

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 176

LES GLYCOGENOSES HEPATIQUES CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 10 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Anass ADNINE

Né le 15 Mai 1989 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Glycogénoses – Foie – Enfant – Hypoglycémie – Diététique.

JURY

Mme. N. MOUANE

Professeur de Pédiatrie

Mr. T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

Mr. S. ETTAIR

Professeur de Pédiatrie

Mme. N. CHERRADI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. I. RATBI

Professeur Agrégé de Génétique Médicale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

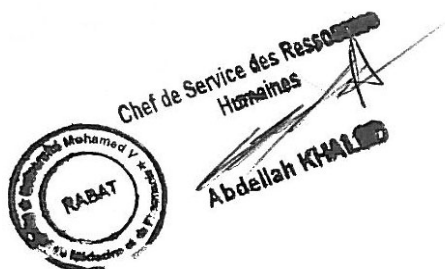
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Dédicaces



Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A la mémoire de ma très chère tante Fouzia, symbole de sagesse et de bonté.

Votre image et votre sourire étaient et resteront toujours devant mes yeux.

J'aurais tant souhaité vous avoir à mes côtés, mais Dieu en a voulu autrement.

Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme

Tu me manque.

A ma très chère mère Houria

الجنة تحت أقدام الأمهات

Affable ,honorable ,aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence , la source de tendresse, et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi , ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Sans toi, je ne suis rien, grâce à toi je deviens médecin. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum que je te dois.

A mon père Hassan

Veillez trouver dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts et tant d'année de sacrifice

Puisse Allah vous accorde une bonne santé.

A ma petite sœur Salouma.

Les mots m'échappe et je ne peux m'exprimer mais sache que je suis très reconnaissant pour ta gentillesse, ta tendresse et ta serviabilité. Tous mes vœux de succès et de réussite dans tes examens.

Que dieu te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.

Tu sais que je t'aime fort salouma.

A mes frères Youssef, Samir, Bouchaïbi et Mounir

Vous savez bien votre place dans mon cœur, je vous remercie pour votre attention, votre amour, votre compassion et votre soutien moral

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit je vous dédie cette thèse.

Vous m'avez montré le sentiment d'avoir des frères

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie

A mes grands parents

A mes Tantes et Oncles :

Wafae, Nadia, Ghita, Bouchra, Fatiha, Hafida Bouchra et Rahma

Khalid, Amine, Driss

Je vous remercie vivement pour votre soutien, vos encouragements et vos conseils précieux.

A mes petits cousins et cousine

Ilyass, Lina, Rayane et Mariam

Je vous aime

A toute ma famille.

A mes Amis Proches

***BADR, SAID, ARAFA, IMAD, TAREK ,
DADY, OUSSAMA ET FADEL.***

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

A mes autres amis

***IHSSAN, ILHAM, ANASS, IMANE, KHADIJA, JAMAL, JALLAL,
FARID, RABIE, CHADI, FARES, JEAN-PIERRE, JEREMY, GRANT***

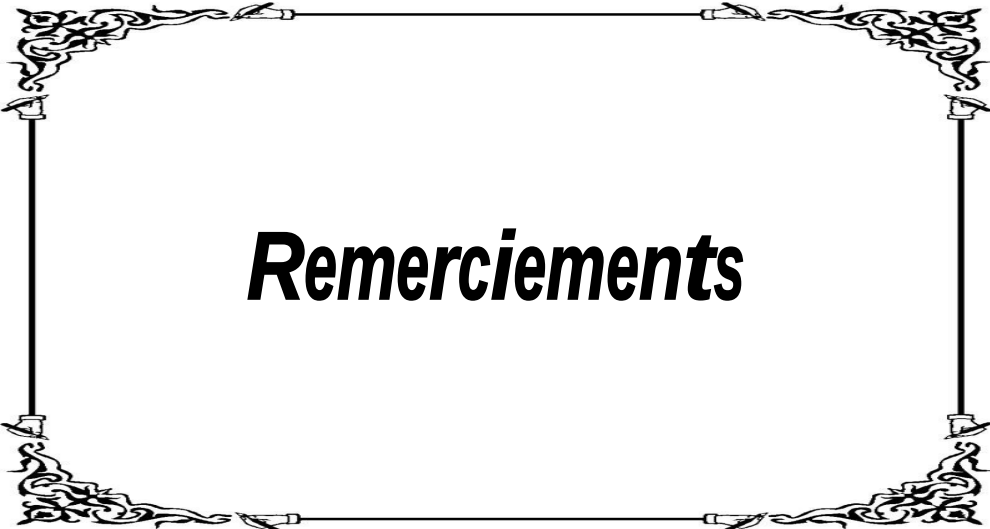
A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous mes maîtres.

A toute l'équipe du service de pédiatrie P3

***spécialement DR. Mourad, DR Leila, Mme Fouzia , Mme Malika et Mme
Aicha***



Remerciements

A notre maître et Présidente de thèse

Mme MOUANE NEZHA

Professeur en Pédiatrie

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. MESKINI TOUFIK

Professeur en Pédiatrie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et juge de thèse

Mr. ETTAIR SAID

Professeur en Pédiatrie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mme CHERRADI NADIA

Professeur en Anatomie pathologique

Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A notre Maître et juge de thèse

Mme ILHAM RATBI

Professeur agrégé en Génétique médicale

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.

Veuillez accepter l'assurance de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

Liste des abréviations.

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits sanitaire.
ALAT	: Alanine amino transférase.
AMPc	: Adénosine mono-phosphate cyclique.
APBD	: Adult poly-glucosane body disease.
ASAT	: Aspartate aminotransférase.
ATP	: Adénosine triphosphate.
CPK	: créatine phospho-kinase.
CRP	: protéine C réactive.
DDAVP1	: 1-Desamino-8-D-Arginine-vasopressine.
G1P	: Glucose-1-phosphate.
G6P	: Glucose-6-phosphate.
G6Pase	: Glucose-6-phosphatase.
G6PT	: Glucose 6 phosphate translocase.
GB	: Globules blancs.
GCSF	: Granulocyte clony stimulating factor
GSD	: Glycogénoses.
HGB	: Hémoglobine.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LDH	: Lactate déshydrogénase
NEDC	: Nutrition entérale à débit continue
NFS	: numération formule sanguine.
PAL	: Phosphatase alcaline.
PAS	: Periodic acid shiff.
PGAM	: Phosphoglycérate mutase.
PGK	: Phosphoglycérate kinase.
PNN	: Polynucléaire neutrophile.
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins.



Sommaire

Introduction	1
1-Définition :.....	4
2- Rappels physiologiques.....	6
2-1- Le glucose et la régulation glycémique	6
2-2 Métabolisme du glycogène hépatique :.....	14
3-Classification des glycoséoses	20
3-1 Les glycoséoses à prédominance hépatique :	20
3-2 Les glycoséoses musculaires	23
4- Les différents types de glycoséoses hépatiques.	25
4-1 La glycoséose hépatique de type I :	25
4-1-1 Historique et Synonymes :.....	25
4-1-2 Epidémiologie	25
4-1-3 Physiopathologie	26
4-1-4 Présentation clinique et biologique	28
4-1-5 Le diagnostic enzymatique et histologique:	30
4-1-6 Diagnostic génétique	31
4-1-7 Evolution et Complications.....	33
4-1-8 Traitement	38
4-2 La glycoséose hépatique de type III :.....	44
4-2-1 Synonymes	44
4-2-2 Epidémiologie	44

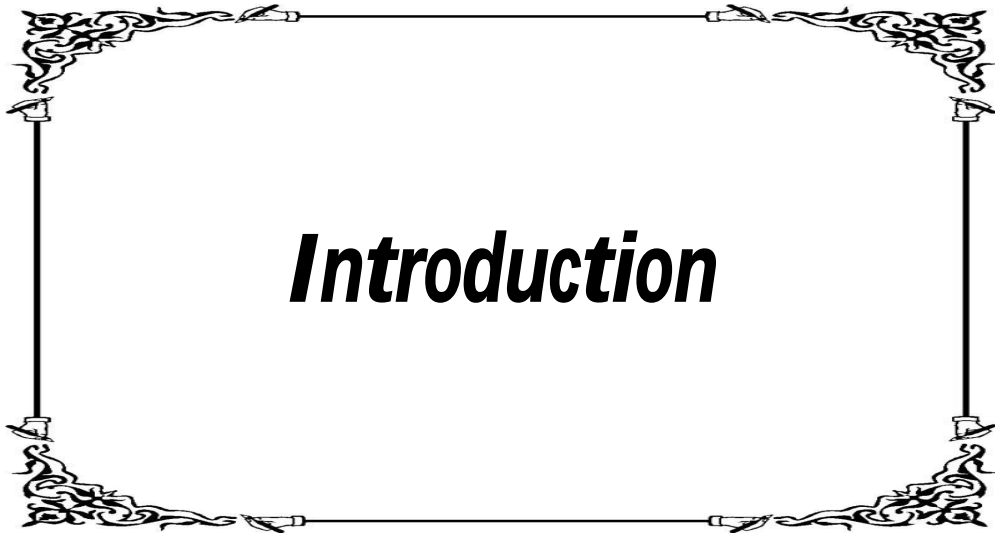
4-2-3 Physiopathologie	44
4-2-4 Présentation clinique et biologique	45
4-2-5 Diagnostic histologique et enzymatique.....	46
4-2-6 Diagnostic génétique	47
4-2-7 Evolution et complications	48
4-2-8 Traitement	49
4-3 La glycogénose de type IV :.....	51
4-3-1 Synonymes et historique:.....	51
4-3-2 Epidémiologie :	51
4-3-3 Physiopathologie :	51
4-3-4 Présentation clinique et biologique :	52
4-3-5 Diagnostic histologique et enzymatique	53
4-3-6 Diagnostic génétique :	53
4-3-7 Evolution et Complications:	54
4-3-8 Traitement:	54
4-4 Les glycogénoses de type VI et de type IX :	55
4-4-1 Synonyme et historique :	55
4-4-2 Epidémiologie :	55
4-4-3 Physiopathologie :	56
4-4-4 Présentation clinique et biologique	56
4-4-5 Diagnostic histologique et enzymatique.....	57

4-4-6 Diagnostic génétique	58
4-4-7 Evolution et complications	59
4-4-8 Traitement	59
4-5 La glycogénose de type 0	60
4-6 Récapitulatif des caractéristiques distinctives des glycogénoses hépatique	63
Matériels et méthodes	64
1. Les objectifs de l'étude :	65
2. Matériel :	65
3. Méthode :	65
Résultats	67
1-Résultats descriptifs	68
1-1 Les observations	68
1-1-1 Patients atteints de glycogénose hépatique de type I.	68
1-1-1-1 Observation N°1	68
1-1-1-2 Observation N °2	75
1-1-1-3 Observation N°3	81
1-1-1-4 Observation N 4	87
1-1-2 Patients atteints de glycogénose de type III	93
1-1-2-1 Observation N 5	93
1-1-2-2- Observation N°6	100
1-1-2-3- Observation N°7	107

1-1-3 Patients atteints de glycogénoses de type VI ou IX	114
1-1-3-1 Observation N°8	114
1-1-3-2- Observation N°9	119
1-1-3-3- Observation N 10	124
1-2 Récapitulatif des observations des patients.....	130
Analyse des résultats	134
2- Analyse des résultats:.....	135
2-1- Epidémiologie	135
2-1-1 - Le type de glycogénose	135
2-1-2 le sexe des patients	136
2-1-3- la notion de consanguinité	136
2-1-4 - L'âge de diagnostic des patients	137
2-2 –les manifestations cliniques	138
2-2-1- les Signes révélateurs	138
2-2-2-les Signes neurologiques de l'hypoglycémie	138
2-2-3- Faciès poupin	138
2-2-4- Le retard statural	139
2-2-5- Le retard pondéral.	139
2-2-6- l'hépatomégalie.	140
2-2-7- L'hypertension portale	140
2-3– La para-clinique	140

2-3-1- L'anémie :.....	140
2-3-2- La cytolyse	140
2-3-3- Hypoglycémie à jeun.....	140
2-3-4- L'acide lactique	141
2-3-5- Acide Urique	142
2-3-6- la Cholestérolémie	142
2-3-7- La Triglycérémie.	142
2-3-8- les Enzymes musculaires	142
2-3-9- La ponction biopsie hépatique	143
2-4- La prise en charge.....	143
2-4-1 - Utilisation de l'amidon de maïs	143
2-4-2- l'utilisation de la NEDC	144
2-4-3-l' observance thérapeutique	144
2-5-L'évolution :.....	145
2-5-1- sur le plan staturo-pondéral	145
2-5-2- sur le plan psychomoteur	145
2-5.3- sur le plan hépatique	145
2-5-3-1 -L'hépatomégalie	145
2-5-3-2 -l'hypertension portale.....	146
2-5-3-3 -la cytolyse	146
2-5-4-sur le plan biologique	146

2-5-4-1 -Acide urique.....	146
2-5-4-2-La dyslipidémie.....	147
2-5-4-3 -Les enzymes musculaires (Type III).....	147
2-5-4-4 la neutropénie	147
2-5-4-5 La microalbuminurie :	147
Discussion	148
1-Approche épidémiologique	149
2- Approche clinique et para- clinique	151
3- Approche Diagnostique.....	160
4- Approche thérapeutique	163
5- Approche évolutive	166
Conclusion	173
Résumé.....	177
Annexes.....	181
Bibliographie	190



Les glycoséoses ou les maladies de stockage de glycogène (Glycogen storage diseases (GSD)) sont un groupe de maladies héréditaires qui affectent le métabolisme du glycogène. On décrit des glycoséoses à prédominance hépatique et des glycoséoses musculaires.

Les glycoséoses hépatiques sont liées à un déficit enzymatique qui bloque la dégradation (ou plus rarement la synthèse) du glycogène dans le foie ou empêche la sortie du glucose provenant du glycogène hors de l'hépatocyte. (5)

La production hépatique de glucose à partir du glycogène se trouve compromise ce qui est responsable d'épisodes d'hypoglycémie. Le plus souvent le glycogène s'accumule dans le foie, générant une hépatomégalie. Ces glycoséoses se manifestent habituellement dans les premières années de vie, et leurs expressions sont très variables, tant sur le plan clinique que biologique. Elles peuvent se révéler de façon aiguë par une hypoglycémie sévère (par exemple en période néonatale) avec acidose ou par la découverte de manifestations liées au retentissement chronique tel un retard staturo-pondéral, une volumineuse hépatomégalie, une hyperlipidémie, ou une hyperuricémie..... etc .

Leur prise en charge est essentiellement diététique. Elle vise à assurer les apports les plus réguliers possibles en glucose afin de limiter à court terme le retentissement métabolique du déficit enzymatique et de diminuer à long terme le risque de complications telles des adénomes ou une cirrhose hépatique, une insuffisance rénale...etc.

Les différents types de glycoséoses hépatiques sont :

- les glycoséoses de type I (ou maladie de Von Gierke) par déficit en glucose-6-phosphatase,

- les glycoséoses de type III par déficit en enzyme débranchante,
- les glycoséoses de type VI par déficit en glycogène phosphorylase,
- les glycoséose de type IX par déficit en phosphorylase kinase.

Deux autres entités sont rattachées à ce groupe :

- les glycoséoses de type IV par déficit en enzyme branchante, responsables de l'accumulation d'un glycogène anormal
- les glycoséoses de type 0 par déficit en glycogène synthase, responsables d'une baisse du stock de glycogène.

Seules les glycoséoses hépatiques seront abordées dans ce travail qui a pour objectif de relever les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives tous en analysant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte Marocain.

Nous rappellerons tout d'abord les bases physiologiques de la régulation du métabolisme glucidique et glycogénique. Nous décrirons ensuite les différentes glycoséoses hépatiques en fonction du déficit enzymatique avec leurs différentes conséquences physiopathologiques et évolutives, Nous aborderons leurs bases thérapeutiques. En second lieu nous présenteront notre étude de 10 patients atteints de glycoséoses hépatiques colligés au sein du service de pédiatrie P3 d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'hôpital d'enfants Rabat en abordant les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives. Enfin nous discuterons nos données en mettant la lumière sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte marocain.

1- Définition :

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

Le glycogène étant présent essentiellement dans le foie et les muscles, il en résulte des glycoséoses à expression hépatique ou musculaire, parfois affectant ces deux tissus.

La première glycoséose fut décrite par Von Gierke en 1929 sous le terme d'« hépatonéphromégalie glycosénique ». 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 glycoséoses respectant la chronologie de mise en évidence des différents déficits enzymatiques.(5,6)

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

Les glycoséoses hépatiques sont liées à un déficit enzymatique qui bloque la dégradation (ou plus rarement la synthèse) du glycogène dans le foie ou bien empêche la sortie du glucose provenant du glycogène hors de l'hépatocyte. Elles se manifestent durant l'enfance par une hépatomégalie, des épisodes d'hypoglycémie, un faciès poupin et un retard statural. Le bilan para-clinique permet d'orienter le diagnostic vers le type de glycoséose et la confirmation se

fait par dosage de l'activité enzymatique. Un diagnostic précoce est indispensable pour éviter les complications métaboliques.

La prise en charge des glycogénoses hépatiques est surtout diététique, elle permet une bonne croissance et un bon équilibre métabolique. La mauvaise observance est responsable de la majorité des complications à long terme qui peuvent être graves, enfin un suivi régulier est indispensable pour dépister et traiter les complications à temps (5)

2- rappels physiologiques

2-1- Le glucose et la régulation glycémique

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)

2-1-1. 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'O₂ notamment) soit aboutir à la production d'énergie (après

transformation en acétylcoenzyme A) en entrant dans le cycle de Krebs puis dans la chaîne respiratoire mitochondriale (présence d'O₂ indispensable).

Il permet également de constituer des réserves énergétiques glucidiques sous la forme de glycogène (glycogénogenèse). (1)

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 néoglucogenèse à partir de certains acides aminés comme l'alanine.

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

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. (1)

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)

2-1-2. Régulation de la glycémie.

2-1-2-1. 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 N°1):

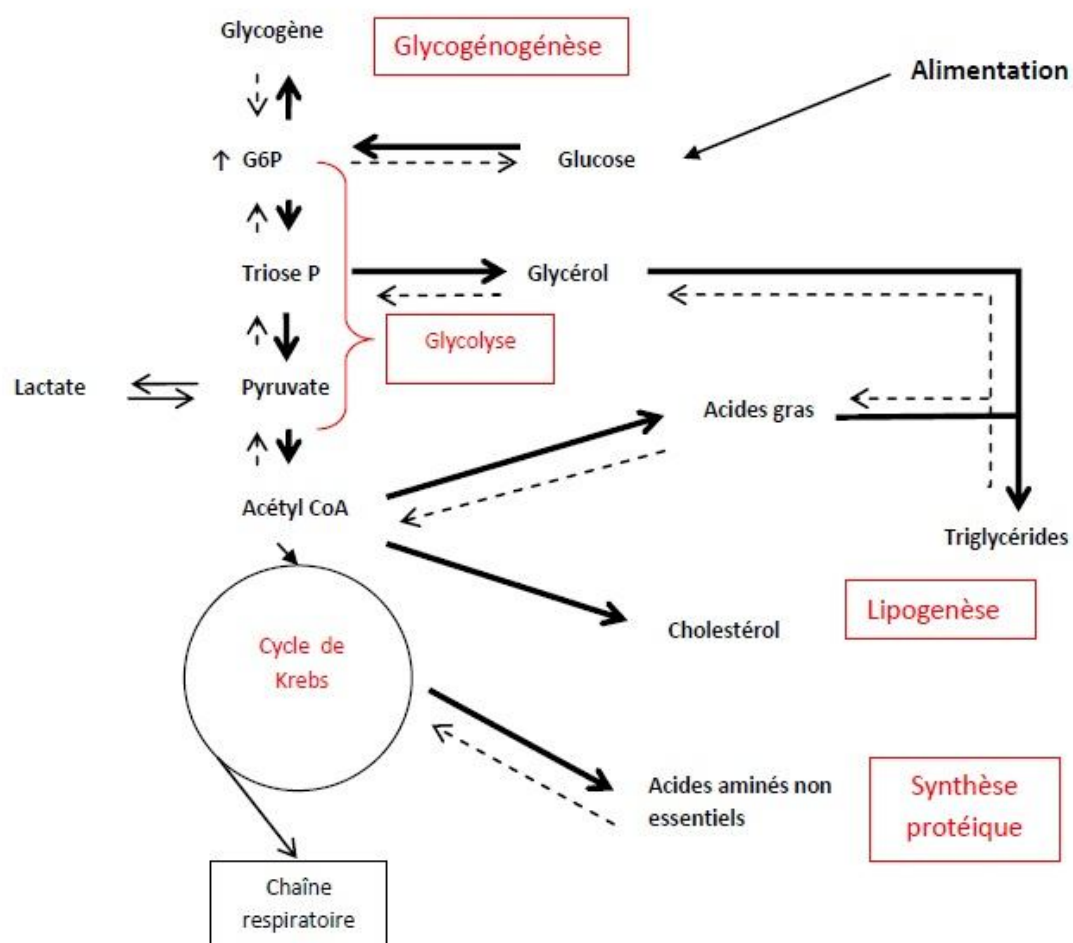


Figure 1 : action de l'insuline sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état nourri.(1)

—► 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.

2-1-2-2. 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 hyperglycémiant et catabolisant.

Le schéma ci-après récapitule l'action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques au cours de l'état de jeûne (Figure N°2) :

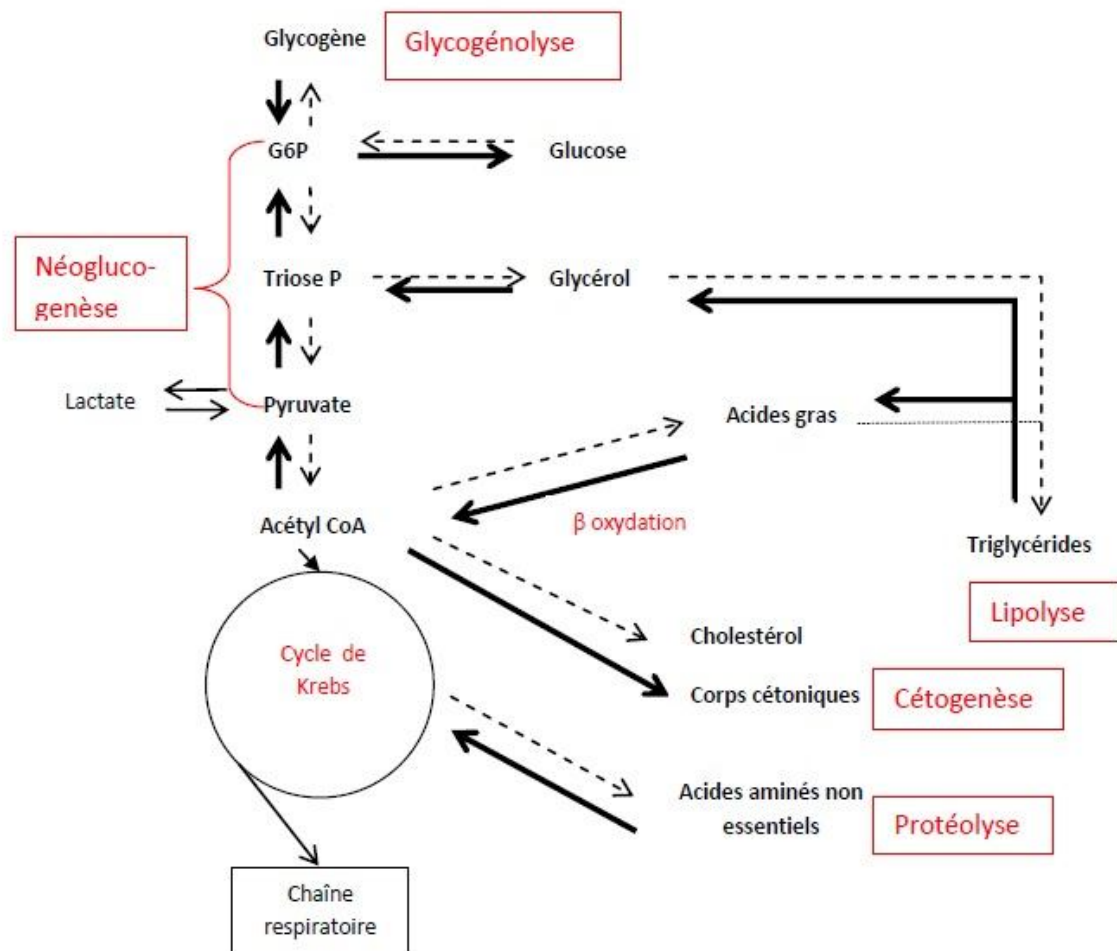


Figure 2 : action du glucagon sur les principales voies métaboliques hépatiques à l'état de jeûne.(1)

—► Réactions favorisées par le glucagon. En rouge : voies métaboliques stimulées.

L'action du glucagon est donc hyperglycémiant et catabolisant.

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).

2-1-3. 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) d'autre non. 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 néoglucogenèse 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.

2-2 Métabolisme du glycogène hépatique :

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. (1)

2-2-1 . 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 les liaisons α -1,6,

lui conférant une structure ramifiée (Figure N°3). La forme générale de la molécule est globulaire. Les ramifications augmentent la solubilité du glycogène et le nombre de terminaison non réductrice, permettant au glycogène d'être dégradé (ou synthétisé) plus rapidement. (5)

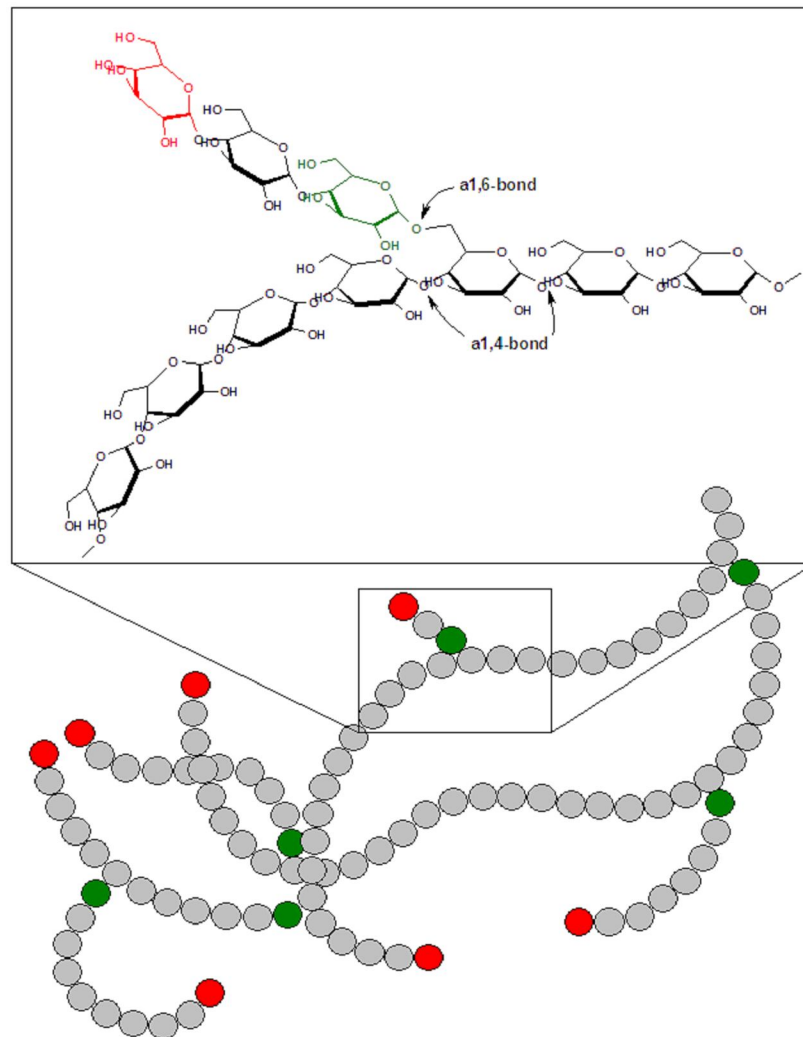


Figure N°3 : structure de la molécule du glycogène(1)

2-2-2 Métabolisme du glycogène :

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'autoglycosylation) qui joue un 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).

-L'enzyme branchante assure la ramification du glycogène par la formation des liaisons α -1,6. Elle coupe une chaîne de 6 ou 7 résidus glucose de l'extrémité non réductrice de la chaîne principale par une liaison α -1,6. (6)

2-2-2-2 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 , il 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 bifonctionnelle catalyse l'hydrolyse des points de ramification de glycogène en deux étapes successives : l'activité transférase permet le transfert d'un oligosaccharide de 3 résidus glucose liés en 1,4 sur l'extrémité non réductrice de la ramification la plus proche . puis l'activité -1,6 glucosidase hydrolyse la liaison α -1,6 glucosidique (hydrolyse le glucose restant lié en α -1,6) et produit une molécule de glucose libre . celle-ci 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. (6)

2-2-2-3 métabolisme lysosomal :

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

2-2-3- Régulation :

Le métabolisme du glycogène est contrôlé par plusieurs mécanismes ciblés sur la phosphorylase la régulation peut mettre en jeu des effecteurs allostériques tels l'AMP (qui active la phosphorylase) ou le G6P (qui l'inactive), témoins de l'état énergétique de la cellule : il s'agit alors d'une régulation locale pour fournir de l'énergie au tissu. C'est le principale mode de régulation dans le muscle. La régulation peut également mettre en jeu des modifications covalentes (système de phosphorylation/déphosphorylation) sous contrôle hormonal tel que l'adrénaline (muscle) ou le glucagon (foie) qui déclenchent la dégradation du glycogène. Ces hormones, par l'intermédiaire de recapture cellulaire, activent une protéine kinase AMPc dépendante, qui va activer la phosphorylase b Kinase par phosphorylation. Ensuite, la phosphorylase b kinase activée va elle-même phosphoryler la phosphorylase inactive(b) en phosphorylase active (a). Afin de bloquer la synthèse du glycogène au moment des besoins, la glycogène synthase et inactive parallèlement par phosphorylation par la protéine kinase AMPc-dépendante .l'insuline a un effet inverse par l'intermédiaire d'une protéine phosphatase capable d'agir sur la glycogène synthase (activation) et la phosphorylase b kinase (inactivation). (1)

Le cas des glycoséoses :

les glycoséoses sont un groupe de maladies héréditaires du métabolisme , le schéma ci-dessous montre les différentes voies métaboliques du glucose (glycolyse , glycogénolyse , glycogénogénèse néoglucogénèse) , et montre aussi la localisation du déficit enzymatique responsable de chaque type de glycoséose dans la chaîne métabolique de glycogène (1,5,6) Voir figure 4

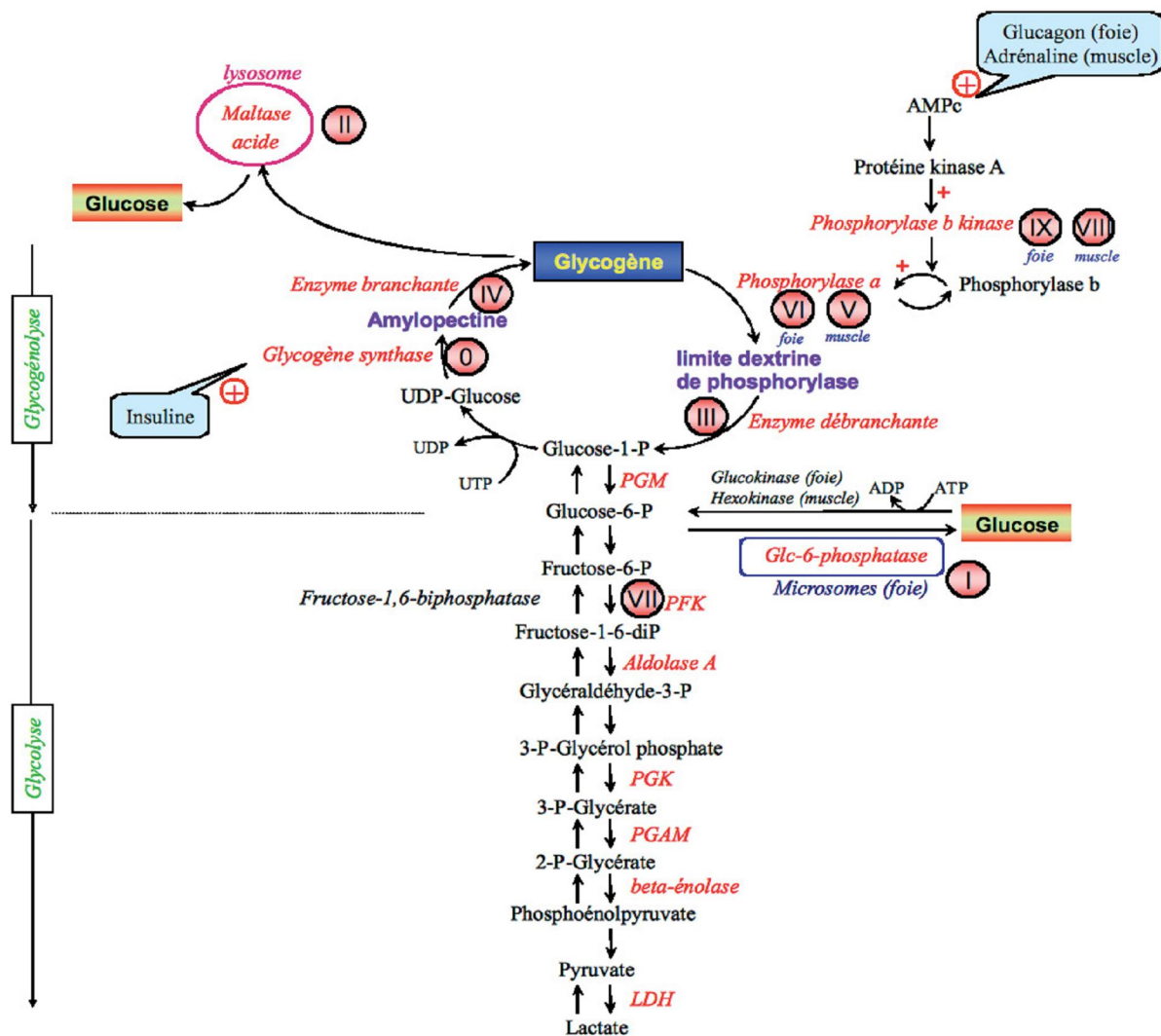


Figure 4 : schéma montrant la localisation des déficits enzymatiques (correspondants aux différents types des glycoséoses), dans la chaîne du métabolisme du glycogène. : (6)

3- Classification des glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires du métabolisme ,résultant d'un défaut de fonctionnement d'une enzyme ou d'un transporteur impliqué dans le métabolisme du glycogène .

La plupart des enzymes impliquées possèdent des isoformes différentes selon le tissu (foie , muscle , myocarde) , certains enzymes sont ubiquitaires . il existe alors des glycogénoses hépatiques , des glycogénoses musculaires , voir des glycogénoses avec double atteinte hépatique et musculaire .

On distingue classiquement , les glycogénoses à prédominance hépatique et les glycogénoses musculaires . les glycogénoses sont dénommées avec un chiffre romain , dans l'ordre croissant de leur découverte .

3-1 Les glycogénoses à prédominance hépatique :

Les glycogénoses hépatiques résultent de l'incapacité totale ou partielle du foie à utiliser le glycogène qui y est stocké , entraînant une hépatomégalie et des épisodes d'hypoglycémie plus ou moins sévère :

La glycogénose de type I ou maladie de von Gierke résulte d'un déficit du système de la glucose-6-phosphatase) ,

Quatres sous-types de glycogénose de type I peuvent être distingués :

- la glycogénose de type Ia est due au déficit en activité glucose- 6-phosphate hydrolase (G6Pase), qui représente environ 80 % des cas de glycogénose de type I ;

- les glycogénoses de type Ib,Ic,Id sont dues au défaut du transporteur, la glucose-6-phosphate-translocase (G6PT).

Selon l'unité du transporteur qui est affecté on distingue les types Ib, Ic et Id.

Le type Ib affecte toutes les fonctions de tout le système transporteur.

Le type Ic affecte le transport du pyrophosphate (Pi).

Le type Id affecte le transport du glucose. (7)

La glycogénose de type III ou maladie de cori forbes résulte d'un déficit en enzyme débranchante, conduisant à une pathologie hépatique dans l'enfance et une pathologie musculaire à l'âge adulte

La glycogénose de type III comporte quatre sous types : (8)

1. Le type IIIa (majoritaire) se manifeste par le déficit en enzyme débranchante dans les muscles et le foie
2. Les symptômes du type IIIb (15% des cas) se restreignent au foie et n'ont pas d'impact sur le glycogène des muscles
3. Le type IIIc (rare) se caractérise par la perte de l'activité débranchante dans les muscles mais pas dans le foie (Glycogénose musculaire)
4. Le type IIId (également rare) se caractérise par une mauvaise activité de *glucosyltransferase* dans les muscles et le foie. Si l'enzyme déficiente est différente, les symptômes sont très proches de ceux de la glycogénose type IIIa.

La glycogénose de type IV résultant du déficit en enzyme branchante conduisant au stockage de glycogène de structure anormale (de type amylopectine).

Le type VI ou maladie de Hers (déficit en phosphorylase hépatique) ,Et type IX (déficit en phosphorylase b kinase hépatique) font partie du même système

la glycogénose de type IX comporte 4 sous-types , car l'enzyme déficitaire (phosphorylase b kinase est constituée de 4 sous-unités chacune est codée par un gène différent) . sous types (a, b ,c et d) .

La glycogénose de type 0 résulte d'un déficit en glycogène synthase hépatique , conduisant à des hypoglycémies sans hépatomégalie et sans surcharge en glycogène .(6)

Tableau N° 1 :Tableau des glycogénoses à prédominance hépatique. (6)

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

3-2 Les glycogénoses musculaires

Les glycogénoses musculaires sont liées à un déficit énergétique par défaut d'utilisation du glycogène, conduisant pour la plupart à des tableaux d'intolérance musculaire à l'effort avec un risque de rhabdomyolyse lors d'exercices intenses :

La glycogénose de type V (ou maladie de McArdle) est due au déficit en myophosphorylase

La glycogénose de type VII (ou maladie de Tarui) est due au déficit en phosphofructokinase musculaire ;

Glycogénose de type VIII est due au déficit en phosphorylase b kinase musculaire

Il existe d'autres déficits rares : déficit en phosphoglycérate kinase (PGK), déficit en phosphoglycérate mutase (PGAM), déficit en protéine kinase activée par l'AMP...

Sont considérées également comme des glycogénoses musculaires les pathologies présentant une accumulation du glycogène dans le muscle, par un autre mécanisme qu'un défaut de son utilisation :

Glycogénose de type II (déficit en maltase acide lysosomal, ou maladie de Pompe), myopathie vacuolaire dont le déficit est ubiquitaire, à présentation essentiellement musculaire (et cardiaque dans sa forme infantile). C'est la glycogénose à présentation musculaire la plus fréquente ; Maladie de Danon (maladie de surcharge lysosomale).

Tableau N°2 : Tableau montrant les différents types de glycogénoses musculaires (6)

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

4- Les différents types de glycoséénoses hépatiques.

4-1 La glycoséénose hépatique de type I :

4-1-1 Historique et Synonymes :

Synonymes : glycoséénose de type I , maladie de Von Gierke , maladie de stockage de glycogène par déficit en glucose-6-phosphatase (G6Pase), glycoséénose hépatorénale.

Historique



Photo N°1 : Edgar Von Gierke.

Edgar Von Gierke est un médecin Allemand né en 1877, il fût le premier à décrire cette maladie en 1929, le déficit enzymatique en activité glucose-6-phosphatase a été découvert en 1952 par les Drs. Coris, mari et femme et leur équipe. Leur découverte fut la première démonstration qu'un désordre métabolique pouvait être causé par une déficience en une enzyme).

4-1-2 Epidémiologie (GSD type I):

Les glycoséénoses hépatiques de types I (Ia , Ib, Ic, Id) ont une incidence estimés à environ 1 cas sur 100 000 naissance, elles représentent 25 % de toutes les glycoséénoses et constituent la forme la plus sévère des glycoséénoses

hépatiques . Elles sont transmises sur le mode autosomique récessif. la glycogénose de type Ia est particulièrement fréquente dans la population juive ashkénaze (environ 1 cas sur 20 000) .(5 ,9)

- la glycogénose de type Ia représente environ 80 % des cas des glycogénoses de type I.

- les glycogénoses de type (Ib, Ic et Id) représentent 20 % des cas des glycogénoses de type I. (7)

4-1-3 Physiopathologie de la glycogénose de type I :

La glycogénose de type I est due à un dysfonctionnement du système du glucose 6-phosphatase, localisé dans les microsomes, qui permet l'hydrolyse du G6P en phosphate et glucose, et donc joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie puisqu'elle contrôle l'étape ultime de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.

Quatre sous-types de glycogénose de type I peuvent être distingués :

- la glycogénose de type Ia est due à un déficit en activité glucose-6-phosphate hydrolase (G6Pase),

- les glycogénose de type (Ib, Ic, Id) sont due à un défaut du transporteur, la glucose-6-phosphate-translocase (G6PT). (7)

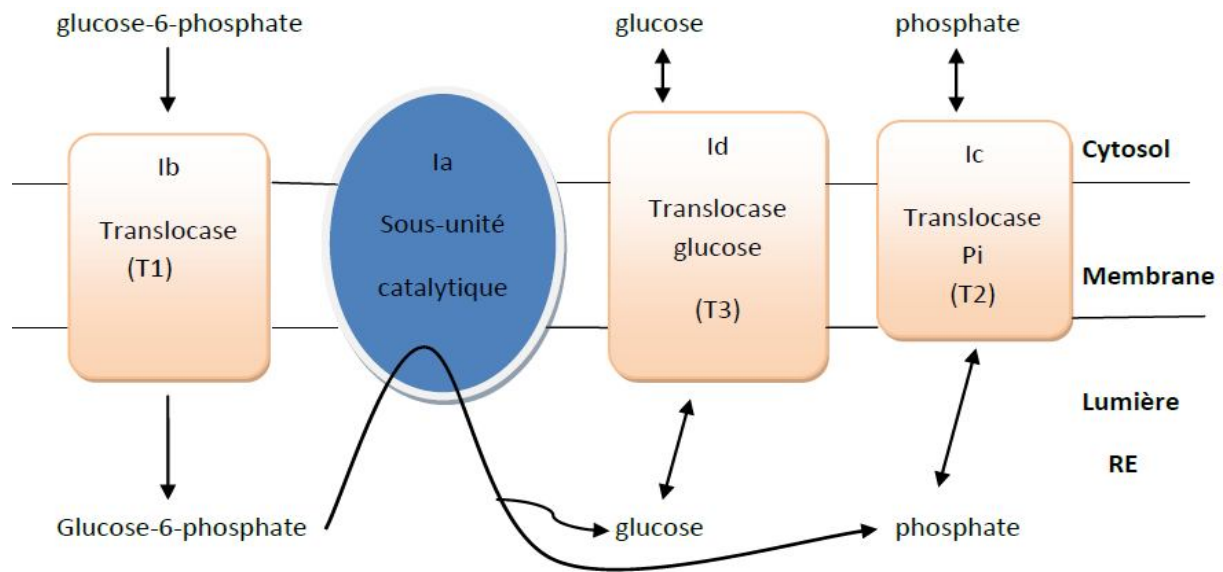


Figure 5 : modèle simplifié du système de la G6Pase (d'après Scriver's OMMBID, McGraw -Hill. 2009). RE : réticulum endoplasmique, Pi : phosphate inorganique. Ia, Ib, Ic, Id : types de GSD entraînés selon le déficit respectif en sous-unité catalytique, en translocase T1, en translocase T2, en translocase T3. (7)

La G6Pase et le G6PT (transporteur bidirectionnel) sont deux protéines très hydrophobes localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique et qui sont co-dépendantes, l'activité G6Pase étant indispensable.

Les anomalies métaboliques observées sont le reflet de l'impossibilité du G6P d'être transformé en glucose, comme les patients peuvent stocker le glucose en glycogène mais pas le dégrader normalement le glycogène stocké s'accumule dans le foie (jusqu'à 10 à 12 g pour 100 gramme de tissus).

En réponse à la chute du glucose sanguin, les niveaux du glucagon et de la noradrénaline augmentent pour apporter au foie un signal de glycogénolyse qui reste vain puisque la glycémie ne peut augmenter (hypoglycémie a jeun) . Le

glucose est donc utilisé dans d'autres voies métaboliques. La glycolyse est augmentée avec production accrue de lactate et formation d'acétyl-CoA en excès, ce qui stimule la lipogenèse de novo et la synthèse de cholestérol. Via la production de malonyl-CoA, la bêta-oxydation des acides gras est inhibée, ce qui explique l'absence de cétose. (5,9)

L'hyperuricémie résulte d'une augmentation de la production d'acide urique, car la baisse de concentration hépatique en phosphates et la déplétion en ATP stimulent la voie de dégradation des purines. De plus, la clairance rénale de l'acide urique est diminuée du fait de la compétition avec l'acide lactique. (5,9)

4-1-4 Présentation clinique et biologique de la glycogénose de type I :

Le déficit en système glucose -6 phosphatase, (glycogénoses de type Ia, Ib, Ic ,Id) se traduit habituellement vers l'âge de 4 à 6 mois de vie ,(parfois plutôt) par un abdomen distendu , (en rapport avec une hépatomégalie), des manifestations métaboliques aiguës à type d'hypoglycémies pouvant entraîner des crises convulsives associées à une acidose lactique (10 ,11) . Cette dernière peut se traduire cliniquement par une hyperventilation (élément que les parents peuvent surveiller). Les enfants ont également le plus souvent, un retard de croissance, une hypotonie musculaire, des infections récidivantes (tout particulièrement les malades atteints de Glycogénose de type Ib).

Rarement, la tolérance au jeun est subnormale et les enfants peuvent alors être quasiment asymptomatiques .On note également, de façon habituelle, contrastant avec la distension abdominale, des grosses joues bien pleines (Faciès poupin), associées à une relative amyotrophie des extrémités. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie majeure, lisse, à bord inférieur mou. Cette

hépatomégalie peut atteindre la fosse iliaque droite et son caractère mou en rend régulièrement la palpation difficile. une splénomégalie n'est pas habituelle sauf chez les malades porteurs du type Ib , surtout s'ils sont traités par facteur de croissance de cellules souches hématopoïétiques de façon chronique (12) .Des xanthomes cutanés peuvent être notés dans l'enfance . il est également fréquent que des épistaxis récidivants, volontiers abondantes soient notées (10 ,11) .

Chez les malades ayant une glycogénose de type (Ib ou Ic ou Id ,altération du transporteur) , des infections cutaneomuqueuses récidivantes sont fréquentes (aphtes , furoncles , infections génitale).De même une inflammation chronique gingivale est fréquente pouvant évoluer vers une véritable parodontite , qui peut, à moyen terme ,être à l'origine d'une perte précoce des dents (13) de plus les malades ayant une glycogénose de type Ib peuvent avoir des manifestations digestives évocatrices d'une maladie inflammatoire (douleurs abdominales, diarrhées glairo-sanglantes, amaigrissement).

Sur le plan biologique :

On remarque essentiellement une hypoglycémie induite par le jeun court (parfois à peine 3 heures) s'accompagnant d'une acidose lactique. Lorsque l'on étudie le cycle glycémique sur 24 heures, on remarque que les courbes de glycémie et de lactatémie se croisent, l'hypoglycémie s'accompagnant d'une hyperlactatémie alors que, à contrario, lorsque la glycémie est normale, en période postprandiale, la lactatémie est basse. On note également fréquemment l'existence d'une hyper-uricémie, d'une hypertriglicéridémie et à moindre degrés d'une hypercholestérolémie. Les troubles de l'hémostase primaire sont fréquents, affectant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire ces troubles sont

souvent à l'origine d'épistaxis, et d'hématomes, voire d'ecchymoses. Pour des raisons encore mal connues, les concentrations de nombreuses protéines sériques sont fréquemment élevées (fibrinogène, CRP, alpha-2 macroglobuline). il en est de même concernant les facteurs d'hémostase dont la synthèse est purement hépatique. Chez les malades ayant une glycogénose de type Ib, une neutropénie et un dysfonctionnement du polynucléaire neutrophile (diminution du chimiotactisme) sont fréquemment rencontrés. (14)

4-1-5 Le diagnostic enzymatique et histologique de la glycogénose de type I :

Lorsqu'on suspecte le diagnostic de glycogénose d'après la présentation clinico-biologique une étude histologique et enzymatique est souvent nécessaire.

Concernant la maladie de Von Gierke, Le diagnostic enzymatique ne peut se faire que sur une biopsie de foie non congelée. L'étude du système de la G6Pase est réalisée avec plusieurs substrats dans des conditions qui permettent ou non le maintien de l'intégrité de la membrane microsomale afin de caractériser le déficit de l'activité catalytique (type Ia) ou de la translocase (types Ib,Ic,Id). Le dosage du glycogène montre une surcharge évidente qui peut toutefois être modérée.

L'étude histochimique d'une biopsie du foie montre une surcharge qui se colore positivement au PAS (periodic acid schiff), ainsi qu'une stéatose. Une fibrose est présente chez quelques patients (5, 9)

4-1-6 Diagnostic génétique de la glycogénose de type I:

La maladie de Von Gierke est une maladie génétique du métabolisme à transmission autosomique récessive.

Les gènes codant la glucose-6-phosphatase d'une part, la glucose-6-phosphate translocase d'autre part ont été localisés et les ADNs complémentaires ont été clonés.

Le gène de la G6Pase (type Ia) a été localisé sur le chromosome (17q21), et le gène de la G6Pt (types Ib,Ic,Id) a été localisé sur le chromosome (11q21) (7)

Les études moléculaires sont nombreuses. Elles ont bien mis en évidence l'hétérogénéité allélique des glycogénoses de type I et des revues exhaustives ont été publiées concernant le catalogue de ces mutations . (15)

Certaines mutations sont plus fréquentes chez certaines ethnies. C'est ainsi que, au sein du gène codant la glucose-6-phosphatase, les mutations p.R83C et p.Q347X sont plus fréquentes chez les Caucasiens, et que la mutation p.R83C est plus fréquente chez les Juifs. Les corrélations entre génotype et phénotype sont quasi inexistantes puisque, à l'heure actuelle, seule l'homozygotie pour la mutation p.G188R au sein du gène de la glucose-6-phosphatase semble être associée avec un phénotype plus proche d'une glycogénose du type Ib, et que l'homozygotie pour la mutation c727G > T semble être associée avec un phénotype plus modéré mais un risque augmenté de voir se développer un hépatocarcinome . (16)

Dans le même ordre d'idées, les mutations pG339C et c1211delCT sont particulièrement fréquentes chez les malades d'origine caucasienne atteints de glycogénose de type Ib .(16,17)

Il est important de noter que l'identification des mutations permet, dans la quasi-totalité des cas, de confirmer le diagnostic de glycogénose de type I de façon non invasive et que, par conséquence, les indications de la biopsie du foie à l'aiguille sont devenues tout à fait exceptionnelles dans cette situation. Il faut également insister sur le fait que la neutropénie et les infections récidivantes n'étant pas toujours présentes au cours des types Ib, Ic, Id d'une part, un certain degré de dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles pouvant être présents chez certains malades atteints de type Ia d'autre part, il faut, chez un malade ayant probablement une glycogénose de type I, étudier les deux gènes avant d'envisager de faire une biopsie hépatique . (18)

L'analyse moléculaire est la seule façon fiable d'effectuer un diagnostic prénatal si la demande en est faite. En effet, l'activité de la glucose-6-phosphatase ne s'exprime ni dans les villosités choriales ni dans les cellules amniotiques. Il y a de très nombreuses années, certains avaient essayé de faire le diagnostic anténatal de glycogénose de type Ia au moyen d'une biopsie de foie fœtal. Outre le caractère risqué de ce geste, les études enzymatiques étaient peu convaincantes, l'activité glucose-6-phosphatasique au sein du foie fœtal étant bien faible. À ce jour, si la ou les mutations ont été identifiées chez le cas index de la famille, le diagnostic prénatal moléculaire est techniquement faisable sur biopsie trophoblastique. Cette indication doit bien sûr être discutée au cas par cas avec chaque couple concerné . (14)

4-1-7 Evolution et Complications de la glycogénose de type I :

Complications métaboliques

L'hyperlipidémie, essentiellement faite d'une hypertriglycéridémie et, à un degré moindre, d'une hypercholestérolémie, est rarement à l'origine de complications. On note ainsi la survenue de 3 pancréatites et de 2 lithiases biliaires dans l'étude européenne rétrospective de 2002 (n = 231) [9]. Il n'y a pas d'augmentation des affections vasculaires liées à l'athérome, et ce, malgré un profil lipidique sérique « à risque ».

Ces constatations cliniques [9,20] sont validées par des données biologiques, telles que les spécificités de l'oxydation des VLDL (Very Low Density Lipoproteins) chez les malades ayant une glycogénose de type I [21] ainsi que par l'étude du trafic intracellulaire du cholestérol couplée à celle du pouvoir antioxydant du sérum [22].

L'hyperuricémie est fréquente, ce dont attestent les 57 % de malades traités par allopurinol à un âge médian initial de 4 ans dans l'étude européenne rétrospective de 2002. Cette hyperuricémie était compliquée dans 14% des cas par l'apparition de crises de goutte, de tophi et de lithiases rénales [9].

La thrombopathie est fréquente, liée aux anomalies lipidiques. Elle fait courir à ces malades des risques hémorragiques tels que des épistaxis sévères et/ou récurrentes, ou des saignements prolongés après chirurgie. Près d'un quart des malades a eu des saignements compliqués. Il en découle le fait important que le temps de saignement doit être vérifié avant toute intervention programmée et que, en cas d'altération qualitative ou quantitative de ce paramètre de l'hémostase primaire, une perfusion de glucose doit être mise en

place dans les jours précédant l'intervention, couplée au besoin à une courte corticothérapie, voire à l'utilisation de DDAVP1.

L'anémie est fréquente, ferriprive, difficile à compenser, pour des raisons encore mal comprises.

Complications hépatiques

Les complications hépatiques sont un problème fréquent au cours de ce type de glycogénose. La survenue d'adénome hépatique est le problème principal. L'âge médian de détection était, dans l'étude européenne rétrospective, de 15 ans [9].

L'incidence des adénomes croît avec l'âge puisque 50 % des malades environ ont des adénomes hépatiques à l'âge de 25 ans. Il s'agit, dans 2/3 des cas, d'adénomes multiples. Ces adénomes peuvent saigner, comprimer les structures voisines. La transformation maligne des adénomes hépatiques en hépatocarcinomes est une complication rare mais connue [5,23]. Elle n'a pas été observée dans l'étude européenne rétrospective. En revanche, quelques articles, dont l'un récent, font état de ce risque indéniable [24]. La surveillance des adénomes hépatiques n'est pas facile. Elle repose sur des données cliniques, essentiellement la notion de douleur dans l'aire hépatique, et sur des données biologiques (alphafoetoprotéine sérique) et radiologiques (échographie, et surtout IRM hépatique). En tout état de cause, l'affirmation de la dégénérescence d'un adénome hépatique est un problème difficile. Tout adénome devenant douloureux, augmentant rapidement de volume, s'accompagnant d'une élévation de la concentration de l'alphafoetoprotéine sérique, s'accompagnant de modifications iconographiques, doit faire évoquer le

diagnostic et conduire à une intervention chirurgicale. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la formation d'adénomes chez les malades atteints de glycogénose de type Ia sont inconnus à ce jour [25].

Complications rénales

Les complications rénales sont également fréquentes. La présence d'une microalbuminurie doit être recherchée systématiquement (définie par une albuminurie de 20 à 200 mg/min ou par un rapport albumine sur créatinine urinaire allant de 2,5 à 20). Si une microalbuminurie est confirmée, elle doit être traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [26]. La protéinurie véritable (> 200 mg/min ou un rapport albumine sur créatinine urinaire > 20) était présente chez 13% des malades inclus dans l'étude européenne [9]. Une atteinte glomérulaire progressive pouvant conduire à l'hémodialyse et à la transplantation rénale a été rapportée à plusieurs reprises. Enfin, 6 % des malades étaient traités pour hypertension artérielle [9].

Il faut donc surveiller régulièrement la fonction rénale des malades atteints de glycogénose de type Ia. S'il est établi qu'une microalbuminurie doit conduire à la prescription d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, la question reste posée concernant l'opportunité d'un tel traitement dès qu'une augmentation de la filtration glomérulaire est constatée lors des explorations physiologiques rénales [26]. La survenue de lithiases rénales est relativement fréquente, de même que celle de néphrocalcinose. Il est possible que la diminution de l'excrétion urinaire du citrate puisse jouer un rôle dans l'apparition de lithiases ou de néphrocalcinose chez ces malades.

Complications Osseuses :

Selon la même étude les complications osseuses étaient rares à type d'ostéoporose avec fractures pathologiques (3 cas) , ces complications peuvent être prévenue par une supplémentation en calcium

les patients atteints de type (Ib, Ic,Id) traité par GCSF peuvent développer une ostéopénie légère dose dépendante .

Alors une ostéodensitométrie de suivi est nécessaire chez les patients traités par GCSF. (9)

Hypertension artérielle pulmonaire

La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire a été rapportée à 7 reprises chez des malades atteints de glycogénose de type I. C'est une complication rare mais redoutable, dont l'origine physiopathologique est encore imparfaitement connue, faisant peut-être intervenir des modifications du métabolisme de la sérotonine plaquettaire [27].

Développement intellectuel, puberté, mortalité

Une étude européenne rétrospective publiée en 2002 a permis de préciser un certain nombre de données [9]. Le développement intellectuel à l'âge adulte était fonction de l'existence ou non d'épisodes de comas hypoglycémiques. En l'absence de coma hypoglycémique, 16 % des 231 malades avaient un quotient intellectuel évalué comme étant < 85 ; à l'opposé, si un épisode de coma hypoglycémique était survenu, 32%de malades étaient dans cette situation. Globalement, sur l'ensemble de la population, 3 % des malades avaient, à l'âge

adulte, un quotient intellectuel < 65 et 18 % un quotient intellectuel compris entre 65 et 85. Six pour cent des malades étaient traités par antiépileptiques [9].

Une étude plus récente a mis en évidence la possible existence de lésions cérébrales chez les malades atteints de glycogénoses de type I. Ces images, bien visibles en IRM, sont fortement corrélées avec la survenue d'hypoglycémie néonatale d'une part, d'hospitalisations pour épisodes hypoglycémiques d'autre part [19].

L'ensemble de ces données incite à une attitude préventive active des épisodes hypoglycémiques de la petite enfance chez ces patients. Le retard pubertaire était présent chez 56 % des malades, associé à un retard de maturation osseuse dans une même proportion de cas. La taille définitive a pu être évaluée chez 54 malades : elle était atteinte à l'âge de 20 ans chez les filles, de 21 ans chez les garçons. La taille adulte, évaluée sur l'ensemble de la population, était à $\pm 1,2$ déviations standards (DS) (extrêmes compris entre $\pm 4,5$ DS d'une part et $+2$ DS d'autre part [9]).

Au plan scolaire, 89 % des enfants de moins de 15 ans atteints de glycogénose de type Ia avaient une scolarité normale. Chez les adultes, âgés de plus de 15 ans, 84%étaient soit en train de poursuivre des études, soit insérés normalement dans le monde du travail. Six pour cent des adultes étaient en milieu protégé au travail et 11 % étaient dans des milieux éducatifs adaptés. Enfin, cette étude, qui a porté sur 231 malades atteints de glycogénose de type Ia, a recensé 9 décès chez des malades dont l'âge minimal était de 1 an et l'âge maximal de 46 ans.

Spécificités des glycosénoses avec altération du transporteur (G6Pt) de type(Ib,Ic ,Id)

Des risques évolutifs sont spécifiques aux type Ib,Ic et Id des glycosénoses, en raison de l'existence d'une neutropénie et d'une altération partielle du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Ces risques sont essentiellement des risques infectieux, au niveau des muqueuses. C'est ainsi que la survenue d'aphtes buccaux, de gingivites, de parodontites, d'infections cutanées et/ou génitales (bartolinite) est relativement fréquente au cours de ce type de maladie [12,28]. De même, des atteintes intestinales, à type d'iléite, voisines de celles observées au cours de la maladie de Crohn, sont possibles dans ce type de glycosénose. Le diagnostic en est important car l'utilisation de facteurs de croissance des cellules souches hématopoïétiques type GCSF (Granulocytes Colony Stimulating Factor) permet, en augmentant la polynucléose neutrophile, de remédier à la plupart de ces désagréments [12,28].

4-1-8 Traitement de la glycosénose de type I :

Le traitement des enfants ayant une glycosénose de type I est contraignant et nécessite, pendant les premières années de vie, la participation active pluriquotidienne des parents. Ce traitement comporte plusieurs aspects :

- la prévention de l'hypoglycémie
- un régime particulier enrichi en glucide,
- le traitement médical
- le traitement chirurgical

A- La prévention de l'hypoglycémie.

Le nombre et le rythme des repas seront adaptés à la tolérance au jeûne de l'enfant. Il comprend ainsi de manière indispensable des apports glucidiques à horaires fixes y compris la nuit. Aucun retard d'alimentation n'est permis.

Afin d'allonger la durée de jeûne possible le jour, après l'âge de 12 mois, de l'amidon de Maïs (« Maïzena® ») est donné en fin de repas, voire entre les repas, afin de constituer une réserve intestinale de glucose qui passera dans la circulation sanguine de manière prolongée. L'amidon de Maïs, pour conserver cette propriété, doit être donné cru, non chauffé, mélangé habituellement avec de l'eau. Il peut être difficile à digérer (risque de diarrhée, de douleurs abdominales) si l'enfant en prend de trop grandes quantités.

Avec l'âge, les repas peuvent être espacés progressivement selon un rythme propre à chaque enfant et les accidents hypoglycémiques commencent à devenir plus rares après l'âge de 5 ans.

La nuit, les repas fréquents sont également nécessaires, mais de mise en œuvre difficile après les premières semaines de vie. C'est pourquoi, une NEDC (Nutrition Entérale à Débit Constant) est effectuée la nuit. Par le biais d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie. La NEDC fonctionne sur le principe d'une perfusion, sauf que la préparation alimentaire, liquide, est administrée dans l'estomac.

La NEDC a pour objectif d'apporter du glucose (ou Maltodextrine) dissout dans de l'eau en continu la nuit, afin d'éviter les hypoglycémies. La préparation du mélange à administrer, le réglage de la pompe de nutrition et la surveillance

de son fonctionnement doivent être faits par les parents formés , en suivant la prescription médicale dans le cas de la NEDC à domicile.

La NEDC est une mesure thérapeutique majeure. Elle va permettre un apport continu de glucose, va corriger le rapport insuline/glucagon et inhiber la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Enfin, elle permet une accélération de la croissance.(73)

B- Un régime particulier

Un diététicien spécialisé doit être impliqué dans la prise en charge. Le régime alimentaire de ces patients doit assurer un apport calorique normal selon les recommandations. (Exemple français (AFSSAPS)).

Ce régime doit permettre des apports en glucides le 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 :

Tableau n 3 : Estimation des apports en glucose par la production hépatique en fonction de l'âge (d'après de P. Lonlay) (72)

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

Typiquement, les glucides apportent 60 à 65 % (voir 70 %) de l'énergie. Ils se répartissent entre des sucres lents (féculents), présents à tous les repas, et des sucres rapides en quantités limitées. En effet, afin de limiter la surcharge des cellules en glycogène, l'enfant doit avoir une alimentation contrôlée dans les autres sucres, en particulier en galactose et en lactose puisqu'ils participent à la formation du glycogène sans participer au maintien de la glycémie. Les apports en galactose et en lactose seront limités à 10 g par jour en moyenne au cours des premières années de vie : les enfants peuvent ainsi manger des yaourts sans sucre et du fromage en quantité modérée. Les apports en fructose et en saccharose seront aussi limités. Les enfants pourront consommer 1 à 2 fruits par jour. Beaucoup de calories étant apportées par les glucides, la part des lipides est réduite. Ce type de régime peut induire des carences en vitamines, minéraux et acides gras essentiels.

Chez certains enfants, cette rigueur autour de l'alimentation, en particulier les horaires rapprochés des prises alimentaires, peut favoriser une anorexie : l'enfant refuse de s'alimenter par la bouche. L'alimentation est alors apportée exclusivement par la sonde naso-gastrique ou la sonde de gastrostomie

De façon plus précise, des recommandations qualitatives et quantitatives concernant le régime alimentaire des patients atteints de glycogénoses de type I ont pu être établies par un groupe expert au vu des résultats de l'étude européenne de 2002(3), et sont présentées dans le tableau (Annexe :1)

C- traitement médicale :

Certains médicaments peuvent être indiqués et utilisés. C'est par exemple le cas de l'allopurinol si l'hyper uricémie est telle qu'elle est supérieure aux valeurs normales hautes pour l'âge. Une hypertriglycémie marquée peut également nécessiter un traitement par fibrates, acide nicotinique, voire statines. Lorsqu'une microalbuminurie a été détectée et confirmée, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doit être démarré [26] afin d'essayer de protéger la fonction rénale de toute détérioration ultérieure, comme cela est fait au cours de la néphropathie diabétique (la survenue de la néphropathie glomérulaire au cours des glycogénoses de type I A relève des mêmes mécanismes physiopathologiques qu'au cours du diabète insulino-dépendant). Si une hypertension artérielle est également notée (valeurs supérieures au 95e percentile pour l'âge), d'autres médicaments doivent être utilisés en sus des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Des suppléments oraux en vitamines, minéraux peuvent être nécessaires. Il faut particulièrement prêter attention aux besoins en calcium car le régime prescrit, pauvre en lactose, peut induire des carences calciques. De même, il faut s'assurer qu'il n'existe pas de carence en vitamine D, en vitamine B1. Ces carences, si elles sont présentes, doivent être traitées. Chez les malades atteints de glycogénose de type I B, l'utilisation de facteurs de croissance des cellules souches hématopoïétiques peut être proposée pour corriger la neutropénie, surtout s'il existe des infections cutanéomuqueuses sévères et récidivantes, une atteinte inflammatoire intestinale [12]. Ces médicaments sont administrés par voie sous-cutanée, selon différents protocoles.

L'utilisation de facteurs de croissance de cellules souches hématopoïétiques (GCSF) est susceptible d'induire l'apparition d'une splénomégalie qui peut parfois être douloureuse, voire gênante du fait de son volume.

D-Traitement chirurgical.

Enfin, une transplantation hépatique, ou rénale, peuvent parfois être indiquées [29]. Il faut néanmoins tout faire pour éviter d'en arriver à cette extrémité. À l'heure actuelle, les indications de la transplantation hépatique sont l'objet d'un consensus : dégénérescence d'un adénome en adénocarcinome, adénomatoses multiples inextirpables chirurgicalement, retard sévère de croissance ne répondant pas à une prise en charge médicale optimale et hypertriglycérémie majeure ne répondant pas à une prise en charge médicale optimale [29]. Les indications de la transplantation rénale sont plus habituelles (insuffisance rénale terminale). Il faut souligner le fait que la transplantation hépatique ne corrige pas obligatoirement la neutropénie chez les malades atteints de glycogénose de type I B. Il faut également mentionner que si une transplantation hépatique est effectuée chez un malade qui a déjà une néphropathie débutante dont témoigne une microalbuminurie, voire une protéinurie, cette dernière va continuer d'évoluer pour son propre compte, risquant d'aboutir quelque temps plus tard à une insuffisance rénale terminale [30]. Certains ont pu proposer, dans ces situations, une double transplantation hépatique et rénale

4-2 La glycogénose hépatique de type III :

4-2-1 Synonymes : Déficit en enzyme débranchante.

-Maladie de Cori (en hommage aux lauréats du prix Nobel 1947, Carl Cori et Gerty Cori).

-Maladie de Forbes (en hommage à l'américain Gilbert Burnett Forbes (1915-2003), qui a décrit les caractéristiques de cette maladie).

-Dextrinose limite.

4-2-2 Epidémiologie de la glycogénose de type III :

L'incidence de la glycogénose *hépatique de type III* est estimée à environ 1 cas sur 100 000 naissances. Elle est assez élevée dans la population juive sépharade d'Afrique du Nord (prévalence estimée à 1/5 400), Voir 1 pour 3600 pour la population des îles Féroé.(5,31)

4-2-3 Physiopathologie de la glycogénose de type III :

La glycogénose de type III ou maladie de Cori-Forbes est due à un dysfonctionnement de l'enzyme débranchante ou amylo-1,6-glucosidase, enzyme bi-fonctionnelle (activité α -1,6- glucosidase et activité transférase) qui hydrolyse les liaisons α -1,6 à l'origine des ramifications du glycogène. (5 ,8 ,32)

Quand l'enzyme débranchante est absente ,le glycogène qui est accumulé a un grand nombre de branches courtes (dextrine limite) et sa structure est anormale .

Dans la glycogénose de type III la production du glucose est diminuée en raison du déficit enzymatique , la symptomatologie et les anomalies biologiques sont moins sévères que dans le type I , en raison d'une certaine production de

glucose grâce à l'action de la phosphorylase sur la partie linéaire du glycogène et grâce à la gluconéogenèse qui est fonctionnelle . (5, 8 ,32)

L'accumulation du glycogène avec de branches courtes (dextrine limite) , et la déficience de la transformation du glycogène en glucose sont la cause de la plupart des symptômes que l'on voit dans la glycogénose de type III . (33)

4-2-4 Présentation clinique et biologique de la glycogénose de type III :

Le déficit en enzyme débranchante ou maladie de cori-forbes se traduit cliniquement par une atteinte hépatique et musculaire (type IIIa), mais environ 15 % des patients n'ont que des manifestations hépatiques (glycogénose de type IIIb) sans aucune manifestation musculaire, le type IIIc ne comporte pas d'atteinte hépatique, et le type IIId a la même présentation clinique et biologique que le type IIIa (10,11) .

Les malades atteints de glycogénose de type III (a,b,d)ont une hépatomégalie (de consistance quasi-normale initialement, pouvant devenir un peu plus ferme au bout de quelques années , une hypoglycémie a jeun ,une hypertriglycérémie .

Ces différentes manifestations peuvent rendre difficile la distinction dans l'enfance, avant tout examen enzymatique ou génétique, entre une glycogénose de type III et une glycogénose de type I. Cependant, la tolérance au jeun est habituellement meilleure au cours du type III qu'elle ne l'est au type I, même si de grande variation peuvent exister. surtout, lorsqu'une hypoglycémie survient chez un malade atteint de glycogénose de type III, elle n'est pas associée à une hyperlactacidémie , l'acide lactique pouvant être dans ce type de glycogénose ,

consommés par la néoglucogenèse . De plus, les concentrations sanguines d'acide lactique augmentent après les repas au cours des glycogénoses de type III. Ainsi lorsqu'on étudie le cycle glycémique d'un malade atteint de glycogénose de type III les courbes de glycémie et d'acide lactique sont parallèles, ce qui permet de différencier facilement le profil du type III du profil du type I. L'uricémie est le plus souvent normale (10,11).

Le retard de croissance est également une manifestation clinique fréquente. Une splénomégalie peut être notée mais, contrairement à ce qui est observé au cours des glycogénoses de type I, la taille des reins n'est pas augmentée

Au plan biologique, en dehors des anomalies précédemment soulignées, on note, de façon très fréquente une augmentation de la concentration sérique des transaminases (liée à l'atteinte hépatique mais également à l'atteinte musculaire). Très souvent, les concentrations sériques de créatine phosphokinase (CPK) sont élevées, en rapport avec l'atteinte musculaire. Cela étant, des concentrations normales de cette enzyme ne permettent pas d'exclure le diagnostic de glycogénose de type III (34,35)

4-2-5 Diagnostic histologique et enzymatique de la glycogénose de type III:

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit de l'activité amylo-1,6-glucosidase vis-à-vis d'une dextrine limite obtenue par action de la phosphorylase sur du glycogène. L'activité enzymatique peut être mesurée dans les leucocytes et les fibroblastes cutanés en culture. Dans un prélèvement sanguin, le glycogène mesuré à jeun dans les érythrocytes est toujours très élevé.

Chez les patients présentant une expression localisée (type IIIb) ou atypique de la maladie, il est parfois nécessaire de recourir à une biopsie du foie (ou du muscle), car l'activité enzymatique peut être normale dans les leucocytes. L'histologie hépatique montre une accumulation dans le cytoplasme de matériel coloré par le PAS et sensible à la diastase. Une fibrose est souvent présente. Le glycogène est très augmenté, environ 3 à 5 fois les valeurs usuelles. Dans le muscle, la surcharge est moins marquée. (5,8,32)

4-2-6 Diagnostic génétique de la glycogénose de type III:

La glycogénose de type III est transmise selon le mode autosomique récessif. Sa prévalence est élevée chez les Juifs d'Afrique du Nord (1/5 400 naissances) ainsi qu'aux Îles Féroé. Le gène codant l'amylo-1-6 glucosidase a été localisé puis cloné.(36) Comme pour les autres types de glycogénoses, une grande Hétérogénéité allélique a été mise en évidence. Au sein de la population juive sépharade, (37) une mutation particulière a été identifiée (c.4455 delT). De même, une mutation sur un site donneur d'épissage a été identifiée chez des malades japonais.

Deux mutations non-sens, p.R864X et p.R1228X, ont été Identifiées chez des malades d'origine caucasienne, atteints de Glycogénose de type IIIa et IIIb, à des fréquences respectives de 10,3 % et 5,2 % alors que deux autres mutations, p.17 del AG et p.Q 6X, ont exclusivement été identifiées chez des malades atteints du type III b de la maladie. Ces deux dernières mutations siègent au niveau de l'exon 3, au codon numéro 6. Elles sont toutes les deux à l'origine de protéines tronquées de façon importante, rendant peu vraisemblable le fait qu'elles puissent conserver une activité enzymatique. Le mécanisme expliquant

comment les mutations de l'exon 3 permettent de maintenir l'activité enzymatique au sein du muscle n'est pas encore élucidé.

À ce jour, plusieurs dizaines de mutations différentes ont été identifiées. Le diagnostic moléculaire n'est pas utile à la confirmation diagnostique de la maladie. Il peut être un complément important et intéressant lors de demande de diagnostic prénatal. Il est indispensable si certains couples souhaitent envisager un diagnostic génétique préimplantatoire.

4-2-7 Evolution et complications de la glycogénose de type III:

L'histoire naturelle des glycogénoses de type III est moins bien connue que celle des glycogénoses de type I. Les risques évolutifs sont essentiellement hépatiques et musculaires. Pour des raisons non encore élucidées, il apparaît bien souvent que la glycogénose de type III est une maladie essentiellement hépatique et métabolique chez l'enfant et devient, dans la majorité des cas, une maladie musculaire à l'âge adulte [5,11,29,34].

Les complications métaboliques, telles que l'hyperlipidémie d'une part et l'hyperuricémie d'autre part, sont plus rares au cours des glycogénoses de type III. Elles doivent néanmoins être dépistées et, le cas échéant, traitées. Leurs risques évolutifs sont les mêmes qu'au cours du type I [5,11].

Au niveau hépatique, la survenue d'adénomes est exceptionnelle. En revanche, le foie peut, à mesure que l'âge avance, devenir fibreux et il faut surveiller ce point très régulièrement (examen clinique, fibrotest, fibroscan). Quelques observations, de fibroses se compliquant d'hypertension portale ont également été rapportées. Il en est de même pour certains cas au cours desquels l'atteinte hépatique a évolué jusqu'à la cirrhose. Le risque de survenue d'un

hépatocarcinome est faible ; à ce jour, 6 observations ont été publiées dans la littérature et le mécanisme de dégénérescence semble bien différent de ce qu'il est au cours du type I. En effet, chez les malades atteints d'une glycogénose de type III, c'est la séquence fibrose-cirrhose hépatocarcinome qui est en cause [35,38].

Les manifestations musculaires sont spécifiques aux glycogénoses de type III. Chez l'enfant, des douleurs et une fatigabilité anormale peuvent exister. Bien que les manifestations cliniques d'atteinte myocardique soient tout à fait exceptionnelles, il faut surveiller la fonction myocardique par des échographies régulières.

À l'âge adulte, les manifestations musculaires deviennent souvent plus marquées, à type de faiblesse musculaire à prédominance distale. Dans certains cas, cette myopathie peut être invalidante ; il faut surveiller régulièrement la fonction myocardique par échographie ainsi que la fonction respiratoire (risque d'atteinte des muscles respiratoires).(39)

4-2-8 Traitement de la glycogénose de type III:

Le traitement diététique des malades atteints de glycogénose de type III est moins lourd que celui prescrit aux malades atteints de glycogénose de type I. La fréquence des repas doit être adaptée à la tolérance au jeûne.

L'alimentation est enrichie en protéines (la néoglucogenèse étant fonctionnelle, on espère que les acides aminés néoglucoformateurs pourront contribuer au maintien de la glycémie). L'utilisation d'amidon de maïs (Maïzena®) peut être également un apport important, de même que la mise en

place d'une nutrition entérale nocturne à débit constant. Il n'est pas nécessaire de restreindre l'alimentation en lactose et en fructose [10,11,12].

Une étude récente a rapporté la possibilité de voir régresser l'atteinte myocardique en modifiant le régime [40]

On a rarement recours au traitement médicale, puisque l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperuricémie sont moins fréquent et beaucoup moins sévère que dans le type I . Par contre on a souvent recours à un traitement médical approprié pour la cardiomyopathie en phase progressive à l'âge adulte

La transplantation hépatique est souvent nécessaire lorsqu'on note une évolution vers la décompensation cirrhotique, sa survenue est très rare dans ce type de glycogénose (les manifestations hépatiques ont tendance à s'améliorer et à régresser chez la plupart des cas).

4-3 La glycogénose de type IV :

4-3-1 Synonymes et historique:

Déficit en enzyme branchante, Amylopectinose, maladie d'Andersen.



Photo N°2 : Dorothy Hansine Andersen

La maladie porte le nom d'un médecin Américain, Dorothy Hansine Andersen (1901-1963) , (Photo N°2) qui a décrit la maladie pour la première fois en 1956 .

4-3-2Epidémiologie :

La glycogénose de type **IV** est une glycogénose très rare. L'incidence est estimée à environ 3% de toutes les glycogénoses. La forme adulte avec atteinte du système nerveux a surtout été décrite chez des patients d'origine juive ashkénaze.(5,41,42)

4-3-3 Physiopathologie :

La glycogénose de type **IV** ou maladie d'Andersen est due à un dysfonctionnement de l'enzyme débranchante , contrairement aux autres glycogénoses , cette affection ne se caractérise pas par une augmentation du glycogène normale dans les tissus . (Voir figure 4)

Le glycogène qui s'accumule ressemble à l'amidon (un glycogène anormale de type amylopectine avec peu de ramifications et de longues chaînes de glucose reliées en α -1-4 (poly-glucosane).

Cette accumulation de poly-glucosane aboutit à une fibrose sévère des tissus cibles (foie, muscles squelettiques, cœur, cerveau), ce qui fait de ce type de glycogénose une affection grave et très hétérogène (41,43)

La symptomatologie de cette affection découle de ce processus de fibrose (cirrhose pour le foie).

la moindre sévérité d'hypoglycémie à jeun est expliquée par la présence chez ces malades de glycogène normale à côté de poly-glucosane (le déficit enzymatique étant partiel), et la glyconéogenèse qui est fonctionnelle.

4-3-4 Présentation clinique et biologique de la glycogénose de type

IV :

La présentation clinique de ce type de glycogénose est très hétérogène. Il existe en fait un continuum de présentation clinique variant selon l'âge de début et les tissus ou organes atteints. La forme classique (décrite par Andersen en 1956), se manifeste dans les premiers mois de vie par une hépatosplénomégalie et un retard staturo-pondéral. L'atteinte hépatique évolue vers la cirrhose avec hypertension portale et ascite et sans traitement le décès survient généralement avant l'âge de 5 ans, l'âge de début et la sévérité des formes à présentation neuromusculaire sont très variables. la forme la plus sévère peut se présenter dès le stade anténatale avec arthrogrypose, anasarque, hypoplasie pulmonaire et décès précoce (44), ou bien à la naissance avec hypotonie sévère (45), atrophie musculaire, et parfois cardiomyopathie, ou encore sous une forme neurologique

avec atteinte neuronale et décès précoce . La maladie peut aussi se manifester dans l'enfance par une myopathie ou une cardiomyopathie. chez l'adulte, il existe une forme myopathique et une forme neurologique appelée maladie a corps de poly-glucosanes de l'adulte (APBD : Adult poly-glucosane body disease) , avec atteinte du système nerveux centrale et périphérique et présence de corps de poly-glucosane dans le système nerveux (45) ces patients APBD présentent des troubles cognitifs ,une incontinence urinaire et une démence dans 50 % des cas .

4-3-5 Diagnostic histologique et enzymatique de la glycogénose de type IV :

Le déficit en enzyme branchante peut être mis en évidence dans le foie, le muscle, les leucocytes, les fibroblastes. Le déficit n'est pas toujours complet et n'est pas toujours présent dans tous les tissus, en particulier dans les formes les plus tardives. Certains patients APBD peuvent avoir une activité enzymatique normale dans les leucocytes (en particulier les patients qui ne sont pas d'origine juive ashkénaze). L'étude histologique d'une biopsie de foie est caractéristique : elle montre une accumulation cytoplasmique de matériel qui se colore au PAS et est partiellement résistant à la diastase (amylopectine).(5,41,42)

4-3-6 Diagnostic génétique de la glycogénose de type IV :

La maladie est transmise selon un mode autosomique récessif. Le dépistage des hétérozygotes est possible, tant par analyse enzymatique que, surtout, par étude moléculaire. Le diagnostic prénatal est possible, par étude enzymatique et/ou étude moléculaire. (44)

Une trentaine de mutations du gène GBE1 ont été décrites, les mutations sévères étant généralement retrouvées dans les formes précoces.

4-3-7 Evolution et Complications de la glycogénose de type IV:

L'évolution de la maladie est hétérogène la plus fréquente est celle d'une cirrhose progressive et de ses complications. En générale la mort survient vers les cinq ans. Le problème central est l'insuffisance hépatocellulaire en dehors d'une transplantation hépatique. On a également décrit d'autres formes de la maladie, ce sont des patients dont les problèmes évolutifs sont principalement en rapport avec l'atteinte musculaire et du système nerveux centrale et périphérique (neuropathie des APBD).(41,43). Et qui n'ont pas d'atteinte hépatique sévère à l'âge adulte. Une évolution vers une cardiomyopathie est possible dans la grande enfance dans certains cas.

4-3-8 Traitement de la glycogénose de type IV:

Il n'y a pas de traitement spécifique pour ce type de glycogénose. Les mesures thérapeutiques sont essentiellement symptomatiques, visant à apporter un support nutritionnel suffisant pour que le développement, tout particulièrement la force musculaire et la croissance, soit normal. Des transplantations hépatiques ont été effectuées lors d'évolution cirrhogène (survenue fréquente dans ce type de glycogénose) .

La transplantation hépatique a permis, dans certains cas, la survie sans que des complications cardiaques ou neuromusculaire ne se développent (14)

4-4 Les glycogénoses de type VI et de type IX :

4-4-1 Synonyme et historique :

Maladie de Hers

Glycogénose par Déficit en phosphorylase Hépatique (pour le type VI)

Glycogénose par Déficit en phosphorylase kinase b Hépatique (pour le type IX)

Né à Namur en 1923, Henri-Géry Hers (photo N°3), est un médecin biochimiste belge ,il fut le premier à découvrir le déficit en phosphorylase hépatique (le type VI) à la fin des cinquantes , la maladie porte désormais son nom.



Photo N°3 : Henri-Géry Hers

4-4-2 Epidémiologie :

Les déficits du système Phosphorylase (glycogénose de type **VI**) / Phosphorylase b kinase (glycogénose de type **IX**) représentent au totale environ 25 à 30% de toutes les glycogénoses (soit 1 cas sur 100 000 naissances). La plupart sont des déficits en phosphorylase b kinase. Cette fréquence est certainement sous-estimée car il s'agit d'une maladie généralement bénigne et pouvant passer inaperçue. (5,46)

4-4-3 Physiopathologie :

Comme la physiopathologie et les tableaux cliniques du déficit en phosphorylase hépatique (glycogénose de type VI) et de celui en phosphorylase b kinase (glycogénose de type IX) , sont similaires , ils seront envisagés ensemble .

La glycogénose de type VI encore appelée maladie de Hers est due à un déficit en phosphorylase hépatique , enzyme qui catalyse la phosphorolyse du glycogène en G1P , la phosphorylase est l'enzyme-clé (la plus régulée) de la dégradation du glycogène . Elle est activée par le glucagon , le cortisol et l'adrénaline (surtout au niveau musculaire) .

Une série d'étapes doit se produire pour que la phosphorylase soit activée et parmi elles intervient la phosphorylase b Kinase , un défaut dans l'une ou l'autre enzyme est responsable d'une surcharge en glycogène et un défaut d'apport du glucose lors du jeun . le déficit est en effet partiel, ce qui explique la relative bénignité de ces 2 types de glycogénoses

Le déficit en phosphorylase b kinase (glycogénose de type IX) comporte plusieurs sous-type vu que l'enzyme est constitué de 4 sous-unité, et que chaque sous-unité est codée par un gène différent (voir chapitre classification). concernant l'atteinte hépatique peu importe le sous-type la physiopathologie et les manifestations cliniques sont similaires à la glycogénoses de type VI . (46,33,47)

4-4-4 Présentation clinique et biologique des GSD de types VI et IX :

Qu'il s'agisse d'un déficit vrai en phosphorylase (glycogénose de type VI) ou d'un déficit en système activateur de la phosphorylase (déficit en

phosphorylase kinase, glycogénose de type IX), ce sont habituellement des formes bénignes de glycogénoses dont les manifestations cliniques sont peu sévères.

Ces types de glycogénoses se manifestent classiquement chez l'enfant ou l'adolescent par une hépatomégalie et un retard de croissance. Une hypoglycémie cétosique modérée peut survenir après un jeun long. Les lactates sont généralement normaux à jeun. Les triglycérides, le cholestérol et les transaminases peuvent être modérément augmentés. Les CPK sont normales. Il existe donc très peu d'éléments spécifiques dans le bilan de base. Cette maladie est généralement bénigne mais une forme plus sévère avec hépatomégalie plus importante, hypoglycémie plus profonde et acidose lactique postprandiale a été décrite dans quelque cas (46), les formes graves restent exceptionnelles.

Les patients atteints du déficit en phosphorylase kinase B hépatique autosomique (gène PHKG2) ont généralement un phénotype plus sévère et peuvent développer une cirrhose. (48)

4-4-5 Diagnostic histologique et enzymatique des GSD de types VI et IX :

4-4-5-1 La glycogénose de type VI :

L'étude de la biopsie de foie montre un contenu augmenté en glycogène et une activité phosphorylase diminuée, mais il peut subsister une activité résiduelle non négligeable. L'activité phosphorylase peut aussi être mesurée dans les cellules sanguines. Il faut toutefois s'assurer de la parfaite conservation des prélèvements car la phosphorylase est une enzyme thermolabile. L'activité

normale de la phosphorylase- *b*-kinase doit avoir été vérifiée avant d'affirmer un déficit vrai en phosphorylase hépatique.(5 ,46)

4-4-5-2 La glycogénose de type IX :

L'activité de la phosphorylase *b* kinase mesurée dans les érythrocytes est diminuée dans les formes XLG1, mais pas dans les formes XLG2. L'étude d'une biopsie de foie (ou de muscle) montre une surcharge en glycogène dans le cytoplasme et une diminution de l'activité phosphorylase *b* kinase. Le glycogène est souvent augmenté dans les érythrocytes. (5,47)

4-4-6 Diagnostic génétique des GSD de types VI et IX :

4-4-6-1 la glycogénose de type VI ou déficit en phosphorylase hépatique :

Il existe trois isoformes de phosphorylases : la phosphorylase musculaire (M), la phosphorylase hépatique (L), la phosphorylase cérébrale (B). Ces trois isoformes sont codées par trois gènes différents qui ont été respectivement localisés sur les chromosomes 11, 14 et 20. La phosphorylase hépatique est codée par le gène PGYL (localisé sur le chromosome 14). Des mutations au sein de ce gène ont été identifiées chez les malades atteints de glycogénose de type VI . Une mutation spécifique a été identifiée dans une grande fratrie mennonite . (49)

4-4-6-2 la glycogénose de type IX ou Déficit en phosphorylase b kinase hépatique :

En cas de diminution de l'activité phosphorylase *b* kinase dans les cellules sanguines, l'étude des gènes PHKA2 et PHKG2, voire du gène PHKB pourra

être réalisée. Si l'activité phosphorylase b kinase est normale dans les cellules sanguines, la recherche d'une forme XLG2 peut se faire par l'étude du gène PHKA2, évitant ainsi une biopsie de foie. L'étude du gène PHKA2 montre que les patients XLG2 ont des mutations modérées, alors que les patients XLG1 ont des mutations plus délétères qui entraînent l'absence de la sous-unité α et/ou la formation d'un complexe instable (6)

4-4-7 Evolution et complications des GSD de types VI et IX :

Ce sont habituellement des formes bénignes de glycogénoses dont les manifestations cliniques sont peu sévères.

L'évolution est favorable : le retard statural, lorsqu'il existait dans les premières années de vie, se corrige habituellement spontanément au cours de la 2ème décennie de la vie. Il en est de même des perturbations lipidiques et, à l'âge adulte, les malades n'ont habituellement ni suivi particulier ni traitement. Les formes graves sont très rares dans ces deux types de glycogénoses [43].

4-4-8 Traitement des GSD de types VI et IX :

La plus part des formes sont bénignes et leur prise en charge consiste seulement à prévenir les hypoglycémies par des repas fréquents (le régime est beaucoup moins contraignant que les autres types , mais plus rarement il existe des formes sévères avec importante hépatomégalie nécessitant un traitement diététique plus contraignant , En dehors de traitement diététique aucune thérapeutique n'est nécessaire , et chez les adolescents la maladie est souvent asymptomatique et ne nécessite aucun traitement mais une surveillance est souhaitable .(6)

4-5 La glycogénose de type 0 :

4-5-1 Synonymes :

Déficiencia en glycogène synthase

4-5-2 Epidémiologie :

Ce type est si rare qu'il existe peu de publication dans la littérature (environ 20 observation) (39)

4-5-3 Physiopathologie :

La glycogénose de type 0 est due à un déficit en glycogène synthase (voir figure 4) , le foie est alors incapable de fabriquer les réserves de glycogène (le déficit n'étant pas totale on peut trouver une faible quantité de glycogène au niveau des tissus notamment le foie) , à vrai sens de terme il ne s'agit pas d'une glycogénose . Puisqu'il n'ya pas une surcharge au niveau des tissus.

L'hypoglycémie à jeun est due a l'absence de glycogène au niveau du foie , elle est moins sévère que dans le type I , car la néoglucogenèse est fonctionnelle. (23,50)

4-5-4 Présentation clinique et biologique de la glycogénose de type 0:

Le déficit en glycogène synthase ne comporte pas une hépatomégalie contrairement aux autres types de glycogénoses, ce type de glycogénose est rare et se manifeste généralement à l'enfance (parfois jusqu'à l'adolescence) par une somnolence matinale ou des crises convulsives en rapport avec l'hypoglycémie à jeun, et on retrouve une cétonurie sans acidose. Après repas, on observe une hyperglycémie avec hyperlactacidémie (le glucose est préférentiellement

transformé en lactate du fait de l'absence de synthèse du glycogène). La mesure de ces paramètres à jeun et après repas permet d'orienter le diagnostic. (51)

4-5-5 Diagnostic histologique et enzymatique de la glycogénose de type 0 :

Dans ce type de glycogénose le déficit en glycogène synthase peut être mis en évidence dans une biopsie hépatique, l'étude histologique du foie montre une très faible quantité de glycogène (51)

4-5-6 Diagnostic génétique de la glycogénose de type 0 :

La transmission de la maladie est autosomique récessive, Le diagnostic génétique est possible et permet un diagnostic non invasif par l'étude du gène GYS 2.

La déficience en glycogène synthase hépatique est causée par une mutation du gène GYS2, ce gène est localisé sur le chromosome 12 (12p12.2), peu de mutations sont connues à nos jours.

4-5-7 Evolution et Complications de la glycogénose de type 0 :

les enfants atteints du déficit en glycogène synthase peuvent avoir un retard statural qui se corrige lors de la puberté, les seules complications connues à nos jours sont en rapport avec les séquelles neurologiques des épisodes d'hypoglycémie méconnues ou non traités, le risque de fibrose hépatique est nul , il est noté que les enfants porteurs du déficit peuvent se fatiguer facilement lors d'un effort physique en rapport avec la faible quantité du glycogène musculaire .(39)

4-5-8 Traitement de la glycogénose de type 0 :

Le traitement est symptomatique (surtout prévention de l'hypoglycémie à jeun), par ingestion d'amidon de maïs cru (Maïzena®), l'usage d'une sonde nocturne à débit continue, et par ingestion des repas fréquents toutes les 4 h, enrichis en protéines pour stimuler la néoglucogenèse et contenant moins de glucides pour minimiser l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie postprandiale. pas de place pour le traitement chirurgicale puisque l'évolution vers la cirrhose hépatique est nulle.

4-6 Récapulatif des caractéristiques distinctives des glycogénoses hépatique :

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

Tableau N 4 : Les principales glycogénoses hépatiques et leurs manifestations cliniques et biologiques (5,6,14)

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



Matériels et méthodes

1. Les objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est de relever les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients atteints de glycogénoses hépatiques et d'identifier les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de ces affections au Maroc.

2. Matériel :

Nous rapportons dans notre étude 10 patients atteints de glycogénoses hépatiques suivis au service de pédiatrie (P3) d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'hôpital d'enfants de Rabat.

L'étude a retenu les dossiers comportant les éléments d'orientation diagnostique : cliniques, paracliniques et histologiques. Durant une période de 12 ans de Novembre 2003 à Mars 2015.

Trois dossiers ont été exclus par manque d'informations (dossiers médicaux inexploitable).

3. Méthode :

L'étude rétrospective a été réalisée en recueillant les informations des dossiers médicaux et des carnets de consultations des patients.

En s'aidant d'une fiche d'exploitation (Annexe 2), on a recueilli les données épidémiologiques, anamnestiques, cliniques, para-cliniques (biologiques, radiologiques et histologiques) et thérapeutiques.

Les plupart des patients ont été contactés par téléphone et revus en consultation pour compléter les informations manquantes et recueillir les données évolutives.

La classification des patients selon le type de glycogénose hépatique a été fondée sur :

- les données cliniques (l'âge de début de la symptomatologie, la distension abdominale et la tolérance au jeûne)
- Les données para-cliniques (cycle glycémique, concentration des lactates, acide urique, les CPK et le dosage des lipides sanguins)
- Et les données évolutives.



1- Résultats descriptifs

1-1 Les observations :

1-1-1 Patients atteints de glycogénose hépatique de type I.

1-1-1-1 Observation N°1 :

Identité :

N. H. est un nourrisson de sexe féminin âgé de 7mois ,
2 ème d'une fratrie de 2

Motif d'hospitalisation : Distension Abdominale.

ATCD : F : Parents consanguins (1^{er} degrés)

Frère âgé de 3 ans bien portant,

P : Grossesse suivie, menée à terme, accouchement par voie basse

Poids à la naissance 3Kg 300

Allaitement maternel, Diversification alimentaire à l'âge de 6 mois

Vaccination selon le PNI

Bon développement psychomoteur

Histoire de la maladie : la symptomatologie remonte à 1 mois par l'installation progressive d'une augmentation du volume abdominal sans trouble de transit ni vomissement, l'interrogatoire révèle une notion de malaise et sueur matinale avec fatigue, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général, et en dehors de toute fièvre.

Examen clinique :

Nourrisson conscient en bon état général, tonique réactif avec des conjonctives normo-colorées - T : 37,5°C - Pouls : 120 bat/min

Poids : 7,5 kg (M) Taille : 63 cm (-2DS).

- Abdomen siège d'une circulation veineuse collatérale, La palpation objective une énorme hépatomégalie lisse avec surface régulière et bord inférieur mou. La flèche hépatique est à 13 cm
- Une splénomégalie à un travers de doigt du rebord costal est notée
- Absence de contact lombaire

Examen cardio-vasculaire :

B1 et B2 sont bien perçus, pas de turgescence des veines jugulaires ni d'œdèmes des membres inférieures, tous les pouls sont présents et symétriques

Examens pleuro-pulmonaire et neurologique sont strictement normaux

Au total : C'est un nourrisson de 7 mois, issue d'un mariage consanguin sans ATCD pathologiques notables qui présente depuis un mois une distension abdominale avec notion de somnolence matinale sans fièvre chez qui l'examen clinique objective un retard statural et une hépto-splénomégalie avec circulation veineuse collatérale.

Examens Paracliniques :

Echographie abdominale :

Présence d'une hépatomégalie avec foie d'échostructure homogène de contours réguliers pas de dilatation des voies biliaires

Rate augmentée de taille finement hétérogène ,

Reins de taille normale échogène sans anomalie.

Biologie :

NFS / -HGB : 11 ,7 g/dl -GB :12 5600 élém /mm³ -PNN : 6300 élém/mm³

-PLQ : 459 000 élém/mm³

-ASAT: 223 UI /L. (≤ 35) - ALAT: 302 UI/L. (≤ 42)

-Gamma GT : 54 UI/L (10-270) PAL : 276 UI/L (40-300)

-Bilirubine totale : 9 mg/ L. (≤ 10)

-AFP : 2,4 ng/ml (≤ 11)

-Glycémie : 0,74g /L.

-Les sérologies des hépatites virales (A, B, C et le CMV) sont revenues négatives

-Cycle glycémique :

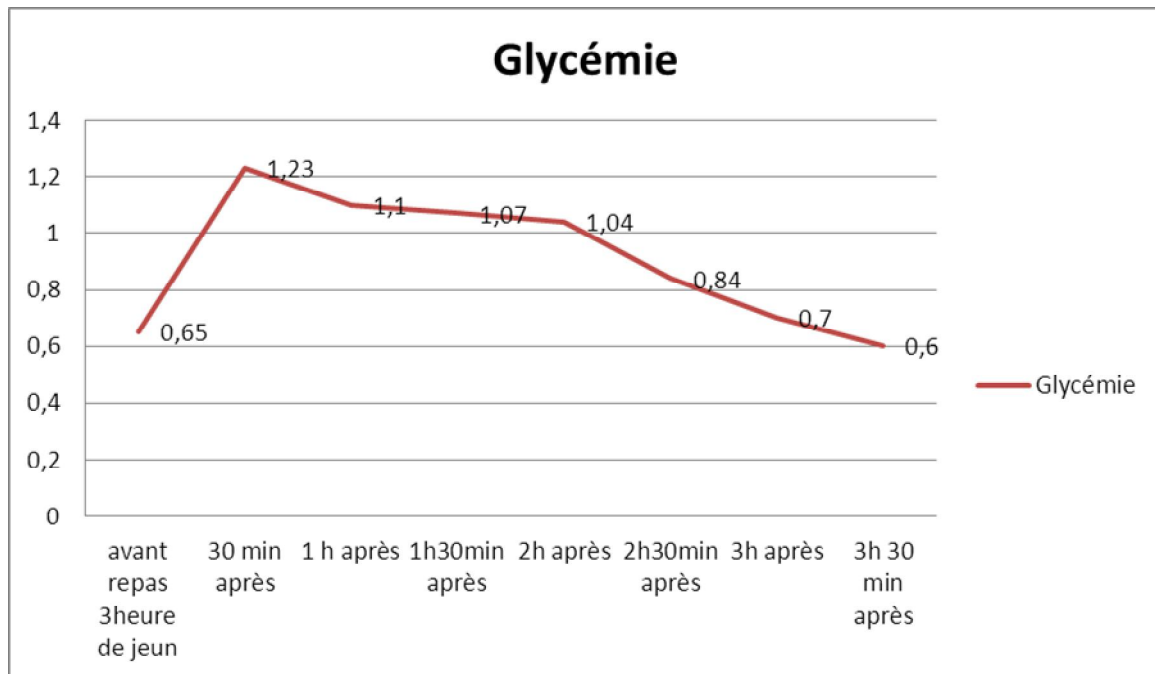


Figure N°6 : cycle glycémique du patient N°1

La tolérance du jeûne est de 3heures 30 min

-Les lactates (avant repas) : 349 mg/L (90-260)

-Cholestérol: 2,34 g/L (1,50-2,00). – Triglycérides: 1,60 g /L (0,3 -1 ,5)

-Acide Urique : 89 mg/L (26-72).

-CPK : 56 UI/L (29-200) - LDH : 143 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique:

L'examen a porté sur 3 fragments de tissus hépatiques de bonnes tailles et renfermant 6 espaces portes modérément élargis

Les canalicules biliaires et la vascularisation portale sont sans anomalie

Les lobules hépatiques ont fait d'hépatocytes ballonnés clarifiés d'allure végétal

Absence de cholestase ou de stéatose

Conclusion : aspect en faveur d'une glycogénose.

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type I

Traitement : Le traitement était basé sur la diététique avec repas fréquents toutes les 3 heures sans utilisation de Maïzena (jeune âge) ni de la NEDC .

Le régime est normocalorique, hyperglucidique , hyperprotéique et hypolipidique.

Maïzena a été utilisée à partir de 14 mois à raison de 15 g après chaque repas

Sur le plan staturo-pondéral :

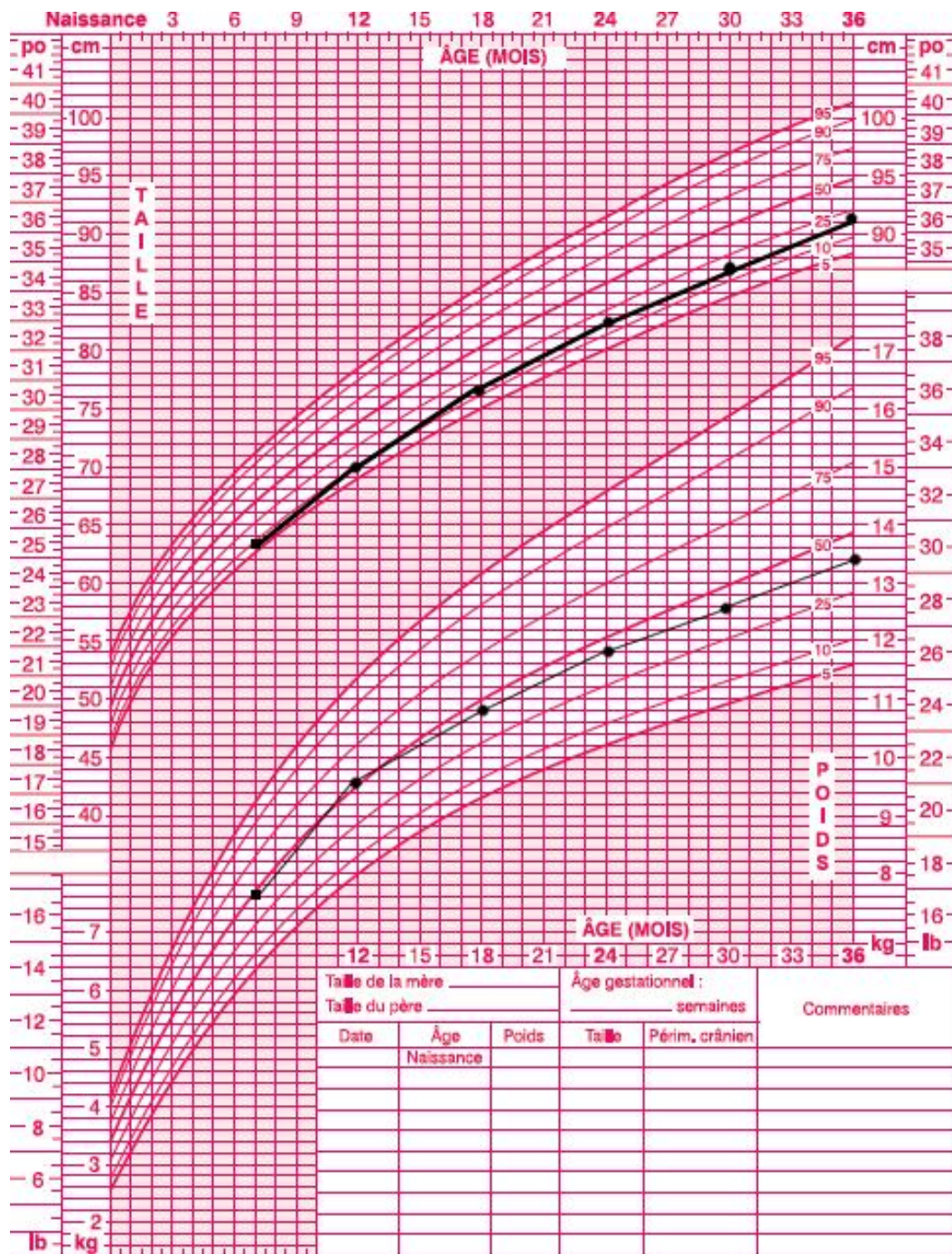


Figure N°7 : Courbe de croissance de la patiente N° 1 de l'âge de 7 à 36 mois.

Sur le plan psychomoteur et intellectuel :

L'évolution a été marquée par un bon développement psychomoteur et intellectuel

Sur le plan hépatique :

	Diagnostic	2 ans	3ans	4 ans	5ans
hépatomégalie	oui	oui	oui	oui	Oui
Bord inférieur	mou	mou	mou	mou	mou
Surface	Régulière(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
HTP	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Cholestase	Non	Non			Non
Transaminases	6x N	3x N			2x N

Sur le plan biologique :

	Diagnostic	2 ans	3 ans	5 ans
Neutropénie	NON	NON	NON	NON
cholestérol	2,34 g/L	2,87		2,65
triglycéride	1,60 g/L	1,67		1,8
Acide urique	89 mg/L	109	102	123
microalbuminurie				Négatif
CPK	Normales			

1-1-1-2 Observation N °2:

Identité : I. H. est un nourrisson de sexe féminin âgé de 14 mois ,3 ème d'une fratrie de 3

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale.

ATCD : F: Notion de consanguinité de 1^{er} degré

Sœur et frère âgés de 9 et 6 ans respectivement, bien portants.

Pas de pathologie familiale connue.

P : Grossesse bien suivie menée à terme.

Accouchement par voie basse bien déroulé.

Poids de naissance : 3250 g.

Allaitement maternelle pendant 1 mois puis mixte, diversification alimentaire bien tolérée à l'âge de 6 mois.

Bon développement psychomoteur.

Vaccination suivie selon le PNI.

Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge de 5 mois par l'apparition progressive d'une distension abdominale sans trouble de transit ni vomissement, la maman rapport depuis 2 mois la notion de fatigue avec somnolence les matins à jeun, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état générale.

Examen clinique :

Nourrisson bien portant avec un faciès poupin, pas d'ictère cutanéomuqueux et conjonctives normocolorées.

Poids : 9Kg 700 (M) Taille : 73Cm (-1DS) T : 37,5°C

Examen abdominal : Abdomen distendu. Pas de circulation veineuse collatérale.

Hépatomégalie lisse avec flèche hépatique à 11 cm ,à bord inférieur mou et surface lisse homogène, pas d'ascite clinique.

Pas de splénomégalie et contact lombaire négatif.

Examen cardiovasculaire : est strictement normal

Examen neurologique et Pleuro-pulmonaire sont normaux.

Au total : Nourrisson de 14 mois issue d'un mariage consanguin sans ATCD pathologique notable qui présente depuis l'âge de 5 mois une distension abdominale accompagnée il y a 2 mois d'une somnolence matinale chez qui l'examen clinique trouve un faciès poupin ,un retard statural et une hépatomégalie lisse .

Examens paraclinique :

Echographie abdominale :

Foie discrètement augmenté de taille, de contours réguliers d'échostructure homogène, absence d'épanchement, rate et reins sans anomalies.

Biologie :

NFS / -HGB : 11,3 g/dl -VGM :80,3 μ^3 -CCMH :34,6 %

-GB :8 050 élém /mm³ -PNN : 2 976 élém/mm³

-PLQ : 361 000 élém/mm³

-ASAT: 309 UI /L . (≤ 35) - ALAT: 250 UI/L (≤ 42).

-Gamma GT : 105 UI/L (10-270) PAL : 185 UI/L (40-300)

-TP : 86 %

-Bilirubine totale : 6 mg/ L . (≤ 10)

-AFP : 8,02 ng/ml (≤ 11)

-Ionogramme sanguin normal

-Glycémie: 0,53 g /L .

Sérologie des hépatites virales (A, B, C et le CMV) sont revenues négatifs

Cycle glycémique :

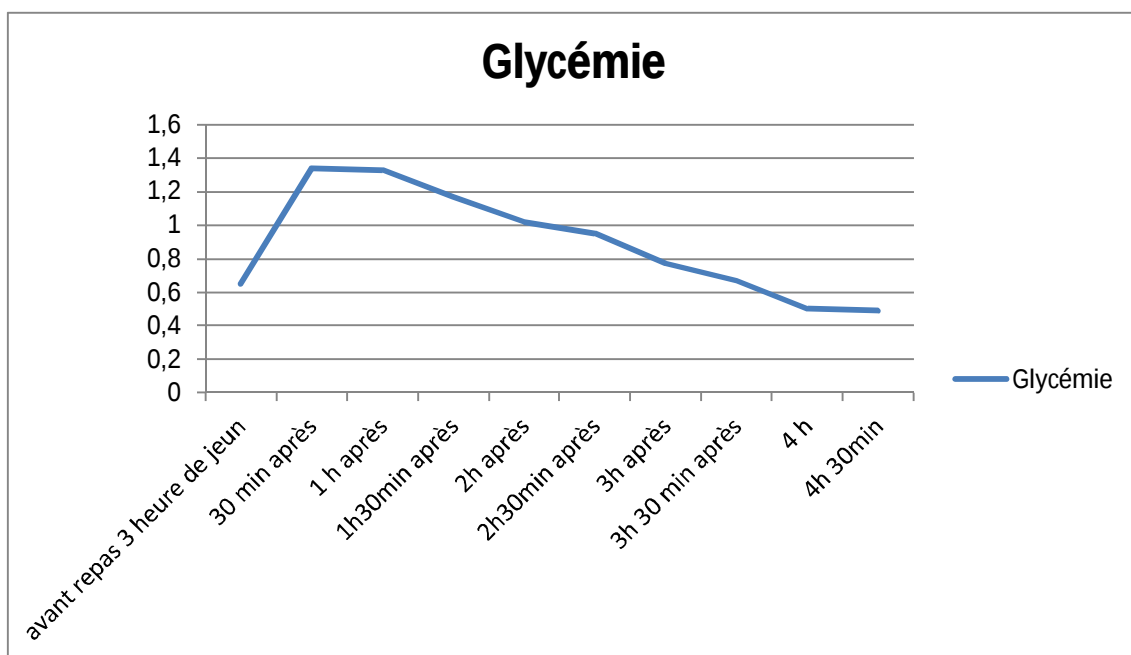


Figure N°8 : Cycle glycémique du patient N°2.

La tolérance à jeun est de 4heures

-Les lactates (avant repas) : 480 mg/L (90-260)

-Cholestérol: 2, 43 g/L (1,50-2,00). – Triglycérides: 3,92 g /L (0,3 -1 ,5)

-Acide urique : 167 mg/L (26-72).

-CPK : 36 UI/L (29-200) - LDH : 195 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique:

Une carotte hépatique de 15mm, montrant une dizaine d'espace portes dont certains sont fibreux, parsemés de rares éléments inflammatoires. Pas de ductopénie. Le parenchyme hépatique montre des hépatocytes clarifiés d'aspect végétal faisant évoquer une surcharge glycogénique. Pas de surcharge kupfferienne. La coloration spéciale du PAS montre une positivité franche et diffuse

Conclusion : Aspect morphologique en faveur d'une glycogénose.

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type I

Traitement :

La patiente a reçu un traitement diététique à base de repas fréquents, tous les 4 heures pour pallier aux épisodes d'hypoglycémie, le régime était hypolipidique normoprotéique hyperglucidique (sucres lents) , la ration calorique journalière était respectée, avec ingestion de Maïzena ® à raison de 15 g après les repas du jour et 30 g après les repas du soir , La NEDC n'a pu être utilisée.

Sur le plan psychomoteur :

Evolution favorable avec un bon développement psychomoteur et intellectuel.

Sur le plan hépatique :

	Au Diagnostic	A l'âge de 2 ans ½	A l'âge de 3 ans ½
Hépatomégalie	OUI	discrète	Non
HTP	non	Non	Non
ALAT	8xN	5xN	4Xn
ASAT	9xN	3xN	3Xn

Sur le plan biologique :

	Au Diagnostic	A l'âge de 2 ans et demi	A l'âge de 3 ans et demi
Neutropénie	NON	NON	NON
cholestérol	2,43 g/L	2,31	2,02
triglycéride	3,92g/L	2 ,21	2,42
Acide urique	167 mg/L	134	135
microalbuminurie			Négatif

1-1-1-3 Observation N°3 :

Identité : A. M. est un nourrisson de sexe masculin âgé de 13 mois

Fils unique, originaire et habitant Salé.

Motif d'hospitalisation : Perte de connaissance

ATCD : F : Notion de consanguinité de 1^{er} degré.

Pas de pathologie familiale connue

P : Grossesse bien suivie menée à terme

Accouchement par voie basse médicalisé

Poids de naissance 3kg 700

Allaitement maternelle jusqu'à l'âge de 06 mois

Diversification alimentaire à l'âge de 07 mois bien tolérée

Bon développement psychomoteur

Vacciné selon le PNI

Histoire de la maladie : la symptomatologie remonte à 2 mois par l'apparition d'une somnolence matinale avec fatigue sans fièvre ni d'autres signes particuliers, le tableau clinique s'est aggravé il ya 2 jours à l'occasion d'un épisode infectieux ORL (pharyngite) par deux épisodes de perte de connaissance le matin à jeun sans convulsions d'une durée de 5 minutes et de 3 minutes chaque une, avec reprise de conscience spontané sans séquelles.

Examen clinique : Nourrisson conscient pâle hypotonique, conjonctives légèrement décolorées

Poids : 10kg (M) - Taille : 70cm (- 2DS) -T : 37,5° C - FC : 118 bat/min

Présence d'une hépatomégalie lisse, bord inférieur mou, surface régulière avec flèche hépatique à 9,5 cm, contact lombaire négatif et pas de splénomégalie

Examen cardiovasculaire : est strictement normal.

Examen pleuro-pulmonaire : est normal en dehors d'une légère polypnée avec FR : 54 cycle /min

Examen neurologique : hypotonie axiale, réflexes présents non vifs.

Le reste de l'examen est sans particularité.

Au total : Nourrisson de 1 ans issu d'un mariage consanguin sans ATCD pathologiques notables qui présente depuis 2 mois une somnolence matinale avec fatigue, compliquée il ya 2 jours par 2 épisodes de perte de connaissance chez qui l'examen clinique objective un retard statural, une polypnée avec une hépatomégalie lisse et une hypotonie axiale.

Examens Paraclinique :

Echographie abdominale :

Foie légèrement augmenté de taille de contour régulier, et d'échostructure homogène. Reins, rate et pancréas sont sans anomalies.

Biologie

Glycémie capillaire : 0,24 g/l (Traité immédiatement par une perfusion de sérum glucosé)

NFS HGB: 9,4 g/dl . VGM: 73 ,3 μ 3 . TCMH : 22 ,2 pg . CCMH 30,2 %

(Anémie microcytaire hypochrome)

GB : 9500 /mm³ . PNN : 3230 /mm³

PLQ : 445 000/mm³

Glycémie de control : 1 ,05 g/l (après perfusion de sérum glucosé 5 %)

Créatinine : 6 mg /l (N) . Urée : 0,50 g/L (N)

ASAT: 20 UI /L (≤ 35) ALAT: 45 UI/L (≤ 42)

Gamma GT : 328 UI/L (10-270) PAL : 459 UI/L (80-450)

Bilirubine totale : 8mg/ L AFP : 9,2 ng/ml (≤ 11)

Cycle glycémique :

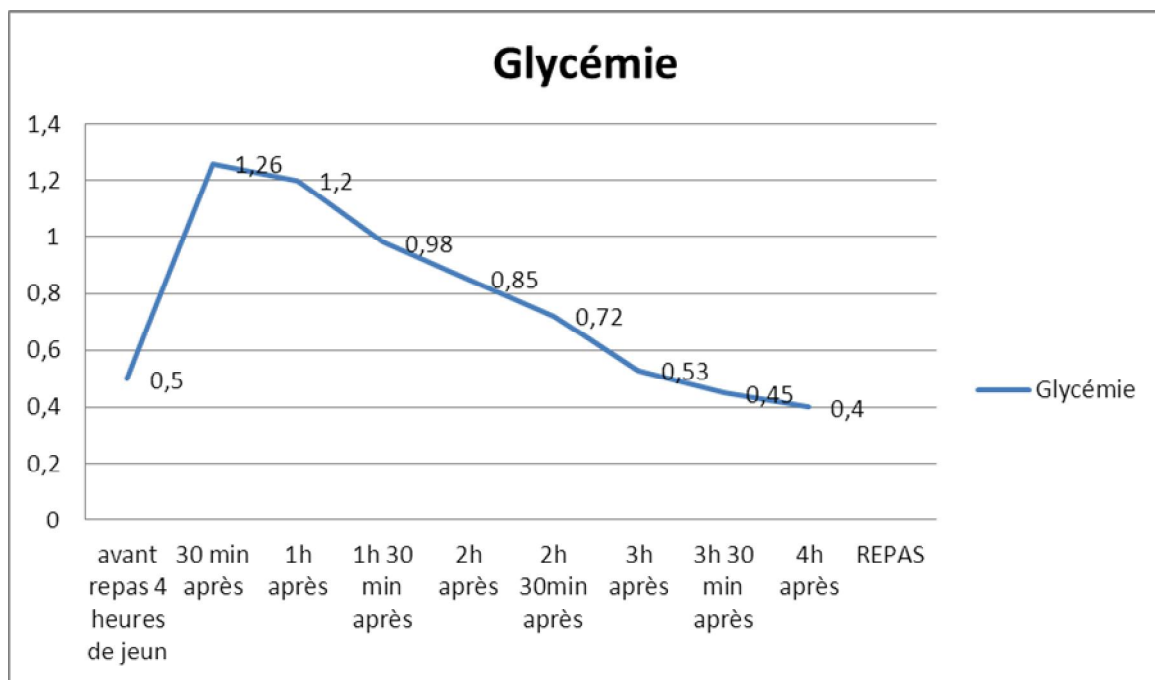


Figure N°11 : Cycle glycémique du patient N°3.

La tolérance à jeun est à peine de 3 heures

Les lactates (avant repas) : 465 mg/L (90-260)

Cholestérol: 2, 57 g/L (1, 50-2, 00). - Triglycérides: 2, 40 g /L (0,3 -1 ,5).

Acide urique : 105 mg/L (26-72).

CPK : 43 UI/L (29-200) - LDH : 156 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique : Aspect en faveur d'une glycogénose (hépatocytes ballonnées siègent d'une surcharge d'allure végétarienne PAS positif).

Orientation clinique et biologique vers une glycogénoses de type I .

Traitement :

Le traitement était basé essentiellement sur un régime hyer glucidique (riche en sucres lents) normo-protéique et hypolipidique, avec repas fréquents tous les 3 heures et ingestion de lait au Maïzena à partir de 18 mois (maturation de l'amylase pancréatique), La NEDC est recommandée les nuits (non utilisé car défaut d'adhérence thérapeutique des parents).

Evolution :

Sur le plan staturo-pondéral

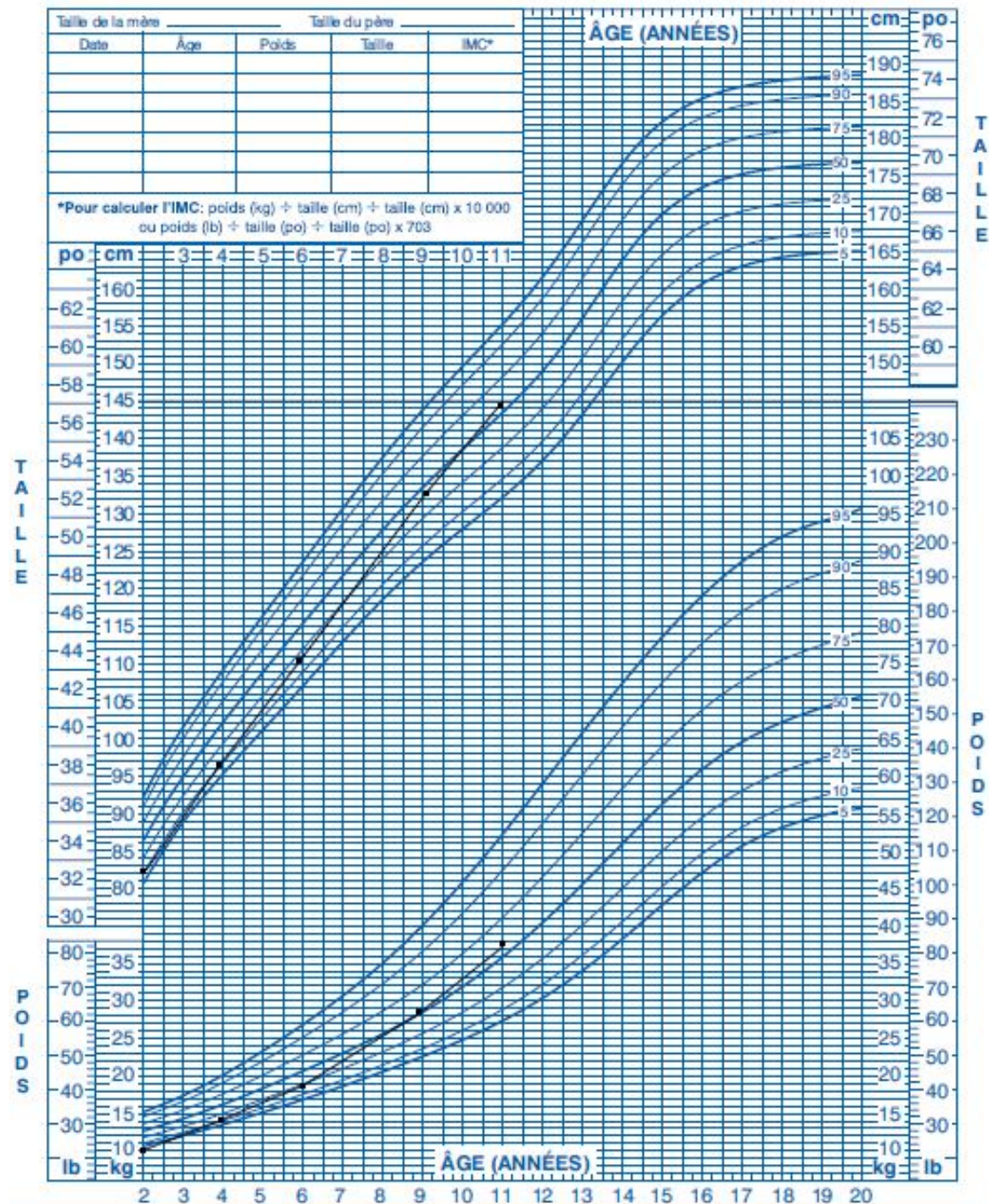


Figure N°12 : Courbe de croissance du patient N°3 de 2 à 11 ans.

Sur le plan Psychomoteur et intellectuel

	Au moment du diagnostic	A l'âge de 18 mois	A l'âge de 3 ans	A l'âge de 5 ans	A l'âge de 7 ans	A l'âge de 10 ans
Développement psychomoteur	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon
Développement intellectuel	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon
Rendement scolaire					Bon	Très Bon

Sur le plan hépatique

	DC	2 ans	3 ans	5 ans	7ans	9ans	11 ans
Hépatomégalie	oui	oui	oui	Non	Non	Non	Non
Bord inférieur	mou	mou	mou	mou	mou	Mou	Mou
Surface	Régulière(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
http	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Adénomes hépatiques (échographie)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Les transaminases	Normales	Légèrement augmenté	2x N	3x N	2xN	Normales	Normales

Sur le plan biologique

	Diagnostic	2ans	3ans	5 ans	7ans	10 ans
Neutropénie	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Cholestérol	2,57 g/L	2 ,97	2,63	2 ,12	2,17	1 ,85
Triglycéride	2,40 g/L	2 ,84	3 ,10	2, 32	1,80	1,67
Acide urique	105 mg/L	85	96	76 (N)	73(N)	80
Lactates	456 mg/L	435	345			287
microalbuminurie						Négatif

1-1-1-4 Observation N 4:

Identité :S. J. est un nourrisson de sexe masculin âgé de 5 mois, 2 ème d'une fratrie de 2.

Motif d'hospitalisation : Crises convulsives

ATCD : F : Consanguinité de 1^{er} degré des parents.

Pas de pathologie familiale connue.

P : Grossesse suivie menée à terme

Accouchement par césarienne (indication ?)

Cris immédiat à la naissance

Poids à la naissance : 3kg

Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge d'un mois puis artificiel

Vaccination en cours

Histoire de la maladie :

A l'âge de 2mois, suite à une séance de vaccination et en dehors de toute fièvre, le nourrisson a présenté des crises tonico-cloniques généralisées avec révulsion des yeux, hypersialorrhée, cyanose, mousse aux lèvres, suivi d'un coma post critique avec émission d'urines , la crise a duré plus de 2 min et s'est répétée plusieurs fois par jour.

Ce tableau a motivé plusieurs consultations puis le nourrisson fut adressé à notre formation suite à la découverte d'une hépatomégalie et l'accentuation de la symptomatologie pour diagnostic étiologique et complément de PEC.

Examen clinique :

Nourrisson conscient, pâle, apyrétique (T : 37°C)

Poids : 8kg 100 (M) . Taille : 63 cm (-1DS). PC : 42,5 cm (M)

Pas de dysmorphie

Examen Neurologique : Fontanelle antérieure normotendue , hypotonie axiale, réflexes présents non vifs

Examen abdominal : Pas de circulation veineuse collatérale. Présence d'une hépatomégalie lisse qui déborde le rebord costal droit de 2 cm, Pas de splénomégalie et contact lombaire négatif.

Examens cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire sont strictement normaux.

Au total :

Nourrisson de 5 mois issu d'un mariage consanguin, sans ATCDs pathologiques notables qui présente depuis 3 mois des crises convulsives apyrétiques répondant mal au traitement symptomatique et chez qui l'examen clinique trouve un retard statural, une hépatomégalie et une hypotonie axial.

Examens para-cliniques :

Echographie abdominale :

Hépatomégalie homogène de contours réguliers sans dilatation des voies biliaires. Rate et reins de taille normale, sans anomalies

TP de calibre normal, pas d'épanchement abdominal.

EEG : anomalies épileptiques antérieures droites avec absence d'hypsarythmie ou de signes de ralentissement.

Examen ophtalmologique : absence de fixation, regard dirigé en bas, examen à la lampe à fente et fond d'œil normal.

Biologie :

Créatininémie : 3mg/L . Urée : 0,13g/L .

NFS /anémie hypochrome microcytaire.

GB :8650 élém/mm³ . PNN : 2300 élém/mm³.

TP :89% ASAT : 37UI/L (≤ 35) ALAT : 43UI/L (≤ 42)

Bilirubine total normale.

PAL: 799UI/L. (80-450) Gamma GT: 107UI/L. (10-270)

Glycémie : 0,21 g /L .

Insulinémie normale.

Cycle glycémique :

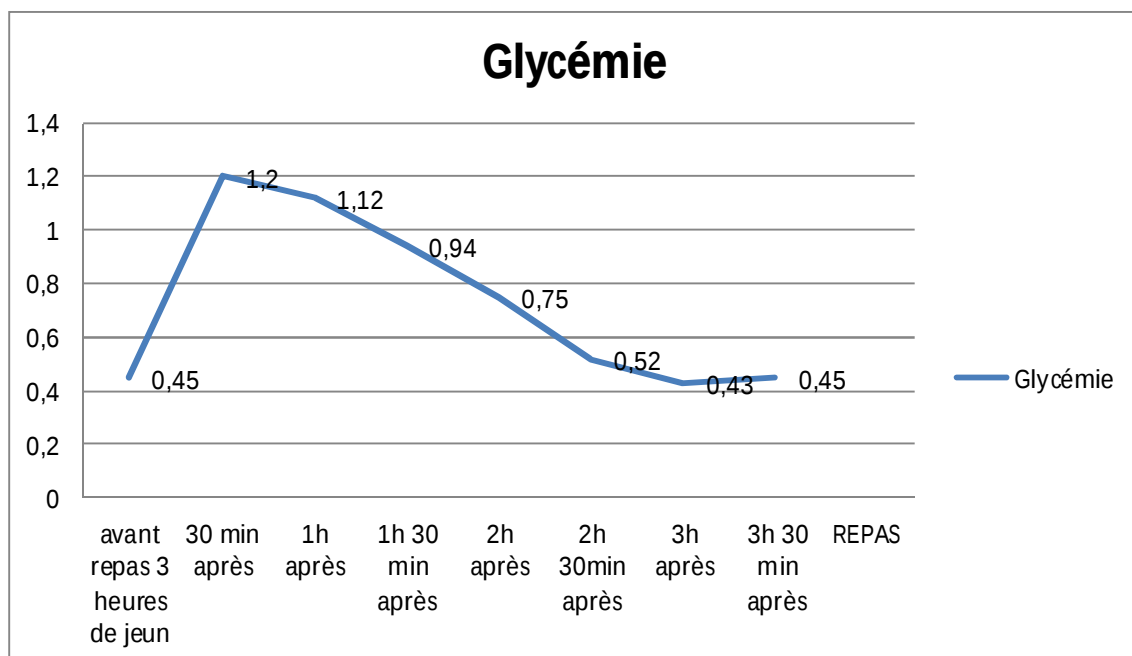


Figure 13 : Cycle glycémique du patient N°4.

La tolérance à jeun est de 2 heures 30 min.

Les lactates (avant repas) : 657 mg/L (90-260)

Cholestérol: 1,81 g/L (1,50-2,00). - Triglycérides: 1,21 g /L (0,3 -1 ,5).

Acide urique : 167 mg/L (26-72).

CPK : 105 UI/L (29-200) - LDH : 221 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique : carotte hépatique de 18mm parvenue en 2 fragments montrant une forte positivité PAS (surcharge glycogénique) qui s'est négativée après action amylasique.

Conclusion : Aspect en faveur d'une glycogénose.

Orientation clinique et biologique vers une glycogénoses de type I.

Traitement :

Le nourrisson a reçu un traitement symptomatique, pour pallier aux convulsions on a prescrit :

-Conseil hygiénique ,Valproate de sodium et du phénobarbital.

- l'idéal est de mettre en place une nutrition entérale nocturne pour éviter les hypoglycémies et de donner des repas fréquents le jour

Vue que ce n'est pas possible, il est recommandé de donner 4 repas par jour et 2 à 3 collations, de la Maïzena après chaque repas principal (3 fois) à raison de 15 g/prise ,et avant le coucher et de donner des biberons (repas) pendant la nuit.

Maïzena a été mal tolérée sur le plan digestif. (Diarrhée et flatulence)

Evolution

Sur le plan staturo-pondéral.

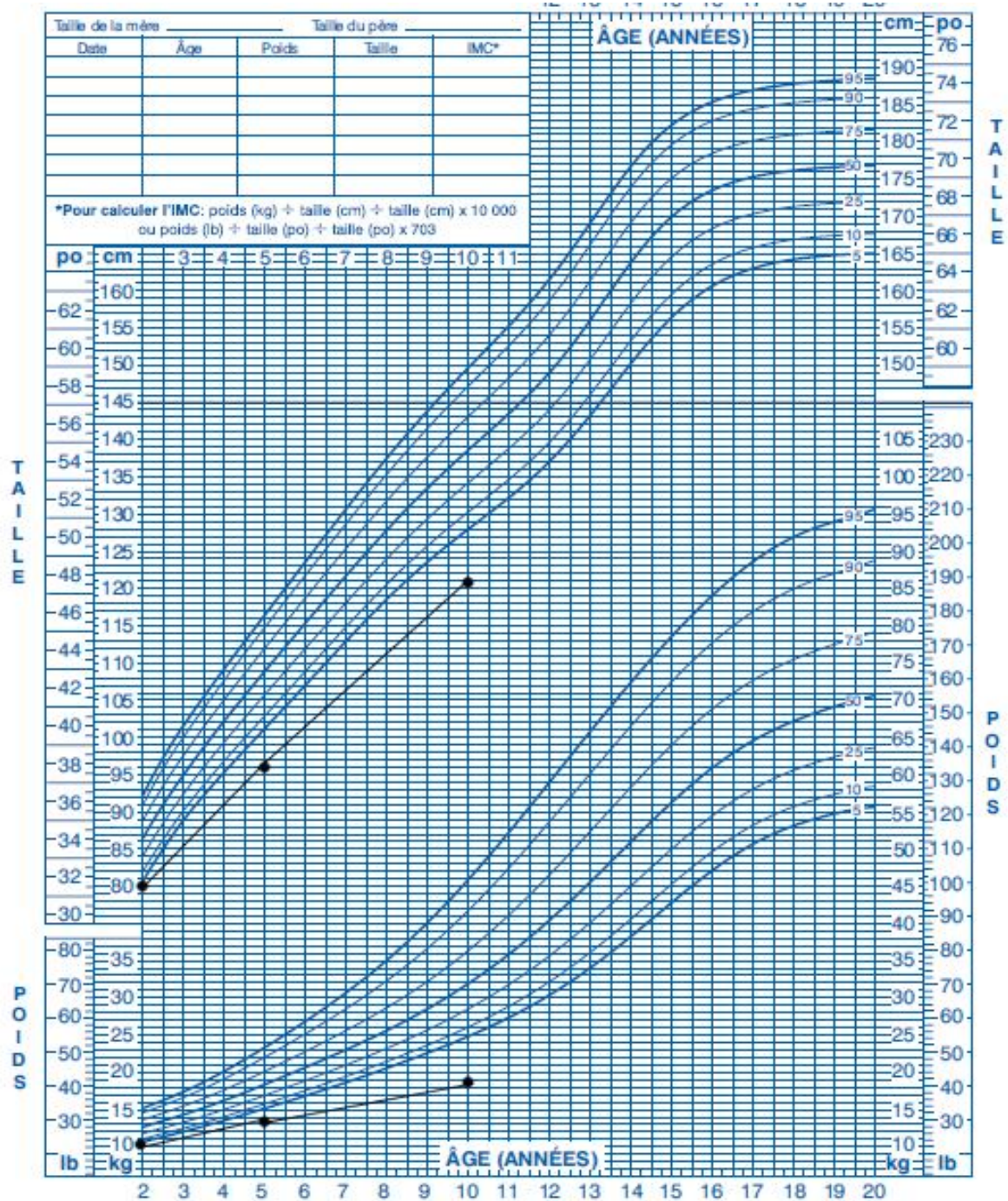


Figure 14 : Courbe de croissance du patient N° 4 de l'âge de 2 ans à l'âge de 10 ans.

Sur le plan neurologique et psychomoteur.

Evolution marquée par la constitution d'une véritable épilepsie vers l'âge de 4 ans, avec un retard psychomoteur marqué (langage faible à l'âge de 5 ans , marche impossible à l'âge de 5 ans)

L'enfant est suivi à l'hôpital pédopsychiatrique Ar-Razi pour retard psychomoteur + hyperactivité.

Sur le plan hépatique.

	Diagnostic	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
Hépatomégalie	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
HTP	NON	NON	NON	NON	NON
Transaminases	Normales	Normales	2xN	3xN	3Xn

Sur le plan biologique.

	Diagnostic	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans	10 ans
Neutropénie	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Cholestérol	1,81g/L	2,54	1,40	1,59		1,52
triglycérides	1,21g /L	1 ,45	1,67	0,92		0,73
Lactates avant repas	657 mg/L	451				435
Uricémie	167	198				145
microalbuminurie						Négatif

1-1-2 Patients atteints de glycogénose de type III .

1-1-2-1 Observation N 5:

Identité : A. Y. est un nourrisson de sexe masculin âgé de 18 mois, fils unique.

Motif d'hospitalisation : distension abdominale

ATCD : P : Grossesse bien suivie menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids de Naissance 3kg 700

Allaitement artificiel, diversification alimentaire à l'âge de 5mois bien tolérée.

Bon développement psychomoteur, vacciné selon le PNI

F : pas de notion de consanguinité

Histoire de la maladie : est dominée par l'installation progressive depuis 2 mois d'une augmentation du volume abdominal avec fatigue et somnolence matinal sans d'autres signes particuliers.

Le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

Examen clinique : Nourrisson en bon état général, avec faciès poupin et des conjonctives normo-colorées.

Poids : 11kg (N) Taille : 76cm (-1DS) T : 37,2 °C

Abdomen distendu pas de circulation veineuse collatérale, la palpation objective un abdomen souple, une hépatomégalie homogène molle à bord inférieur mou, dépassant l'ombilic avec flèche hépatique à 15 cm, pas de splénomégalie et contact lombaire négatif.

Les examens cardiovasculaire, pleuro-pulmonaire, et neurologique sont sans particularité.

Au total : Nourrisson de 18 mois, sans ATCD pathologique notable, qui présente depuis 2 mois une distension abdominale avec somnolence matinale et chez qui l'examen clinique trouve un retard statural, un faciès poupin et une énorme hépatomégalie molle avec bord inférieur mou, sans autre signe physique particulier.

Examens complémentaires :

Echographie abdominale : Hépatomégalie homogène mesurant 72 x 163 mm sans nodule sans dilatation des voies biliaires. Rate et reins sans anomalies

Biologie :

NFS : HGB : 10 ,9 g /dl

GB :15 500 élém /mm³ (PNN :6200 élém/mm³) (LYM :8525 élém/mm³)

PLQ : 150 000 élém /mm³

Fonction hépatique : TP : 100%

Bilan de Cytolyse : ALAT : 473 UI/L (≤ 35) -ASAT : 509 UI/L (≤ 42)

Bilan de Cholestase : PAL :291 UI/L (10-270) -Gamma GT : 106 UI/L (80-450). Bilirubine Totale normale à 9mg /L

GAJ : 0,52 g/l (hypoglycémie)

Cycle glycémique et Lactates :

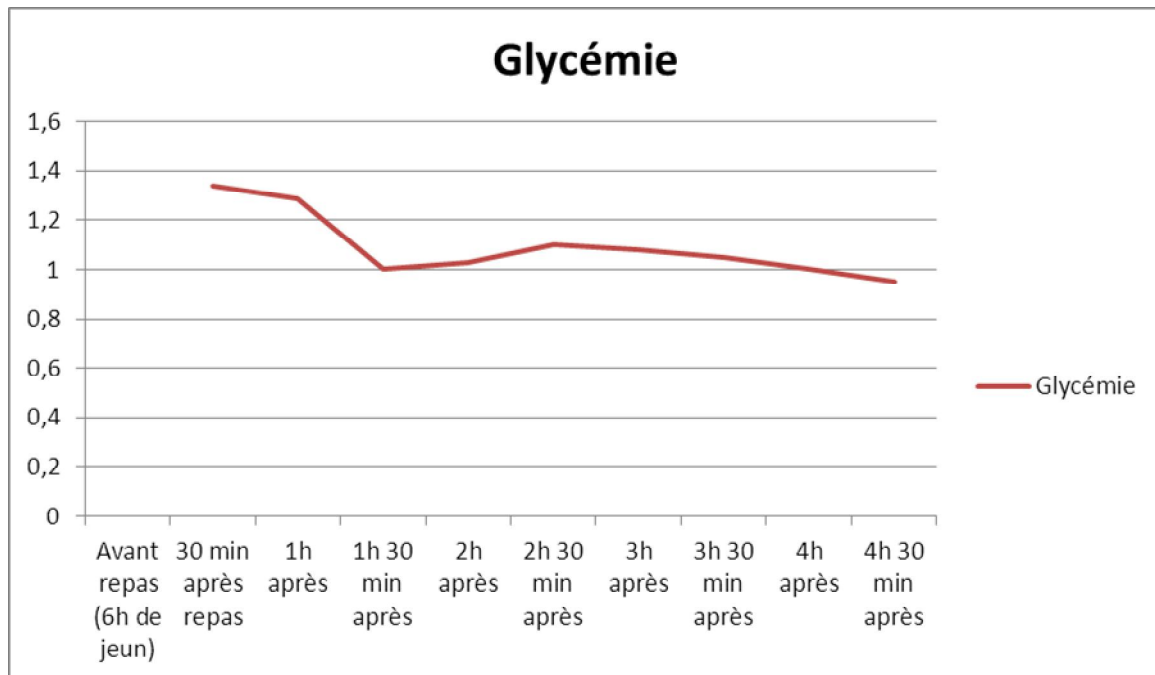


Figure 15 : Cycle glycémique du patient N°5.

La tolérance au jeun est supérieur à 4 h.

Lactates à jeun (6h de jeun) : 174 mg/L (90-260)

Cholestérol: 1, 89 g /L (1, 50-2, 00). Triglycérides : 2,58 g /L (0,3 -1 ,5).

Acide urique : 43 mg/L (26-72).

CPK : 67 UI/L (29-200) LDH : 551 UI/L

Ponction biopsie hépatique à visée diagnostique a montré une fibrose hépatique extensive avec lésions évocatrices d'une glycogénose (dépôt de glycogène)

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type III.

Traitement : Le nourrisson A.Y. a reçu un traitement diététique approprié pour pallier aux épisodes d'hypoglycémie .

On a prescrit un régime avec repas fréquent (toutes 4 heures), avec du lait au Maïzena à minuit, et à 04 h du matin, à raison de 20 g par prise.

La ration calorique journalière a été respecté, avec control clinique et biologique tous les 6 mois.

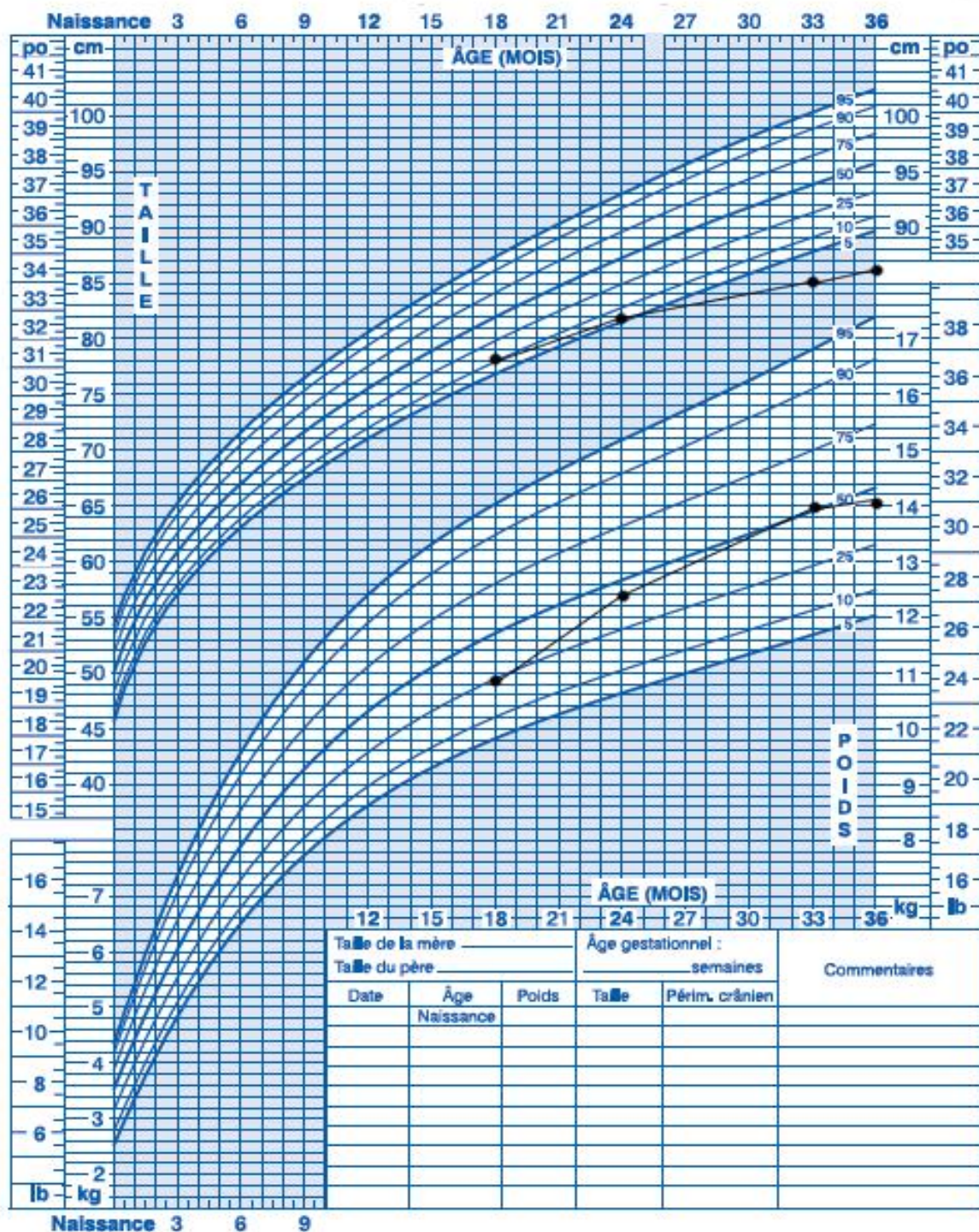
La sonde Nocturne à Débit Continue n'a pas pu être utilisée par défaut de moyen.

Evolution :



Photo N°4 : Le patient N°5 à l'âge de 2ans et demi (Faciès poupin)

Sur le plan staturo-pondéral :



Sur le plan psychomoteur : Bon développement psychomoteur.

Sur le plan hépatique et biologique :



Photo N°5 : Patient N°5 à l'âge de 3 ans 8 mois avec flèche hépatique à 12cm.

Age	18 mois	2 ans	2 ans 6 mois
Flèche hépatique	15 cm	14 cm	12 cm
Hépatomégalie	molle	molle	molle
ALAT	473 UI/L	356 UI/L	222 UI /L
ASAT	509 UI/L	367 UI/L	272 UI /L
Gamma GT	106 UI /L		
PAL	291 UI/L		
Cholestérol	1,89 g /L	3,10 g /L	3,15 g/L
Triglycérides	2,58 g /L	3,78 g /L	3,75 g/L
CPK	67 UI/L	66 UI/L	117 UI /L
LDH	551UI/L	532 UI/L	
Acide Urique	43 mg/L	44 mg/L	43 mg/L

-Une échographie trans-thoracique a été réalisée à l'âge de 2 ans (à la recherche d'une cardiomyopathie débutante) est revenue normale.

1-1-2-2- Observation N°6 :

Identité : I. H. est une fille âgée de 3ans 5 mois fille unique de sa famille.

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale

ATCD : F : Notion de consanguinité de 1^{er} degré des parents

Pas de pathologie familiale connue

P : Grossesse bien suivie menée à terme

Accouchement par voie basse médicalisé

Cris immédiat, poids de naissance??

Allaitement artificiel depuis la naissance

Diversification alimentaire à l'âge de 8 mois

Bon développement psychomoteur

Vaccination selon le PNI.

Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à 1 ans par l'augmentation progressive du volume abdominal sans trouble de transit ni vomissement avec notion de somnolence et vertige matinal, évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie .La patiente a été hospitalisée à Kenitra ou ils ont mis en évidence une hépatomégalie, la patiente a été adressée à notre formation pour diagnostic étiologique et prise en charge.

Examen clinique :

Enfant conscient en bon état général avec faciès poupin et conjonctives normocolorées ,

T : 37,5°C Pouls : 89 batm/min

Poids : 15 kg (M) Taille : 84 cm (-3DS)

Examen abdominal : Abdomen distendu siège d'une circulation veineuse collatérale. La palpation met en évidence une hépatomégalie lisse à surface régulière et bord inférieur mous avec flèche hépatique à 13 cm.

Pas de splénomégalie et contact lombaire négatif.

Examens cardiovasculaire pleuro-pulmonaire et neurologique sont strictement normales.

Au total : C'est une fille de 3 ans issue d'un mariage consanguin, sans ATCD pathologiques notables qui présente depuis un an une distension abdominale progressive avec notion de somnolence matinale, chez qui l'examen clinique trouve une hépatomégalie, un retard statural et un faciès poupin.

Examens para-cliniques :

Echographie abdominale :

Foie augmenté de taille, de contours réguliers d'échostructure hyperéchogène homogène, sans lésion nodulaire visible

Rate discrètement augmentée de taille mesurant 8,2 cm de grand axe homogène

Tronc porte de calibre normal.

Reins et pancréas sans anomalies.

Conclusion : Aspect échographique objectivant une hépatopathie d'allure métabolique avec début d'HTP (Comme témoigne la taille de la rate).

Age osseux :

L'âge osseux est estimé entre 3 et 4 ans selon l'atlas de Greulich et Pyle.

Il est alors en concordance avec l'âge chronologique.

Biologie :

NFS / -HGB : 11,2 g/dl -GB : 10 830 élém /mm³ -PNN : 6200 élém/mm³

-PLQ : 207 000 élém/mm³

Fer sérique : normal

-ASAT: 147 UI /L. (≤ 35) - ALAT: 122 UI/L (≤ 42).

Gamma GT : 41 UI/L (10-270)

TP : 99 %.

Bilirubine totale : 5 mg/ L. (≤ 10)

AFP : 2,8 ng/ml (≤ 11)

Glycémie: 0,99 g /L.

Sérologie des hépatites virales (A,B,C et le CMV) sont revenues négatifs

Cycle glycémique :

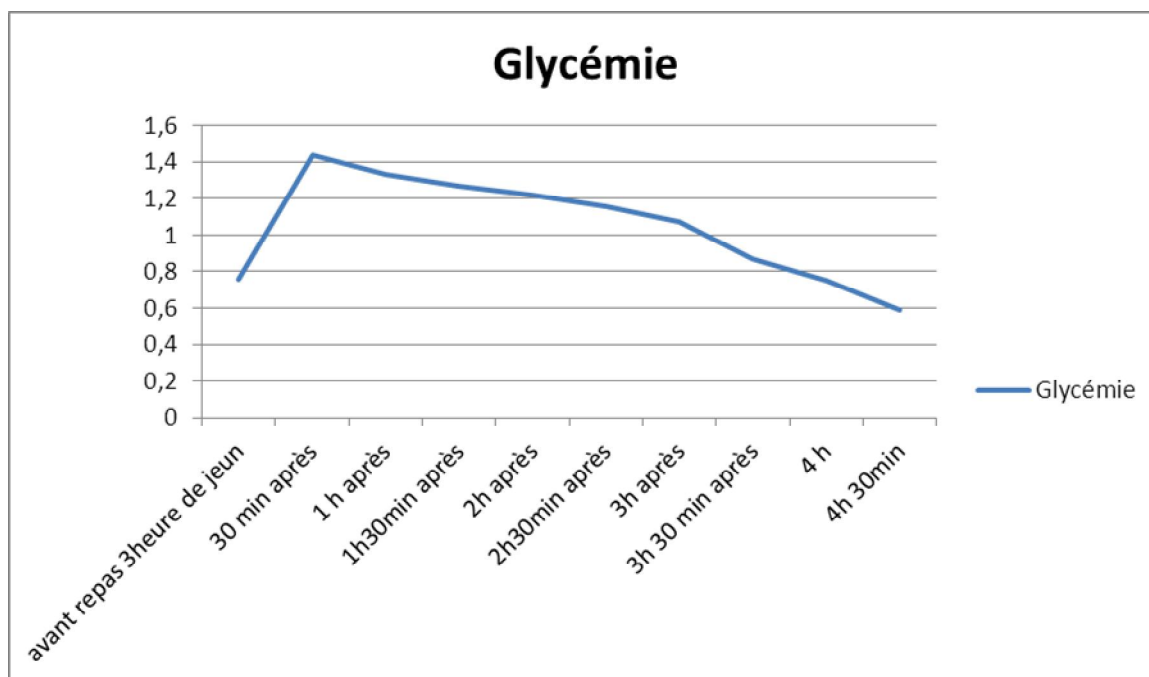


Figure 17 : Cycle glycémique du patient N°6.

La tolérance à jeun est de 4heures 30 min

Les lactates (avant repas) : 267 mg/L (90-260)

(après repas) : 380 mg /L

Cholestérol: 1,60 g/L (1,50-2,00). – Triglycérides: 1,30 g /L (0,3 -1 ,5)

Acide urique : 45 mg/L (26-72).

CPK : 56 UI/L (29-200) - LDH : 189 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique:

L'examen a porté sur 4 fragments de tissu hépatique de bonnes tailles et renfermant 9 espaces portes modérément élargit

Les lobules hépatiques ont fait d'hépatocytes ballonnés clarifiés d'allure végétal

Présence de stéatose et absence de signe de cholestase

Conclusion : aspect morphologiques en faveur d'une glycogénose avec stéatose hépatique

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type III.

Traitement :

L'enfant a reçu un traitement diététique à base de repas fréquents (toutes les 4 heures(à 5 heures les soirs) avec ingestion de Maïzena à raison de 20 g après les repas du jours et 40 mg après les repas de nuit

9h	13h	17H	21H	02h
• Repas • 20g de Maïzena	• Repas • 20g de Maïzena	• Repas • 20g Maïzena	• Repas • 40g de Maïzena	• Repas • 40g de Maïzena

Figure N°18 : Répartition des repas et de la prise de Maïzena au cours de la journée chez le patient N°6.

Avec surveillance de son hépatopathie chronique à raison d'une fois tous les 6 mois

Evolution

Sur Le plan staturo-pondéral :

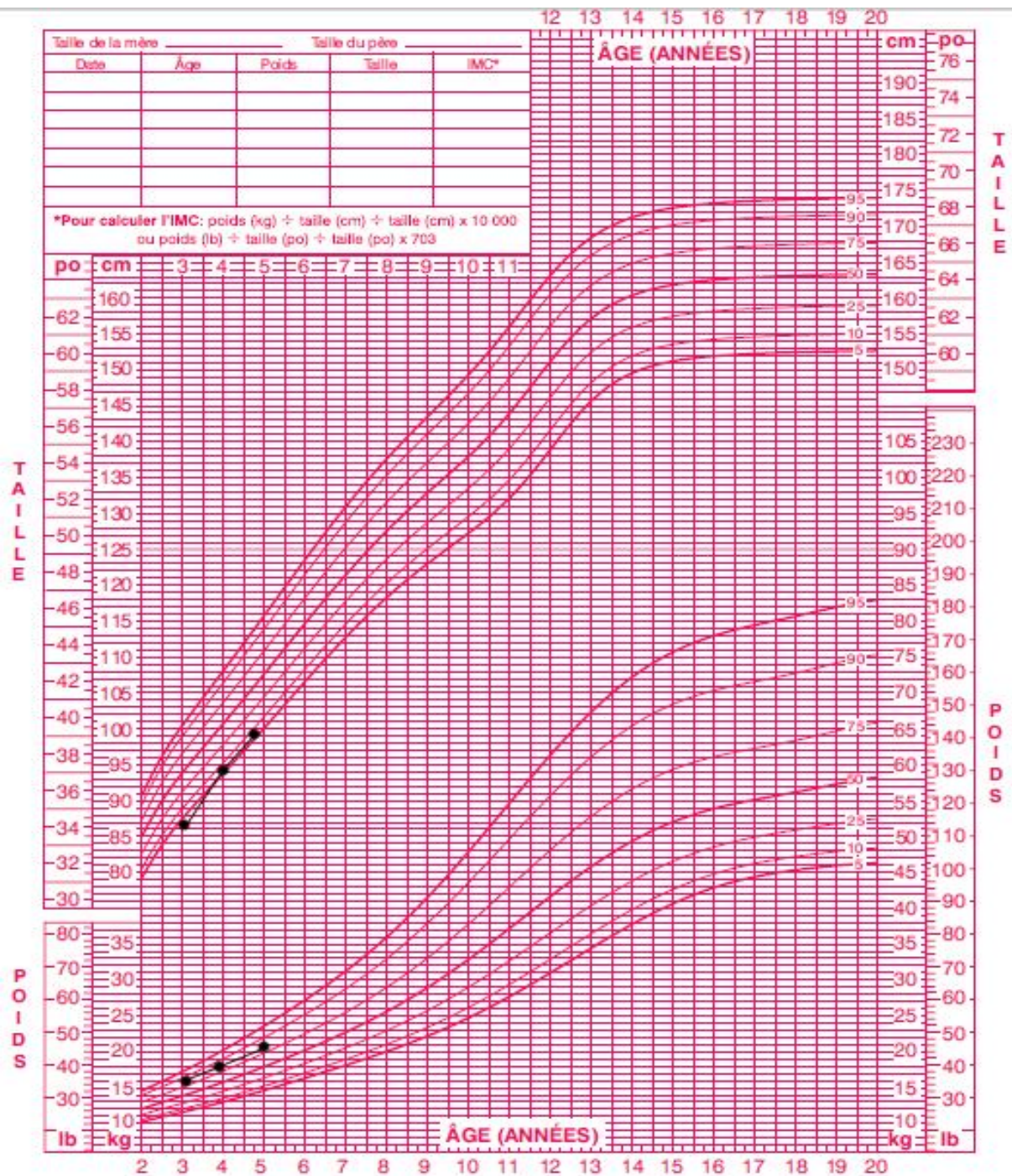


Figure N°19 : Courbe de croissance de la patiente N°6 de 3 ans à 5 ans.

Sur le plan psychomoteur

La fille a bien évolué avec bon rendement scolaire.

Sur le plan hépatique

	Au diagnostic	A l'âge de 4 ans	A l'âge de 5ans	A l'âge de 6 ans	A l'âge de 7ans
Hépatomégalie	Majeur	Majeur	Mineure	Mineure	Mineure
http	Oui	oui	oui	Pas de splénomégalie	(pas de cvc)
ASAT	8xN	11xN	10xN	10xN	9xN
ALAT	7xN	10xN	08xN	10xN	6xN

Evolution hépatique marquée par l'amélioration de l'hépatomégalie et de l'HTP mais persistance de la cytolyse.

Sur le plan biologique	Au Diagnostic	A l'âge de 4 ans	A l'âge de 5 ans	A l'âge de 6 ans	A l'âge de 7 ans
cholestérol	1,60g/L	1,78	1,76	1,89	1,63
Triglycéride	1,30g/L	1,43	1,79	1,67	1,65
CPK	56 UI/L	73	206	234	212
Acide urique	N			N	N

Evolution biologique marquée par

-l'apparition vers l'âge de 5ans d'une hyper-triglycérémie.

-Augmentation des CPK en faveur des glycogénoses de type IIIa.

Une échographie trans-thoracique (ETT) a été effectuée à l'âge de 5 ans pour dépister une cardiomyopathie, elle est revenue normale.

1-1-2-3- Observation N°7 :

Identité : H. W. est un nourrisson âgé de 13 mois 2ème d'une fratrie de 2

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale

ATCD :

Familiaux : consanguinité de 1^{er} degré des parents

Sœur âgée de 4 ans bien portante

Personnels : Grossesse bien suivie menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids de Naissance ?

Allaitement mixte, diversification alimentaire à l'âge de 7mois bien tolérée.

Bon développement psychomoteur, vacciné selon le PNI.

Histoire de la maladie : Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois par l'apparition d'une distension abdominale accompagnée d'un prurit discret, d'une asthénie, et parfois des vomissements spontanés minimes de couleur jaunâtre et sans relation avec les repas.

Les selles et les urines sont normo colorés et le transit est normal

Examen clinique :

Nourrisson en bon état général avec un faciès poupin.

Poids= 10Kg (M), T : 77cm (M) Pc : 47cm, T°: 37° C, conjonctives normo-colorées et pas d'ictère.

- Examen abdominal :

-Abdomen distendu siège d'une hépatomégalie : flèche hépatique à 15 cm

Surface régulière indolore et bord inférieur mou.

Hernie ombilicale non douloureuse et réductible.

- Examen cardiovasculaire : normal, pas de souffle

- Examen neurologique : normal,

- Examen respiratoire : normal, pas de râles

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Au total : C'est un nourrisson âgé de 13mois admis pour une distension abdominale, sans ATCD particuliers avec notion de consanguinité de 1^{er} degré, et qui présente depuis 2 mois une asthénie, un légère prurit, des vomissements jaunâtres et chez qui l'examen clinique trouve une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 15 cm

Bilan :

Echographie abdominale : -foie augmenté de volume à contour régulier d'échostructure homogène sans dilatation des voies biliaires intra et extra hépatique. Rate et pancréas sans anomalie. Reins de taille normale. Absence d'épanchement intra-péritonéal.

Conclusion : énorme hépatomégalie homogène

Biologie :

Glycémie à jeun : 0,30 g /l (bien toléré cliniquement)

NFS: -HGB: 11,8 g/dl -VGM : 82 μ 3

-GB : 9280 élém/mm³ -PNN : 1670 élém/mm³

-PLQ : 262 000 élém/mm³

ASAT: 1296 UI/L (≤ 35) -ALAT : 808 UI /L (≤ 42)

GammaGT : 258 UI/L (10-270) -PAL : 476 UI/L (80-450).

- Bilirubine Totale : 6mg/L

AFP : 4,5 ng/ml (≤ 11)

Sérologies des hépatites virales et du CMV sont négatifs

Cycle glycémique et cycle des lactates :

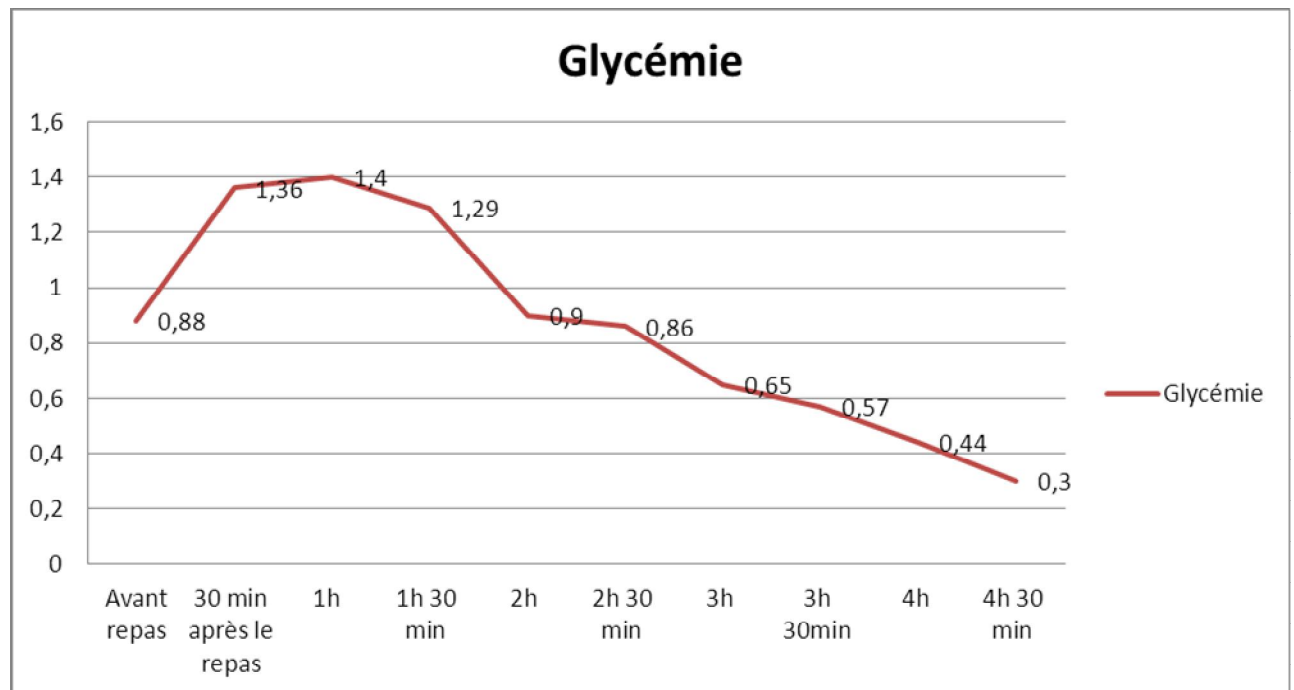


Figure N°20 : Cycle glycémique du patient N°7.

La tolérance au jeun est de 3h 30 min

Les lactates à jeun et après repas :

Lactates à jeun : 87 mg/L . (90-260)

Lactates après repas : 160 mg /L . (90-260)

Les lactates sont dans les normes avant et après les repas

-CPK: 656UI/L (29-200). -LDH: 430 (125-243).

-Cholestérol: 2, 17 g /L (1,50-2,00). -Triglycérides: 2, 48 g /L (0,3 -1 ,5).

- Acide urique : 38 mmol/L. (26-72).

Ponction biopsie hépatique à : l'examen a porté sur 3 fragments de tissu hépatique de bonnes tailles et renfermant 8 espaces portes modérément élargit

Les canalicules biliaires et la vascularisation portale sont sans anomalie

Les lobules hépatiques ont fait d'hépatocytes balonisés clarifiés d'allure végétal

Absence de choléstase ou de stéatose

Conclusion : aspect morphologiques en faveur d'une glycogénose avec élargissement portale et fibrose (F2).

La présentation clinique et biologique est en faveur d'une glycogénose de type III.

Traitement :

Le nourrisson a reçu un traitement diététique à base de repas fréquents tous les 3 à 4 heures, les repas étaient riches en sucres lents (féculents, riz, pomme de terre, farine) avec biberon au Maïzena à 22H, 01H et à 4H, la sonde nocturne à débit continu n'a pas été utilisée par défaut de moyen et d'observance thérapeutique.

Evolution :



Photo N°7 : Patient N° 7, à l'âge de 3ans 8mois (Faciès poupin)

Sur le plan staturo-pondéral :

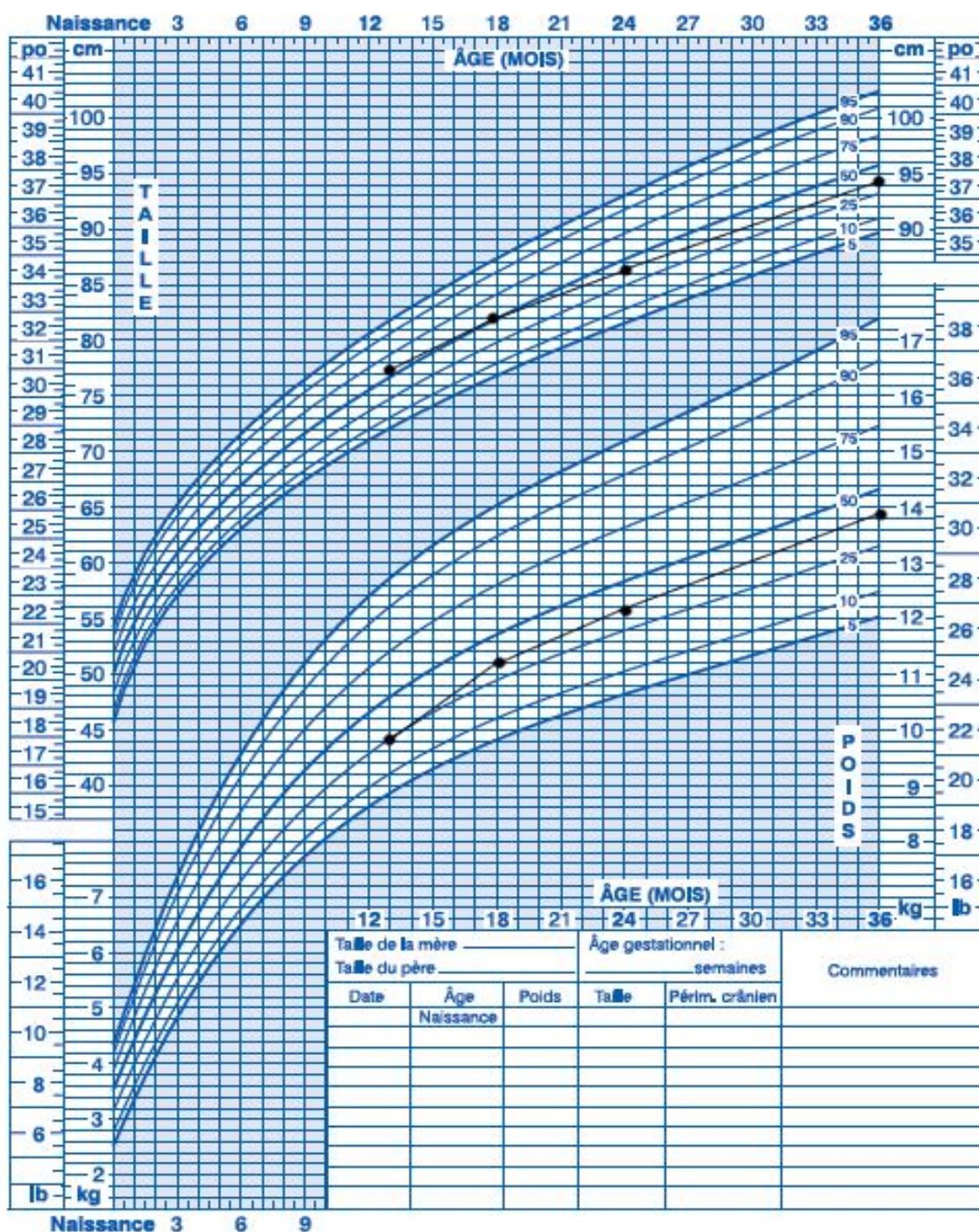


Figure N°21 : Courbe de croissance du patient N° 7 de l'âge de 13 mois à l'âge de 03 ans.

Sur le plan hépatique : Augmentation de l'hépatomégalie et la survenue d'HTP

	13 Mois	2 ans	3ans	3ans 8mois
Flèche hépatique	15 cm	15cm	16cm	18cm
Bord inférieur	mou	mou	mou	Mou
CVC	Non	Non	Oui	Oui



Photo N°8 : Patient N°7 à l'âge de 3ans 8mois avec une énorme hépatomégalie et une circulation veineuse collatérale.

Sur le plan biologique :

	13 Mois	2ans	3ans 8mois
ALAT	808 UI/L	1040 UI/L	1258 UI/L
ASAT	1296 UI/L	1398 UI/L	1567 UI/L
CPK	656UI/L(3Xn)	623UI /L(3xN)	834UI/L(4xN)
LDH	430	660	789
Cholestérol	2 ,17 g/L	2,10 g /L	1,88 g/L
Triglycéride	2,48 g /L	3,75 g /L	3 g /L
Acide urique	38 mg/L	27 mg/L	

Une échographie trans-thoracique a été réalisée à l'âge de 3ans (à la recherche d'une cardiomyopathie débutante) est revenue négative.

1-1-3 Patients atteints de glycogénoses de type VI ou IX

1-1-3-1 Observation N°8 :

Identité : L. S. est une fille âgée de 6 ans ½ ,2ème d'une fratrie de 2.

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale

ATCD : F : Consanguinité de 1^{er} degré des parents

Pas de pathologie connue

Frère âgé de 9 ans bien portant

P : Grossesse bien suivie menée à terme

Accouchement médicalisé par voie basse

Allaitement maternelle jusqu'à l'âge de 6 mois

Vaccination suivie selon le PNI

Bon développement psychomoteur

Histoire de la maladie :

Remonte à 1 ans par l'installation d'une distension abdominale progressive avec bouffissure du visage dans un contexte d'apyrexie, l'enfant fut hospitalisé en centre hospitalier provincial d' Errachidia ou une hépato-splénomégalie a été mise en évidence ,puis fut adressé à notre formation pour diagnostic étiologique et PEC.

Examen clinique :

Enfant conscient en bon état générale apyrétique à 37°C, conjonctives normo-colorées. Pas d'ictère.

Faciès poupin

Poids : 20kg (M) Taille : 107 cm (-2DS)

Examen abdominal : abdomen distendu, pas de circulation veineuse collatérale.

La palpation objective une hépatomégalie lisse à surface régulière et bord inférieur mou avec flèche hépatique à 14 cm

Splénomégalie à 3 travers de doigt du rebord costal gauche.

Examen cardiovasculaire : est strictement normal.

L'examen neurologique est normal.

L'examen Pleuro-pulmonaire est normal.

Le reste de l'examen est sans particularités.

Au total : Fille de 6 ans ½, issue d'un mariage consanguin sans ATCD particuliers qui présente depuis 1 ans une distension abdominale chez qui l'examen clinique trouve un retard statural, un faciès poupin et une hépato splénomégalie sans fièvre ni adénopathies.

Examens para-cliniques :

Echographie abdominale :

Importante hépato splénomégalie homogène, hyperéchogène avec des contours réguliers.

Reins échogène de taille normale.

Fibroscopie oesogastro-duodénale : est revenue normale.

Biologie :

NFS / -HGB : 7,22g/dl -VGM :85,3 μ 3 -CCMH :31,4 %

Anémie normochrome normocytaire

-GB :7 200 élém /mm³ -PNN : 3 400 élém/mm³

-PLQ : 335 000 élém/mm³

Fer Sérique : normale

-ASAT: 443 UI /L. ($\leq$ 35) - ALAT: 373 UI/L ($\leq$ 42).

Gamma GT : 202 UI/L (10-270) PAL : 309 UI/L (40-300)

TP : 87 %

Bilirubine totale : 8 mg/ L. ($\leq$ 10)

AFP : 1,3 ng/ml ($\leq$ 11)

Glycémie à Jeun : 0,65 g /L.

Sérologie des hépatites virales (A,B,C et le CMV) sont revenues négatifs

Cycle glycémique :

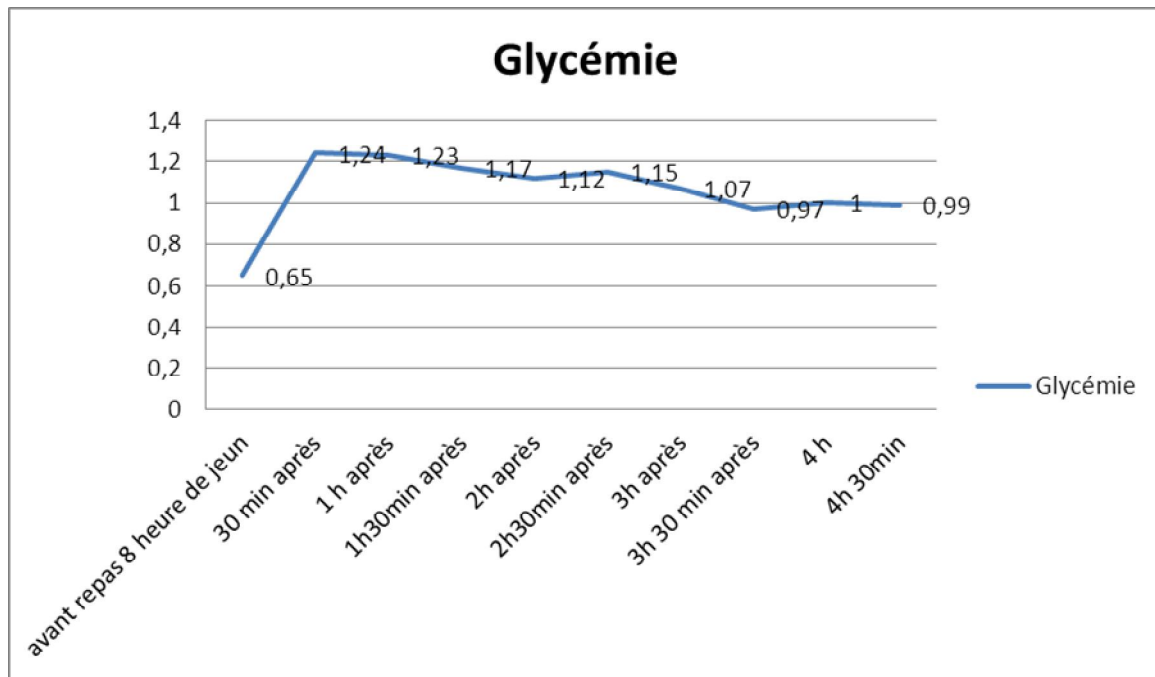


Figure N°22 : Cycle glycémique du patient N°8.

La tolérance à jeun est supérieure à 4heures 30 min

La glycémie à 8 heures de jeun est à 0,55 g /L

Les lactates (avant repas) : 100 mg/L (90-260)

Cholestérol: 2, 4 g/L (1, 50-2, 00). – Triglycérides: 1, 56 g /L (0, 3 -1, 5)

Acide urique : 73 mg/L (26-72).

CPK : 76 UI/L (29-200) - LDH : 129 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique :

Plusieurs fragments comportant 7 espaces portes parfois élargies avec quelques septum les lobules sont fait d'hépatocytes ballonnées clarifiées avec un cytoplasme bien dessiné, en cadre d'aspect végétal. les noyaux sont pycnotiques et centraux, aspects histologique en faveur de glycogénose.

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type VI ou IX.

Traitement :

La tolérance à jeun est bonne la fille a reçu un traitement diététique avec ingestion de Maïzena 2 heures après le repas du soir,

Le régime était normocalorique, hypolipidique et riche en sucre lents

La patiente fut suivie pour son hépatopathie chronique avec consultation tous les 6 mois.

Evolution :

N'as pas pu être établie par manque de données.

1-1-3-2- Observation N°9 :

Identité : S. M. est un enfant de 6 ans, 2^{ème} d'une fratrie de 3.

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale.

ATCD : F : Parents consanguins (1^{er} degrés)

Sœur âgée de 8 ans bien portante

Frère âgé de 3 ans bien portant

Pas de notion de pathologie familiale.

P : Grossesse non suivie menée à terme.

Accouchement par voie basse non médicalisé.

Poids de naissance 3kg 100, cris immédiat

Allaitement maternelle et diversification alimentaire à l'âge de 6mois

Vacciné selon le PNI

Bon développement psychomoteur

Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à 2 ans par l'installation d'une distension abdominale progressive en absence de troubles de transit, de vomissement et de fièvre, l'interrogatoire ne révèle pas de somnolence ou fatigue matinal. Les parents ont consulté plusieurs fois et l'enfant a été mis sous un traitement symptomatique (Pas de documents), sans amélioration.

Les parents ont consulté un pédiatre à Tétouan qui a objectivé une hépatomégalie et qui l'a adressé à notre formation pour diagnostic étiologique et prise en charge.

Examen clinique :

Enfant conscient en bon état général apyrétique avec un faciès poupin et des conjonctives normo-colorées.

Pas d'ictère.

Poids : 17,5 Kg (M) -Taille : 102 Cm (-3DS)

Pouls : 87 batm/min

Examen abdominal :

Abdomen distendu, pas de circulation veineuse collatérale. La palpation objective une hépatomégalie (flèche hépatique à 15 cm) ferme avec bord inférieur mous, Pas de splénomégalie, Le contact lombaire est négatif.

Examen cardio-vasculaire : B1 et B2 sont bien perçus, Pas de souffle Pas d'OMI

Pas de turgescence des veines jugulaires

Examen Pleuro-pulmonaire est normal

Examen neurologique est normal

Au total :C'est un enfant âgé de 6 ans issu d'un mariage consanguin sans ATCD pathologiques notables , qui présente depuis 2 ans une distension abdominale isolée et chez qui l'examen clinique objective un retard statural, un

faciès poupin et une hépatomégalie ferme à bord inférieur mou sans autre signe physique .

Examens para-clinique :

Echographie abdominale :

Hépatomégalie homogène, contours réguliers sans individualisation de lésion particulière, voies biliaires intra hépatiques non dilatées.

VBP, TP de calibre normal.

Rate, reins et pancréas sans anomalies.

Biologie :

NFS / -HGB : 13,7 g/dl -GB :13 600 élém /mm³ -PNN : 4200 élém/mm³

-PLQ : 473 000 élém/mm³

Fer sérique : normal

-ASAT : 278 UI /L . (≤ 35) - ALAT : 302 UI/L (≤ 42) .

PAL : 222 UI/L (40-300)

TP : 98 %

Bilirubine totale : 9,7 mg/ L . (≤ 10)

AFP : 3,5 ng/ml (≤ 11)

Glycémie à Jeun : 0,8 g /L.

Sérologie des hépatites virales (A, B, C et le CMV) sont revenues négatifs

Cycle glycémique :

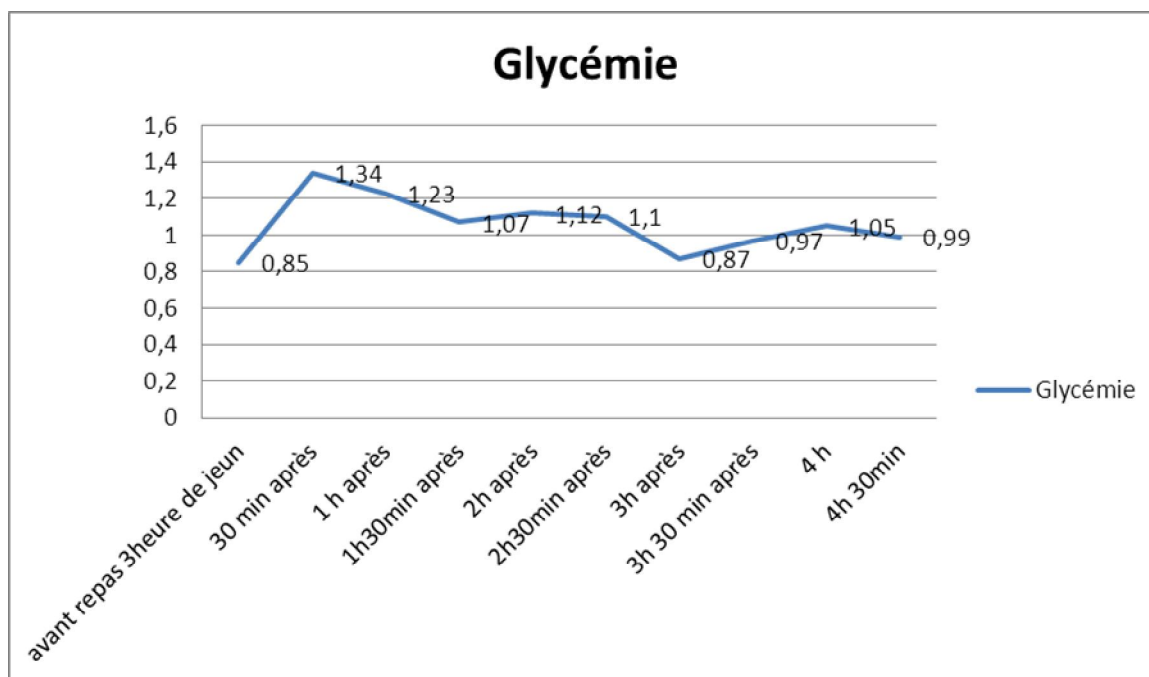


Figure N°23 : Cycle glycémique du patient N°9.

La tolérance à jeun est supérieure à 4heures 30 min

Les lactates (avant repas) : 120 mg/L (90-260)

Cholestérol: 2, 1 g/L (1, 50-2, 00). – Triglycérides: 1, 47 g /L (0, 3 -1, 5)

Acide urique : 64 mg/L (26-72).

CPK : 40 UI/L (29-200) - LDH : 173 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique:

Aspect en faveur d'une glycogénose

Orientation clinique et biologique vers une glycogénose de type VI ou IX.

Traitement :

Le traitement comportait une prise en charge diététique avec un régime hypolipidique et riche en sucres lents .pas d'indication à la NEDC

Surveillance habituelle d'une hépatopathie chronique à rythme d'une consultation tous les six mois

Evolution :

N'a pas pu être établi par manque de données.

1-1-3-3- Observation N 10:

Identité :

C. M. est un enfant de sexe masculin âgé de 2 ans cadet d'une fratrie de 03

Motif d'hospitalisation : Distension abdominale

ATCD : F : 2 sœurs âgées de 7 ans et 6 ans bien portantes, scolarisées

Pas de consanguinité

P : Grossesse bien suivie menée à terme

Accouchement par voie basse, cri immédiat, PN : 3Kg 500

Allaitement mixte

Diversification alimentaire à l'âge de 05 mois

Vacciné selon le PNI

Bon développement psychomoteur

Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à l'âge de 07 mois par l'augmentation progressive du volume abdominal sans vomissement ni trouble de transit évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général, ayant motivé plusieurs consultations à titre externe sans aucun diagnostic étiologique, l'enfant a été adressé à notre formation pour diagnostic étiologique et prise en charge.

Examen clinique :

Enfant conscient en bon état général, apyrétique avec un faciès poupin et des conjonctives normocolorées.

Pas d'ictère.

Poids : 12Kg (M) Taille : 82 cm (-1DS)

Examen abdominal : abdomen distendu pas de circulation veineuse collatérale.

La palpation met en évidence une hépatomégalie lisse à bord inférieur mou et flèche hépatique à 16 cm.

Pas de splénomégalie et contact lombaire négatif

Examens cardiovasculaire et pleuropulmonaire sont strictement normaux

Le reste de l'examen est sans particularité.

Au total :

Enfant de 2 ans, sans ATCD pathologiques notables, qui présente depuis l'âge de 07 mois une distension abdominale isolée chez qui l'examen clinique objective un faciès poupin, un retard statural et une hépatomégalie lisse.

Examens para-cliniques :

Echographie abdominale :

Hépatomégalie homogène

Foie mesurant 15 sur 12 cm , TP mesure 5,7 mm de diamètre.

Le reste de l'examen est sans anomalies notables.

Biologie :

Créatininémie : 5 mg/L . Urée : 0,25 g/L .

NFS: HGB: 12,6 g/dl. VGM : 80 μ 3 .

GB : 17 500 élém/mm3. PNN: 4357 élém/mm3.

Ionogramme sanguin : normal.

TP: 100% ASAT: 177UI/L (≤ 35) ALAT: 123UI/L (≤ 42)

Bilirubine total normale.

Ferritinémie: normale.

PAL: 279UI/L. (80-450) Gamma GT: 37UI/L. (10-270)

Glycémie : 0,81 g /L.

Cycle glycémique :

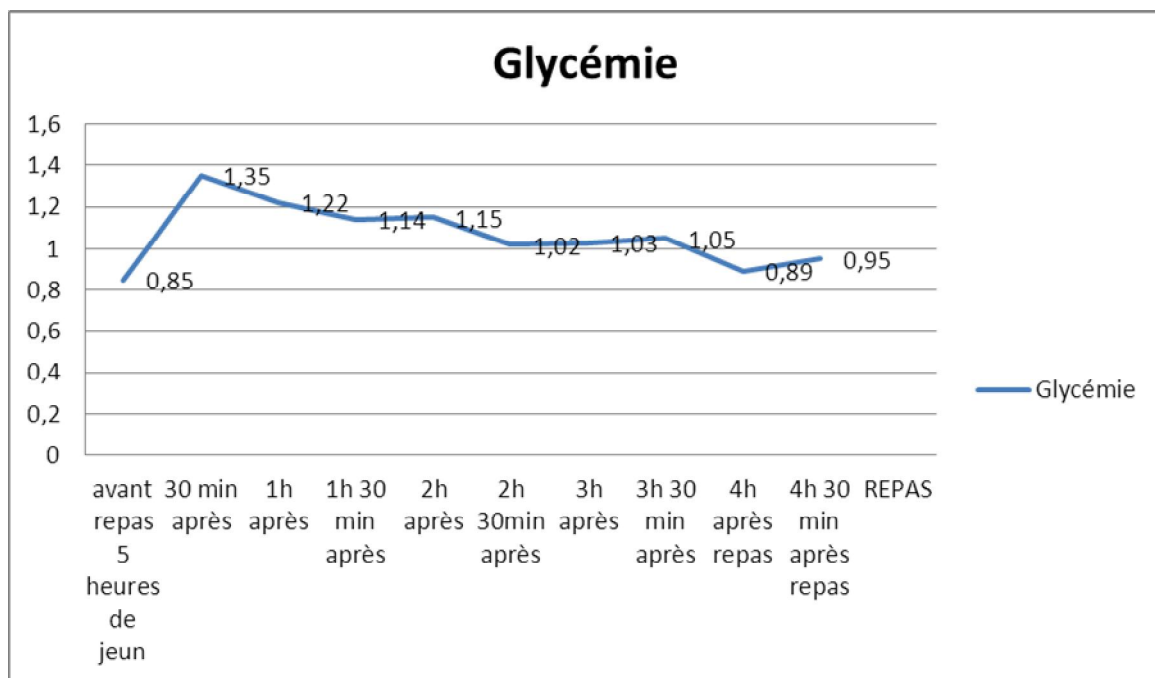


Figure N°24 : Cycle glycémique du patient N°10.

Pas d'hypoglycémie à jeun

Les lactates (avant repas) : 140 mg/L (90-260)

Cholestérol: 2,58 g/L (1,50-2,00). - Triglycérides: 1,41 g /L (0,3 -1 ,5).

Acide urique : 34 mg/L (26-72).

CPK : 100 UI/L (29-200) - LDH : 134 UI/L (125-243)

Ponction biopsie hépatique : carotte hépatique de 20mm parvenue en 3 fragments montrant une forte positivité PAS (surcharge glycogénique) qui s'est négativée après action amylasique.

Conclusion : Aspect en faveur d'une glycogénose.

Orientation clinique et biologique vers une glycogénoses de type IV ou IX.

Traitement :

Le traitement comportait une PEC diététique avec un régime hypolipidique riche en sucre lents .pas d'indication à la NEDC.

Avec surveillance habituelle d'une hépatopathie chronique tous les 6 mois

Evolution :



Photo N°10 : Patient N°10 à l'âge de 9 ans (Faciès poupin).

Sur le plan staturo-pondéral.

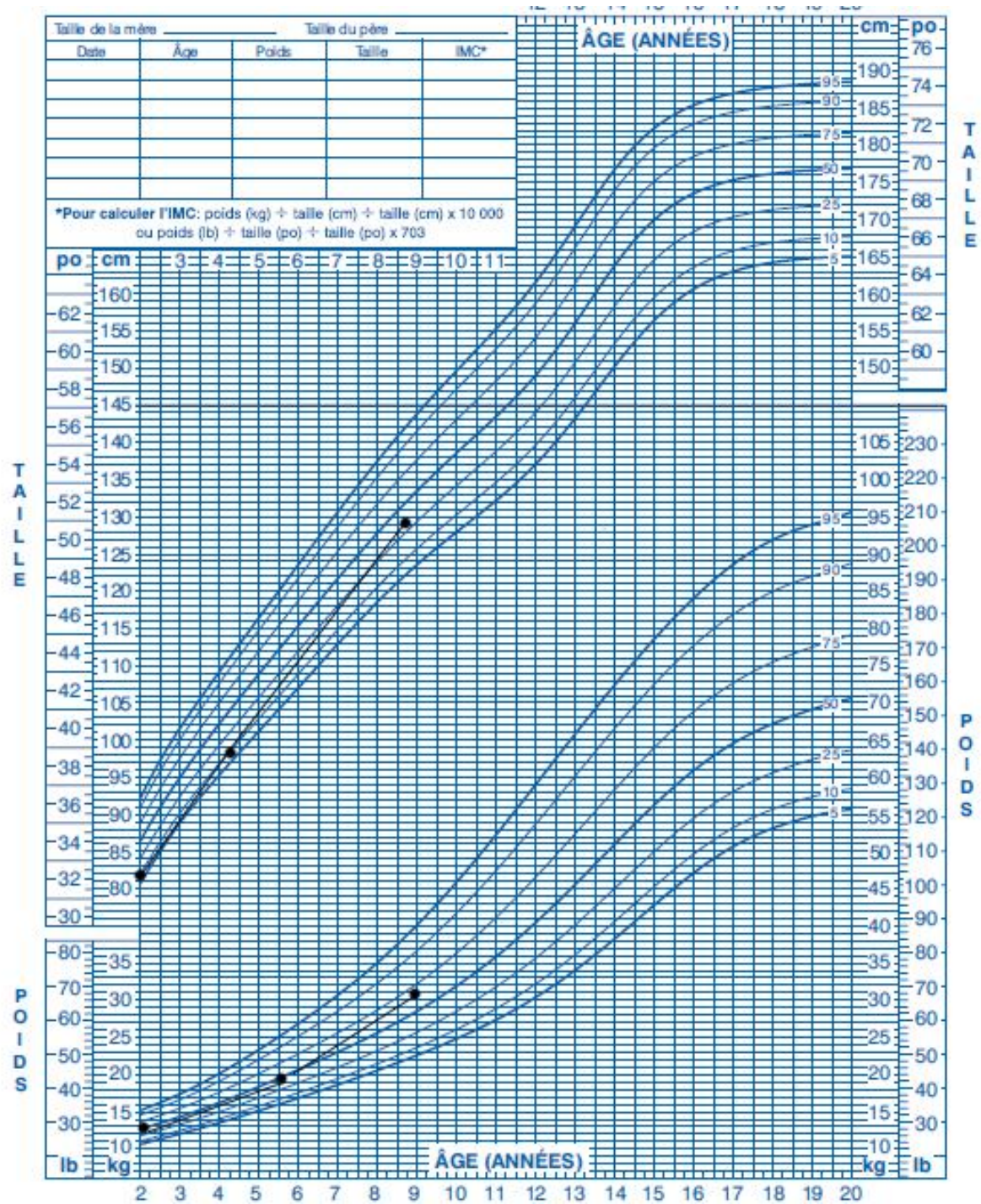


Figure N°25 : Courbe de croissance du patient N° 10 de l'âge de 2 ans à l'âge de 9 ans.

Sur le plan psychomoteur et intellectuel:

L'évolution a été marquée par un bon développement psychomoteur, l'enfant est scolarisé en 4^{ème} année primaire avec un bon rendement scolaire.

Sur le plan hépatique :

Diminution de l'hépatomégalie jusqu'à normalisation de la flèche hépatique.



Photo N°11 : Abdomen du patient N°10 à l'âge de 9 ans (disparition de la distension abdominale)

Sur le plan biologique :

L'évolution sur le plan biologique n'a pas pu être établie par manque de données.

1-2 Récaputatif des observations des patients

	Type	sexe	consanguinité	Age de diagnostic	Durée entre le début de la symptomatologie et le diagnostic	Signe révélateur	Faciés poupin	Retard statural	Retard pondéral
Patient N° 1	I	F	+	7 mois	1 mois	- Distension abdominale - Somnolence matinale	NON	OUI (-2DS)	NON
Patient N°2	I	F	+	14 mois	9 mois	- Distension abdominale - Somnolence matinale	OUI	OUI (-1DS)	NON
Patient N°3	I	M	+	13 mois	2 mois	- Perte de connaissance	NON	OUI (-2DS)	NON
Patient N°4	I	M	+	5 mois	3 mois	- Convulsions apyrétique	NON	OUI (-1DS)	NON
Patient N°5	III	M	—	18 mois	2 mois	- Distension abdominale - Somnolence matinale	OUI	OUI (-1DS)	NON
Patient N°6	III	F	+	3 ans 5 mois	1 an	- Distension abdominale	OUI	OUI (-3DS)	NON
Patient N°7	III	M	+	13 mois	2 mois	- Distension abdominale	OUI	NON	NON
Patient N°8	VIouIX	F	+	6 ans 6 mois	1 an	- Distension abdominale	OUI	OUI (-2DS)	NON
Patient N°9	VIouIX	M	+	6 ans	2 ans	- Distension abdominale	OUI	OUI (-3DS)	NON
Patient N°10	VIouIX	M	—	2 ans	13 mois	- Distension abdominale	OUI	OUI (-1DS)	NON

	Type	Hépatomégalie	Splénomégalie	CVC	Signe d' HTP à l'échographie	Anémie	Neutropénie	Cytolyse	Cholestase	Fonction hépatique
Patient N° 1	I	+	+	+	+	NON	NON	++	-	NORMALE
Patient N°2	I	+	-	-	-	NON	NON	++	-	NORMALE
Patient N°3	I	+	-	-	-	OUI	NON	-	-	NORMALE
Patient N°4	I	+	-	-	-	OUI	NON	-	-	NORMALE
Patient N°5	III	+	-	-	-	OUI	-----	++	-	NORMALE
Patient N°6	III	+	-	+	+/-	NON	-----	+	-	NORMALE
Patient N°7	III	+	-	-	-	NON	-----	+++	-	NORMALE
Patient N°8	VI ou IX	+	+	+	+	OUI	-----	++	-	NORMALE
Patient N°9	VI ou IX	+	-	-	-	NON	-----	++	-	NORMALE
Patient N°10	VI ou IX	+	-	-	-	NON	-----	+	-	NORMALE

	Type	Lactates	Hypoglycémie	uricémie	Cholestérolémie	Triglycéridémie	Enzymes musculaires	Cardiomyopathie
Patient N° 1	I	↑↑	3h 30 min de jeun	↑	+	–	Normale	NON
Patient N°2	I	↑↑	4h de jeun	↑	++	++++	Normale	NON
Patient N°3	I	↑	2h 30 min de jeun	↑	++	+++	Normale	NON
Patient N°4	I	↑↑	3h de jeun	↑	–	–	Normale	NON
Patient N°5	III	Normale	4h de jeun	Normale	–	++	Normale	NON
Patient N°6	III	Légèrement ↑	4h 30 min de jeun	Normale	–	–	Normale	NON
Patient N°7	III	Normale	3h 30 min de jeun	Normale	+	++	↑↑	NON
Patient N°8	VI ou IX	Normale	NON	Normale	+	–	Normale	NON
Patient N°9	VI ou IX	Normale	NON	Normale	+/_	–	Normale	NON
Patient N°10	VI ou IX	Normale	NON	Normale	+	–	Normale	NON

	Type	Utilisation du Maïzena	Utilisation de la NEDC	Observance thérapeutique	Evolution sur le plan statural	Evolution sur le plan psychomoteur	Evolution sur le plan hépatique	Evolution de l'uricémie	Evolution des enzymes musculaires	Evolution de la dyslipidémie	Survenue de Neutropénie	Dosage de la microalbuminurie
Patient N° 1	I	-	-	Assez bonne	↑ +1DS	Bonne	Assez bonne	↑↑	-----	↑	NON	Négative
Patient N°2	I	+	-	Assez bonne	↑ +1DS	Bonne	Bonne	↓	-----	↓	NON	Négative
Patient N°3	I	+	-	Très bonne	↑ + 2DS	Bonne	Assez bonne	↓	-----	↓	NON	Négative
Patient N°4	I	+	-	Mauvaise	↓ -2DS	Mauvaise	Mauvaise	↑	-----	↑↑↑	NON	Négative
Patient N°5	III	+	-	Mauvaise	↓ -1DS	Bonne	Bonne	-----	↔	↑↑	-----	-----
Patient N°6	III	+	-	Bonne	↑ + 1DS	Bonne	Assez bonne	-----	↑↑↑	↔	-----	-----
Patient N°7	III	+	-	Mauvaise	↑ +1DS	Bonne	Très Mauvaise	-----	↑↑↑↑	↓	-----	-----
Patient N°8	VI ou IX	+	-	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Patient N°9	VI ou IX	+	-	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Patient N°10	VI ou IX	-	-	Bonne	↑ +2DS	Bonne	Bonne	-----	-----	-----	-----	-----

Tableaux récapitulatifs de différentes informations épidémiologique , cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des 10 patients retenues dans notre étude. ↑ : Augmentation, ↓ :diminution, ↔ : dans les normes, + : légèrement, ++ :Modérément, +++ :Massivement



Analyse des résultats

2- Analyse des résultats:

2-1- Epidémiologie

2-1-1 - Le type de glycogénose

Notre étude a analysé les cas de 10 patients :

- 4 patients atteints de glycogénose de type I et représentent (40%) des cas étudiés ;
- 3 patients atteints de glycogénose de type III et représentent (30%) des cas étudiés ;
- 3 patients atteints de glycogénose de types (VI et IX) et représentent (30%).

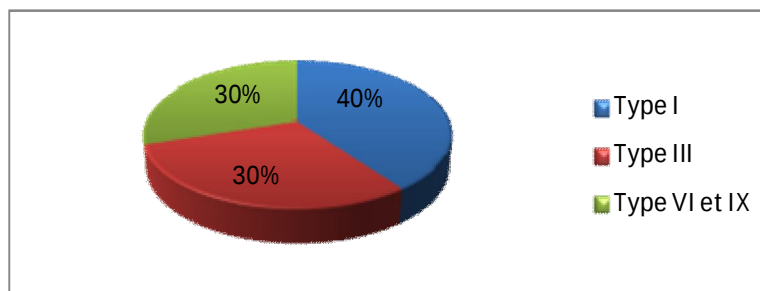


Figure N°26 : Les types de glycogénoses constatés chez les patients.

2-1-2 le sexe des patients

Notre étude comporte 6 garçons et 4 filles.

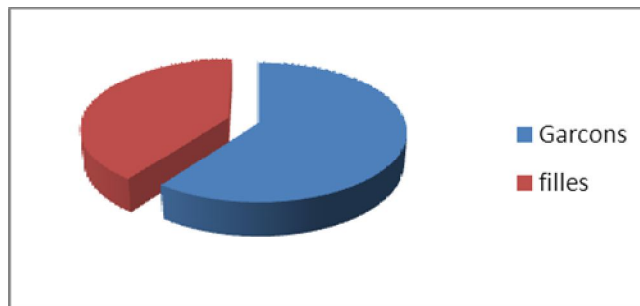


Figure N°27 : le sexe des patients dans l'étude.

2-1-3- la notion de consanguinité :

La plupart des patients de l'étude (8 /10) sont issues d'un mariage consanguin.

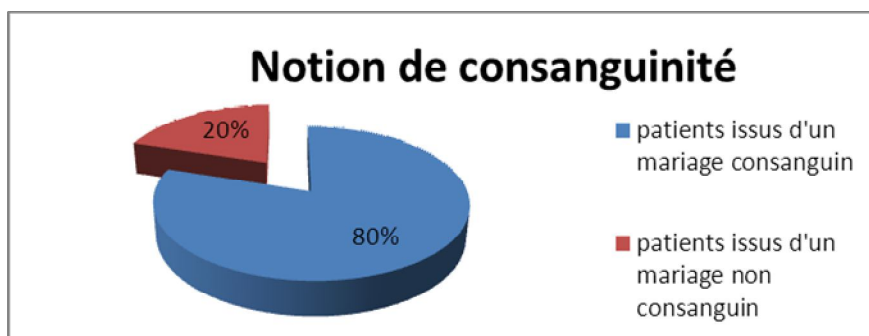


Figure N°28 : graphique montrant le pourcentage de patients issues d'un mariage consanguin.

2-1-4 - L'âge de diagnostic des patients :

L'âge de diagnostic des patients atteints de glycoséoses de type I se situe autour d'une moyenne de 9,75 mois (5mois – 14mois).

L'âge de diagnostic des patients atteints de glycoséoses de type III se situe autour d'une moyenne de 2 ans (13 mois -3ans 5mois)

Pour les glycoséoses des types (VIetIX), l'âge de diagnostic des patients se situe autour d'une moyenne de 4 ans et 10 mois (2 ans -6ans ½)

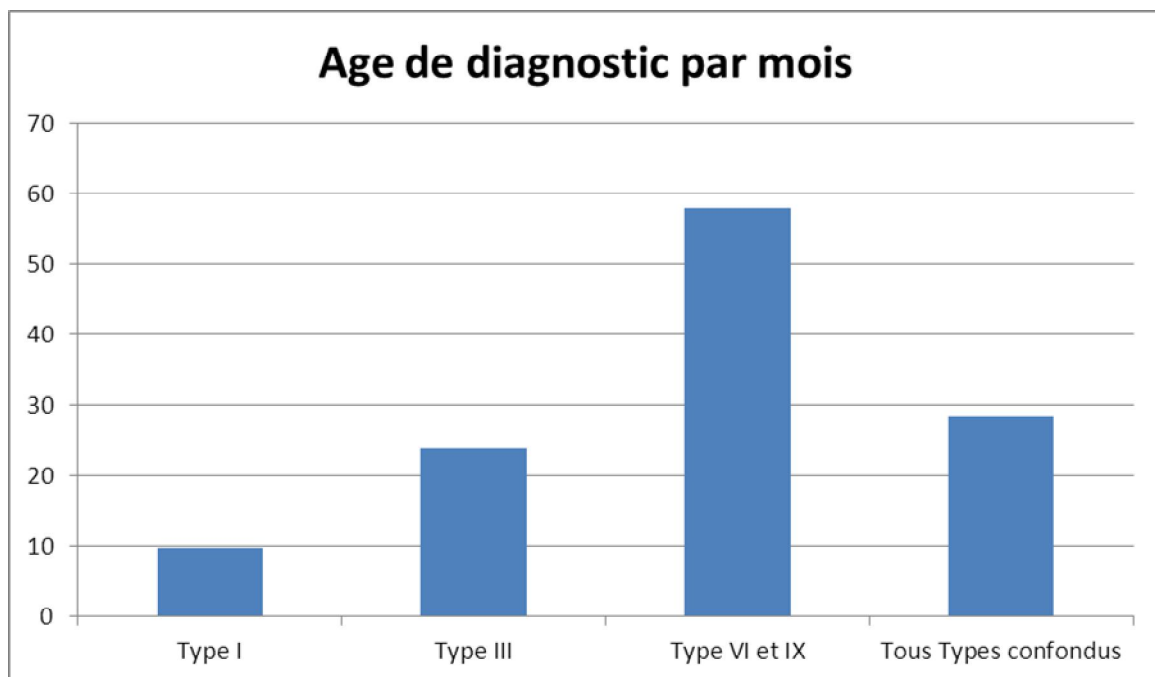


Figure 29 : l'âge moyen du diagnostic des patients selon le type de glycoséoses.

2-2 –les manifestations cliniques :

2-2-1- les Signes révélateurs :

La distension abdominale constitue le motif de consultation principale chez 8 patients parmi 10 de tous les types confondus. 2 patients parmi 4 concernant le type I, tous les patients de type III et tous les patients de types (VI et IX).

Les signes cliniques en rapport avec l'hypoglycémie constituent le principal motif de consultation chez les deux autres patients de type I.

2-2-2-les Signes neurologiques de l'hypoglycémie au moment de diagnostic :

Tous les quatre patients atteints de glycogénose hépatique de type I ont manifesté des signes neurologiques en rapport avec l'hypoglycémie (somnolence, léthargie, asthénie, vertige...etc.) au moment du diagnostic surtout les matins à jeun, avec la survenue des complications chez la moitié de ces patients. (Perte de connaissance chez l'un et convulsion chez l'autre).

Dans l'étude, les deux tiers des patients atteints de glycogénoses de type III ont manifesté des signes neuroglycopéniques au moment de diagnostic, sans survenue de complications.

Aucun des patients atteints de glycogénoses de type (VI et IX) n'a présenté des signes neuroglycopéniques au moment de diagnostic.

2-2-3- Faciès poupin :

Dans l'étude, le faciès poupin est noté chez 7 patients parmi 10 atteints de glycogénoses de tous les types confondus.

2-2-4- Le retard statural :

Le retard statural a été présent chez 9 patients parmi 10 au moment de diagnostic.

Le degré du retard statural au moment de diagnostic varie chez les patients selon le type de glycogénose avec un retard plus sévère chez les patients porteurs des types I, VI et IX (voir la figure n° 31 ci-dessous).

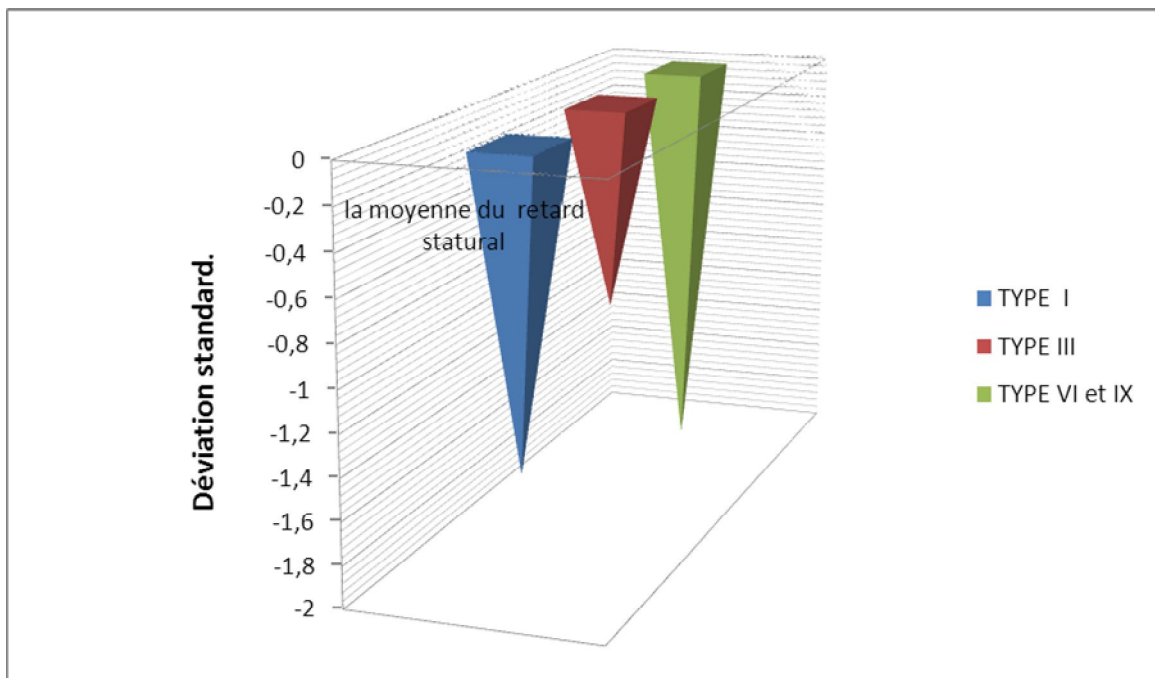


Figure N°30 : Graphique montrant le degré du retard statural lors du diagnostic par type de glycogénoses.

2-2-5- Le retard pondéral.

Le retard pondéral n'a été présent chez aucun patient au moment de diagnostic.

2-2-6- l'hépatomégalie.

L'hépatomégalie a été présente chez tous les patients dans l'étude et dans tous les types de glycoséose.

2-2-7- L'hypertension portale :

L'hypertension portale a été présente au moment de diagnostic chez 3 patients parmi 10 dans notre série, (1 patient de type I, 1 patient de type III et 1 autre de type (VI ou IX)).

2-3- La para-clinique :

2-3-1- L'anémie :

Parmi l'ensemble des cas diagnostiqués ,4 patients souffrent d'une anémie ils sont répartis selon les types comme suivant :

- 2/4 pour le type I,
- 1/3 pour le type III,
- 1/3 pour les types (VI et IX).

2-3-2- La cytolyse

Parmi les cas diagnostiqués, la cytolyse est retrouvée chez 8 patients.

Tous les patients porteurs de glycoséose de types III, VI et IX. Et la moitié des patients de type I.

2-3-3- Hypoglycémie à jeun

L'hypoglycémie à jeun a été obtenue par cycle glycémique, toutefois elle a été constatée chez 7 patients parmi 10.

Ces patients sont atteints de glycogénose de type I et III tandis que les patients atteints des glycogénoses des types (VI et IX) n'ont pas présenté d'hypoglycémie lors de l'épreuve de jeun.

L'hypoglycémie est survenue en moyenne après 3heures 30 min de jeun pour tous les patients (3h20 min pour les patients porteurs de glycogénoses de type I) et (4h pour ceux atteints de type III).

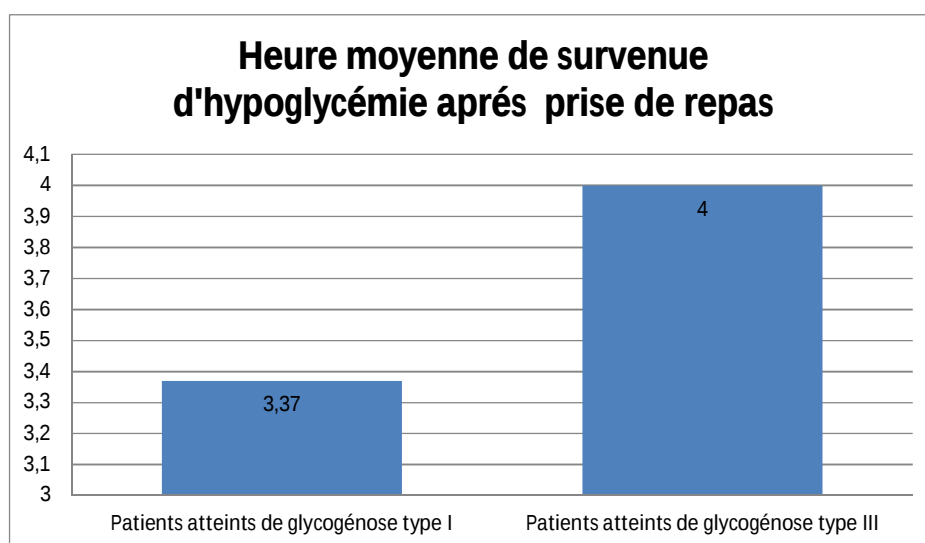


Figure N°31 : Graphique montrant l'heure de survenue d'hypoglycémie à jeun selon le type de glycogénoses hépatiques.

2-3-4- L'acide lactique

Tous les patients atteints de glycogénose hépatique de type I ont une hyperlactatémie à distance des repas.

Excepté le patient N°6 qui est atteint de glycogénose de type III et qui a présenté des concentrations légèrement élevées en acide lactique, l'analyse des autres patients n'a révélé aucune hyperlactatémie.

2-3-5- Acide Urique

Tous les patients atteints de glycogénose de type I ont eu une hyperuricémie lors du diagnostic, tandis que les autres patients des types III, VI et IX ont eu des concentrations normales en acide urique.

2-3-6- la Cholestérolémie

Une hypercholestérolémie est notée au moment du diagnostic chez 7 patients parmi 10, 3 patients parmi 4 pour le type I, 1 patient parmi 3 pour le type III et tous les patients de types (VI et IX).

2-3-7- La Triglycérémie.

Une hypertriglycérémie est notée au moment du diagnostic chez 4 patients parmi 10, 2 patients parmi 4 pour le type I et 2 patients parmi 3 pour le type III.

Aucun patient porteur de glycogénoses de types (VI et IX) n'a présenté une hypertriglycérémie au moment du diagnostic.

2-3-8- les Enzymes musculaires

Les CPK ont été positifs au moment de diagnostic chez un seul patient qui est atteint de glycogénose de type III.

2-3-9- La ponction biopsie hépatique :

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique à visée diagnostique.

Tous les patients ont eu une surcharge glycogénique (PAS) positive.

Aucun patient n'a bénéficié du dosage enzymatique.

2-4- La prise en charge:

2-4-1 - Utilisation de l'amidon de maïs

L'amidon de maïs (Maïzena®) a été utilisé par 8 patients parmi 10 dans l'étude.

L'amidon de maïs a été mal toléré sur le plan digestif chez 2 patients qui ont présenté des flatulences, une diarrhée et un ballonnement abdominal.

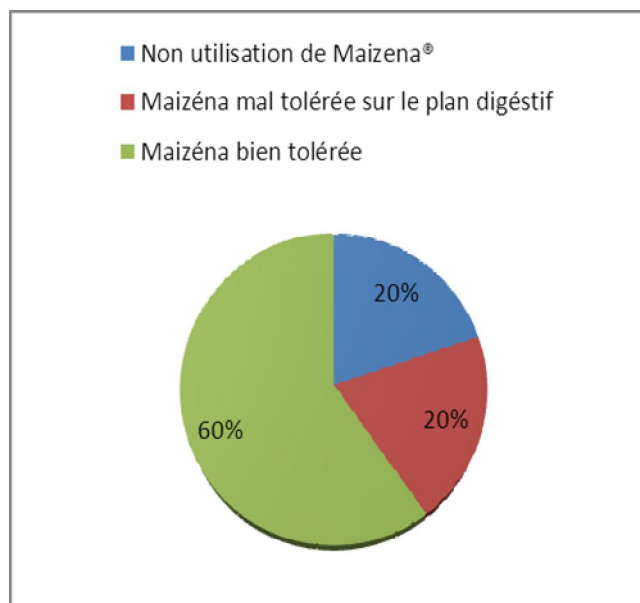


Figure N°32 : Graphique illustrant le pourcentage des patients qui ont utilisé l'amidon de maïs et ceux qui l'ont mal toléré.

2-4-2- l'utilisation de la NEDC

Les patients atteints de glycogénoses des types I et III ont une indication à une nutrition entérale à débit continue, mais aucun n'en a bénéficié.

2-4-3-l' observance thérapeutique

L'observance thérapeutique a été très bonne chez 1 patient, bonne chez 2 patients, assez bonne chez 2 patients et Mauvaise chez 3 autres.

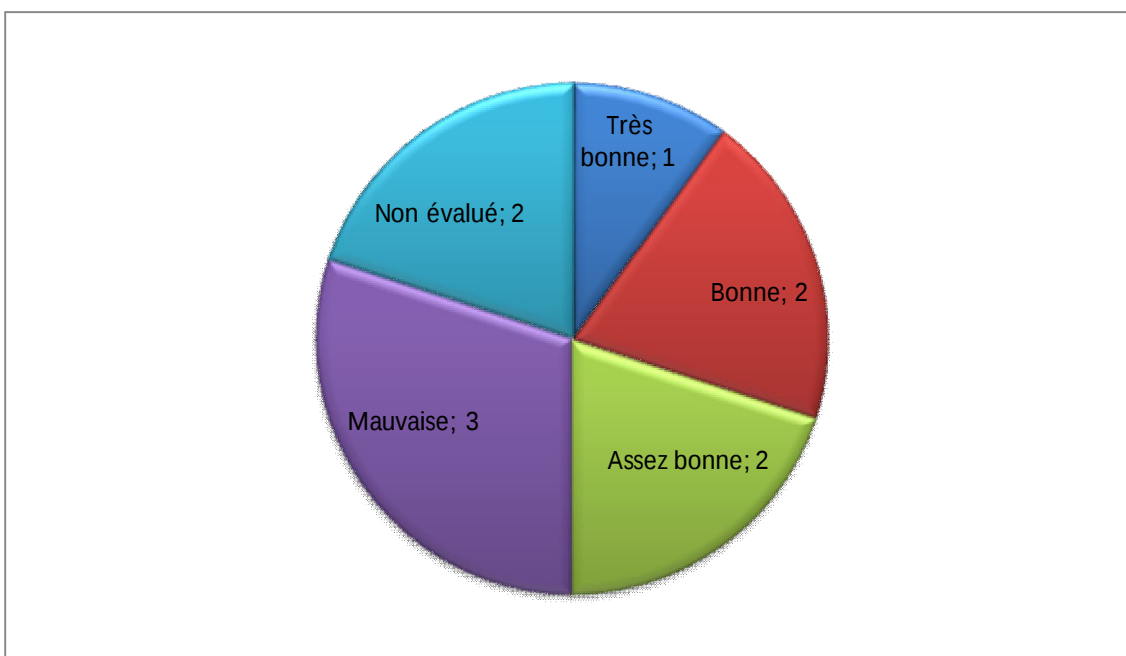


Figure N°33 : Graphique montrant l'observance thérapeutique chez les patients dans l'étude.

2-5-L'évolution :

2-5-1- sur le plan staturo-pondéral

➤ Sur le plan statural :

Dans notre série 6 patients ont connu une évolution favorable avec changement de couloir de croissance (+1DS chez 5 patients et +2DS chez un patient). Alors que 2 autres ont une évolution modérée avec changement de couloir de croissance (-1DS chez un patient et -2DS chez l'autre).

➤ Sur le plan pondéral :

Excepté le patient N° 4 aucun patient n'a eu un retard pondéral lors de l'évolution.

2-5-2- sur le plan psychomoteur

Dans notre série, 7 patients sur 8 ont connu un bon développement psychomoteur et intellectuel, tandis qu'un seul patient (N°4) a eu un mauvais développement psychomoteur avec un retard intellectuel.

2-5.3- sur le plan hépatique

2-5-3-1 -L'hépatomégalie

Dans notre série 3 patients ont bien évolué avec diminution de la taille de l'hépatomégalie chez 2 patients (Patients N°2 et N°5) et disparition de l'hépatomégalie chez 1 patient (Patient N°3). 4 patients (patients N°1,4, 6 et 7) présentent toujours une hépatomégalie qui augmente de taille avec l'âge.

Le patient N°7 a développé une énorme hépatomégalie lors de l'évolution 2 ans après le diagnostic.

2-5-3-2 -l'hypertension portale

Les patients N° (2, 3,4 et 5) n'ont pas développé une hypertension portale au cours de l'évolution et le patient N°7 l'a développé.

Donc 1 patient sur 5 a développé une HTP (non existante lors du diagnostic).

Les deux autres patients (N°1et 6) gardent toujours l'HTP (existante lors du diagnostic).

2-5-3-3 -la cytolyse

Concernant la cytolyse quatre patients dans notre série ont connu une diminution des concentrations sanguines des transaminases lors de l'évolution, (Patients N°1, 2,5 et 6).

Par contre deux patients ont présenté une augmentation des transaminases leur de l'évolution, (Patients N°4 et N°7).

Le patient N° 3 n'a pas présenté de cytolyse ni au moment du diagnostic, ni lors de l'évolution.

2-5-4-sur le plan biologique

2-5-4-1 -Acide urique.

Chez les patients de type I, 2 patients ont connu une diminution de l'hyperuricémie alors qu'une augmentation a été constatée chez les 2 autres patients.

Aucun des autres patients (types III, VI et IX) n'a présenté une hyperuricémie lors de l'évolution.

2-5-4-2-La dyslipidémie

L'évolution était bonne avec amélioration du profil lipidique chez trois patients (2 patients porteurs de glycogénose de type I et 1 de type III), alors qu'elle reste défavorable avec accentuation des perturbations du profil lipidique chez trois patients (2 de type I et 1 de type III). Enfin le profil lipidique demeure normal chez 1 patient (porteur de type III).

2-5-4-3 -Les enzymes musculaires (Type III).

Chez les patients atteints de glycogénoses de type III :

- 1 patient a présenté une augmentation de la concentration des CPK avec l'âge,
- 1 patient a présenté une positivité des CPK lors de son évolution alors qu'elles étaient négatives au moment du diagnostic
- 1 autre patient a des concentrations des CPK toujours dans les normes.

2-5-4-4 la neutropénie

Aucun patient atteint de glycogénose de type I n'a développé une neutropénie lors de l'évolution.

2-5-4-5 La microalbuminurie :

Aucun patient atteints de glycogénose de type I n'a présenté une microalbuminurie lors de l'évolution.



Discussion

1-Approche épidémiologique :

Même si les glycoséoses hépatiques sont des maladies rares (1/80 000) (52) le nombre faible des cas étudiés (10 Patients) n'est pas représentatif du moment qu'il ne reflète pas l'ensemble des cas existants.

Notre série n'inclue que le nombre des patients diagnostiqués et suivis au service d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat. De ce fait l'étude de la fréquence et de l'incidence s'avère impossible.

Dans la présente étude, trois types de glycoséoses hépatiques sont représentées dans des proportions différentes réparties respectivement sur 40% , 30% et 30% pour les types I ,III et (VI et IX).

Ces proportions sont différentes de celles existantes dans la revue de littérature (29,9%, 29,4% et 36,5% (52)). Avec une surreprésentation des glycoséoses de type I et une sous-représentation des glycoséoses des types (VI et IX.).

La moindre sévérité des glycoséoses avec déficit en système phosphorylase hépatique (types VI et IX), la méconnaissance de leur histoire naturelle, et le caractère bénin qui leur est fréquemment reconnues (39), peuvent être responsables d'une sous-estimation diagnostique.

Concernant notre étude la glycoséose hépatique de type I est diagnostiquée plutôt (9mois ½) alors que les glycoséoses hépatiques des types VI et IX sont diagnostiquées beaucoup plus tard (4ans 10mois) par rapport à la glycoséose de type III (2ans).

Cela est dû à la différence dans la sévérité de la présentation clinique selon les types allant du plus sévère chez les patients atteints de type I, aux patients atteints des types VI et IX ayant une présentation clinique bénigne.

D'après les résultats de « the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) » (9), l'âge médian de la découverte des glycogénoses hépatiques de type I se situe vers une moyenne de 6 mois. Ce décalage de 3 mois par rapport à l'étude peut être rattaché à un retard de diagnostic puisque les premières manifestations cliniques de la maladie ont commencé vers une moyenne d'âge de 6 mois chez nos malades.

Selon la revue de la littérature, l'âge médian de diagnostic des glycogénoses de type III est autour de 2ans (53) ce qui correspond aux résultats de l'étude.

Les résultats de l'étude ont démontré que 80% des malades sont issues d'un mariage consanguin de premier degré ce qui reste conforme avec le constat de la littérature (52), ce pourcentage élevé est une conséquence de la transmission sur un mode autosomique récessif de la plupart des glycogénoses hépatiques.

2- Approche clinique et para- clinique :

Les glycoséoses hépatiques sont des maladies héréditaires de métabolisme dont l'expression clinique est hétérogène et varie selon les types :

Les glycoséoses hépatique de type I sont plus sévères et plus responsable des complications. (9)

La glycoséose hépatique de type IV est très rare et représente des manifestations cliniques très hétérogènes, elle est responsable d'une forte morbidité et mortalité(41).

La glycoséose hépatique de type III est une maladie hépatique à l'enfance mais qui devient une maladie musculaire à l'âge adulte (6 ,14).

La glycoséose de type VI est une forme bénigne de révélation tardive. (54)

L'hépatomégalie

Au cours des glycoséoses hépatiques, l'hépatomégalie représente le principal symptôme de la maladie, c'est une hépatomégalie lisse homogène à bord inférieur mou, rendant sa palpation difficile.

La distension abdominale reste de ce fait le principal motif de consultation (jusqu'à 83% des cas de glycoséose de type I et 55,6% des cas de glycoséose de type III (9, 55)). Dans notre série tous les malades ont eu une hépatomégalie lors du diagnostic. 80% d'entre eux ont consulté essentiellement pour une distension abdominale.

Le faciès poupin

Le faciès poupin est un signe fréquent au cours des glycoséoses hépatiques, une étude Européenne a montré que 90% des enfants atteints de glycoséoses de type I ont un faciès poupin lors du diagnostic.(9)

Une étude Egyptienne a montré que 90% des patients atteints de glycoséose de type III ont également un faciès poupin (53)

Dans notre étude 70 % des patients (tous types confondus) ont présenté un faciès poupin.

L'hypoglycémie

Les manifestations cliniques en rapport avec l'hypoglycémie sont fréquentes et peuvent être au devant de la scène (6 , 9 , 14) . Dans notre étude 2 patients ont consulté essentiellement pour une symptomatologie en rapport avec les épisodes d'hypoglycémie.

Dans le type I, les manifestations en rapport avec l'hypoglycémie (somnolence, fatigue, sueur, faim douloureuse et trémulations) sont plus sévères et moins tolérées que dans le type III (6 ,56).

Concernant les types (VI et IX), les manifestations cliniques en rapport avec l'hypoglycémie sont rares, car l'hypoglycémie survient après un jeun prolongé et les mécanismes compensateurs sont fonctionnels. (54)

Dans l'étude, Tous les cas de glycoséoses hépatiques de type I ont présenté une symptomatologie en rapport avec l'hypoglycémie, par contre seulement 1 patient atteint de glycoséose de type III a présenté cette

symptomatologie et aucun patient atteint de glycogénose des types (□ et □) n'a présenté une symptomatologie pareille.

Néanmoins les épisodes d'hypoglycémie peuvent être très bien tolérées chez certains patients, car le cerveau utilise les lactates comme source d'énergie (57). Dans notre série le cas N°3 a eu une hypoglycémie sévère lors du diagnostic et qui a été bien tolérée cliniquement.

Toutefois, il faut noter que l'absence des épisodes cliniques d'hypoglycémie n'élimine pas le diagnostic de glycogénose de type I. En 2003, Shieh et Al ont publié des cas de glycogénose hépatique de type I qui n'avaient pas présenté une hypoglycémie à jeun (58)

Ce n'est cependant pas toujours le cas, la plupart des patients atteints de glycogénoses hépatiques de type I présentent des épisodes d'hypoglycémie sévères et répétitives responsables d'un tableau clinique plus bruyant (convulsions, coma) (6, 5, 9, 14), avec des complications neurologiques et psychomoteurs surtout en absence de la prise en charge précoce.

Dans l'étude, 2 patients atteints de glycogénoses hépatiques de type I ont eu des épisodes d'hypoglycémie à jeun non diagnostiqués à temps (cas N°3 et N°4), avec survenue de séquelles neurologiques et psychomoteurs chez le cas N°4.

En étudiant le cycle glycémique, on constate que la tolérance au jeun et l'heure de la survenue d'hypoglycémie biologique indique la sévérité de la forme de glycogénose.

Les cycles glycémiques sont différents selon les types de glycogénoses mais aussi selon les formes dans un même type.

Le cycle glycémique est un outil important pour orienter le diagnostic vers un tel type de glycogénose. Il constitue un renseignement sur lequel s'appuie la prise en charge diététique. (18)

Concernant le type I, l'heure de la survenue d'hypoglycémie après un repas est plus précoce que les autres types (car la G6Pase contrôle l'étape la plus importante de la régulation glycémique). Dans les formes sévères l'hypoglycémie peut survenir après 2 heures de jeun. (9)

Dans l'étude la survenue d'hypoglycémie était constante chez les patients atteints de glycogénoses de type I et l'heure de sa survenue après les repas varie selon les patients de 2 heures 1/2 (cas N°3) à 4 heures (cas N°2).

Concernant les types (VI et IX), l'hypoglycémie peut ne pas survenir même après 8 heures de jeun (car les autres systèmes contribuent à la libération du glucose, et le déficit enzymatique est souvent incomplet(57)), néanmoins des formes sévères de glycogénoses de type IX avec hypoglycémie précoce ont été rapportées.(47)

Dans notre étude les 3 patients atteints de glycogénose du type (VI et IX) n'ont pas présenté d'hypoglycémie jusqu'à 5 heures de jeun.

Le retard statural

Le retard statural est un signe important dans les glycogénoses hépatiques et peut être isolée dans certains cas (surtout certaines formes de glycogénoses de type IX) (47) :C'est un retard statural simple avec un âge osseux qui correspond à l'âge statural (6)

Le retard statural est très fréquent chez les patients atteints de glycogénoses hépatiques (jusqu'à 25 % de motif de consultation dans le type III) (56), Sa présence doit évoquer le diagnostic de glycogénose surtout si une hépatomégalie est découverte.

Dans l'étude, 90% des patients ont un retard statural, le retard statural est plus sévère chez les patients atteints de glycogénoses de type VI et IX car le diagnostic est fait tardivement.

La tendance au saignement :

La tendance au saignement est spécifique des glycogénoses des type I et III, elle se traduit par des épistaxis récidivantes, rarement par des hématomes, elle est due à un dysfonctionnement de l'adhésion plaquettaire (allongement du temps de saignement). Son mécanisme est encore mal élucidé(59).

Aucun patient dans l'étude n'a présenté un syndrome hémorragique.

L'atteinte musculaire :

La forme habituelle de glycogénose hépatique type III (IIIa) comporte une atteinte musculaire clinique et biologique qui, parfois, ne se déclare qu'après la puberté(61).

Dans le type IIIb l'atteinte musculaire est absente. (6,35) .alors que des concentrations normales en CPK ne permettent pas d'exclure le diagnostic de glycogénose type III (6, 14,35)

Dans notre série 1 seul patient (cas N°7) a une atteinte musculaire au moment de diagnostic avec une cytolysse franche et des CPK élevées.

La cardiomyopathie

La cardiomyopathie constitue une atteinte grave, elle doit être recherchée systématiquement dans les glycoséoses de type IIIa, IV et IX. Elle est absente dans les types I,IIIb,VI , 0 et la plupart des formes des glycoséoses de type IX (6,14).

L'atteinte myocardique est grave dans le type IV, elle est responsable d'une forte morbidité chez ces patients (41). Elle est moins fréquente et moins sévère dans le type III

Dans notre série aucun patient atteint de glycoséose de type III n'a présenté une cardiomyopathie.

La cytolysse :

La cytolysse n'est pas seulement en rapport avec l'atteinte hépatique, mais aussi avec l'atteinte musculaire dans les glycoséoses des types IIIa, IV et une forme du type IX. (6,5, 54)

Une étude égyptienne a montré une fréquence de la cytolysse avoisinant les 95% chez les patients atteints de glycoséose type III.(53)

Une étude canadienne a montré une fréquence de la cytolysse avoisinant les 88% chez les patients atteints de glycoséoses des types (VI et IX) (54)

La cytolysse est fréquente dans notre étude, elle est de l'ordre de 80%(Tous types confondus) avec une sévérité différente selon le type, (plus sévère chez les patients atteints de glycoséoses de type III).

La lactatémie

La lactatémie constitue un outil de diagnostic important dans la différenciation des types de glycogénoses hépatiques, l'hyperlactatémie à jeun est constante au cours de type I (60,61) et fait partie des signes cardinaux de la maladie (avec l'hépatomégalie et l'hypoglycémie) (9) . Au cours des glycogénoses de type I l'hyperlactatémie est sévère et s'accompagne d'une acidose (utilisation du G6P par d'autres voies métaboliques notamment la glycolyse (60)) après les repas l'hyperlactatémie devient moins sévère.

Concernant le type III l'hyperlactatémie n'est pas constante et lorsqu'elle est présente, elle est modérée et s'abaisse après les repas. Une étude récente a montré une fréquence de l'hyperlactatémie avoisinant 51,6% (53)

L'hyperlactatémie est absente au cours des glycogénoses de type (VI et IX)(54).

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature car tous les patients atteints de glycogénoses type I ont une hyperlactatémie , un seul patient atteint de type III a des concentrations en lactates légèrement augmentées alors qu'aucun patient atteint de type (VI et IX) n'a eu une hyperlactatémie.

L'hyperuricémie

L'hyperuricémie est fréquente au cours de glycogénose de type I, (56)

L'uricémie est souvent normale dans les glycogénoses de types III ,VI et IX (6, 14,54), Une étude récente de 31 patients atteints de glycogénose de type III a montré que seulement 19% des patients ont présenté une hyperuricémie lors du diagnostic. .(53)

Tous les patients atteints de glycogénose de type I dans notre série ont présenté une hyperuricémie au moment de diagnostic. Tandis qu'aucun patient atteint de glycogénose des types III, VI et IX n'a présenté une hyper uricémie .

La dyslipidémie

Le bilan lipidique est souvent perturbé chez les patients atteints de glycogénoses hépatiques, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont le résultat du déséquilibre métabolique(6,14)

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont fréquentes chez les patients atteints de glycogénoses de type I (car le déséquilibre métabolique est important) avec une fréquence respective de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie de 80% et 76% (52).

Au cours des glycogénoses de type III. La dyslipidémie est fréquente mais elle est moins sévère, elle est faite surtout d'hypertriglycéridémie(52). Une étude Egyptienne a montré une fréquence de l'hypertriglycéridémie avoisinant les 93% chez les patients atteints de glycogénose de type III (53)

Au cours des glycogénoses des types (VI et IX) la dyslipidémie est moins fréquente mais elle n'est pas rare(54).

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature car tous les patients atteints des glycogénoses de type I ont eu une dyslipidémie (une hypertriglycéridémie chez 2patients/ 4 et une hypercholestérolémie chez 3patients/4).

Concernant la glycogénose de type III la dyslipidémie est constante (tous les patients ont eu une hypercholéstérolémie et 2 patients/ 3 ont eu une hypertriglycérémie).

L'hypertriglycérémie a été absente chez les malades atteints de glycogénoses des types (VI et IX), seulement un patient a présenté une hypercholéstérolémie.

La dyslipidémie est alors corrélée au déséquilibre métabolique.

L'anémie

L'anémie est fréquente dans la glycogénose de type I (jusqu'à 50% des cas) et semble être sensible au traitement martial, (62), par contre on n'a pas pu trouver une association significative de l'anémie avec les autres types de glycogénoses dans la littérature.

Dans notre étude 2 cas /4 atteints de glycogénoses de type I ont présenté une anémie hypochrome microcytaire. (50%)

Concernant les autres types de glycogénoses dans l'étude, 2 patients ont présenté une anémie, (un patient atteint de glycogénose type III et un autre atteint de glycogénose type (VI ou IX)), ceci est expliqué simplement par la grande fréquence de l'anémie ferriprive dans la population pédiatrique (63)

La neutropénie

La neutropénie est spécifique de la glycogénose de type Ib, elle est responsable d'infections récidivantes et de maladie inflammatoire de l'intestin son mécanisme est encore mal élucidée son absence n'élimine pas le diagnostic de glycogénose de type Ib (64)

Aucun patient dans la présente étude n'a présenté une neutropénie.

3- Approche Diagnostique:

Dans notre étude, Le diagnostic positif des glycoséoses hépatiques a été confirmé par la ponction biopsie hépatique, tandis que la des types été établie en se basant sur la présentation clinique, anatomopathologique et surtout biologique.

La Ponction biopsie hépatique est un outil diagnostique important pour confirmer le diagnostic positif de glycoséose hépatique, elle montre dans les glycoséoses de type I, III, VI et IX une surcharge glycosénique (PAS positif) au niveau des hépatocytes qui deviennent ballonnées. La ponction biopsie hépatique renseigne aussi sur l'état du tissu hépatique (Fibrose ou non), et l'existence ou l'absence d'une stéatose (fréquente au cours du type III). (52)

Si le diagnostic de glycoséose est retenu, une étude enzymatique est souvent nécessaire car parfois le tableau clinique biologique et histologique n'est pas suffisant pour confirmer le diagnostic du type de glycoséoses hépatiques.

Tous les patients dans l'étude ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique qui a montré dans 100% des cas une surcharge glycosénique. La fibrose a été présente chez deux malades seulement (cas N°5 et 7). Et la stéatose a concerné un seul malade (cas N°6).

Concernant le dosage enzymatique, aucun patient n'en a bénéficié à cause de l'indisponibilité de laboratoires spécialisés dans l'étude des déficits enzymatiques au niveau du foie au Maroc. Le transport de la biopsie hépatique s'avère difficile, Et dans certains cas l'étude enzymatique ne peut se faire sur une biopsie de foie congelé (cas du type I).

L'indisponibilité du dosage enzymatique au Maroc rend le typage des glycoséoses une affaire présumée basée sur la présentation clinique biologique et histologique, Qui est parfois insuffisante rendant le typage difficile voire impossible (dans certains cas).

Concernant nos patients atteints de glycoséose de type I, on peut déduire qu'ils sont atteints de glycoséose hépatique de type Ia (Le type Ia est plus fréquent (85%) et nos patients ne présentent pas une neutropénie) mais en revenant aux données de la littérature (la neutropénie est fréquente au cours du type Ib, mais peut être absente (85% à 8ans), et certaines dysfonctions des polynucléaires neutrophiles peuvent survenir chez les patients atteints de glycoséoses de type Ia) (64) la distinction entre le type Ia et Ib chez nos patients est impossible avant tout dosage enzymatique. (L'étude du système de la G6Pase est réalisée avec plusieurs substrats dans des conditions qui permettent ou non le maintien de l'intégrité de la membrane microsomale afin de caractériser le déficit de l'activité catalytique (type Ia) ou de la translocase (types Ib, Ic, Id))

Concernant les patients atteints de glycoséose hépatique de type III, (cas N°5, 6,7) l'atteinte musculaire est en faveur du diagnostic de glycoséose de type IIIa (cas N°7), mais son absence rend la différenciation entre la glycoséose de type IIIa et IIIb impossible avant tout dosage enzymatique. Car l'atteinte musculaire au cours du type IIIa peut survenir plus tard dans l'évolution (parfois à l'âge adulte). Le patient N°6 a présenté une atteinte musculaire à l'âge de 5 ans.

Le cas N°5 ne présente pas jusqu'à l'heure actuelle une atteinte musculaire, s'agit-il d'une glycogénose de type IIIb ? Ou s'agit-il d'une glycogénose de type IIIa dont l'atteinte musculaire surviendra plus tard dans l'évolution? Il est impossible de savoir avant tout dosage enzymatique.

Concernant nos patients atteints de déficit en système phosphorylase hépatique type (VI et IX), la distinction entre les deux types en se basant sur la présentation clinique et biologique est impossible, et cette distinction est importante car l'évolution est différente selon le type voire selon le sous-type de glycogénoses avec déficit en système phosphorylase hépatique.

La glycogénose de type VI est une maladie bénigne qui devient asymptomatique à l'âge adulte alors que certains sous-types des glycogénoses de type IX sont des maladies sévères avec atteinte musculaire et myocardique à l'âge adulte (13) et évolution cirrhogène. (65)

Le diagnostic génétique est une alternative intéressante dans notre contexte et peut apporter un diagnostic exact dans la plupart des cas (si la mutation dans le gène déficient est déjà connue)

Le diagnostic génétique est une méthode simple qui permet d'éviter un geste invasif (Ponction biopsie hépatique). Il constitue le seul moyen de diagnostic prénatal et de dépistage de porteurs hétérozygotes chez la fratrie des malades, mais il nécessite une bonne connaissance de l'histoire naturelle des différents types de glycogénoses par les praticiens, (les glycogénoses ne sont pas très connues dans notre contexte.)

L'étude génétique chez nos patients n'a pu être faite par manque de moyen.

4- Approche thérapeutique

La diététique constitue le volet le plus important dans la prise en charge des patients atteints de glycogénoses hépatiques. Le régime alimentaire chez ces patients nécessite l'implication d'un diététicien. Le but de ce régime alimentaire est d'assurer un apport régulier en glucides pour pallier aux épisodes d'hypoglycémie et pour garantir un bon équilibre métabolique.

Ce régime comporte essentiellement des repas fréquents pendant la journée, ils assurent un débit glucidique constant et de ce fait doivent contenir des sucres lents. Le rythme des repas doit être adapté à la tolérance au jeun obtenue par cycle glycémique.

Nos patients porteurs de glycogénoses hépatiques de type I ont reçu un régime contraignant avec des repas fréquents tous les 3 à 4 heures puisque leur tolérance au jeun a été moindre (2h30 à 4h).

Nos patients atteints de glycogénoses hépatiques de type III ont également reçu un régime avec des repas fréquents tous les 4 à 5 heures. Puisque la tolérance au jeun chez ces patients était meilleure.

Nos patients atteints de glycogénoses de type (VI et IX) avaient une bonne tolérance au jeun (> à 5 heures) et de ce fait ils n'ont pas nécessité de repas fréquents pendant la journée .

Pour réduire la fréquence des repas et pour créer un réservoir intestinal en glucides à libération progressive, l'amidon de maïs (Maïzena®) a été administré chez la plupart des patients (8/10 Tous type confondus, tous les patients atteints de glycogénoses des types I et III et un seul patient de type (VI ou IX)).

Le problème se pose chez les patients qui ne tolèrent pas l'amidon de maïs (Maïzena®) et se trouvent face à un risque important d'hypoglycémie à jeun surtout pour ceux qui sont atteints de glycogénose hépatique de type I, (deux patients dans notre étude n'ont pas toléré la Maïzena® sur le plan digestif, ces deux patients ont présenté des flatulences, une diarrhée et une distension abdominale).

Le mauvais goût de Maïzena est responsable d'une mauvaise observance thérapeutique chez trois de nos malades. Patients (N°4,5 et 7).

Pendant la nuit la nutrition entérale à débit continue remplace les repas fréquents, elle est possible par deux méthodes :

- Une sonde nasogastrique
- Une sonde de gastrostomie.

La NEDC est une mesure thérapeutique majeure. Elle va permettre un apport continu de glucose, va corriger le rapport insuline/glucagon et inhiber la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Enfin, elle permet une accélération de la croissance.(73)

Concernant notre étude, 6 patients avaient une indication à la NEDC, (Tous les patients atteints de glycogénose de type I, et deux patients atteints de glycogénose de type III).

Dans notre contexte :

- la NEDC à domicile n'est pas officiellement structuré au Maroc
- L'application de la NEDC nécessite une éducation des parents (la plupart des parents de nos patients ont un niveau culturel et socio-économique bas)
- La sonde de gastrostomie est mal acceptée par les parents
- La mise en place de la NEDC à domicile nécessite l'intervention d'un prestataire de service (Le prestataire de service est un organisme spécialiste des services et du matériel de santé à domicile qui n'est pas encore officiellement disponible au Maroc) .
- La Mise en place de la NEDC à domicile nécessite une visite régulière d'un infirmier.
- le matériel de la NEDC (sonde de gastrostomie) nécessite un entretien.

Ces difficultés rendent la mise en œuvre de la NEDC à domicile une affaire difficile mais qui n'est pas pour autant impossible

La NEDC n'a pu être utilisée chez nos patients et a été substitué par l'administration de repas fréquents et de la Maïzena pendant la nuit rendant le régime encore plus contraignant et plus difficile à appliquer pour les parents et les enfants.

Ces difficultés thérapeutiques sont responsables d'une mauvaise observance thérapeutique conduisant à la survenue de complications liées aux épisodes d'hypoglycémie chez les patients. C'est le cas du patient N°4 dans notre série.

Il faut mentionner qu'il n'existe pas d'associations de parents des enfants atteints de glycogénoses hépatiques au Maroc. Ce type d'associations a un rôle important dans l'échange d'informations et d'expériences concernant la prise en charge diététique et de donner un soutien psychologique aux parents et leurs enfants atteints de glycogénoses hépatiques.

5- Approche évolutive :

Sur le plan Staturo-pondéral

Le retard statural est fréquent au cours de tous les types de glycogénoses hépatiques, sa physiopathologie est encore mal élucidée mais les résultats des études menés depuis 2008 ont montré que le bon contrôle métabolique peut améliorer la croissance (66,67).

Concernant le devenir du retard statural la littérature est rassurante car la plupart des patients voient leur croissance s'accélère lors de la puberté qui peut être retardée, et on ne peut pas parler de taille définitive avant l'âge de 21 ans chez les garçons et 20 ans chez les filles.

Concernant notre étude nous manquons de recul mais nos résultats rejoignent ceux de la littérature, certains patients ont déjà une taille normale par rapport à leur âge avant la période pubertaire.

Les patients N°2, 3 et 10 ont une taille normale, ils sont âgés de 3,11 et 9ans respectivement.

Les patients N°1 ,6 et 7 ont gagné de la taille avec changement de couloir de croissance, mais sans atteindre une taille normale,

La plupart de ces patients (5 /6) avaient une bonne observance thérapeutique.

Les deux autres patients N°4 et 5 avait une mauvaise observance thérapeutique et souffre toujours d'un retard de croissance, qui est sévère chez le patient N°4 (-3DS).

il a été observé que certains patients atteints de glycogénoses hépatiques prennent du poids à cause du régime hyperglucidique avec un surpoids chez 31% et une obésité chez 6% des patients atteint de type I) (9)

Il n'a pas été décrit de retard pondéral chez les patients atteints de glycogénoses hépatique dans la littérature.

Le patient N° 4 avait développé un retard pondéral, qui peut être du à un défaut d'apport.

Tous les autres patients avaient un développement pondéral normal.

Sur le plan neurologique et psychomoteur

La survenue d'une déficience mentale est fortement corrélée dans la littérature à la survenue d'hypoglycémies en période néonatale et dans l'enfance (9, 19).

Concernant ce travail un seul malade (Cas N°4) a présenté un retard psychomoteur lors de l'évolution avec quotient intellectuel bas. Cette évolution était due à des épisodes d'hypoglycémie non diagnostiqués et non traités à temps avec retard diagnostic de 3 mois.

Il semble qu'il existe des variations concernant le devenir des patients qui ont présenté des épisodes d'hypoglycémie non traités à temps puisque seulement certains patients gardent des séquelles psychomotrices et neurologiques ,ces variations sont certainement dues à la tolérance individuel à l'hypoglycémie puisque cette dernière varie d'un sujet à l'autre. La tolérance clinique de l'hypoglycémie est rattachée à l'utilisation de lactates par le cerveau comme source d'énergie alternative. C'est le cas du patient N°3 dans notre étude qui a présenté des épisodes d'hypoglycémie biologique avec une glycémie de 0,24 g/l très bien tolérés cliniquement. Le patient N°3 a bien évolué sur le plan psychomoteur est intellectuel avec un bon rendement scolaire malgré le retard diagnostique et thérapeutique de 2 mois.

L'observance thérapeutique est importante dans la prévention de la survenue de complications neurologiques et psychomotrices. La mauvaise observance thérapeutique va favoriser la survenue d'épisodes d'hypoglycémie répétitives surtout nocturne, responsable de séquelles neurologiques irréversibles. Le patient N°4 avait une mauvaise observance thérapeutique (Non implication des parents dans le traitement diététique, l'indisponibilité de la NEDC et la mal tolérance digestive de la Maïzena).

Sur le plan hépatique :

Les deux complications à craindre sur le plan hépatique sont la cirrhose et les adénomes hépatiques

Les adénomes hépatiques concernent, d'après la littérature, plus de 70% des patients de plus de 25 ans. Ils apparaissent généralement dans la 2ème ou la 3ème décennie (3), Le risque de transformation maligne de ces adénomes en carcinome hépatocellulaire est maintenant bien établie (9,68, 24)

Aucun patient dans l'étude n'a présenté des adénomes hépatiques.

L'hépatomégalie au cours des différents types de glycogénoses a une évolution particulière puisque le bon contrôle métabolique semble favoriser sa diminution par diminution de la surcharge glycogénique, un mauvais control métabolique est responsable de survenue de fibrose hépatique avec constitution d'hypertension portale et éventuellement de cirrhose.

Le patient N°7 avait développé une hypertension portale 2 ans après le diagnostic (à l'âge de 3 ans) (Voir photo). Le patient N°4 avait une mauvaise observance thérapeutique.

La taille de l'hépatomégalie a diminué chez 3 patients (cas N° 1,2 et 5)

Les patients N°3 et 10 âgés respectivement de 11 et 9 ans ne présentent plus d'hépatomégalie actuellement.

La cirrhose hépatique est une complication rare mais fatal en absence du traitement, (transplantation hépatique) elle concerne surtout les patients atteints de glycogénoses de type I et III, elle est exceptionnel au cours du type VI.(14)

Aucun patient dans notre étude n'a développé une cirrhose hépatique

Sur le plan biologique :

L'hyper uricémie :

Concernant les glycogénoses de type I, 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-désaminase hépatique, favorisant ainsi la dégradation de nucléotides et la production d'acide urique(69). 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(52). Ces mécanismes ne sont cependant qu'imparfaitement connus.

On n'a pas trouvé chez nos malades atteints de glycogénoses hépatiques de type I une corrélation entre l'évolution de l'hyperuricémie et l'observance thérapeutique.

La dyslipidémie :

L'évolution de la dyslipidémie reflète l'équilibre métabolique des patients atteints des glycoséoses hépatiques , la littérature est rassurante concernant le risque d'artériosclérose lié à cette dyslipidémie à l'âge adulte (20,70), Néanmoins une thérapeutique par statines ou fibrates est souvent nécessaire. Chez nos patients l'évolution de la dyslipidémie était différente selon les patients (trois patients ont présenté une amélioration de la dyslipidémie tandis que trois patients ont présenté une perturbation du profil lipidique) , on n'a pas pu établir une corrélation entre l'observance thérapeutique, le type de glycoséoses et l'évolution du profil lipidique.

Neutropénie :

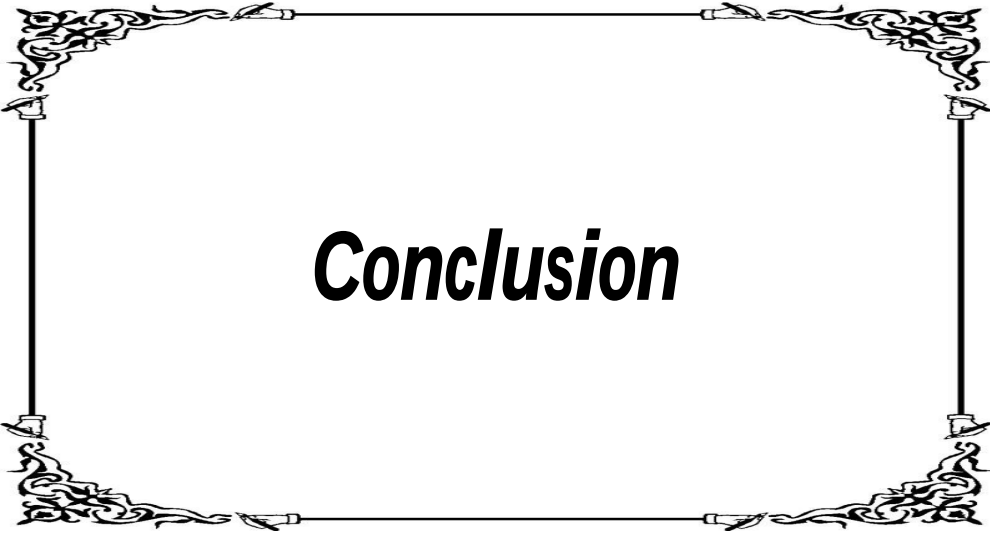
Pour les patients avec une glycoséose de type Ib, la neutropénie est classiquement découverte avant l'âge de 9 ans dans 82% des cas(9)

Aucun patient dans l'étude n'a présenté une neutropénie.

Complications rénales : Concernant les complications rénales, l'apparition d'une néphropathie est fréquente dans les glycoséoses de type I. Elle peut être secondaire à des lithiases, à une néphrocalcinose ou à une atteinte glomérulaire et/ou Tubulaire (9).

La microalbuminurie dans un premier temps puis la protéinurie sont des traductions fréquentes de cette atteinte (La physiopathologie de l'atteinte rénale est incomplètement élucidée (71) chez les patients atteints de glycoséoses de type I : une microalbuminurie concernerait ainsi 70% des patients de plus de 10 ans et 100% des patients de plus de 25 ans, elle est rare dans la première décennie (9).

Les résultats de l'étude rejoignent ceux de la littérature puisque le patient le plus âgé (Cas N°4) a 11ans et que aucun patient n'a présenté une microalbuminurie, Le bon équilibre métabolique pourrait jouer un rôle favorable dans la prévention d'une atteinte rénale. Cependant une surveillance et un dépistage régulier sont indispensables pour une prise en charge précoce.



Conclusion

Les glycoséoses hépatiques sont des maladies héréditaires du métabolisme transmises sur un mode autosomique récessif. La consanguinité chez les parents des patients est fréquemment notée.

Plusieurs types voire sous-types de glycoséoses hépatiques sont décrits dans la littérature, mais quatre types sont plus fréquents, les glycoséoses de type I, III, VI et IX.

Les glycoséoses hépatiques se manifestent essentiellement par un faciès poupin, une distension abdominale en rapport avec une hépatomégalie homogène, une hypoglycémie à jeun qui peut être précoce dans certains cas (essentiellement les patients atteints de glycoséoses hépatiques de type I) et un retard statural.

L'âge de découverte des glycoséoses hépatiques varie de 5 mois à 6 ans selon le type.

Le tableau biologique permet d'orienter le diagnostic :

- l'hyperlactatémie à jeun la dyslipidémie et l'hyperuricémie sont en faveur des glycoséoses de type I,
- la dyslipidémie associée à une lactatémie normale et une atteinte musculaire biologique (CPK et LDH élevée) sont en faveur d'une glycoséoses de type III,
- et l'absence d'hypoglycémie à jeun, le moindre degré de la dyslipidémie est une lactatémie normale sont en faveur des glycoséoses de type VI et IX .

La méconnaissance de l'histoire naturelle des différents types de glycoséoses par le médecin marocain est responsable d'un retard diagnostique d'où la nécessité de sensibiliser les praticiens à travers la formation continue.

La ponction biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic positif de glycoséoses hépatiques et Le dosage enzymatique permet de confirmer le type voir le sous-type de glycoséose.

L'indisponibilité du dosage enzymatique dans les laboratoires marocains pose un problème réel au niveau du diagnostic du type de glycoséose.

Pour pallier à ce problème, il est recommandé de développer l'approche métabolique au niveau des laboratoires marocains.

Le diagnostic génétique est une alternative intéressante et d'actualité, mais qui nécessite une bonne connaissance des différents tableaux cliniques et biologiques des différents types de glycoséoses afin d'orienter adéquatement l'étude génétique.

Les complications des glycoséoses hépatiques sont redoutables, les complications neurologiques et psychomotrices sont l'apanage des patients atteints de glycoséoses hépatiques des types I et III, et sont rattachées aux épisodes d'hypoglycémie répétitives non diagnostiqués et non traités à temps. Les complications rénales et osseuses sont spécifiques de la glycoséose de type I. Les complications en rapport avec l'hyperuricémie et la dyslipidémie ont une relation étroite avec la prise en charge. La glycoséose de type VI est une maladie bénigne et qui devient quasiment asymptomatique à l'âge adulte.

La prise en charge des malades atteints de glycogénoses hépatiques est basée essentiellement sur la diététique, le régime alimentaire est particulier chez ces patients et nécessite un suivi rigoureux pour assurer une bonne croissance et éviter la survenue de complications.

L'utilisation de l'amidon de maïs permet un espacement des repas. La NEDC est une mesure thérapeutique intéressante et qui permet une meilleure adhérence thérapeutique, mais malgré ses nombreuses indications elle est rarement pratiquée dans notre contexte.

Pour une prise en charge optimale il est recommandé de structurer la NEDC à domicile et plaider au niveau des instances pour une réglementation de cette dernière.(infirmier à domicile, prestataire de service, remboursement du cout et suivi à domicile)

La prise en charge diététique doit se poursuivre jusqu'à l'âge adulte, et la collaboration entre pédiatres et médecins adultes est primordiale pour un bon contrôle de la maladie.

Il est souhaitable de sensibiliser les parents des patients porteurs de glycogénoses hépatiques pour s'organiser en associations pour promouvoir :

- le partage des expériences ;
- le soutien psychologique et social
- et l'accompagnement



Résumé :

Titre : Les glycogénoses hépatiques chez l'enfant à propos de 10 cas

Auteur : Adnine Anass

Mots-clés : Glycogénoses - Foie - Enfant - Hypoglycémie – Diététique.

Introduction : Les glycogénoses hépatiques sont des maladies héréditaires du métabolisme affectant la dégradation du glycogène hépatique. A travers ce travail, les auteurs identifient les particularités de ces affections tout en relevant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte Marocain.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective de 10 patients porteurs de glycogénoses hépatiques colligés au service d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques (P3) à l'hôpital d'enfants de Rabat durant une période de 12 ans de Novembre 2003 jusqu'au Mars 2015.

Résultats : il s'agit de 10 patients, 6 garçons et 4 filles ,4 patients porteurs de glycogénose de type I, 3 patients de type III et 3 patients de types VI et IX. La consanguinité des parents est retrouvée chez 8 patients, L'hépatomégalie est présente chez tous les patients. Le retard statural est présent chez 9 patients et le faciès poupin a concerné 7 patients. Biologiquement la cytolysé hépatique est présente chez 8 patients, l'hyperuricémie chez 4 patients/10 et l'hyperlactatémie chez 5 patients/10. la fonction hépatique est normale chez tous les patients. Le cycle glycémique réalisé chez tous les patients révèle que l'heure de survenue de l'hypoglycémie est de 3h 30 min en moyenne pour les patients porteurs de glycogénose de type I et 4h30 min pour les patients du type III. La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez tous les patients et montre des signes histologiques en faveur de glycogénoses. Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge diététique évitant les épisodes. L'amidon de maïs a été utilisé chez 8 patients et mal toléré chez 2.

Conclusion : les glycogénoses hépatiques sont des maladies de manifestation clinique hétérogène qui posent des difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte Marocain.

ABSTRACT:

Title: children's Liver glycogen storage diseases about 10 cases

Author: Adnine Anass

Key words: Glycogen storage diseases - Liver - Child - Hypoglycemia – Dietetic

Introduction: the liver glycogen storage diseases (GSD) are a group of inherited metabolic diseases that affect the degradation or more rarely the synthesis of liver glycogen. Through this work the authors describes the features of these diseases while discussing the challenges in diagnosis and treatment in the Moroccan context.

Materials and methods: Retrospective study of 10 patients collected in the service of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition (P3) at the Rabat children's hospital during a period of 12 years from November 2003 until March 2015.

Results: There are 10 patients, 6 boys and 4 girls, 4 patients with GSD type I, 3 patients with type III and 3 patients with types (VI and IX). Parental consanguinity was found in 8 patients.. Hepatomegaly was present in all patients. The short-stature was found in 9 patients/10 and chubby face concerned 7 patients. Liver function was normal in all patients.

Liver cytolysis was present in 8 patients / 10, hyperuricemia in 4 patients / 10 and hyperlactatemia in 5 patients / 10. The blood sugar cycle performed in all patients reveals that the time of occurrence of hypoglycemia is about 3h 30 min on average for patients with GSD type I and 4h30 min for patients with type III.

Liver biopsy was performed in all patients and showed histological signs of GSD

All patients received a dietary management avoiding hypoglycemia . The corn starch therapy was used in 8 patients / 10 and two of them did not tolerate it.

Conclusion: liver glycogen storage diseases are a heterogeneous diseases that provides challenges in diagnosis and management at the Moroccan context.

ملخص

العنوان : أمراض تخزين الجليكوجين عند الاطفال بصدد 10 حالات

من طرف : عدنين أنس

الكلمات الأساسية:- أمراض تخزين الجليكوجين - كبد - أطفال - انخفاض السكر في الدم - حمية

مقدمة : تمثل أمراض تخزين الكليكوجين مجموعة من الأمراض الوراثية التي تصيب تركيب او استقلاب الكليكوجين الكبدي. من خلال هذا العمل سنذكر بالمظاهر المختلفة لهاته الأمراض و سنسلط الضوء على الصعوبات في تشخيصها و علاجها في المغرب.

الوسائل والطرق: يتعلق الموضوع بدراسة رجعية لعشر حالات تم تشخيصها في مصلحة طب الجهاز الهضمي و التغذية عند الاطفال بمستشفى الاطفال بالرباط لفترة تمتد لاثنا عشر سنة (من نونبر 2003 الى مارس 2015) .

النتائج : يتعلق الامر بعشر حالات, 6 ذكور و 4 اناث , 4 حالات من النوع I, 3 حالات من النوع 3 III حالات من النوع (VI) و (IX). 8 حالات تميزت بزواج الاقارب عند الأباء عرف جميع المرضى تضخما في الكبد ، III ، تواجد قصر القامة عند 9 حالات و الوجه السمين عند 7 حالات.

سجل الانحلال الخلوي الكبدي عند 8 حالات من 10 ، فرط حمض يوريك الدم عند 4 حالات من 10 وارتفاع نسبة الحمض اللبني في الدم عند 5 حالات من 10 . اختلف وقت حدوث انخفاض السكر في الدم عند المرضى حسب نوع مرض تخزين الجليكوجين (3س 30 د عند مرضى النوع I و 4س 30د عند مرضى النوع III) و كانت التجربة سلبية عند مرضى النوع (VI) و (IX). تم إجراء خزعة الكبد عند جميع المرضى و ظهر عليها علامات نسيجية لامراض تخزين الجليكوجين .

استفاد جميع المرضى من حمية غذائية تجنب نقص السكر في الدم و قد تم وصف وجبات متعددة تصل في بعض الحالات الى وجبة كل 2, 1/2 الى 3 ساعات (النوع I) . تم استخدام نشاء الذرة عند 8 حالات من 10 . ولم يتم تحملها عند حالتين.

خاتمة : أمراض تخزين الجليكوجين في الكبد هي أمراض غير متجانسة فيما يخص المظاهر السريرية و تشكل صعوبات في التشخيص والعلاج في المغرب.



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 Farines de riz ou maïs à la place dextrine-maltose (jusque 6%)	NEDC 12 h(35% d'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% d'énergie totale) OU Maïzena toutes les 4h (1-1,5g/kg)	6-8
3-6 ans	3 repas + 2 collations Maïzena toutes les 4 à 6h (1,5-2g/kg)	NEDC 12h(35% d'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% d'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% d'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% d'énergie totale) OU Maïzena toutes les 6-8h(2g/kg)	3-4

Annexe N 1: recommandations diététiques pour les patients avec GSD I
(d'après Guidelines for management of glycogen storage disease type I) (18)

Faculté de médecine et de pharmacie rabat

Annexe N°2 Fiche d'exploitation des dossiers médicales

Sujet : Les glycoséoses hépatiques chez l'enfant

Réalisateur : Adnine Anass

Rapporteur : Pr : T. Meskini

Informations

Numéro Du Dossier :.....

Date d'entrée :.....

N°série :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Age du diagnostic :

Sexe :

Fratie :

Notion de consanguinité

➤ ATCD

ATCD Médicaux :

.....

.....

.....

ATCD Chirurgicaux :

.....

ATCD Familiaux de glycogénose :

Histoire de la maladie

Circonstance de découverte :

Distention abdominale :

Retard de croissance :

Episode d'Hypoglycémie :

-Convulsions :

-Sueurs :

-Hyperpnée :

-Troubles de conscience :

-Faim douloureuse :

-Hypotonie :

-Lethargie au jeun :

Retard d'acquisition psychomotrice :

.....

Fortuite :

Autre :

➤ Examen clinique

Poids :

Taille :

IMC :

PC :

Interprétation :

Courbe du poids et de la taille :

Faciés :

Aphtes buccaux :

Examen abdominale :

Inspection

Flèche hépatique :

Hépatomégalie :

-Taille :

-consistance

-Sensibilité :

-Bord inférieur du foie :

Ascite :

Autres :

Hypotonie musculaire :

Examen cutaneo-muqueux :

Examen Neurologique :

.....
.....
.....

Examen Cardio-vasculaire :.....

Autres signes physique particulier :.....

➤ Para clinique :

	Avant repas	1h apres	2h apres	3h apres	4h apres
Glycémie					
Lactacidémie					

-NFS

HGB :

GB : PNN :

PLQ :

-Urée : -Créatinine:

-RA :

-CPK :..... LDH :.....

-Cholestérolémie :

-Triglycéride :

-Uricémie :

-Fonction hépatique :.....

-TP :

-Albuminémie :

-Bilan hépatique :

ALAT : -ASAT :

Bilirubine : PAL

Gamma GT :

Bandelette urinaire :

Autres:

Echographie Abdominale :

Foie :

Echogénécité
:

Taille :
.....

Signes d'htp :

Rate :

Rein :

Ascite :

Autre :

Dosage enzymatique : (étude spécialisée) :
.....
.....

Biopsie

hépatique :.....
.....

Etude

génétique :.....
.....

Diagnostic finale :

Glycogénose hépatique type :

Traitement proposé

Diététique:.....
.....

-Sonde Nocturne à débit continue

De L'âge :..... à l'âge :.....

Maïzena :.....

Traitement médicale :

Autre Traitements :.....

.....
.....

Evolution sous traitement :

Nbr d'épisodes d'hypoglycémie:..... /.....

Tolérance au jeun :.....

Hospitalisations :.....

Crise convulsive :

.....

Développement staturo-pondérale :.....

.....

.....

Scolarité :

- Classe :

.....

- Rendement scolaire :.....

Retentissement sur la vie quotidienne :.....

Fonction hépatique :.....

Cirrhose :.....

.....

.....

Etat actuel :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Bibliographie

- [1] **Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.**
Métabolisme du glycogène.
In: Biochimie. eds Médecine-Sciences Flammarion, 6e édition,
2008:59-616.
- [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.** Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D
Glycogen storage diseases. In: The metabolic bases of inherited disease.
Eds McGraw-Hill, New-York, 8th edition, 2000:1521-51.
- [6] **Roseline Froissarta , Christine Vianey-Sabana, Monique Pirauda**
Les glycogénoses
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2010 - N°425

- [7] **Veiga-da-Cunha M, Gerin I. á Van Schaftingen E.**
How many forms of glycogen storage disease type I?
Eur J Pediatr (2000) 159: 314±318
- [8] **Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al.**
Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines.
Genet Med 2010;12(7):446-63
- [9] **Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP:**
“Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage DiseaseType I (ESGSD I)”.
Eur J Pediatr 2002;161):S20-S34.
- [10] **Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DV,**
The metabolic and molecular bases of inherited disease.
New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521-51.
- [11] **Labrune P.** Glycogen storage diseases. In: Rodes J, Benhamou JP, Blei AT, Rizzetto M, editors. *Textbook of hepatology. From basic science to clinical practice.*
London: Blackwell; 2007. p. 1370-6.

- [12] **Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al.**
Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type Ib. Results of the European Study on Glycogen storage Disease type I. *Eur J Pediatr* 2002;161(suppl1):S83-S87.
- [13] **Labrune P, Eberschweiler PT, Boudjemline AM, Hubert-Buron A, Petit F, Gajdos V.** Natural history of hepatic glycogen storage diseases. *Presse Med* 2008;37:1172-7.
- [14] **P. Labrune, P. Trioche Eberschweiler, A. Mollet Boudjemline, A. Hubert Buron, V. Gajdos**
Les glycoséoses.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-L-10, 2010.
- [15] **JY Chou, Mansfield BC.** “Mutations in the glucose-6-phosphatase-Alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease”
Hum Mutat 2008;29:921-30.
- [16] **Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT.** “Glycogen Storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation”.
Eur J Pediatr 2002;161(suppl1):S10-S19.
- [17] **Trioche P, Petit F, Francoual J, Gajdos V, Capel L, Poüs C, et al.**
“Allelic heterogeneity of glycogen storage disease type Ib in French patients: a study of 11 cases”
J Inherit Metab Dis 2004;27:621-3.

- [18] **Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP.**
 “Guidelines for management of glycogen storage disease type I
 European
 Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I)”.
Eur J Pediatr 2002;**161**(suppl1):S112-S119.
- [19] **Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Salle F
 et al.**
 Brain damage in glycogen storage disease type I
J Pediatr 2004;144:637-42.
- [20] **Ubels FL, Rake JP, Slaets JPJ, Smit GPA, Smit AJ.**
 Is glycogen storage disease type Ia associated with atherosclerosis?
Eur J Pediatr 2002;161:S62-4.
- [21] **Bandsma RHJ, Rake JP, Visser G, Neese RA, Hellerstein MK, van
 Duyvenvoorde Wet al.**
 Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative
 modification in two patients with glycogen storage disease type Ia.
J Pediatr 2002;140: 256-60.
- [22] **Nguyen AD, Pan CJ, Weinstein DA, Chou JY.**
 Increased scavenger receptor class B type I mediated cellular c
 cholestérol efflux and antioxidant capacity in the sera of
 glycogen storage disease type Ia patients.
Mol Genet Metab 2006;89:233-8

- [23] **Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G, Müller J, Seilnacht B, Stahl M, et al.**
Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity.
Eur J Pediatr 1996;155:561-7.
- [24] **Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B et al.**
Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series.
J Inherit Metab Dis 2005;28:141-52.
- [25] **Lee PJ.**
Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas.
Eur J Pediatr 2002;161:S46-9.
- [26] **Melis D, Parenti G, Gatti R, Casa RD, Parini R, Riva E, et al.**
Efficacy of ACE-inhibitor therapy on renal disease in glycogen storage disease type 1: a multicentre retrospective study.
Clin Endocrinol (Oxf) 2005
- [27] **Humbert M, Labrune P, Simonneau G.**
Severe pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease.
Eur J Pediatr 2002;161:S93-6.

- [28] **Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K et al.**
Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type Ib- European Study on Glycogen Storage Disease Type I.
Eur J Pediatr 2002;161:S120-3
- [29] **Labrune P.**
Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation.
Eur J Pediatr 2002;161:S53-S55.
- [30] **Faivre L, Houssin D, Valayer J, Brouard J, Hadchouel M, Bernard O.**
Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia.
J Inherit Metab Dis 1999
- [31] **Weinstein DA, Correia CE, Conlon T, Specht A, Verstegen J, Onclin-Verstegen K, et al.** “AAV-mediated correction of a canine model of glycogen storage disease type Ia” .
Hum Gene Ther 2010;Jun 1.
- [32] **Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA.** Glycogen storage disease type III. 2010 Mar 9 In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, Eds. *GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993*

- [33] Guide francophone des glycoséoses
- [34] **Coleman R, Winter H, Wolf B, Gilchrist J, Chen YT.** Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;**116**:896-900.
- [35] **Coleman R, Winter H, Wolf B, Gilchrist J, Chen YT.** Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features. *J Inherit Metab Dis* 1992;**15**:869-81
- [36] **Yang BZ, Ding JH, Enghild JJ, Bao Y, Chen YT.** Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA encoding human muscle glycogen debranching enzyme. *J Biol Chem* 1992;**267**:9294-9.
- [37] **Parvari R, Moses S, Shen J, HersHKovitz E, Lerner A, Chen YT.** “A single-base deletion in the 3’-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients”. *Eur J Hum Genet* 1997;**5**:266-70.
- [38] **Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D et al.** Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma: a long-term complication? *J Hepatol* 2007;**46**:192-8.

- [39] **Labrune P. , Trioche Eberschweiler P. , Boudjemline A. , Hubert-Buron A. , Petit F. , Gajdos V.**
Histoire naturelle des glycoséoses avec atteinte hépatique
Presse Med. 2008; 37: 1172–1177
- [40] **Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA.**
Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet
J Inherit Metab Dis 2009 [Mar30]
- [41] **Bruno C, van Diggelen OP, Cassandrini D, Gimpelev M, Giuffrè B, Donati MA, et al.** “Clinical and genetic heterogeneity of Branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV)”.
Neurology 2004; 63(6):1053-8.
- [42] **Bruno C, Cassandrini D, Assereto S, Akman HO, Minetti C, Di Mauro S.** “Neuromuscular forms of glycogen branching enzyme deficiency”
Acta Myol 2007;26(1):75-8.
- [43] **Moses SW, Parvari R.** The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies.
Curr Mol Med 2002;2:177-88.

- [44] **L’herminé-Coulomb A, Beuzen F, Bouvier R, Rolland MO, Froissart R, Menez F, et al.**
 “Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family”.
Am J Med Genet A 2005;139:118
- [45] **Fernandez C, Halbert C, De Paula AM, Lacroze V, Froissart R, Figarella-Branger D, et al.** Non-lethal neonatal neuromuscular variant of glycogenosis type IV with novel GBE1 mutations.
Muscle Nerve 2010;41(2):269-71
- [46] **Dagli AI, Weinstein DA.** “Glycogen storage disease type VI.”
 2009 Apr 23. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, Eds. *GeneReviews* . Seattle (WA): University of Washington Seattle
- [47] **Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al.**
 Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype.
Mol Genet Metab 2007;92(1-2):88-99.

- [48] **Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al.**
Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype.
Mol Genet Metab 2007;92(1-2):88-99.
- [49] **Beauchamp NJ, Taybert J, Champion MP, Layet V, Heinz-Erian P, Dalton A, et al.**
“High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI”.
J Inherit Metab Dis 2007;30:722-34.
- [50] **Valayannopoulos V, Gay C, Barnerias C, Rolland MO, Touati G, Saudubray JM.** Le déficit en glycogène synthase : une cause méconnue d’hypoglycémie avec cétose.
- [51] **Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI.**
Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia.
Mol Genet Metab 2006;87(4):284-8.
- [52] 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.

- [53] **Hanaa El-Karakasy , Ghada Anwar , Mona El-Raziky , Engy Mogahed , Ekram Fateen et al.**
Glycogen storage disease type III in Egyptian children A single centre clinico-laboratory study
Arab Journal of Gastroenterology 15 (2014) 63–67
- [54] **Anne Roscher, Jaina Patel, Stacy Hewson , Laura Nagy , Annette Feigenbaum, Jonathan Kronick et al.**
The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada
Molecular Genetics and Metabolism xxx (2014) xxx–xxx
- [55] **Lucchiari S, Santoro D, Pagliarani S, Comi GP.**
Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency.
Acta Myol 2007;26:72–4.
- [56] **Moses SW.**
Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases.
J Pediatr Gastroenterol Nutr.1990;11:155---74
- [57] **Fernandes J, Berger R, Smit GPA**
Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose-6-phosphatase deficient children.
Pediatr Res (1984) 19:335-339

- [58] **Shieh JJ, Pan CJ, Mansfield BC, Chou JY.**
A glucose-6-phosphatohydrolase, widely expressed outside the liver, can explain age-dependent resolution of hypoglycemia in glycogen storage disease type Ia.
J Biol Chem. 2003;278:47098---103
- [59] **Corby DG, Putnam CW, Greene HL**
Impaired platelet function in glucose-6-phosphatase deficiency.
J Pediatr (1974) 85: 71-76
- [60] **Fernandes J**
The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose-6-phosphatase-deficient children.
Acta Paediatr (1974) Scand 63:695-698
- [61] **Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den (eds)**
Inborn metabolic diseases,
3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, (2000) pp 85 101
- [62] **Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, Chen YT, Crigler JF Jr, Ferreira P, Haworth JC, Herman GE, Issenman RM, Keating JP, Linde R, Roe TF, Senior B, Wolfsdorf JI**
Glycogen storage disease in adults.
Ann Intern Med (1994) 120:218-226

- [63] **Girish S., Meenakshi G.**
Iron Deficiency Anemia in Children
April 2015, Volume 82, Issue 6, pp 558-564
- [64] **Gepke Visser, MD, Jan-Peter Rake, MD, John Fernandes, MD, PhD, Philippe Labrune et al.**
Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I
THE JOURNAL OF PEDIATRICS AUGUST 2000
- [65] **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..
- [66] **Moses SW.**
Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1.
Eur J Pediatr. 2002;161:S2---9
- [67] **Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Balivo F, et al.**
The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b.
J Pediatr. 2010;156:663-670.e1.19.

- [68] **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.
- [69] **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
- [70] **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.
- [71] **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.
- [72] **Lonlay, P, Valayonnopoulos, V, Dubois, S.**
Traitement diététique des maladies héréditaires du métabolisme.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-L-10, 2008
- [73] **HL Greene, AE Slonim, IM Burr, JR Moran**
Type I glycogen storage disease: five years of management with nocturnal intragastric feeding
- The Journal of pediatrics, 1980 – Elsevier

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعهم الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في أأعلا صحة مررضي هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أأقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أأتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد

أمراض تخزين الجليكوجين عند الأطفال
(بصدد 10 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: أنس عدنين

المولد في 15 ماي 1989 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أمراض تخزين الجليكوجين - كبد - أطفال - إنخفاض السكر في الدم - حمية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

السيدة: نزهة موعن

أستاذة في طب الأطفال

السيد: توفيق المسكينى

أستاذ في طب الأطفال

السيد: سعيد الطاير

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: نادية الشراي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: إلهام الرتبي

أستاذة مبرزة في علم الوراثة الطبي