénoses et sont plus fréquentes chez l'enfant. Les types I, III et IX (**tableau I**) représentent environ 80 % des glycogénoses hépatiques. Parmi les glycogénoses musculaires, les types II et V sont les plus fréquents. Toutes les glycogénoses sont transmises sur le mode autosomique récessif, sauf la plupart des déficits en phosphorylase *b* kinase, ainsi que le déficit en phosphoglycérate kinase pour lesquels la transmission est liée au chromosome X.

Le diagnostic des glycogénoses fait appel à plusieurs approches : clinique, histochimique, biochimique et génétique. La mise en évidence du déficit enzymatique peut se faire dans les cellules sanguines ou les fibroblastes cultivés pour certains types. Dans les autres cas, on aura recours à la biopsie pour la mise en évidence du déficit, ou de plus en plus à la biologie moléculaire, évitant ainsi une biopsie invasive. L'ensemble de ces analyses spécialisées doit être réalisé dans des laboratoires expérimentés.

2. Le glycogène

Le glycogène représente une forme de réserve du glucose rapidement mobilisable, stocké sous forme de granules cytoplasmiques de 10 à 40 nm de diamètre, essentiellement dans le foie et les muscles. Dans le foie, il constitue une réserve de glucose pour l'ensemble de l'organisme et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du glucose. Dans le muscle, il sert de combustible glycolytique de réserve pour le tissu lui-même, auquel il permet de fonctionner quand l'oxygène ou le glucose diminuent localement.

2.1. Structure

Le glycogène est un polymère de très haute masse moléculaire constitué de molécules de glucose reliées entre elles par des liaisons glycosidiques α -1,4. Tous les 10 résidus environ, certains glucoses sont reliés par des liaisons α -1,6, lui conférant une structure ramifiée. La forme générale de la molécule est globulaire. Les ramifications augmentent la solubilité du glycogène et le nombre de terminaisons non réductrices, permettant au glycogène d'être dégradé (ou synthétisé) plus rapidement.

2.2. Métabolisme du glycogène (*figure 1*)

Le glucose pénètre dans la cellule grâce à un transporteur spécifique (GLUT-2 dans le foie ou GLUT-4 dans le

muscle), et est converti en glucose-6-phosphate (G6P) par une hexokinase (ou la glucokinase dans le foie). Le G6P peut alors emprunter différentes voies métaboliques (dont la glycogénogenèse après transformation en glucose-1-phosphate (G1P) par la phosphoglucomutase. La synthèse et la dégradation du glycogène sont catalysées par des voies métaboliques différentes [1, 2].

2.2.1. La glycogénogenèse

La synthèse du glycogène fait intervenir en premier lieu la glycogénine (protéine ayant également une capacité d'autoglucosylation) qui joue le rôle d'amorce pour la synthèse du glycogène. Trois enzymes sont ensuite concernées :

- l'UDP-glucose-pyrophosphorylase catalyse la réaction permettant de fabriquer, à partir de G1P, de l'UDP-glucose qui apporte l'énergie nécessaire à la création des liaisons du glycogène ;
- la glycogène synthase catalyse le transfert du glucose de l'UDP-glucose sur la chaîne de glycogène en cours de formation (contenant au moins 4 résidus glucose) par une liaison α -1,4, permettant l'élongation du glycogène (chaîne linéaire d'environ 10 résidus glucose) ;
- l'enzyme branchante assure la ramification du glycogène par la formation de liaisons α -1,6. Elle coupe une chaîne de 6 ou 7 résidus glucose de l'extrémité non réductrice de la chaîne en cours d'élongation et l'attache sur un résidu glucosyle de la chaîne principale par une liaison α -1,6.

2.2.2. La glycogénolyse

La dégradation du glycogène fait intervenir trois enzymes :

- la glycogène phosphorylase catalyse la phosphorylation d'un résidu de glucose si celui-ci se trouve à au moins 5 unités d'un point de ramification (formation de G1P). Le phosphate de L-pyridoxal est un cofacteur indispensable de la réaction. Après action sur le glycogène, elle produit de la dextrine limite. La poursuite de son action catalytique ne pourra se faire qu'après action de l'enzyme débranchante ;
- l'enzyme débranchante (ou amylo-1,6-glucosidase) : cette enzyme bi-fonctionnelle catalyse l'hydrolyse des points de ramification du glycogène en deux étapes successives : l'activité transférase permet le transfert d'un oligosaccharide de 3 résidus glucose liés en α -1,4 sur l'extrémité non réductrice de la ramification la plus proche. Puis l'activité α -1,6-glucosidase hydrolyse la liaison α -1,6-glycosidique (hydrolyse le glucose restant lié en α -1,6) et produit une molécule de glucose libre. Celle-ci est alors phosphorylée par l'hexokinase (ou glucokinase dans le foie) ;
- la phosphoglucomutase convertit le G1P en G6P, qui peut ainsi entrer directement dans la glycolyse hépatique ou musculaire. Dans le foie, le système de la glucose-6-phosphatase situé sur la face luminale du réticulum endoplasmique lisse permet de fournir du glucose libre, qui peut quitter la cellule hépatique et fournir ainsi du glucose à l'ensemble de l'organisme.

2.2.3. Métabolisme lysosomal

Le glycogène cellulaire est constamment renouvelé en faible quantité au niveau des lysosomes, où il est hydrolysé en glucose par une enzyme, l' α -1,4-glucosidase acide encore appelée maltase acide.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7657739>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7657739>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)