

Chapitre 3: **Anomalies du métabolisme du glycogène** **Glycogénoses**

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

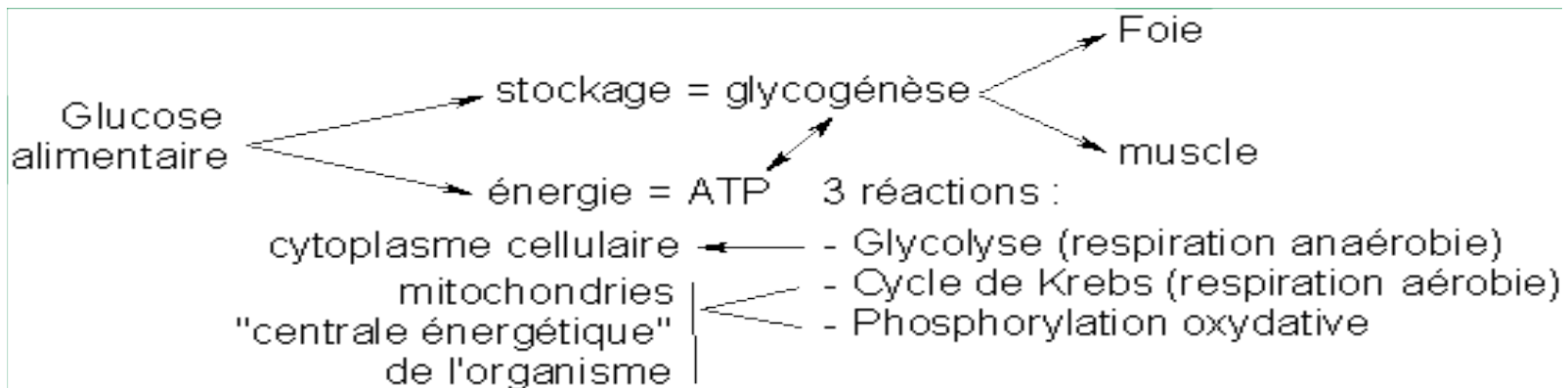
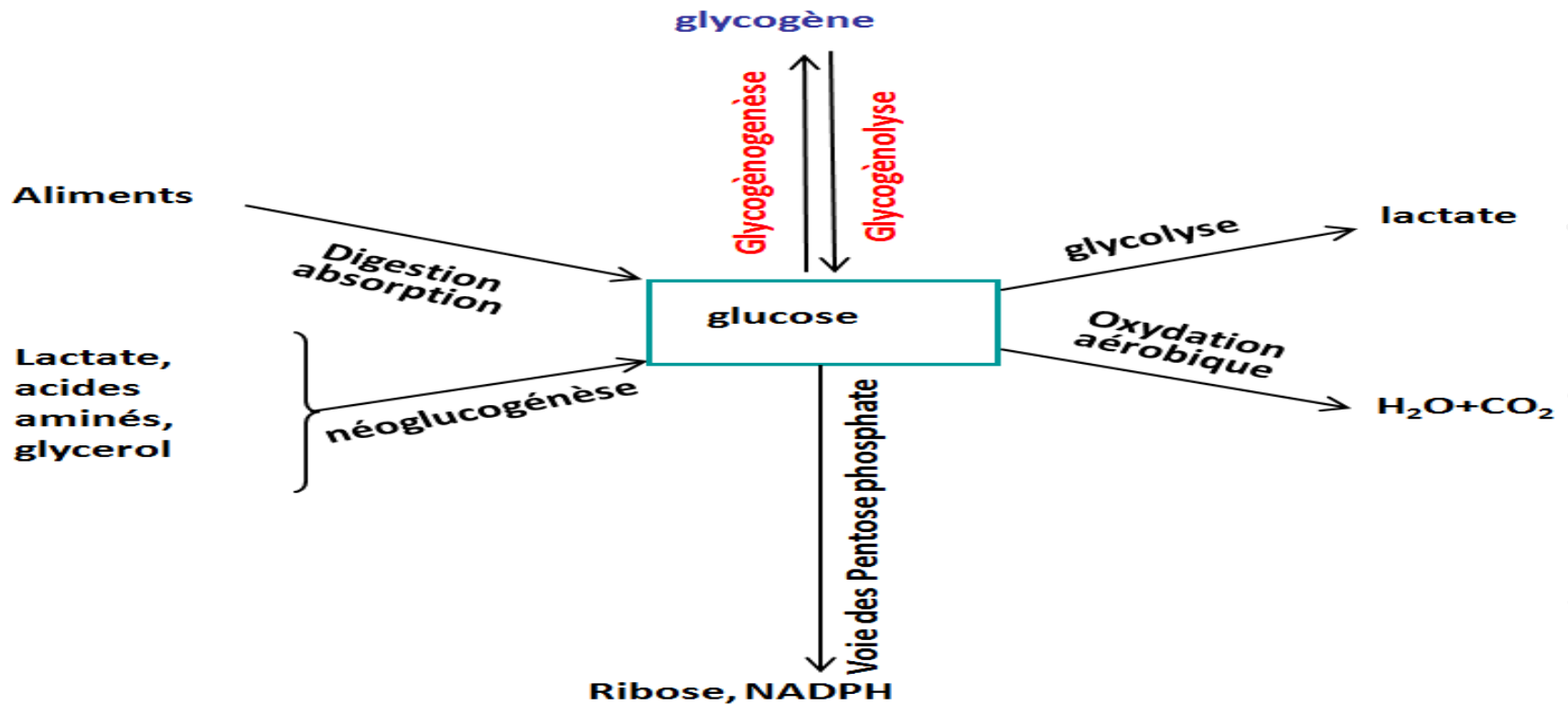
Crédits:4

Coefficient:2

**Des TD interactifs ou en PDF sont disponibles sur la plate forme Moodle
université Larbi Ben M'Hidi
Oum El Boughi**

Rappel métabolisme du glucose

Devenir du glucose alimentaire



Introduction

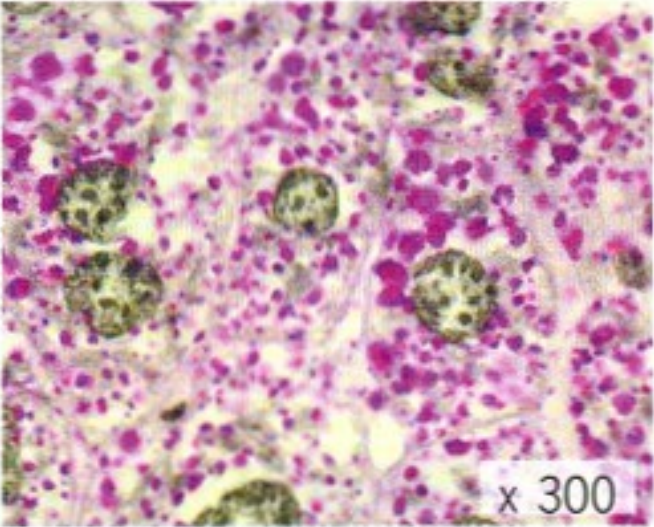
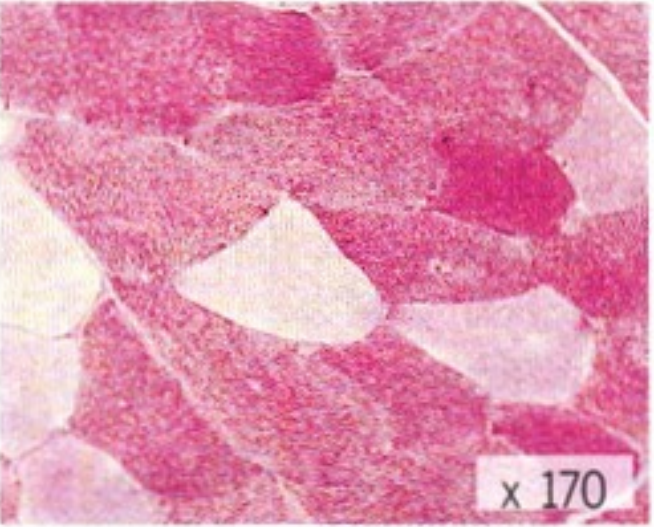
Tissus	g/1000 de frais	glycogène(%)
Muscle	22	44
Foie	116	38
Os	8	9
Peau	7	4.5
Intestin	9	3.8
Cœur	5	0.17
Cerveau	1	0.04
Sang	0.04	0.015

Réserves: 190 g de glycogène dans le foie , un peu moins dans le muscle

Stockage du glycogène dans les tissus

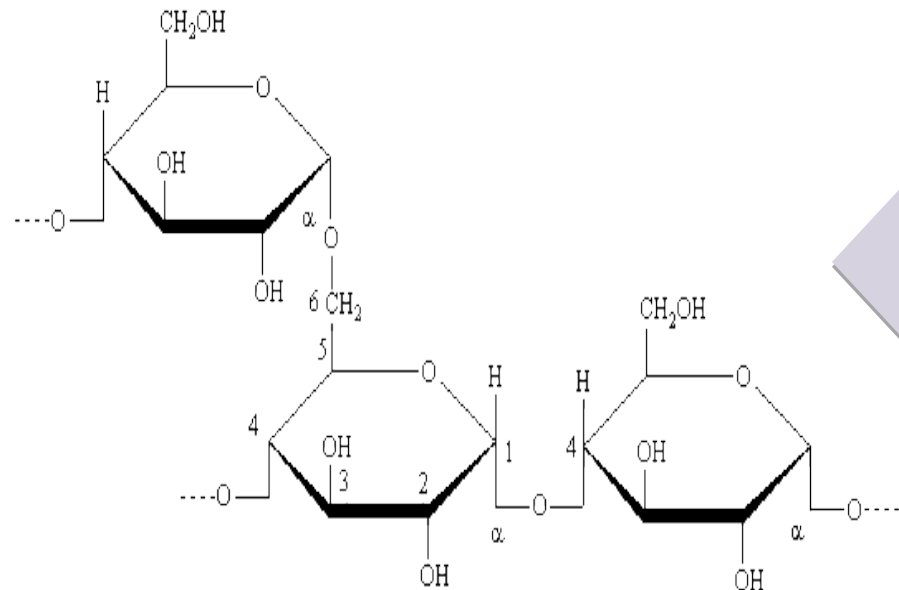
Résumé_Cours_Yousfi.L_Maladies_Héréditaires_du_Mitochondrium

Réserves de glycogène

Organe (nature des réserves)	Foie (glycogène)	Muscle (glycogène)
Cellules	 <p data-bbox="633 886 1128 986">Hépatocytes (glycogène coloré en violet)</p>	 <p data-bbox="1329 886 1823 986">Cellules musculaires (glycogène coloré en rouge)</p>
Délai nécessaire à la transformation en glucose utilisable par les cellules	1 min	5 s
Temps maximal pour épuiser les réserves de l'organisme	<ul data-bbox="556 1225 1058 1319" style="list-style-type: none">• 24 heures en cas de jeûne• 30 minutes en cas d'effort	<ul data-bbox="1251 1225 1765 1319" style="list-style-type: none">• 24 heures en cas de jeûne• 1 à 2 heures en cas d'effort

Introduction

Présentation du glycogène



Polymère
de
glucose

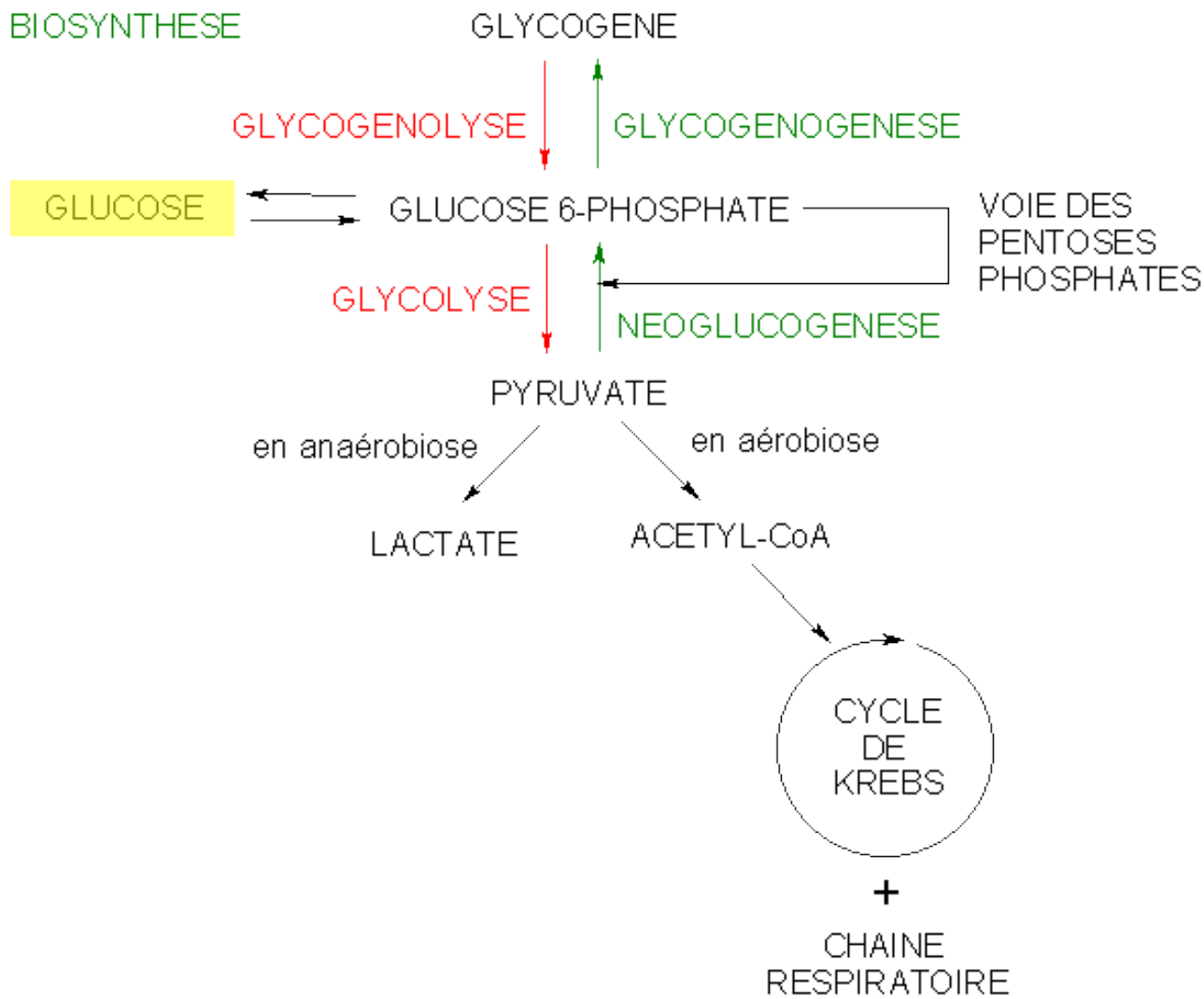
Forme de
stockage
chez les
animaux

Liaisons
intrachaine
 α - 1-4

Liaisons
interchaîne
 α - 1-6 tous
les 8 à 12
résidus

Introduction

→ DEGRADATION
→ BIOSYNTHESE



FERMENTATION

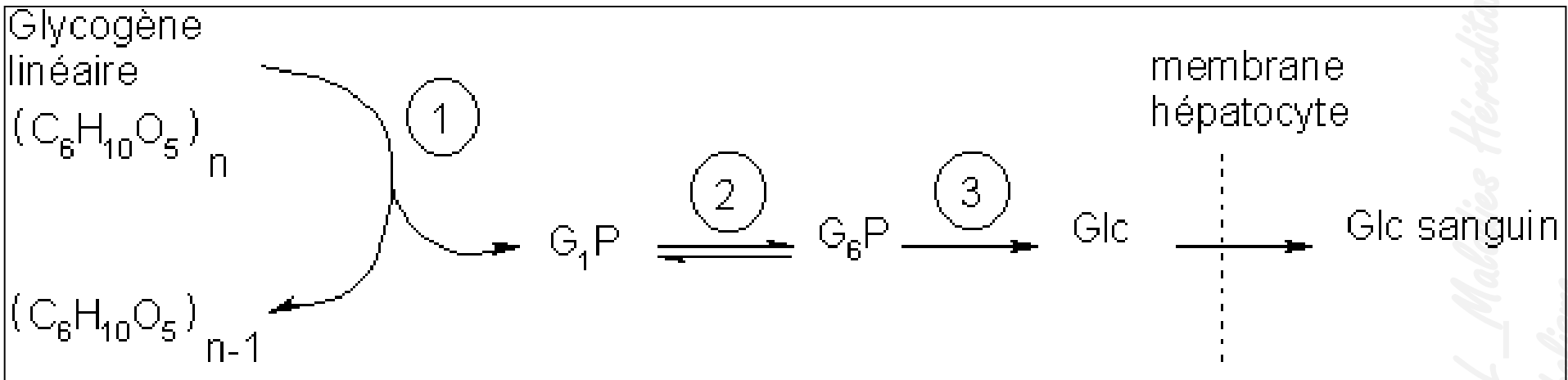
RESPIRATION

Plan

- I. Introduction
- II. Rappel:
 1. Synthèse du glycogène: glycogénogenèse
 2. Dégradation du glycogène: Glycogénolyse
- III. Pathologies liées au métabolisme du glycogène
- IV. Conclusion

Ce qu'il faut retenir

appel *Glycogénolyse* : cytoplasmique



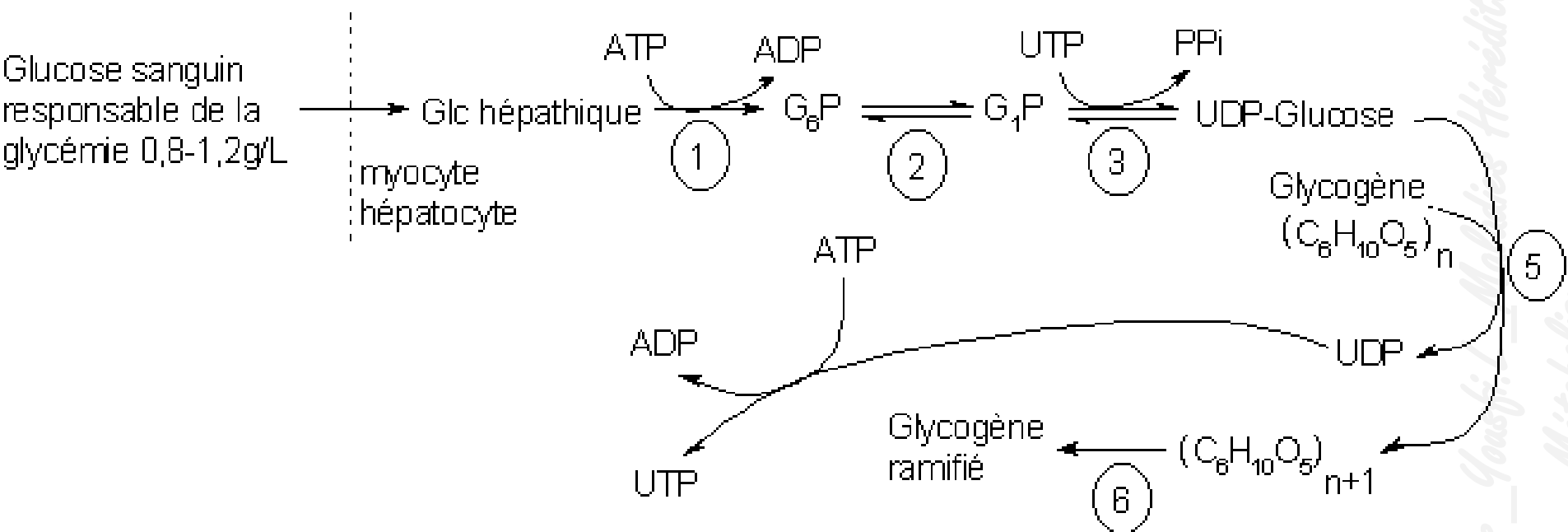
- **Foie:** maintien de la glycémie, G6Pase (**réticulum endoplasmique**)
- **Muscle:** assure ses propres besoins énergétiques

Glc : Passer la membrane cytoplasmique (G_1P / G_6P : incapables de sortir de la ζ)

- ① **Glycogène phosphorylase: enzyme clé**
- ② Phosphoglucomutase
- ③ * Glucose 6- phosphatase (n'existe que dans le foie)

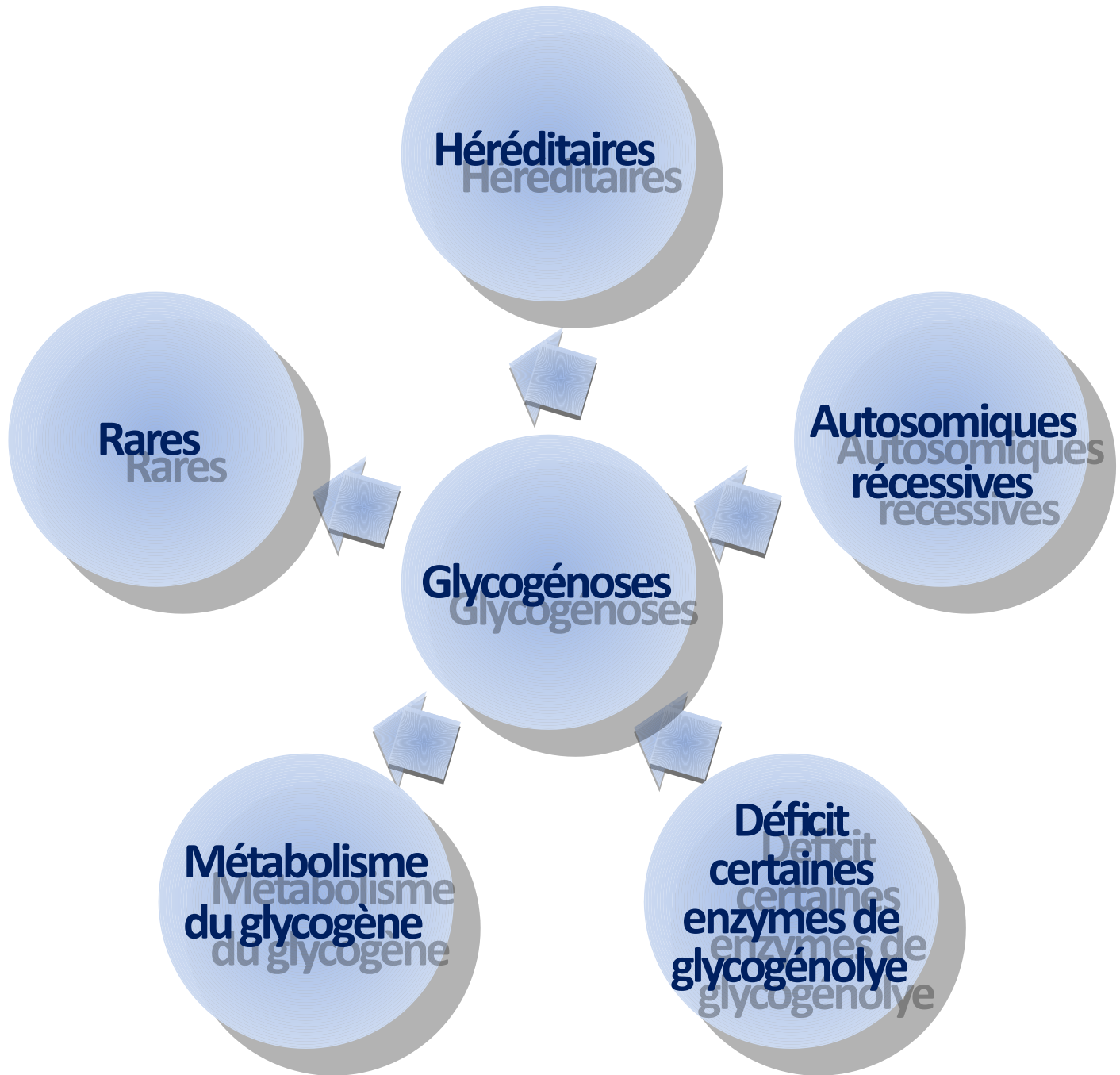
Ce qu'il faut retenir

ppel glycogénogenèse : cytoplasmique



- ① glucokinase (= kinase : ajoute un acide phosphorique)
- ② phosphoglucomutase = mutase
- ③ UDP glucophosphorylase
- ⑤ **Glycogène synthase : enzyme clé**
- ⑥ enzyme branchante : *glycosyl (1,6) transférase

Pathologies liées au métabolisme du glycogène
Glycogénoses



glycogénoses

- Glucides alimentaires: **source d'énergie.**
- Stockage du glycogène: **foie + muscles**
- Maladies du métabolisme des glucides: maladies héréditaires liées à un **deficit d'enzymes de synthèse / dégradation du glycogène:**
 - ✓ Problèmes de transformation des glucides:
 - **Maladies de stockage du glycogène “glycogénoses”** (GSD ou Glycogen Storage Diseases). *Point commun des GSD est une incapacité à produire suffisamment de glucose dans le sang ou à utiliser ce sucre en quantité suffisante comme source d'énergie* (déficit énergétique).
 - **[Glycogène tissulaire] anormales/Structures anormales de glycogène**

glycogénoses

- Déficit enzymatique:
 - **Surcharge de glycogène:**
 - Glycogénoses hépatiques/
 - Glycogénoses musculaires /
 - Glycogénoses hépato-musculaire
- Le glycogène s'accumule dans le:
 - **Foie:** devient volumineux, aspect très clair des **hépatocytes**,
 - **Rein:** devient gros, avec surcharge des **tubes contournés**,
 - **Cœur:** cardiomégalie et vacuolisation des **fibres myocardiques**

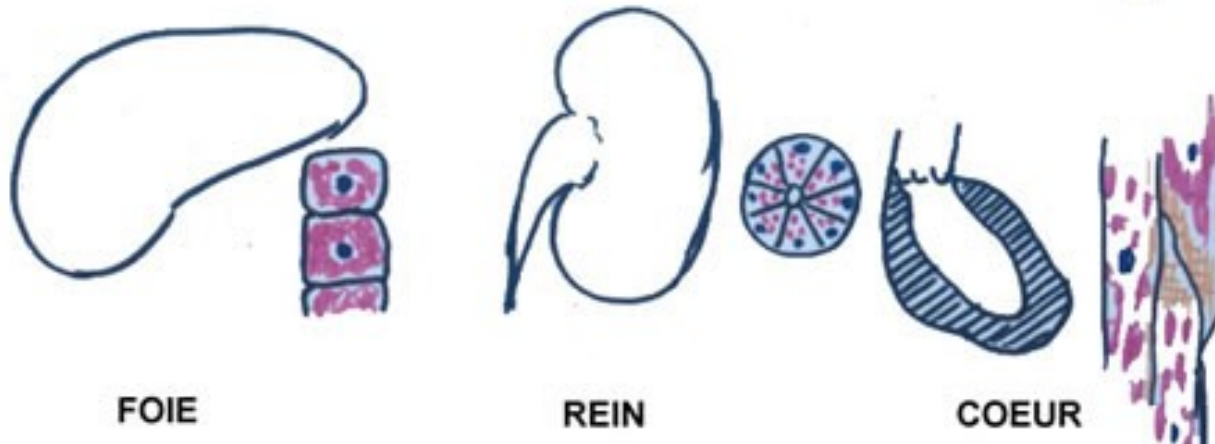
Glycogénoses

- Le glycogène s'accumule dans le:
 - **Foie:** devient volumineux, aspect très clair des **hépatocytes**,
 - **Rein:** devient gros, avec surcharge des **tubes contournés**,
 - **Cœur:** cardiomégalie et vacuolisation des **fibres myocardiques**.

NORMALE



SURCHAGE



Les maladies lysosomiales Glycogénoses

Diagnostic:

- A. Mise en évidence de la surcharge tissulaire
 - Colorations appropriées (ex: Periodic Acid Schiff « PAS » pour glycogène)
 - Ultra structure
 - Histoenzymologie (détermination de l'activité enzymatique)
- B. Tests biochimiques enzymatiques
- C. Génétique

Classification des glycoséoses

GLYCOGÉNOSES

HÉPATIQUES

MUSCULAIRES

Type I (*MSG 1A et 1B)
Maladie Von Gierk
Déficit G6Pase

Type III (MSG III)
Maladie de Cori-Forbes
Déficit en enzyme Débranchante (Amylo-1-6-glucosidase)

Type II (MSG II)
Maladie de Pompe
Déficiéne en maltase acide (α -1-4-glucosidase lysosomiale)

Type III (MSG III)
Maladie de Cori-Forbes
Déficit en enzyme Débranchante (Amylo-1-6-glucosidase)

Type IV (MSG IV)
Maladie d'Andersen
Déficit en enzyme branchante (Amylo-1-4-1-6-transglucosidase)

Type VI et IV (MSG VI et IV)
Maladie de Hers
Déficit en Pylase kinase

Type V (MSG V)
Maladie de Mc Ardle
Déficit en Pylase musculaire (Pfructokinase)

Autres déficit:
Plase kinase, Pfructokinase, Pglycérate kinase, Pglycérate mutase, lactate DH musculaire, Aldolase A, béta énoIase

*MSG: Maladie de Stockage du Glycogène

glycogénoses

- Nombreuses maladies génétiques liées au métabolisme du glycogène ; peuvent affecter:
 - sa dégradation
 - sa synthèse
 - sa structure
 - son stockage
- Certaines: **très graves, mort prématurée (enfance)**
- Autres: peu de conséquences, sans menace de vie.
- enzymes déficitaires :recherchées dans tissus spécifiques.

glycogénoses

Type	Enzyme Deficiency	Tissue	Common name	Glycogen Structure
I	Glucose-6-phosphatase	Liver (foie)	Von Gierke's disease	Normal
II	α -1,4-Glucosidase	All lysosomes	Pompe's disease	Normal
III	Amylo-1,6-glucosidase (debranching enzyme)	All organs	Cori's disease	Outer chains missing or very short Chaînes externes absentes ou très courtes
IV	Amylo-(1,4 \rightarrow 1,6)-transglycosylase (branching enzyme)	Liver, probably all organs	Andersen's disease	Very long unbranched chains Très longues chaînes non ramifiées
V	Glycogen phosphorylase	Muscle	McArdle's disease	Normal
VI	Glycogen phosphorylase	Liver	Hers' disease	Normal
VII	Phosphofruktokinase	Muscle		Normal
➔ VIII	Phosphorylase kinase	Liver	Tarui's disease	Normal
IX	Glycogen synthase	Liver		Normal, deficient in quality

sauf le type VIII qui est lié au sexe; tous les autres sont autosomiques récessifs

♦ Si déficit touche **isoenzymes*** **hépatiques**

➔ **Glycogénoses hépatiques:** hypoglycémie et hépatomégalie (\uparrow volume

foie)

♦ Si déficit touche cellules **musclaires**

➔ **Glycogénoses musculaires:** faiblesse et difficultés à l'exercice

* (ou isozymes) sont des enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique.

Résumé_Cours_4

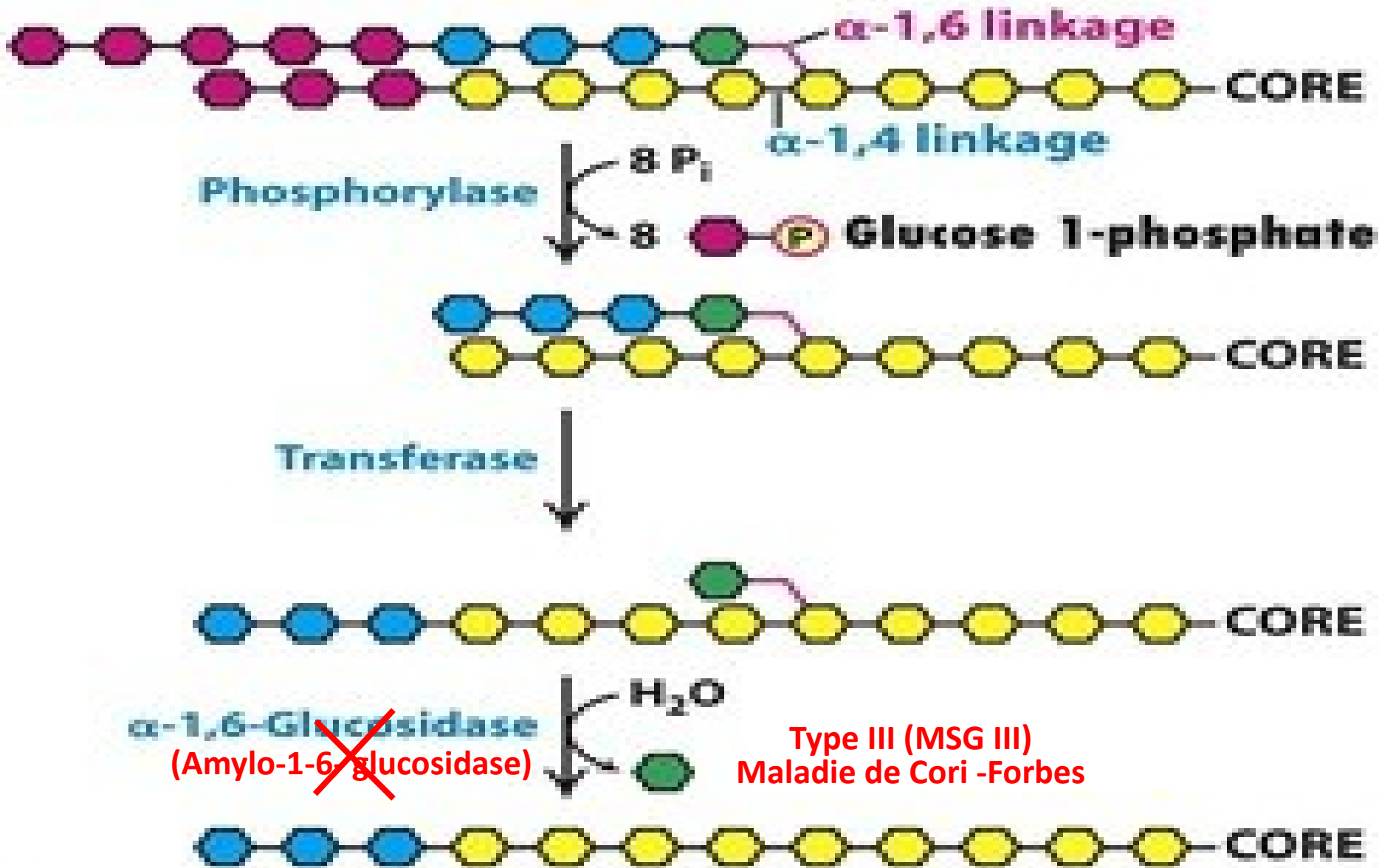
Déficit enzymatique des glycoséoses

(référence OMIM)

N°	NOM	TRANSMISSION	CHROMOSOME LOCUS	ENZYME
1	Glycoséose type 0	Récessive	p12.2	Glycosé synthétase hépatique
2	Glycoséose type 1 (Maladie de Von Gierke)	Récessive	q21	Glucose-6-phosphatase
3	Glycoséose type 1B	Récessive	q13	Transporteur du glucose-6-phosphatase
4	Glycoséose type 1C	Récessive	q13	Transporteur du glucose-6-phosphatase
5	Glycoséose type 2 (Maladie de Pompe)	Récessive	q25.2-q25.3	α -1,4-glucosidase acide
6	Glycoséose type 2B (Maladie de Danon)	Récessive à l'X	p21.3-p21.2	lysosomal-Associated Membrane Protein 2
7	Glycoséose type 3 (Maladie de Cori/Forbes)	Récessive	p21	Amylo-1,6 glucosidase (enzyme débranchante)
8	Glycoséose type 4 (Maladie d'Andersen)	Récessive	p12	Enzyme branchante (amylo 1-4 \rightarrow 1-6 transglucosidase)
9	Glycoséose type 5 (Maladie de McArdle)	Récessive	q13	Myophosphorylase (glycosé phosphorylase musculaire)
10	Glycoséose type 6 (Maladie de Hers)	Récessive	q21-q22	Glycosé phosphorylase hépatique
11	Glycoséose type 7 (Maladie de Tarui)	Récessive	q13.3	Phosphofructokinase musculaire
12	Glycoséose type 8	Récessive à l'X	p22.1-p22.2	Phosphorylase kinase hépatique
13	Déficit Phylase kinase type 9	Récessive	q12-q13	Phosphorylase kinase
14	Glycoséose de Bickel Fanconi type 11	Récessive	q26.1-q26.3	Transporteur membranaire 2 de glucose (GLUT2)

Déficiencia en Amylo-1-6- glucosidase

Réactions de la glycogénolyse



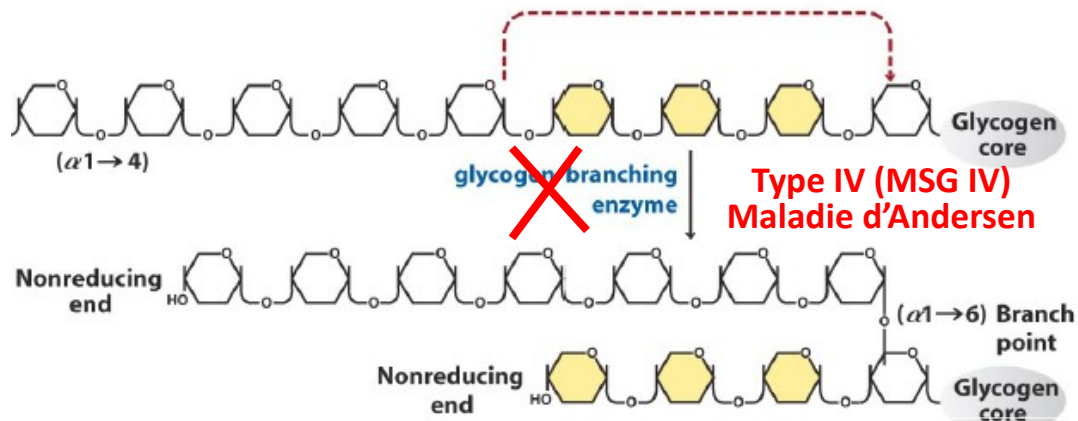
Réactions de la glycogénogenèse

voie cytoplasmique

5. Réaction 5: mise en place des branchements (α 1-6).
lorsqu'une chaîne (α 1-4) s'est allongée d'une dizaine d'unités de glucose les 6 premières unités à l'extrémité non réductrice sont détachées puis transférées sur une unité glucose de l'extrémité réductrice

➤ Formation d'une liaison O-glycosidique (α 1-6)

➤ Enzyme: *glycosyl (1,6) transférase (*Amylo-1-4 \rightarrow 1-6 transglucosidase)



Déficiences en Hexokinase :
*** Phosphorylase kinase (foie)**

Réactions de la glycogénogenèse

voie cytoplasmique

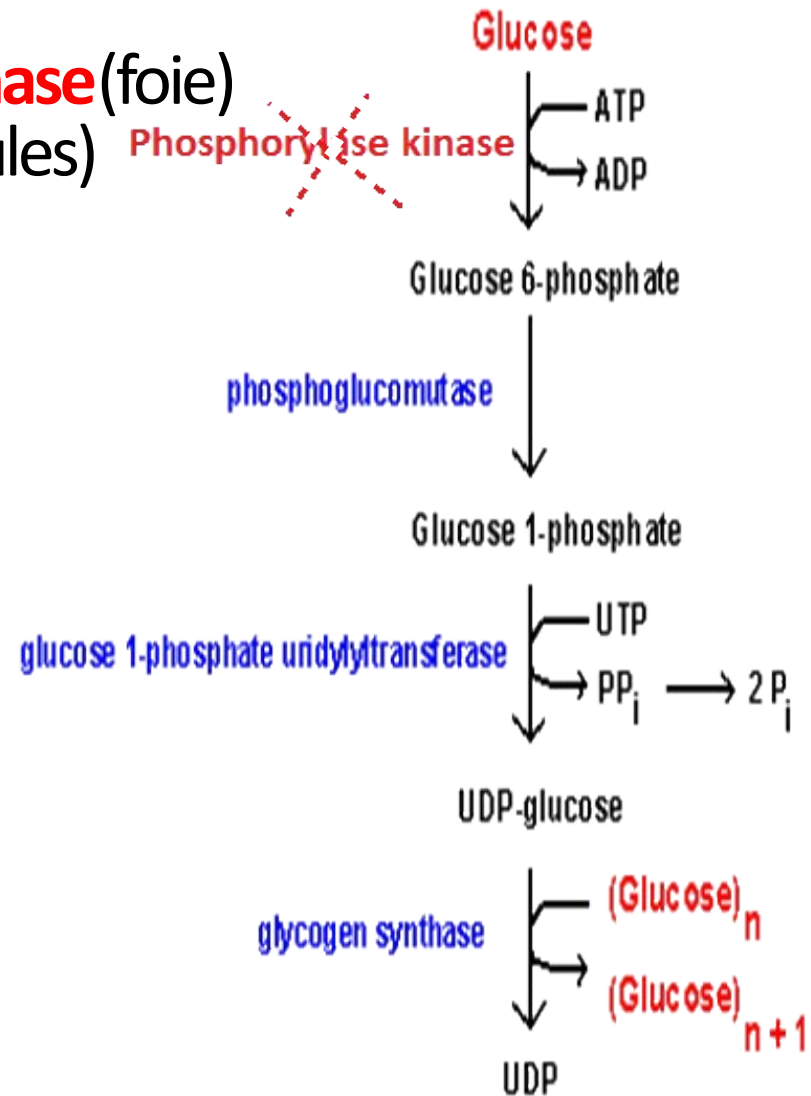
1. Réaction 1 : phosphorylation du glucose en glucose 6P

➤ Enzyme:

• Hexokinase : *Phosphorylase kinase (foie)

• Glucokinase (muscle, autres cellules)

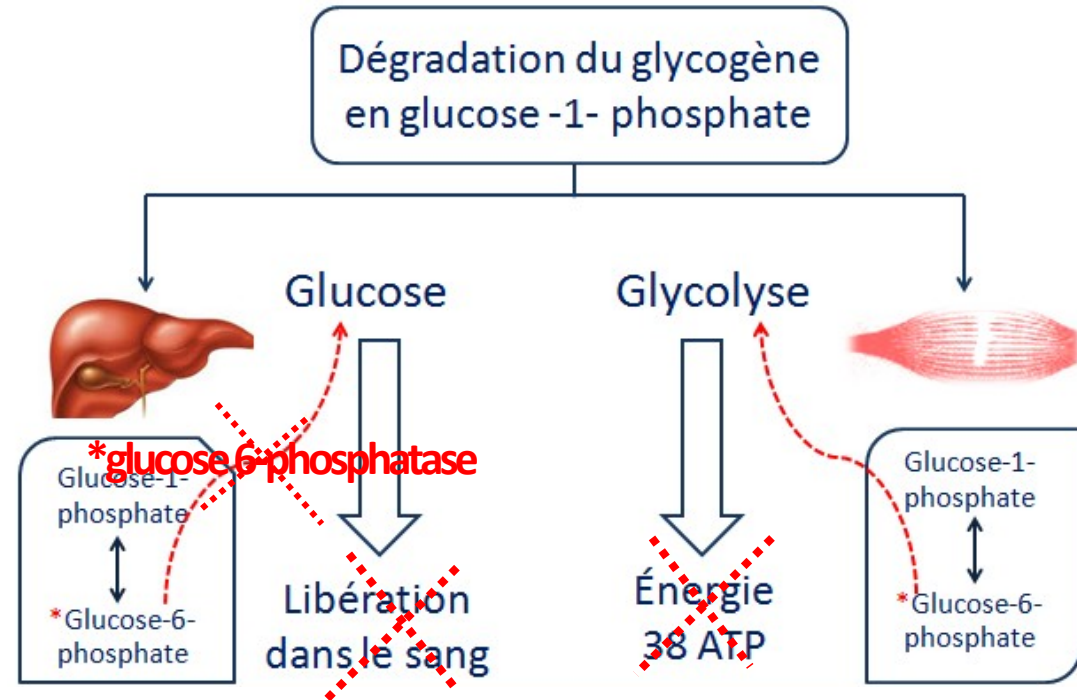
➤ Déficit en *Phosphorylase kinase
Type VI et IV (MSG VI et IV)
(Maladie de Hers)



Déficiencia en *glucose 6-phosphatase du foie_
(type 1.Maladie de Von Gierke)

Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)

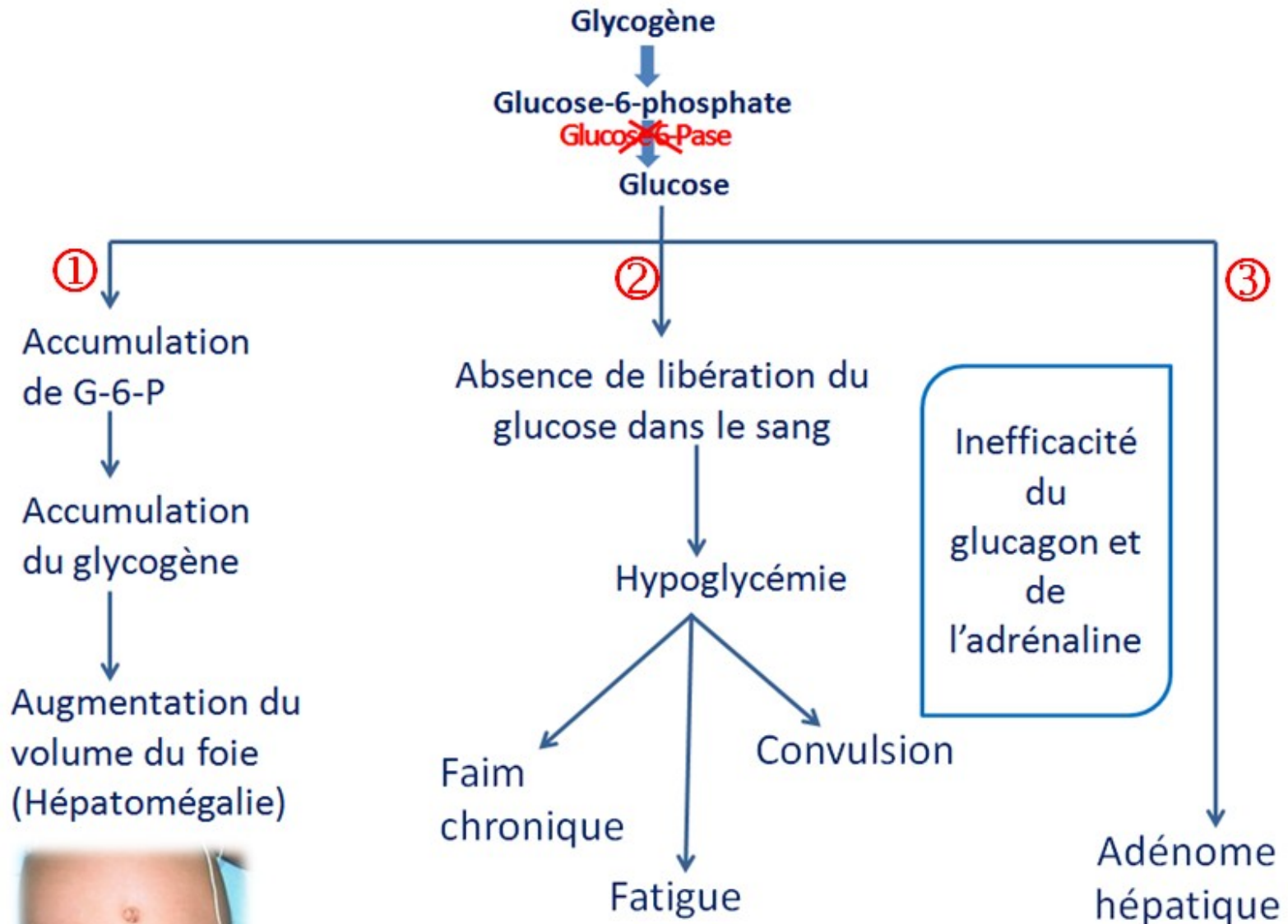
Le glucose 6-P, issu de la dégradation du glycogène (dernière étape de la **glycogénolyse**), n'est plus hydrolysé en glucose



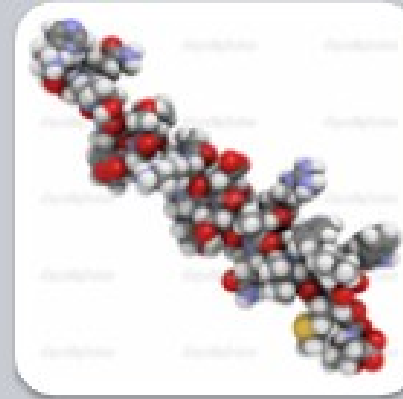
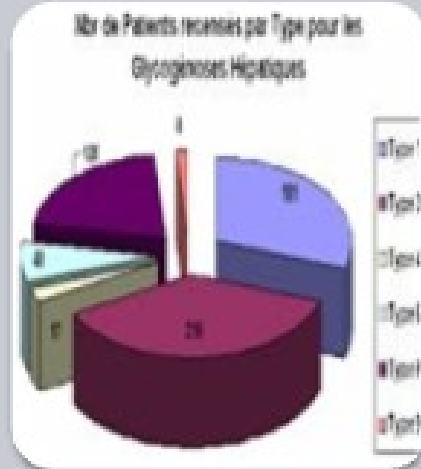
Principaux symptômes :

- **Hypoglycémie** sévère pendant le jeûne
- **Hyperlactacidémie** (hyperacidose lactique) et hyperuricémie (↗% acide urique sanguin)
- **Accroissement des réserves glycogéniques** hépatiques

Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1.Maladie de Von Gierke)



Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



Découverte
par Edgar
Von Gierke
(1877-1945)
en 1929

La plus
fréquente des
glycogénoses

BIOCHIMIE

Accumulation
glycogène.
Hypoglycémie
néonatale
Acidose lactique
Faible tolérance au
jeûne
Hyperuricémie
Hyperlipidémie

CLINIQUE

Maladie
hépato-rénale:
Hépatomégalie
Hypertrophie
rénale

Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)

- 1/100 dans certaines populations

Porteur sain

- 1/100000 naissances

Incidence annuelle

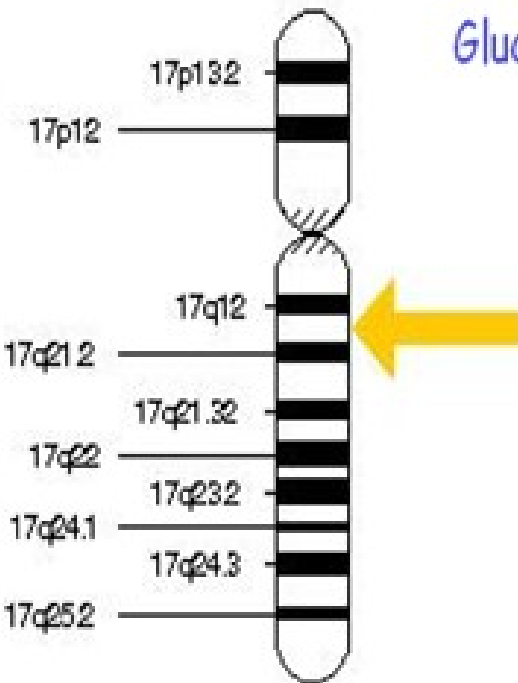
Diagnostic prénatal

- Analyse moléculaire des amniocytes ou du trophoblaste

Âge d'apparition

- Néonatal ou la petite enfance
- Forte mortalité

Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



Mutations du gène
G6Pase situé sur le
chromosome 17q21

Déficit de la sous-
unité catalytique de
la *glucose-6-
phosphatase

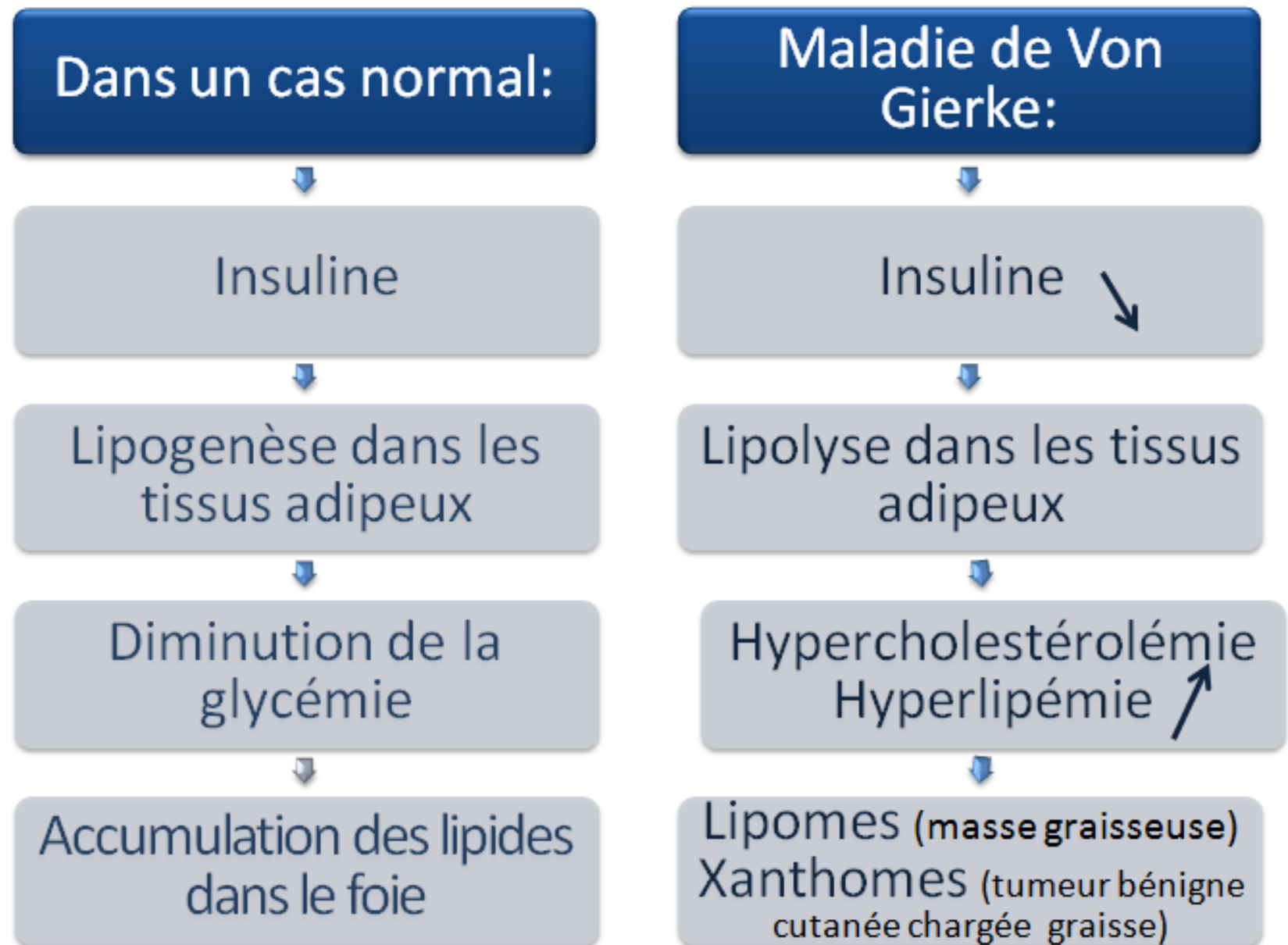
Type I (MSG 1A et 1B)
Maladie Von Gierke

Chromosome 17

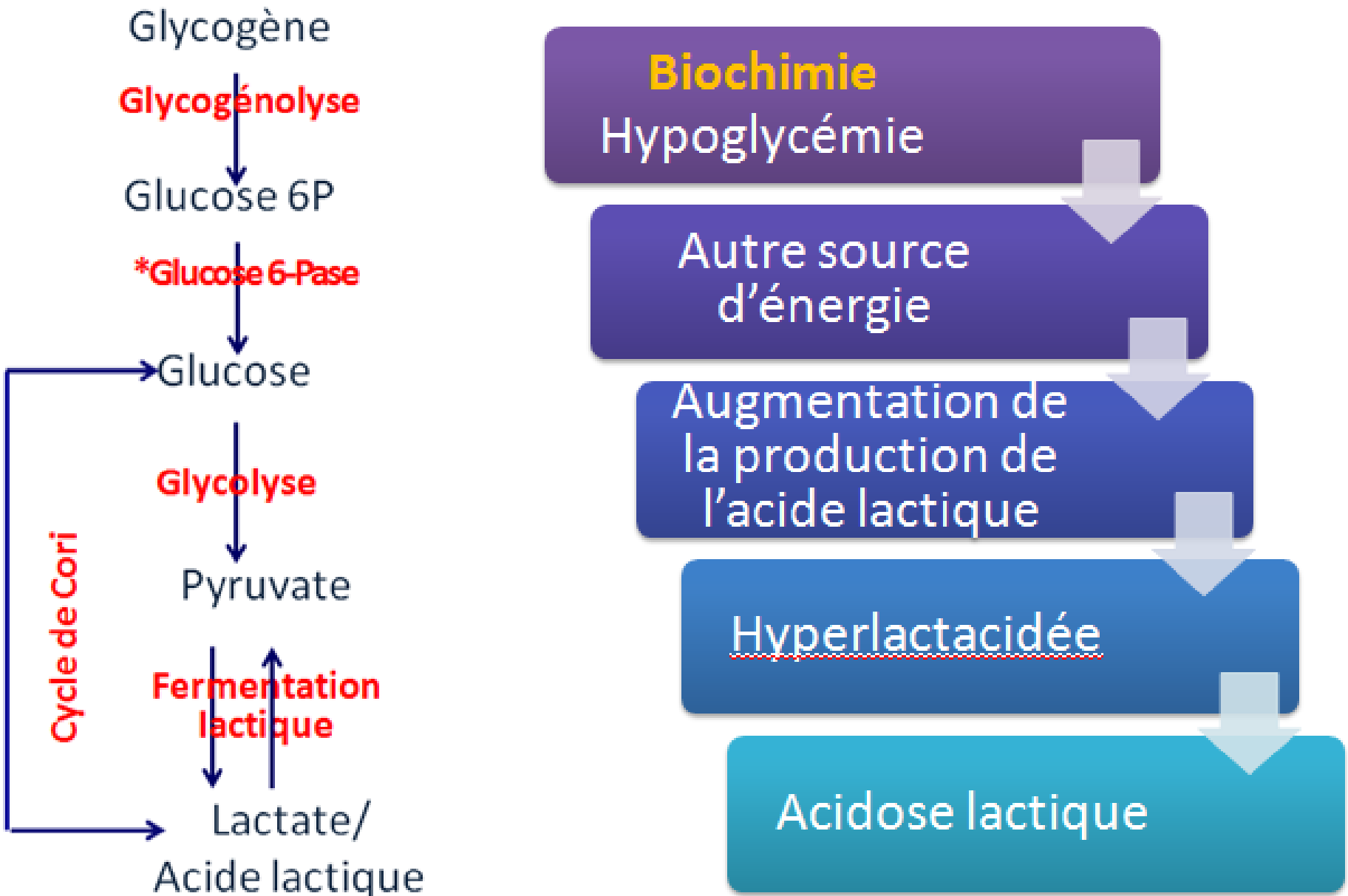
Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



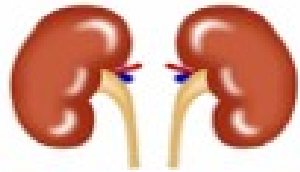
Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



Physiopathologie de la Déficience en * Glucose 6-Phosphatase du foie (type 1. Maladie de Von Gierke)



Reins

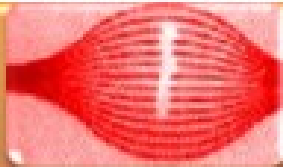
Déficit en *glucose-6-phosphatase
Glomérulopathie

Néphromégalie
Microalbuminurie



Cerveau

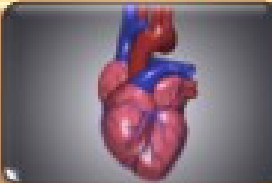
Tissu glucodépendant



Muscles

Accumulation du glycogène

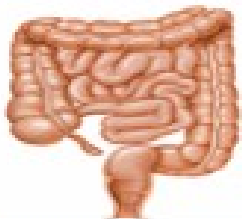
Insuffisance musculaire
Myopathies



Cœur

Accumulation du glycogène

Maladies cardiovasculaires
Cardiomyopathies



Intestins

Inflammations intestinales
Diarrhées
Vomissements

Maladie de Crohn

Traitements de la maladie de Von Gierke

La thérapie actuelle est l'administration de l'enzyme recombinante (Myozyme™).

Éviter

Glycémie ↓

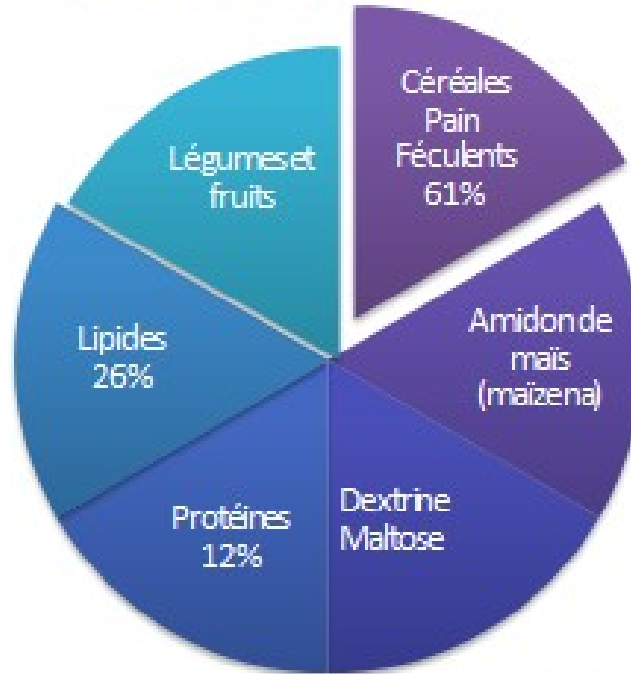
Croissance
besoins

Lipémie ↗

Lactacidémie ↗
Uricémie ↗

Acidose

Alimentation



Restriction en lactose, galactose, saccharose et fructose
Repas fréquents
Pas de calcium ou de vitamine C

Glycogène

Glycogénolyse

Glucose 6P

***Glucose 6-Pase**

Glucose

Glycolyse

Pyruvate

Fermentation lactique

Lactate/
Acide lactique

Cycle de Cori

Recherche en Métabolisme

Déficiences en glycogène Phosphorylase musculaire:

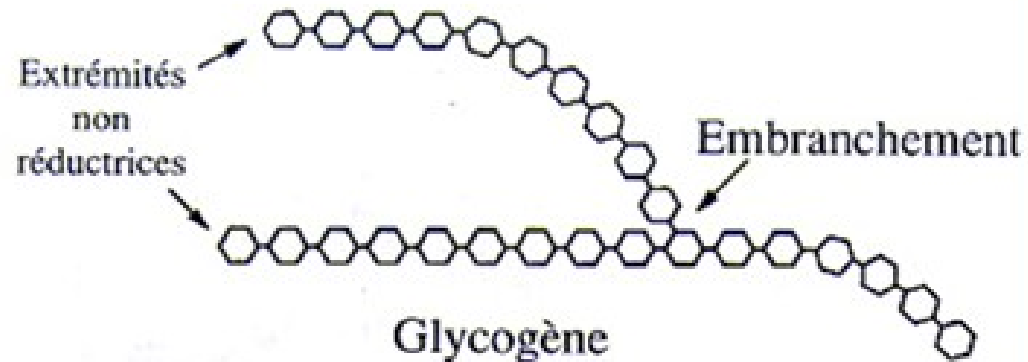
***Phosphofructokinase «Type V (MSG V)»**

(syndrome de Mc Ardle)

Déficience en glycogène Phosphorylase musculaire: *Pfructokinase «Type V (MSG V)» (syndrome de Mc Ardle)

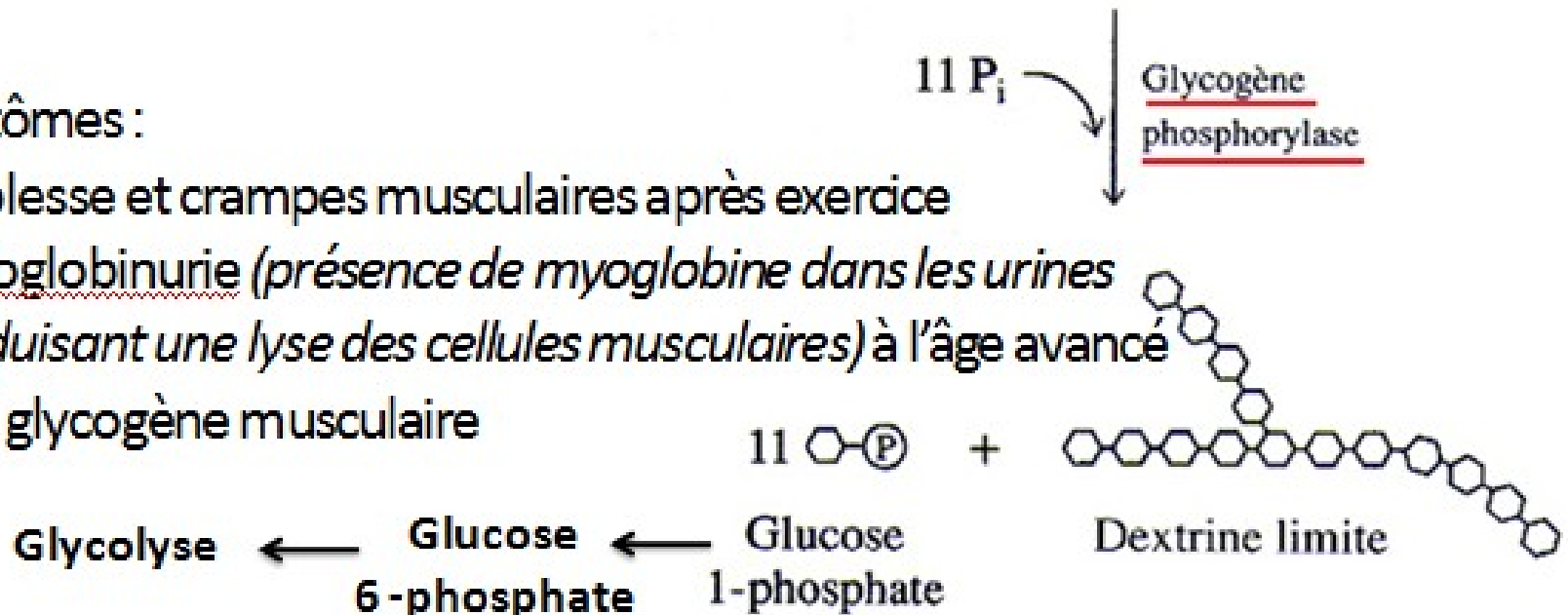
☹ Muscles: **déficients en glycogène phosphorylase.**

😊 Foie : son enzyme non affecté



☹ Symptômes :

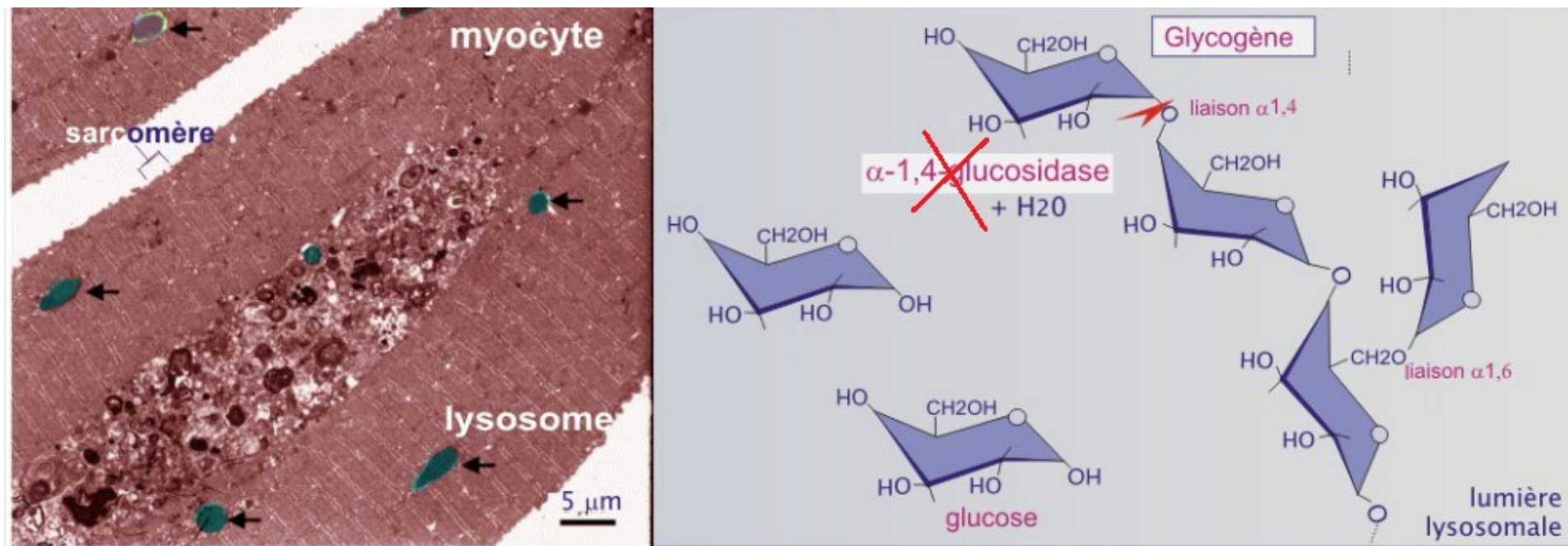
- Faiblesse et crampes musculaires après exercice
- Myoglobinurie (présence de myoglobine dans les urines traduisant une lyse des cellules musculaires) à l'âge avancé
- % ↗ glycogène musculaire



Déficit en α -glucosidase
(Maladie de Pompe (glycogénose II))

Déficit en α -glucosidase lysosomale

(Maladie de Pompe (glycogénose II))



- **Maladie de Pompe (glycogénose II)** a la particularité d'être aussi une maladie lysosomale.
- **Mutation:** due à des anomalies du gène *GAA*, qui code une enzyme, α -glucosidase acide (ou maltase acide). Cela provoque l'absence ou le mauvais fonctionnement de l' α -glucosidase acide.
- **Résultat:** accumulation de glycogène dans les lysosomes des cellules de différents organes (cœur, foie, muscles...).

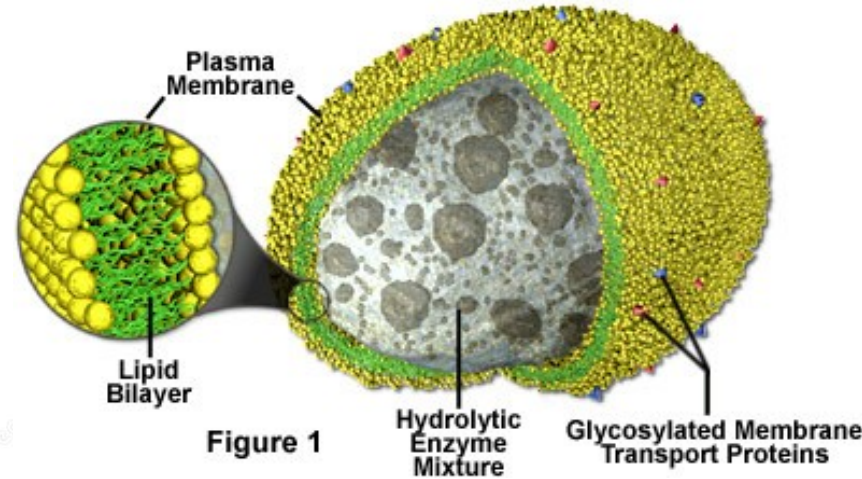
Déficit en α -glucosidase lysosomale

(Maladie de Pompe (glycogénose II))

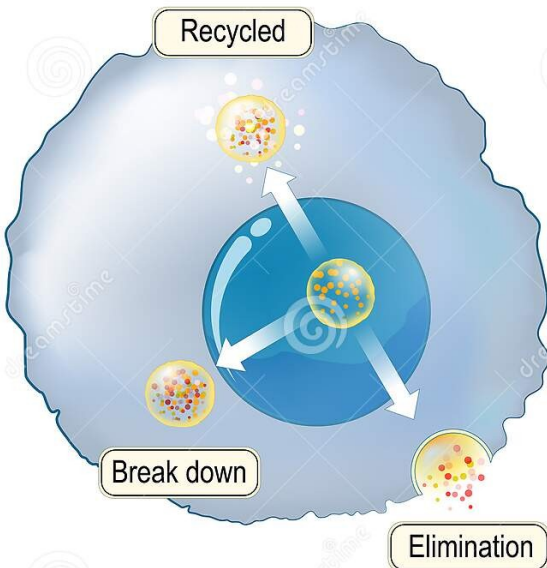
Un lysosome est un organe cellulaire renfermant des hydrolases impliquées dans les digestions intracellulaires

maladie de stockage lysosomale

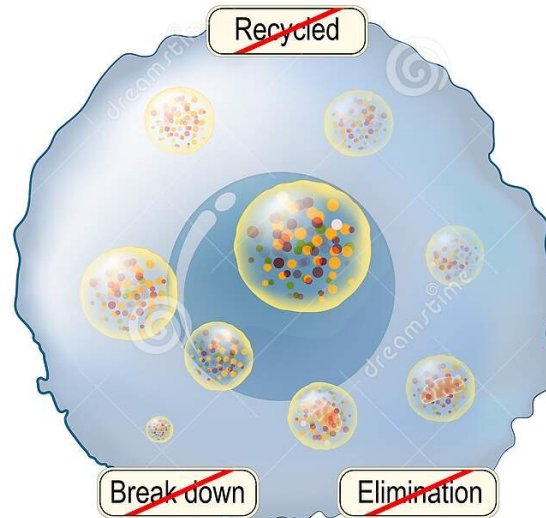
Anatomy of the Lysosome



Cellule saine



trouble lysosomale



Déficit en α -glucosidase lysosomale

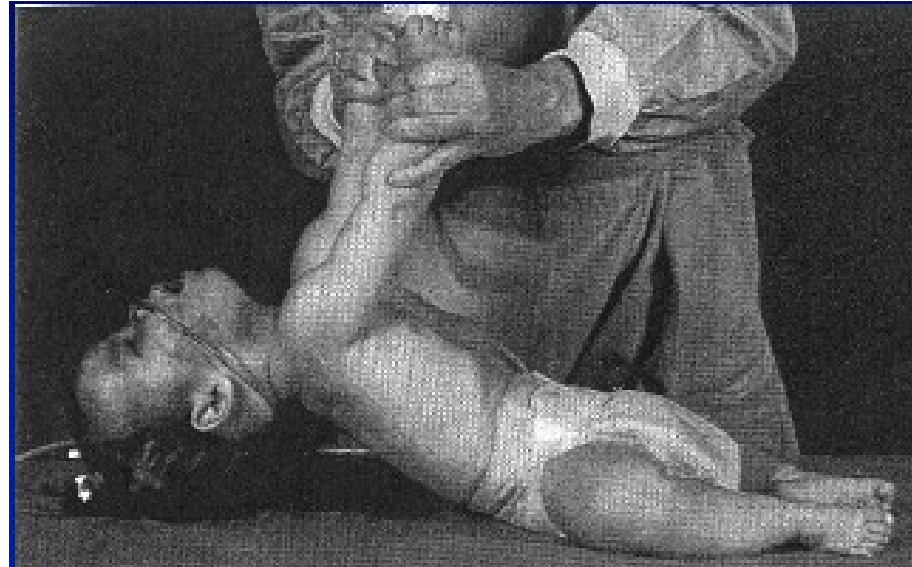
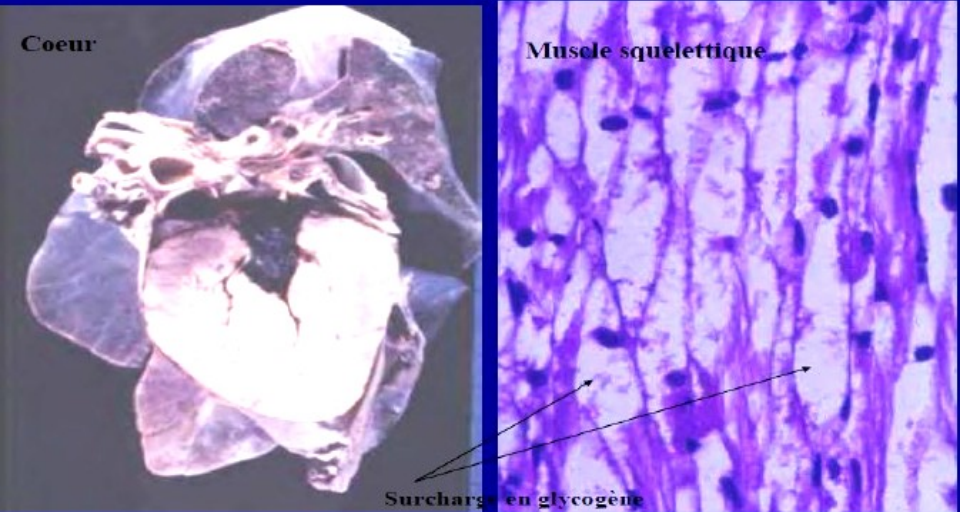
(Maladie de Pompe (glycogénose II))

- Accumulation de glycogène lysosomal: **destruction des fibres musculaires**
- Chez le nourrisson: forme sévère
 - Hypotonie majeure
 - Insuffisance respiratoire
 - Cardiomyopathie hypertrophique
 - Décès avant 1 an

Déficit en α -glucosidase lysosomale

(*Maladie de Pompe (glycogénose II)*)

Glycogénose : maladie de Pompe



Cardiomyopathie hypertrophique:

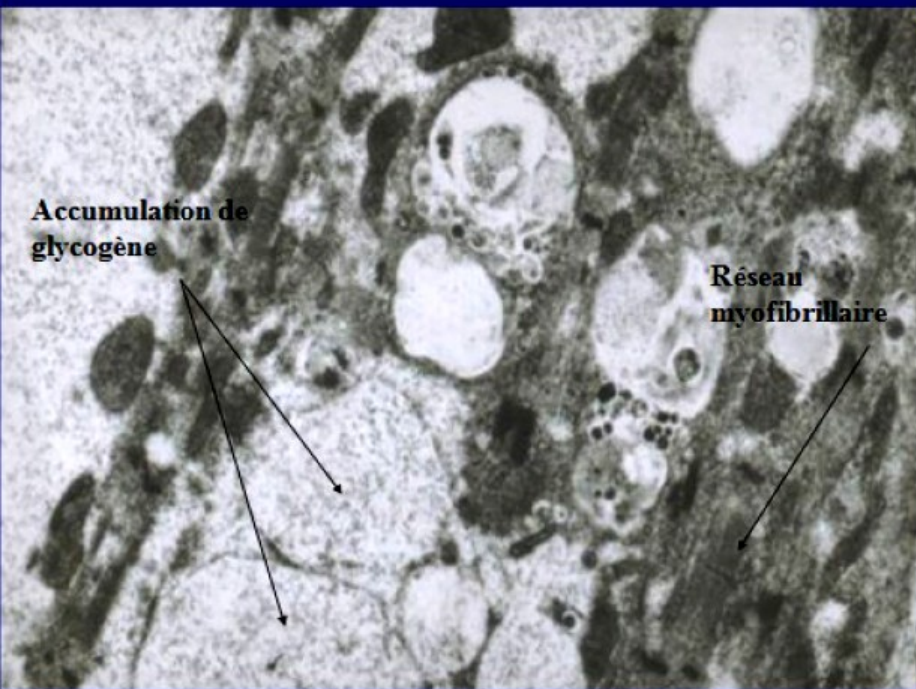
Cœur d'un petit enfant qui est volumineux pour son âge, son muscle est rempli de glycogène.

Hypotonie majeure(Diminution du tonus musculaire, responsable d'un relâchement des muscles)

Déficit en α -glucosidase lysosomale

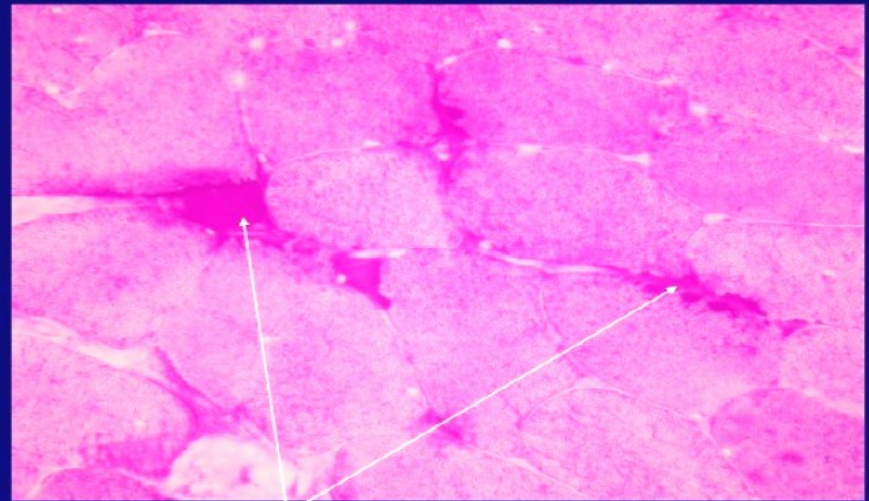
(*Maladie de Pompe (glycogénose II)*)

Maladie de Pompe: déficit héréditaire en maltase acide



microscopie électronique du muscle squelettique

Maladie de Mac Ardle: déficit en myophosphorylase



Coloration PAS (acide périodique de schiff) montrant l'accumulation de glycogène dans les fibres musculaires

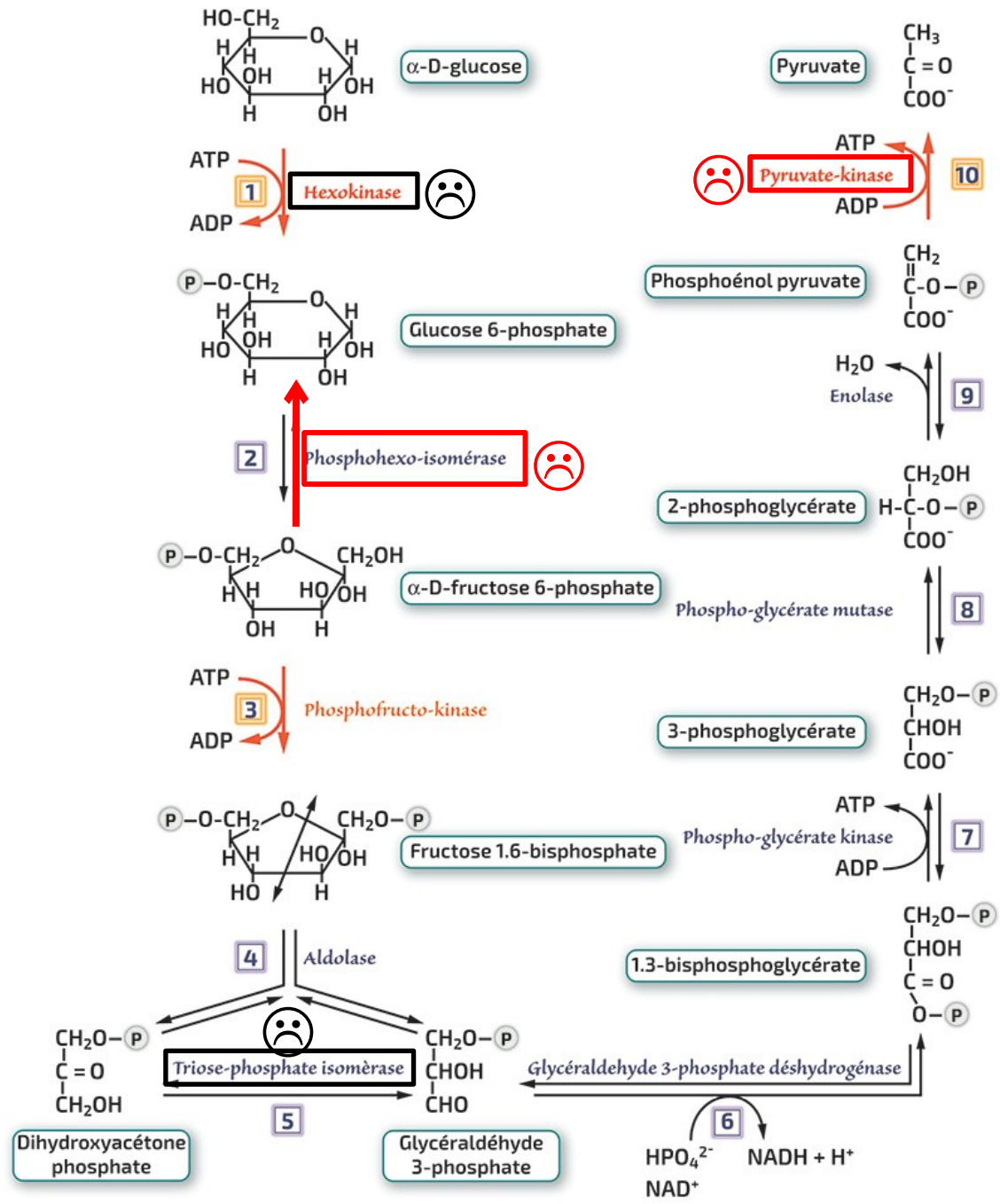
Accumulation de glycogène dans les fibres musculaires

Accumulation de glycogène dans les lysosomes des cellules de différents organes (coeur, foie, muscles...).

On voit entre les stries Z des fibres musculaires des granules; c'est l'accumulation intra-mysomiale de glycogène

DEFICIENCES DES ENZYMES GLYCOLYTIQUES

DEGRADATION DU GLUCOSE OU GLYCOLYSE (voie d'Embden-Meyerhof)



DEFICIENCES ENZYMATIQUES DES ENZYMES GLYCOLYTIQUES

- Parmi les patients ayant des défauts au niveau des enzymes glycolyse:
 - **95%** présentent une déficience en **pyruvate kinase**
 - **4%** présentent une déficience en **phosphoglucoisomérase**.
 - Quelques déficiences conjointes de la **pyruvate kinase et de l'hexokinase** sont exprimées essentiellement dans les **érythrocytes**.
 - D'autres montrent une plus large distribution : la **phosphotriose isomérase**, par exemple, montre des **déficiences dans les**:
 - Érythrocytes,
 - Leucocytes,
 - Cellules musculaires et
 - Cellules du système nerveux central.
- La plupart des patients présentant des déficiences en ces enzymes glycolytiques sont sujets à des **anémies hémolytiques** qui varient avec la sévérité de la déficience. Souvent un traitement n'est pas nécessaire sauf un **apport de folates** pour les patients présentant une hémolyse sévère.

DEFICIENCES ENZYMATIQUES DES ENZYMES GLYCOLYTIQUES

• **Déficience en pyruvate kinase** dans les globules rouges du sang est **très grave**. En effet **ces derniers ne possèdent pas de mitochondries et dépendent exclusivement de la glycolyse pour leur approvisionnement en ATP:**

- **mauvais fonctionnement de la glycolyse**
- **production insuffisante d'ATP** (pour le fonctionnement, l'entretien et le maintien de leur structure membranaire).
- **la membrane se déforme et les globules rouges sont prématurément phagocytés** par les cellules du système réticulo- endothélial, notamment les macrophages de la rate.
- **anémie hémolytique.**