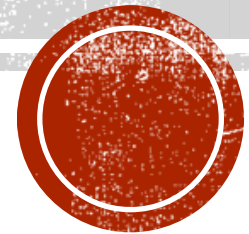


# PROGRAMME : 2È A MED 2020

1. Troubles du métabolisme glucidique
2. Exploration biochimique du diabète sucré
3. Lipides et lipoprotéines
4. Exploration biochimique des Dyslipidémies

# TROUBLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE



**USTTB- Bamako, Mali**  
**Année universitaire 2019-2020**

**Biochimie clinique**

**Pr WELE Mamadou**  
**Dr BISSAN A.T**

# OBJECTIFS DU COURS

- Enumérer les principales pathologies liées aux métabolisme des glucides
- Enoncer l'étiologie des troubles du métabolisme glucidique

# PLAN

- I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation
- II. Troubles du métabolisme du glucose
- III. Les glycogénoses
- IV. Troubles du métabolisme du galactose
- V. Troubles du métabolisme du fructose

# PLAN

## **I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation**

II. Troubles du métabolisme du glucose et diabètes

III. Les glycogénoses

IV. Troubles du métabolisme du galactose

V. Troubles du métabolisme du fructose

# 1. Métabolisme normal

- 3 principales classes de nutriments :

**GLUCIDES**

**LIPIDES**

**PROTEINES**

- 3 principaux substrats énergétiques :

**GLUCOSE**

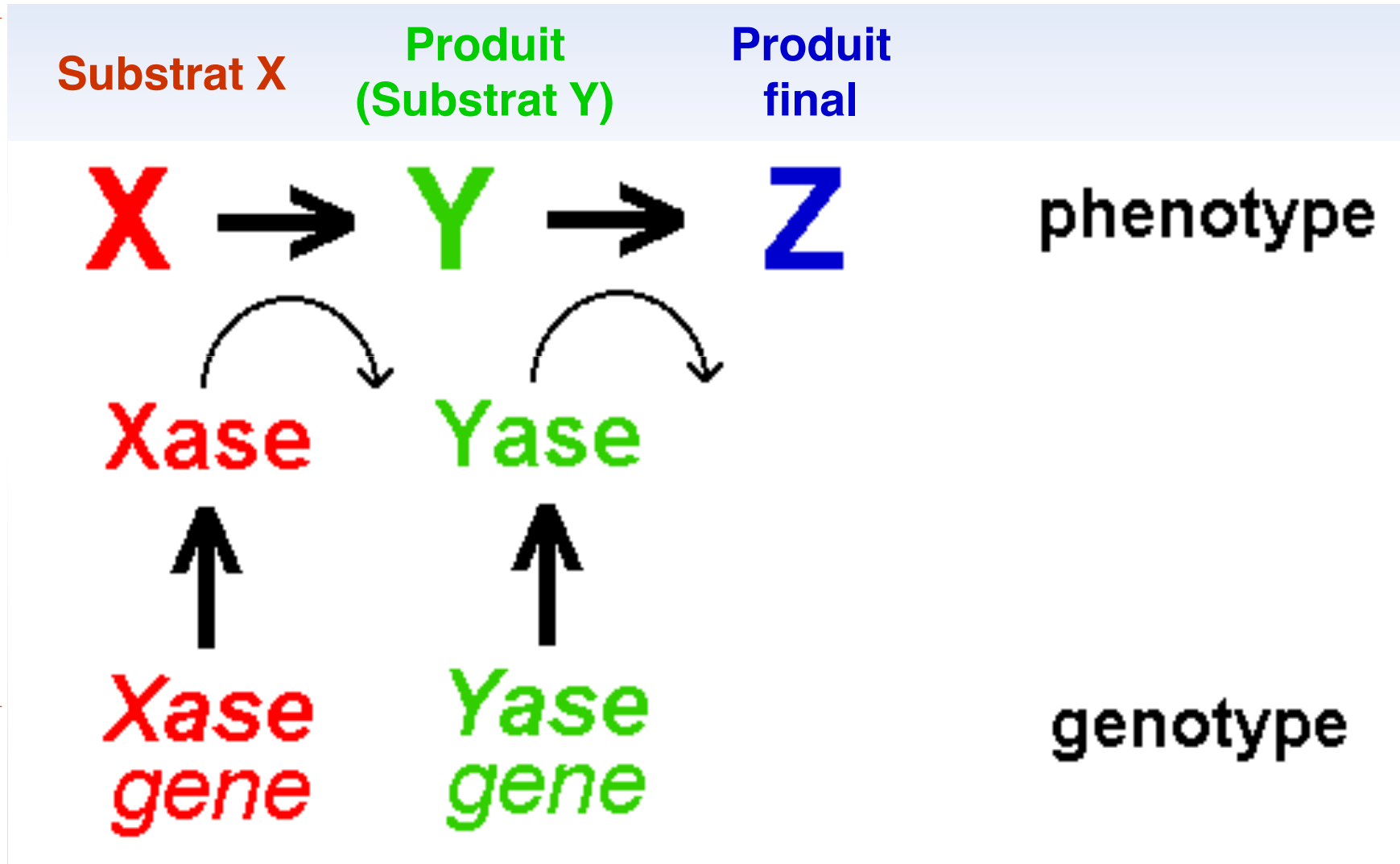
**LIPIDES : ACIDES GRAS**

**CORPS CÉTONIQUES**

- Se fait dans toutes les cellules : Foie +++
- Très nombreuses enzymes
- Permet la production de nombreuses molécules biologiques et de l'énergie
- Dégradation d'un grand nombre de molécules

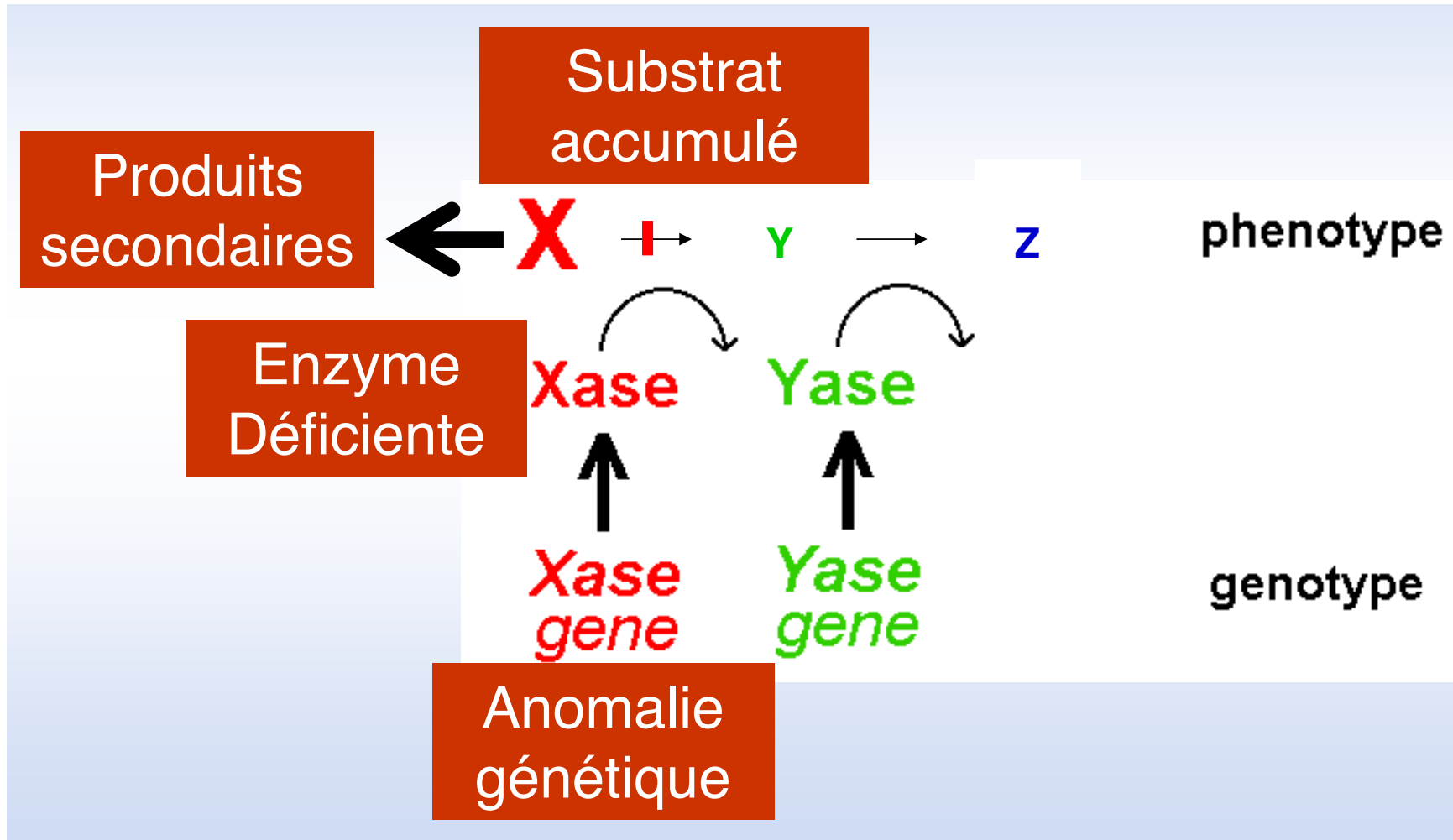
## 2. Voie métabolique : phénotype, génotype

Fonction de  
régulation



### 3. Diagnostic

### choix du biomarqueur





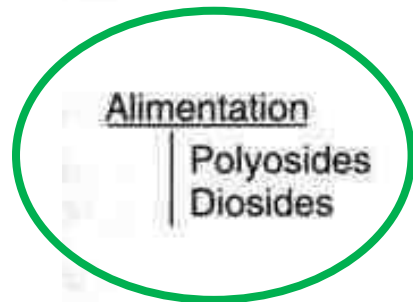
## 4. Maladies héréditaires du métabolisme

- **Anomalie du gène** de l'une des enzymes du métabolisme
- **Déficit héréditaire d'une enzyme** entraînant le blocage de la voie métabolique normale
- **Déficit d'un composé qui est le produit** normal de l'enzyme déficitaire
- **Accumulation d'une substance toxique** produite par une voie secondaire

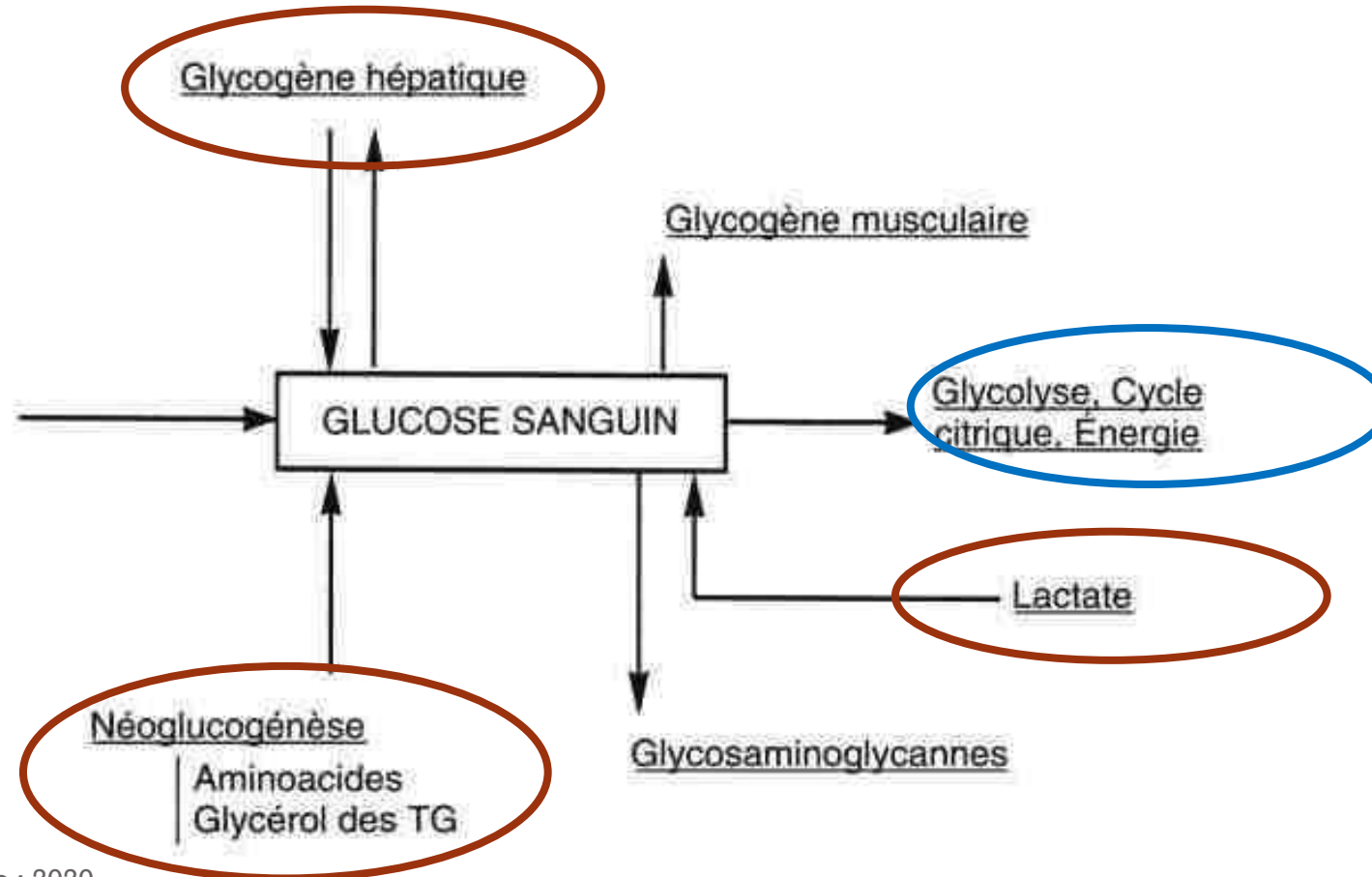
# 5. Origine et destinées du glucose sanguin

Exogène :

- Amylase salivaire et pancréatique
- Digestion intestinale

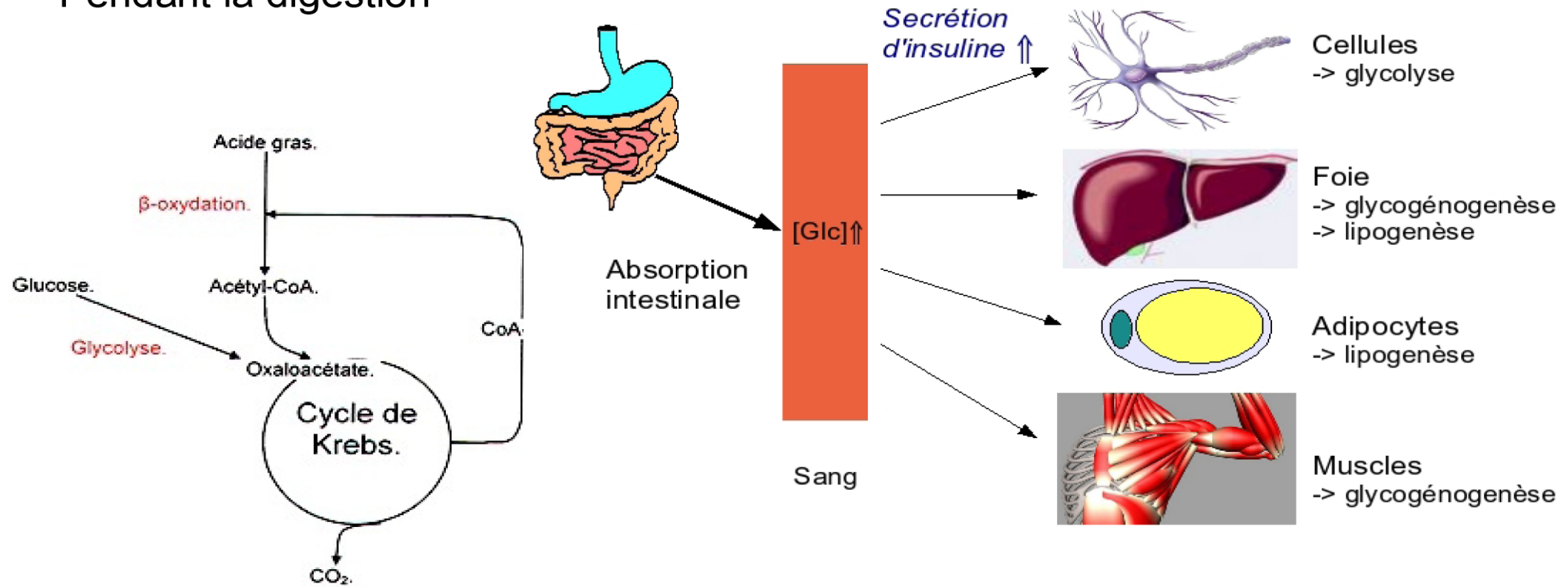


Endogène :



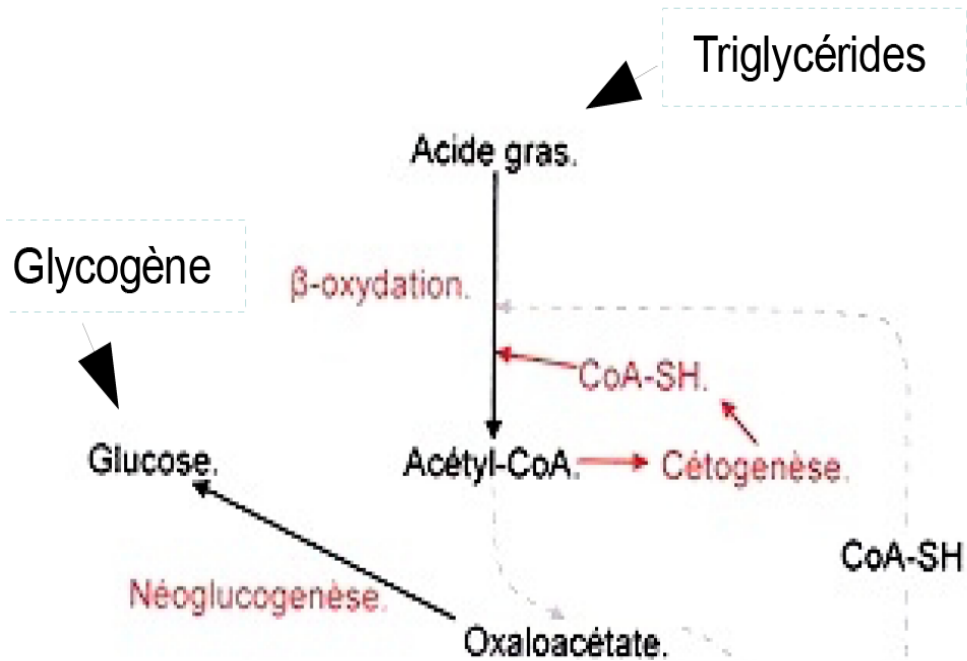
# 5. Origine et destinées du glucose sanguin

Pendant la digestion

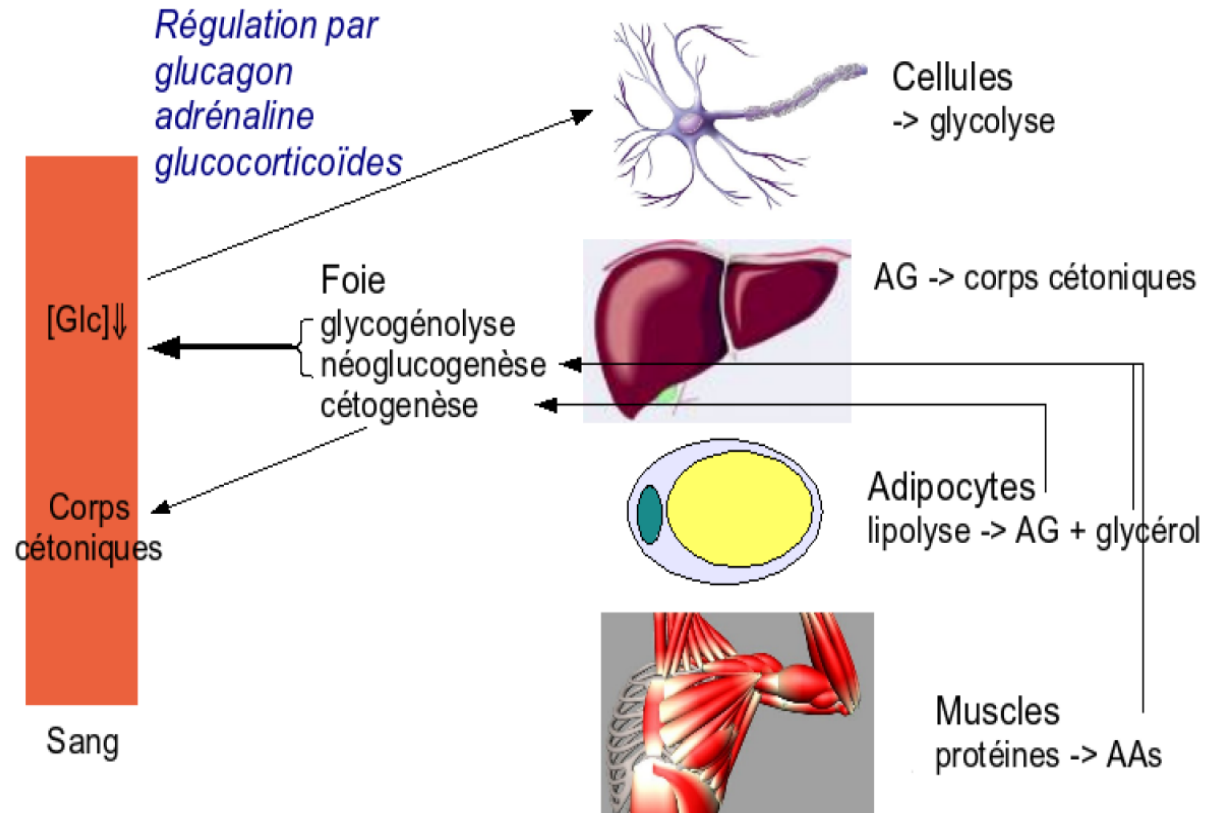


# 5. Origine et destinées du glucose sanguin

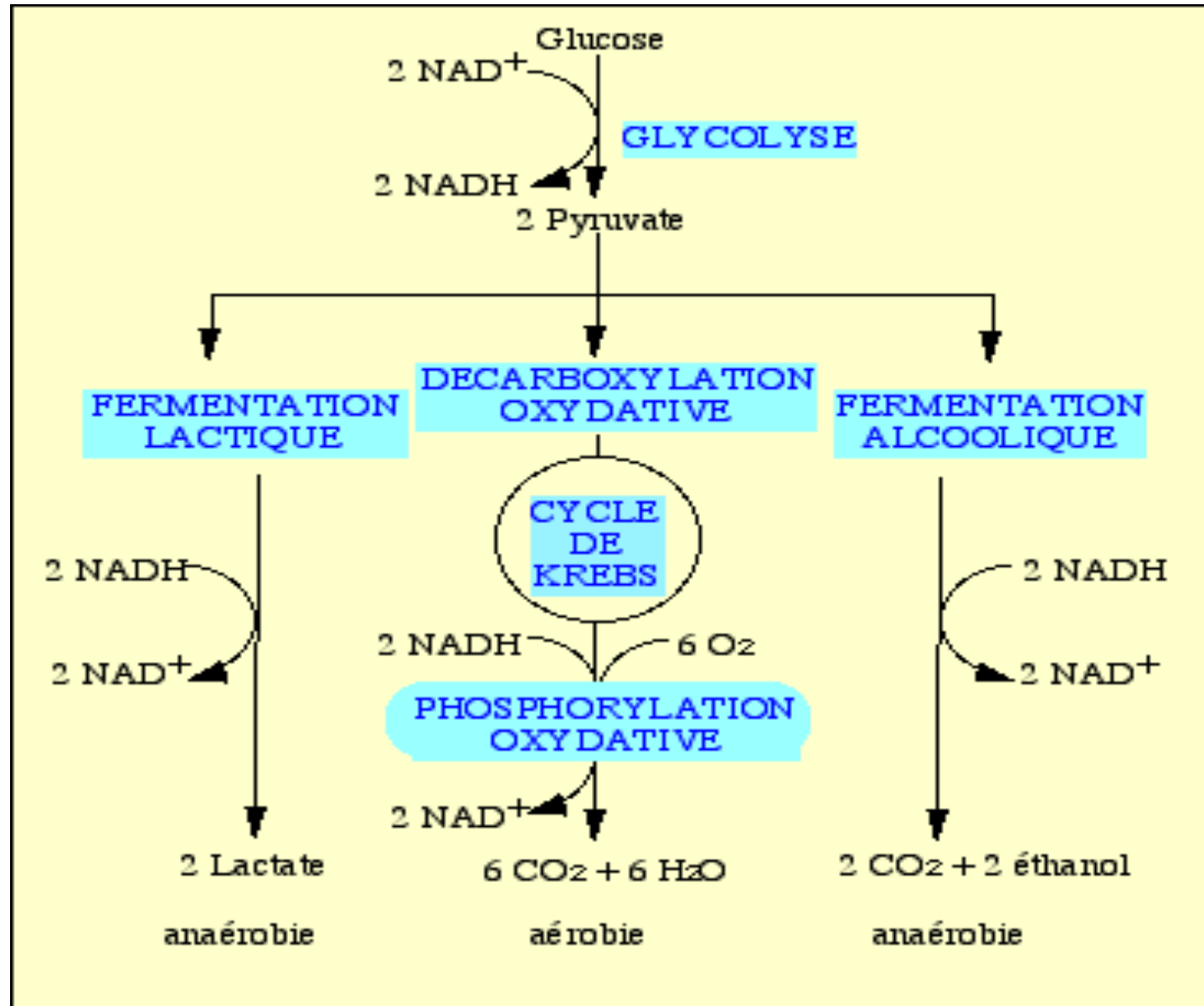
A jeun : utilisation des réserves



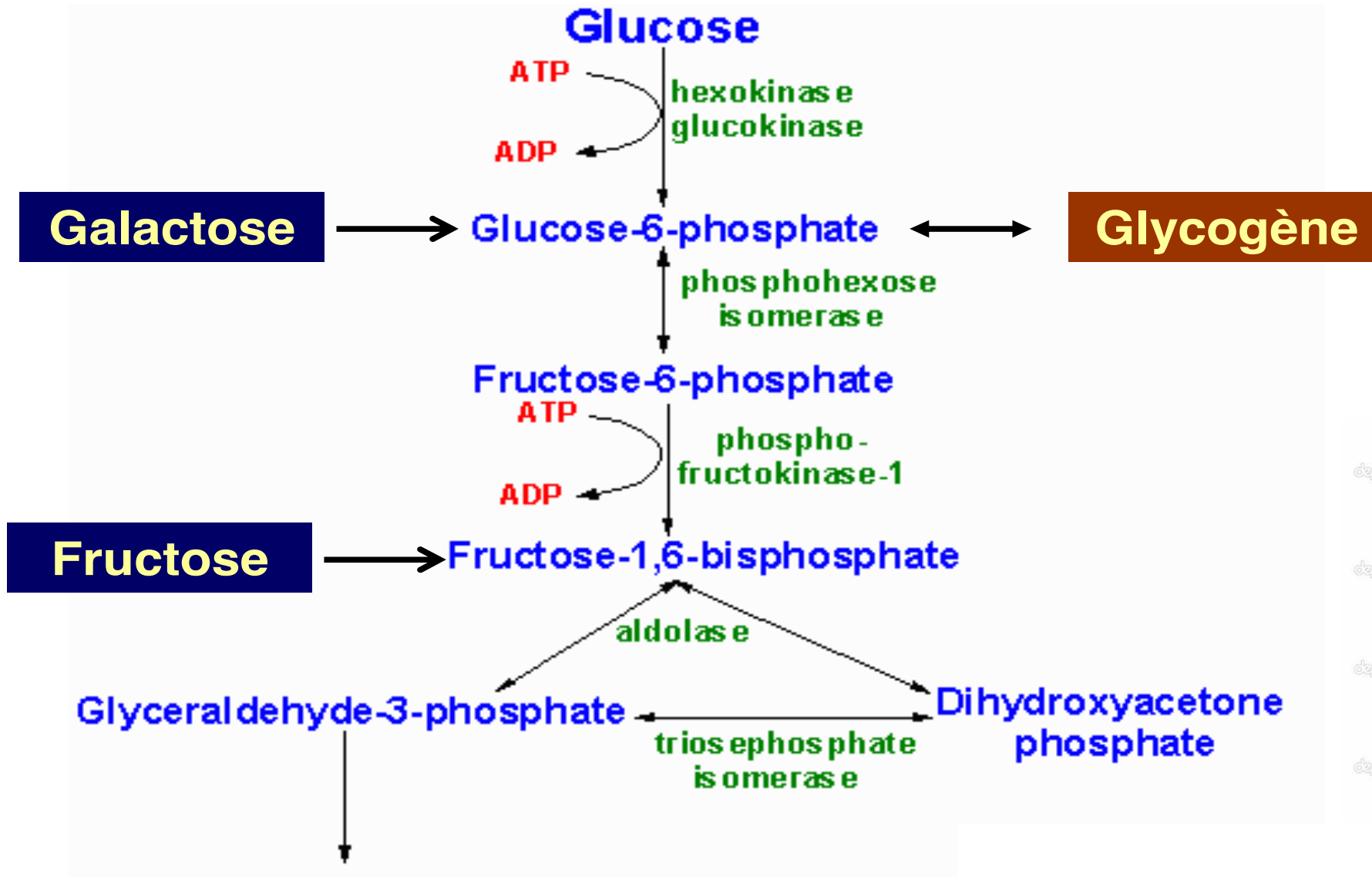
Mouvements de Glc en période de jeûne (période inter-prandiale)



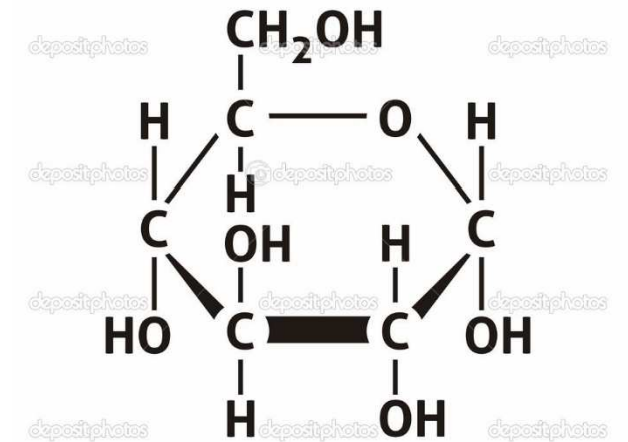
# 6. Métabolisme du glucose



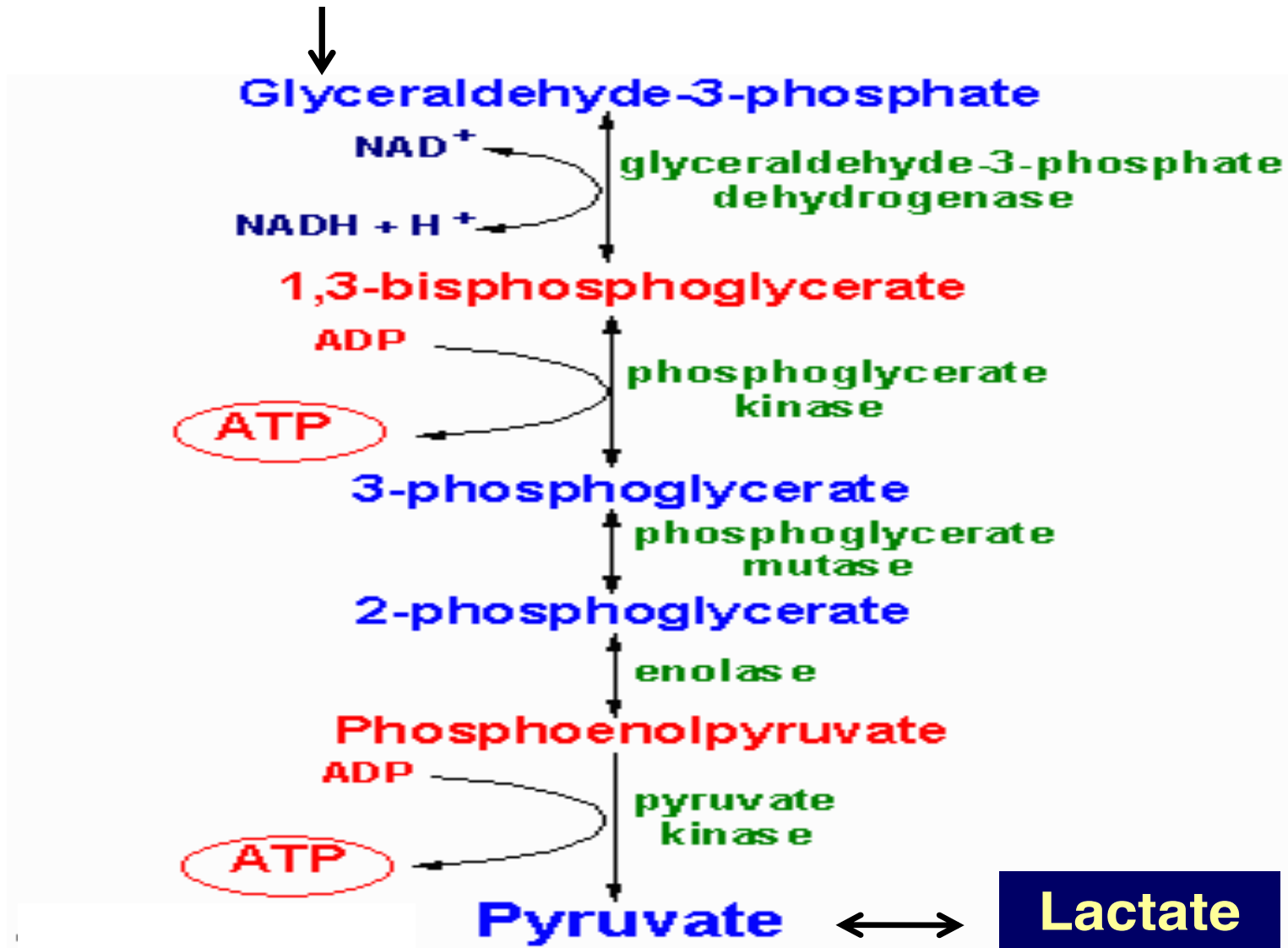
# 6. Métabolisme du glucose : GLYCOLYSE



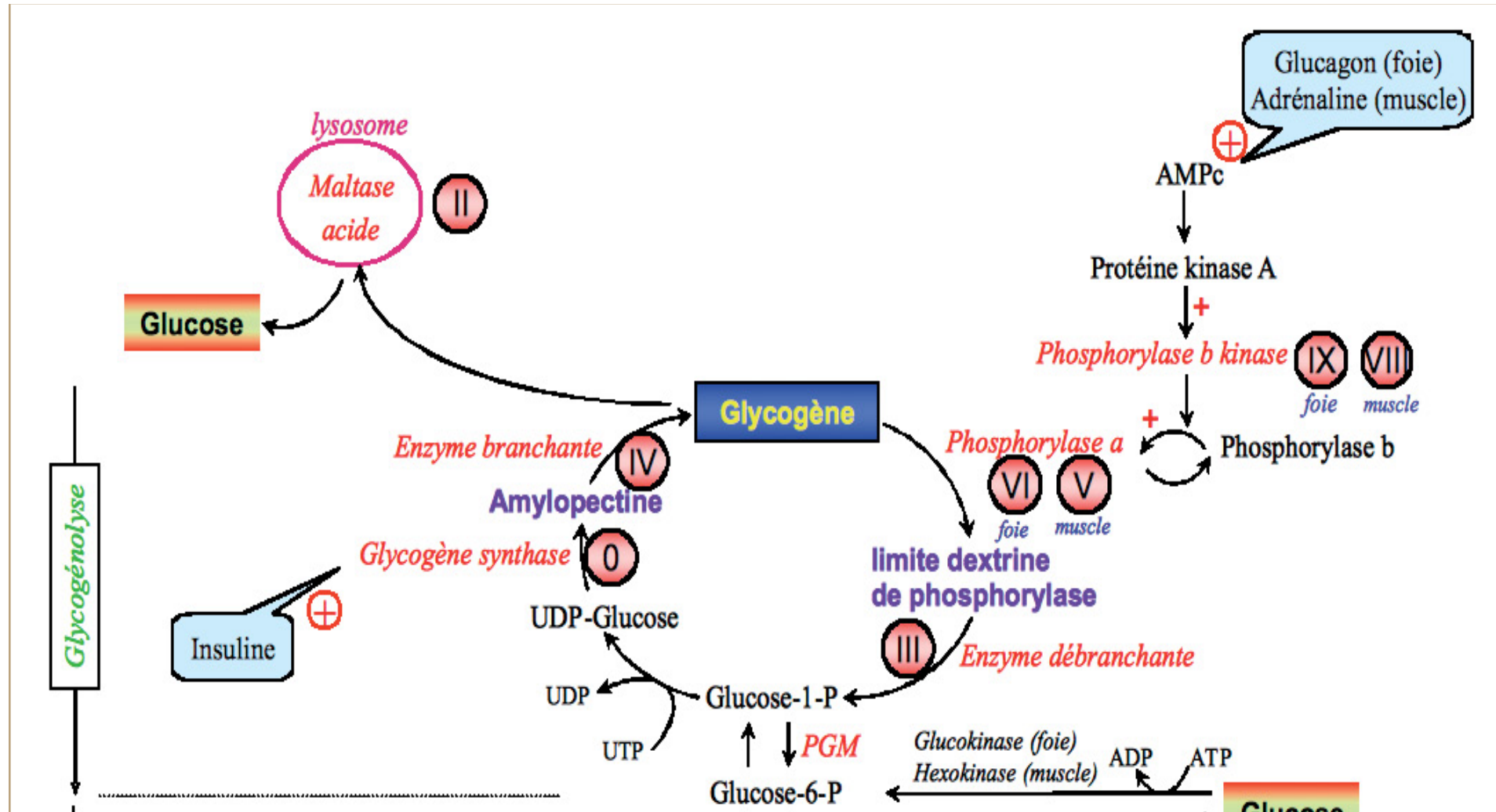
Glucose: Hexose  $C_6H_{12}O_6$



# 6. Métabolisme glucidique

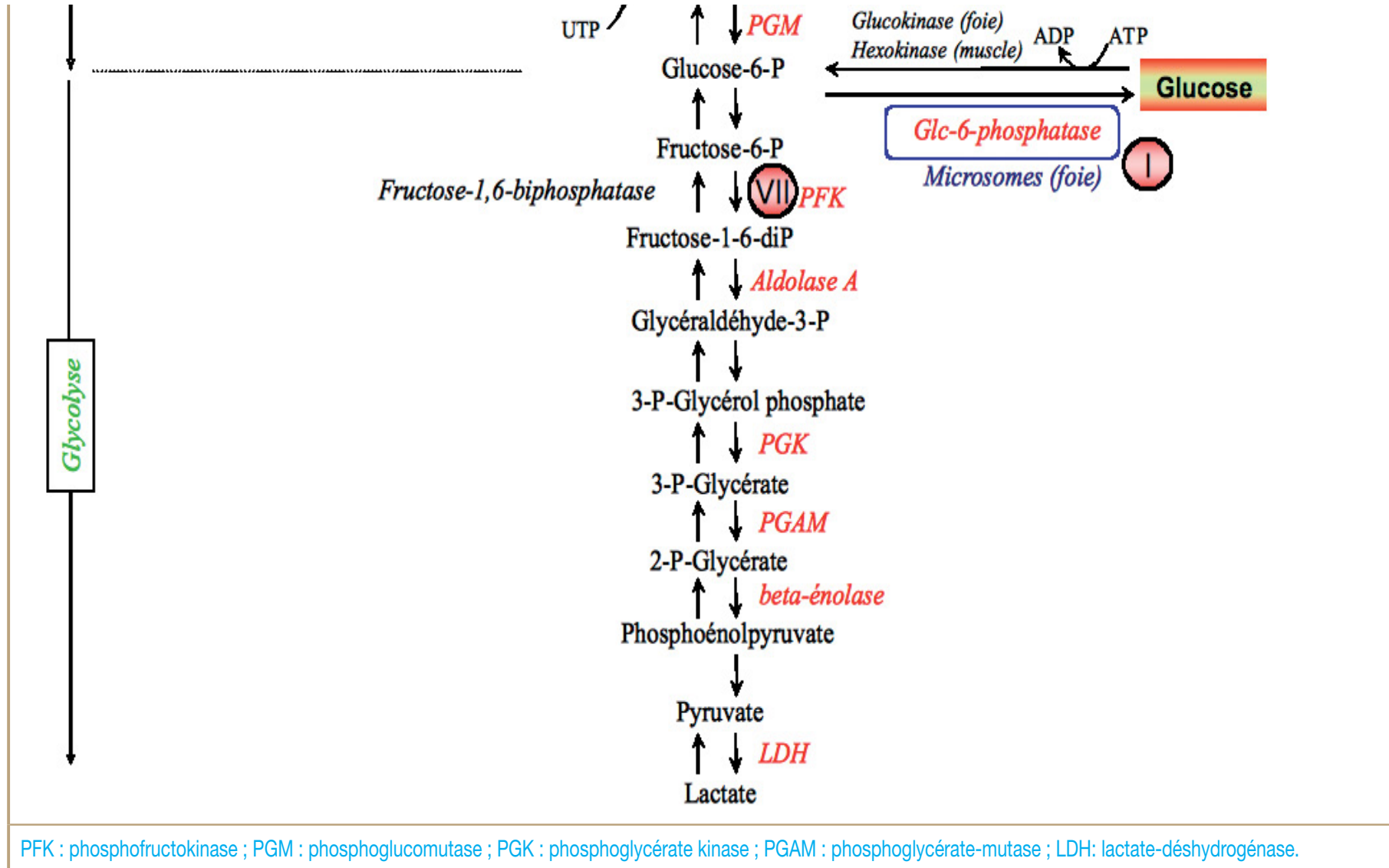


# 7. Métabolisme du glycogène (1)



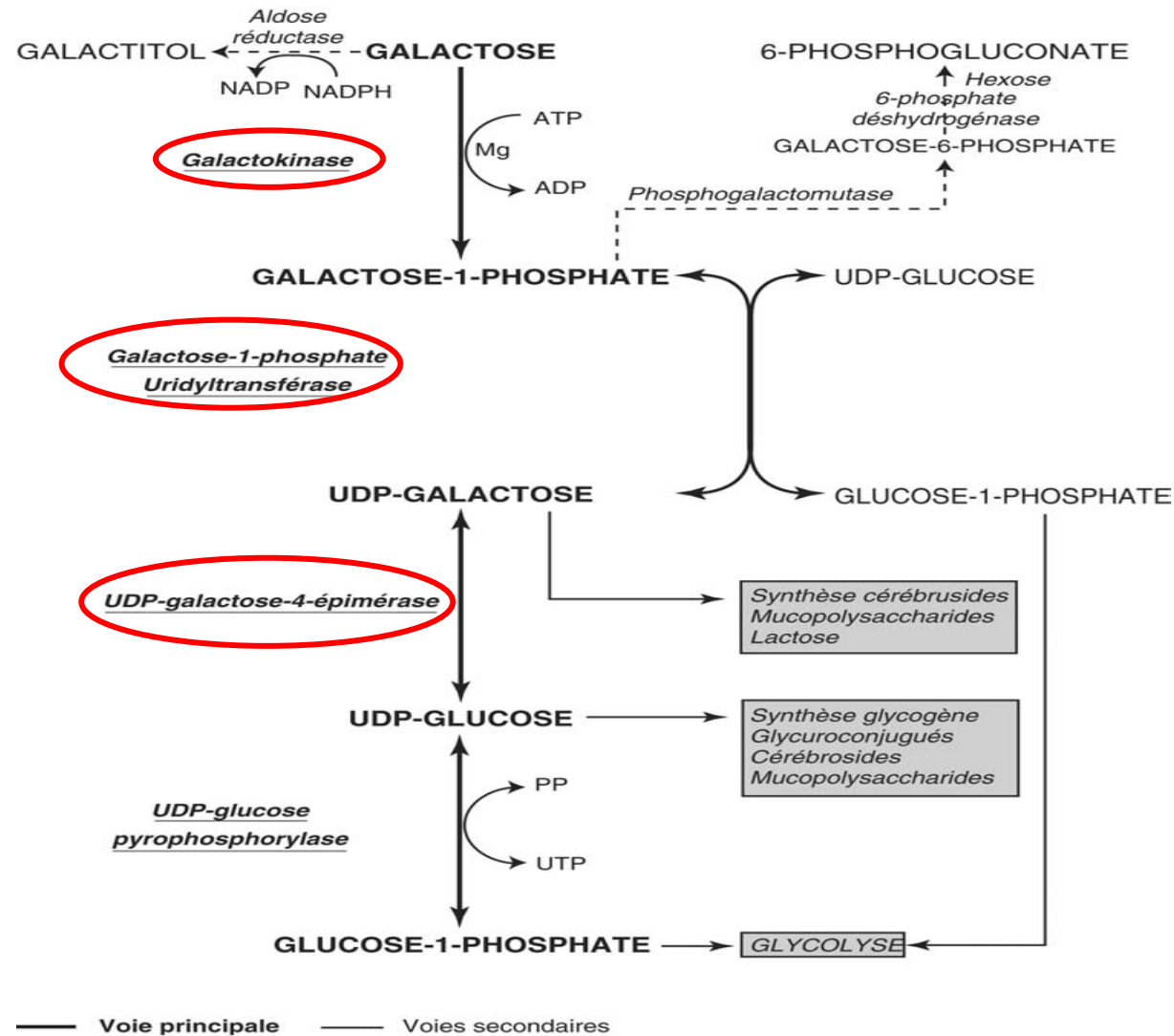


# 7. Métabolisme du glycogène (2)



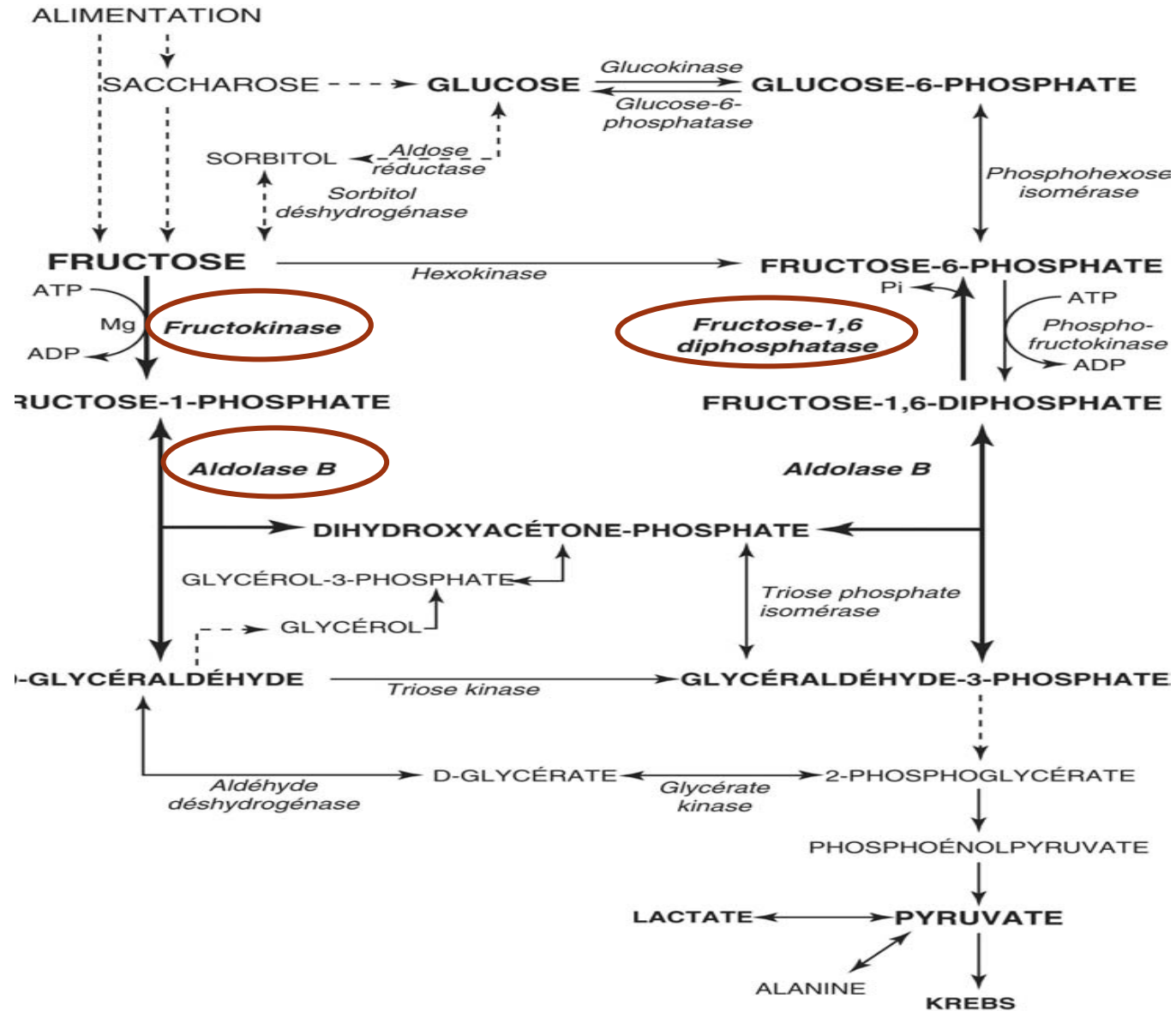
PFK : phosphofructokinase ; PGM : phosphoglucomutase ; PGK : phosphoglycérate kinase ; PGAM : phosphoglycérate-mutase ; LDH: lactate-déshydrogénase.

# 8. Métabolisme du galactose

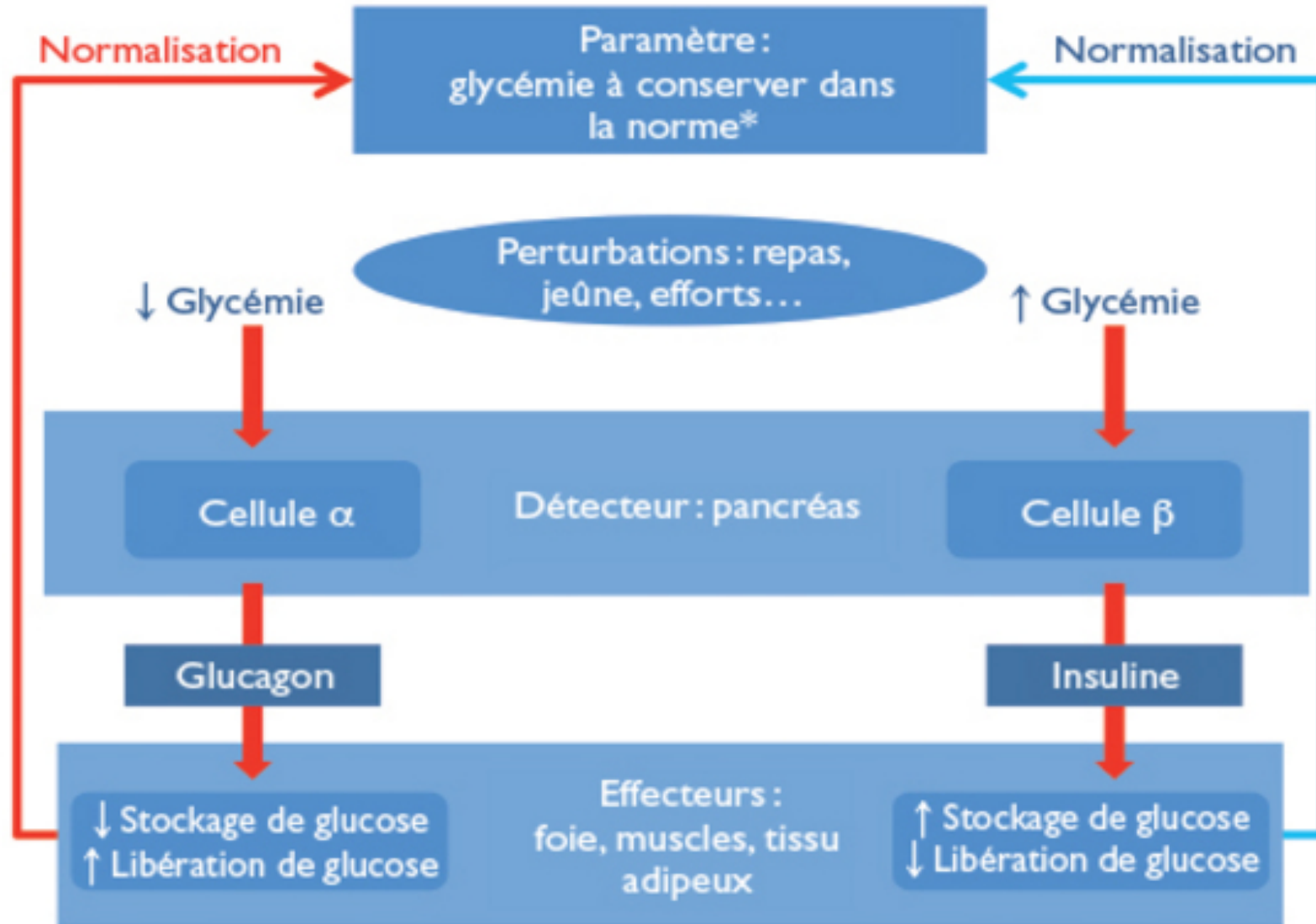


UDP : uridine diphosphate ; UTP : uridine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; NADP : nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate ; NADPH : nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné.

# 9. Métabolisme du fructose



# 10. Régulation hormonale du métabolisme glucidique



# 11. Action hormonale sur le métabolisme glucidique

## Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique

| Hormones              | Actions principales |   |          |
|-----------------------|---------------------|---|----------|
| Insuline              | Augmente            | Captation cellulaire de glucose               | M, A     |
|                       |                     | Synthèse de glycogène                         | F, M     |
|                       |                     | Synthèse protéique                            | F, M     |
|                       |                     | Synthèse des acides gras et des triglycérides | F, A     |
|                       | Diminue             | Néoglucogenèse                                | F        |
|                       |                     | Glycogénolyse                                 | F, M     |
|                       |                     | Cétogenèse                                    | F        |
|                       |                     | Lipolyse                                      | A        |
| Glucagon              | Augmente            | Glycogénolyse                                 | F        |
|                       |                     | Néoglucogenèse                                | F        |
|                       |                     | Cétogenèse                                    | F        |
|                       |                     | Lipolyse                                      | A        |
|                       |                     | Adrénaline                                    | Augmente |
| Lipolyse              | A                   |   |          |
| Hormone de croissance | Augmente            | Glycogénolyse                                 | F        |
|                       |                     | Lipolyse                                      | A        |
| Cortisol              | Augmente            | Néoglucogenèse                                | F        |
|                       |                     | Synthèse de glycogène                         | F        |
|                       |                     | Protéolyse                                    | M        |
|                       | Diminue             | Utilisation tissulaire du glucose             | F, M, A  |

A : tissus adipeux  
M : muscle squelettique  
F : foie

# PLAN

I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation

**II. Troubles du métabolisme du glucose**

III. Les glycogénoses

IV. Troubles du métabolisme du galactose

V. Troubles du métabolisme du fructose

1. **Hyperglycémies**
2. **Hypoglycémies**
3. **Diabètes sucrés**

# 1. HYPERGLYCÉMIES

Hormis les Diabètes sucrés, les Hyperglycémies sont rencontrées dans les situations suivantes :

- Les prédiabètes → troubles de la régulation glycémique
- Hyperglycémies d'origine médicamenteuse
- dans des situations où sont libérées des substances s'opposant à l'action de l'insuline comme au cours du stress, de lésions aiguës (infection, traumatisme, accidents vasculaires)...



# 1. HYPERGLYCÉMIES

## a. Le prédiabète

Le terme « prédiabète » renvoie à 3 états d'hyperglycémies dont les intervalles biologiques changent selon les sociétés savantes.

Les états de prédiabètes exposent les personnes à un **risque élevé de diabète et de complications liées à la maladie**. Le prédiabète n'évolue pas nécessairement vers le diabète → la glycémie finit par se normaliser chez une importante proportion des personnes concernées.

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## a. Le prédiabète

Il est défini par :

- **Hyperglycémie modérée à jeun ou anomalie de la glycémie à jeun :**

Glycémie à jeun (GAJ) entre

- ❖ **1,10 g/l et 1,25 g/l soit 6,1 à 6,9 mmol/l : critères de l'OMS**
- ❖ **1,00 g/l et 1,25 g/l soit 5,6 à 6,9 mmol/l : critères de l'ADA (American Diabetes Association)**

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## a. Le prédiabète

- **Intolérance au glucose (IG) ou aux Hydrates de carbone :**

= Glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose comprise entre

- ❖ **1,40 et 1,99 g/l soit 7,8 et 11 mmol/l**

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## a. Le prédiabète

- Intolérance au glucose (IG) et Anomalie de la GAJ

**L'IG est plus étroitement liée aux évènements**

**cardiovasculaires que l'anomalie de la glycémie à jeun.**

Toutefois, les personnes qui présentent à la fois une anomalie de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose sont plus exposées au diabète ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires.

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## a. Le prédiabète

- Taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) entre
  - ❖ 6 et 6,4 % : Association canadienne du diabète (ACD)
  - ❖ 5,7 et 6,4 % : ADA

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## b. Hyperglycémie d'origine médicamenteuse

De nombreux médicaments peuvent interférer avec le métabolisme du glucose, perturbant ainsi le contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques ou pouvant entraîner une hyperglycémie chez les sujets non diabétiques.

**Il s'agit de médicaments ayant l'hyperglycémie comme effet indésirable.**

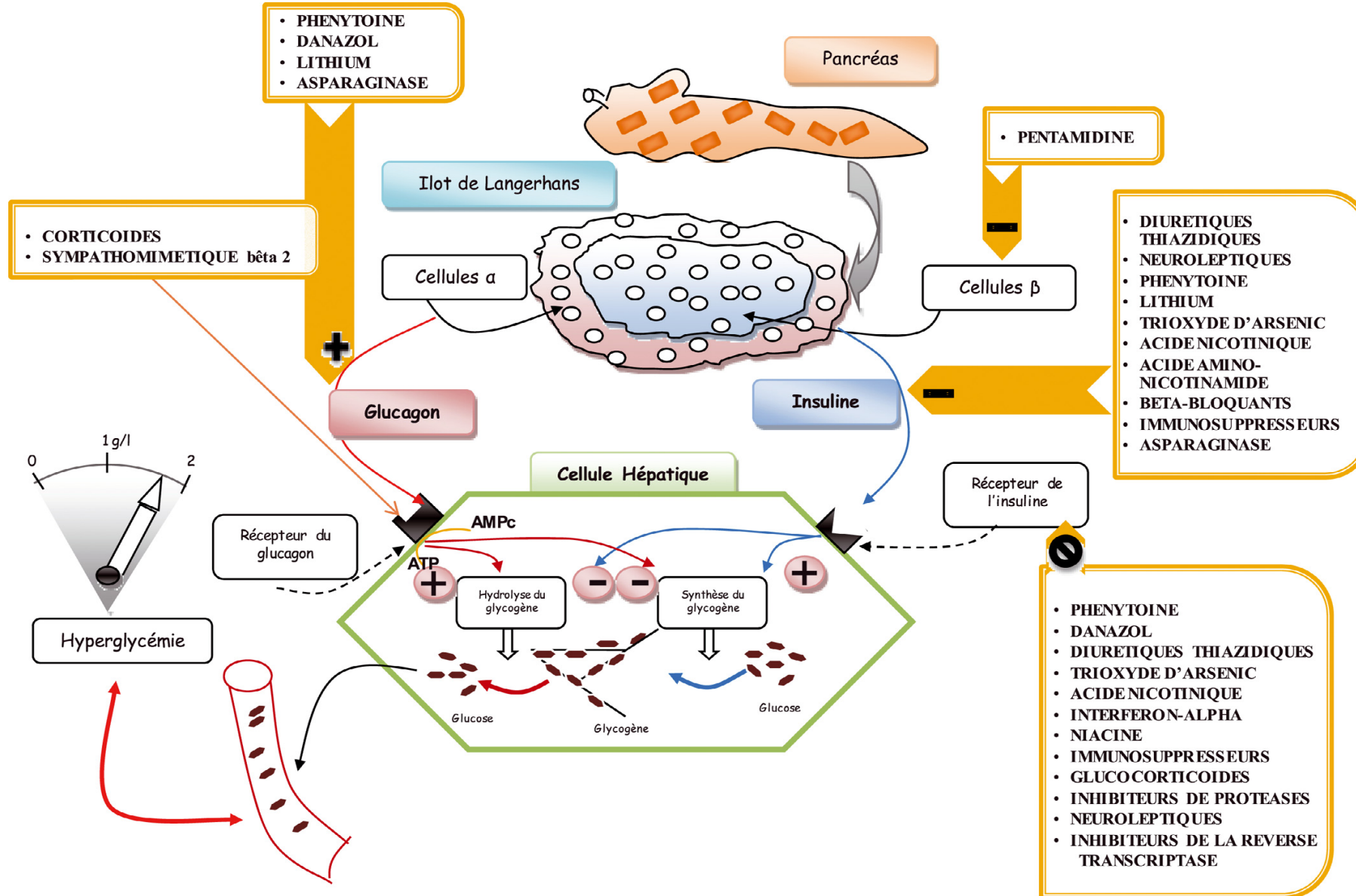
# 1. HYPERGLYCÉMIES

## b. Hyperglycémie d'origine médicamenteuse : médicaments à risque d'hyperglycémie

| Médicaments  | Mode d'action   |
|--|---|
| Pentamidine <sup>[10]</sup>                                | Toxicité sélective sur les cellules bêta-pancréatiques :<br>Action toxique entraînant une insulino-pénie                          |
| Lithium <sup>[11-13]</sup>                                 | ↑ Sécrétion du glucagon<br>↓ insulino-sécrétion   |
| Danazol <sup>[14-18]</sup>                                 | Hyper insulinémie et une hyper glucagonnémie<br>Résistance à l'insuline et au glucagon  |
| Trioxyde d'arsenic <sup>[19-21]</sup>                      | ↓ Synthèse et insulino-sécrétion<br>Résistance à l'insuline<br>Inhibition de la captation du glucose par les cellules musculaires |
| Diurétiques thiazidiques <sup>[22-25]</sup>                | ↓ Insulino-sécrétion  |
| Neuroleptiques <sup>[26-29]</sup>                          | Résistance à l'insuline<br>Dysfonctionnement des cellules bêta-pancréatiques  |
| Immunosuppresseurs <sup>[30-33]</sup>                      | Résistance à l'insuline<br>↓ Insulino-sécrétion   |
| Corticoïdes <sup>[34]</sup>                                | Stimulation de la néoglucogénèse<br>Résistance à l'insuline   |
| Inhibiteurs de protéases <sup>[35,36]</sup>                | Résistance à l'insuline   |
| Inhibiteurs de la reverse transcriptase <sup>[37-40]</sup> | Résistance à l'insuline   |
| Phénytoïne <sup>[41-44]</sup>                              | Inhibition directe de l'insulino-sécrétion<br>Stimulation directe de la sécrétion du glucagon<br>↓ Sensibilité à l'insuline       |
| Bétabloquants non sélectifs <sup>[45]</sup>                | ↓ Insulino-sécrétion  |
| Isoniazide <sup>[46,47]</sup>                              | Hépatotoxicité  |
| Acide nicotinique <sup>[48,49]</sup>                       | Inhibition de l'insulino-sécrétion<br>Résistance à l'insuline avec une hyper-insulinémie  |
| Acide amino-nicotinamide <sup>[50]</sup>                   | Inhibition de l'insulino-sécrétion  |
| Interféron alpha <sup>[51]</sup>                           | Résistance à l'insuline suite au développement des anticorps des récepteurs d'insuline  |
| Niacine <sup>[52,53]</sup>                                 | Effet très toxique (hépatotoxicité)<br>Résistance à l'insuline à court terme  |
| L-asparaginase <sup>[54]</sup>                             | ↓ Insulino-sécrétion<br>Hyper-glucagonémie  |
| Sympathomimétiques bêta-2 <sup>[55]</sup>                  | ↑ Insulino-sécrétion<br>↑ Glycogénolyse   |

# 1. HYPERGLYCÉMIES

## b. Hyperglycémie d'origine médicamenteuse : principaux mécanismes



⊘ Indique un mécanisme de résistance à l'insuline.



## 2. HYPOGLYCÉMIES

### ■ Etiologie : 2 catégories

#### ❖ **Hypoglycémies réactionnelles :**

- Post-prandiale : chirurgie gastrique, essentielle (idiopathique)
- Iatrogènes : insuline, sulfonylurées, alcool, ...
- Erreurs innées du métabolisme : galactosémie, ...

#### ❖ **Hypoglycémies à jeun**

- Pathologies endocriniennes : insuffisance hépatique et hypophysaire, déficite en ACTH ou en GH,
- Hyperinsulinisme (insulinome),
- Tumeur extrapancréatique
- septicémie

## 2. HYPOGLYCÉMIES

### Signes cliniques :

#### Aigues

- **Neuroglucopénie** : asthénie, confusion, lipothymie, manque de concentration, ataxie, vertige, paresthésie, hémiparésie, convulsions, coma
- **Réponse adrénérgique** : tachycardie, sueurs profuses, tremblements, anxiété
- **Non spécifique** : faim, faiblesse, trouble visuel

**Chronique** : trouble de la personnalité, psychose, démence

## 2. HYPOGLYCÉMIES

### Diagnostic

Il est clinico-biologique

### Classification des hypoglycémies (ADA)

| Niveau de sévérité                      | Glycémie  |                 |
|---|---|-----------------|
| Alerte (niveau 1)                       | $\leq 0,7\text{g/l}$ ( $3,9\text{mmol/l}$ )                           |                 |
| <b>Hypoglycémie clinique (niveau 2)</b> | <b><math>&lt; 0,54\text{g/l}</math> (<math>3\text{mmol/l}</math>)</b> |                 |
| Hypoglycémie sévère (niveau 3)          | Pas de seuil spécifique   | Neuroglucopénie |

### 3. DIABÈTE

- Problème de santé publique majeur : trouble endocrinien le plus fréquemment observé en pratique clinique.
- OMS prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030.

*Cf cours exploration biochimique du diabète*

### 3. DIABÈTE

- Au niveau métabolique : **hyperglycémie chronique**
- Origine du diabète:
  - **déficit de sécrétion d'insuline**
  - **et/ou anomalie de l'action de l'insuline**
- Morbidité : Cécité, AVC, IRC, amputations
- Mortalité: cardio-vasculaires

# 3. DIABÈTE

## Les différents types cliniques

- Diabète de type 1
- Diabète de type 2
- Diabète gestationnel : diabète de la femme enceinte
- Autres types: Héréditaire (MODY); Pancréatopathie  
Toxicité; Infections ....

# PLAN

I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation

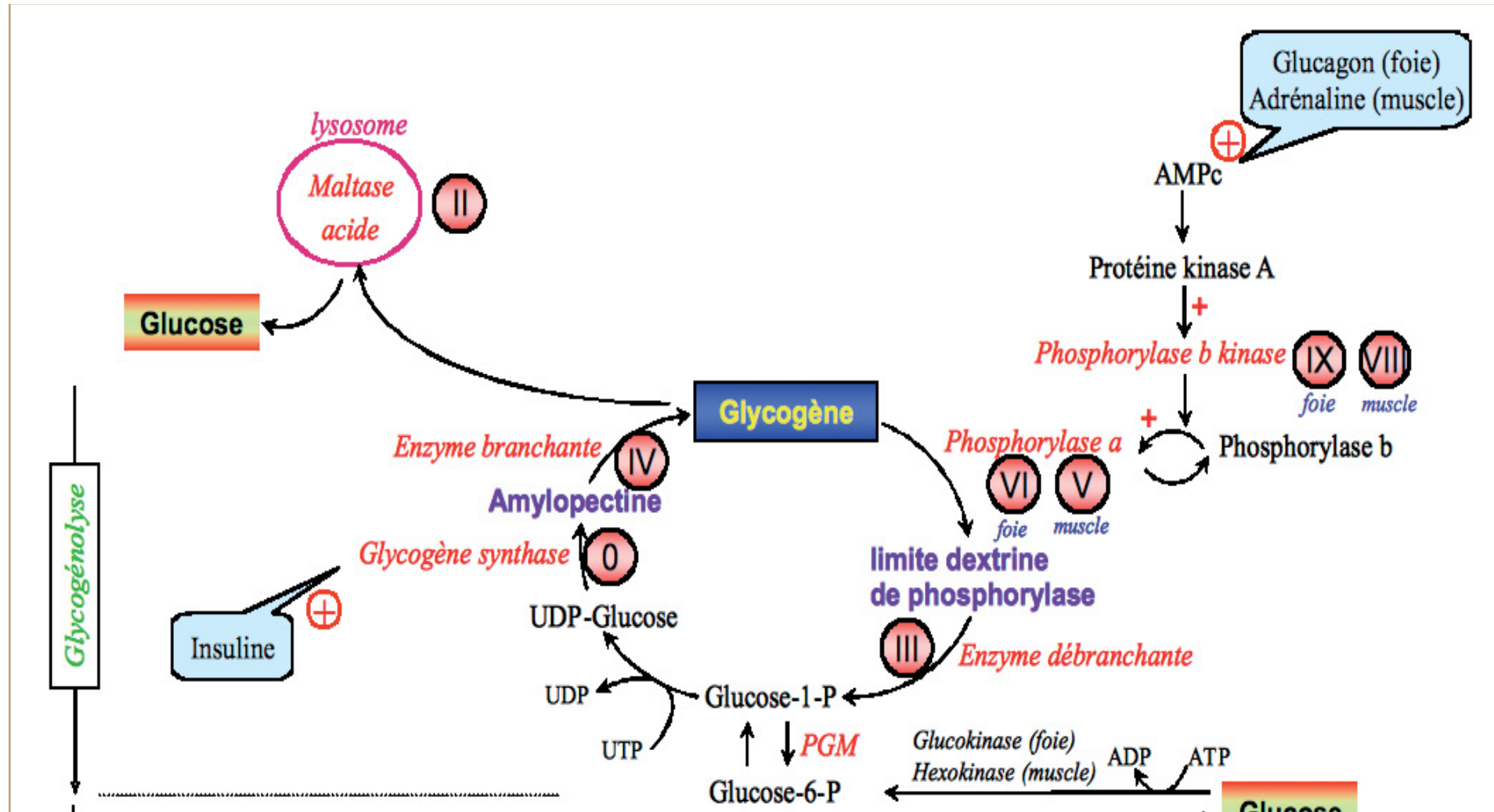
II. Troubles du métabolisme du glucose : diabètes

## **III. Les glycogénoses**

IV. Troubles du métabolisme du galactose

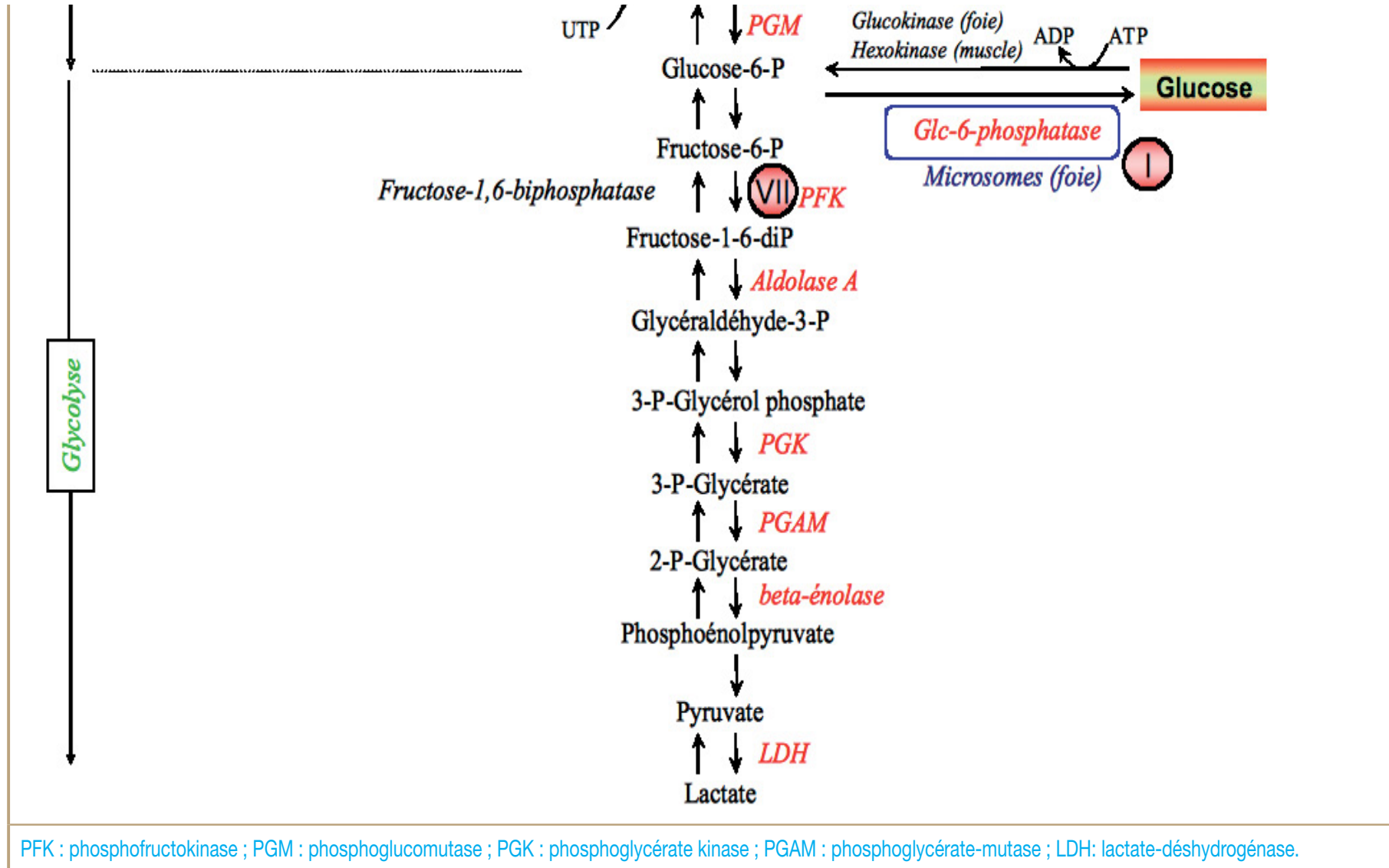
V. Troubles du métabolisme du fructose

# Métabolisme du glycogène (1)





# Métabolisme du glycogène (2)



# 1. Généralité

- Les glycogénoses = **groupe de maladies héréditaires** du métabolisme caractérisées par **l'accumulation intracellulaire de glycogène** de structure normale ou non, en raison du **déficit d'une enzyme ou d'un transporteur** impliqué dans son métabolisme.
- Incidence = environ 1 cas pour 20 000 à 25 000 naissances.
- Les **glycogénoses hépatiques** représentent environ 80 % des glycogénoses et sont plus fréquentes chez l'enfant.
- Mode de transmission : autosomique récessif, ou liée à l'X (déficits en phosphorylase *b* kinase et en phosphoglycérate kinase)

## 2. Classification (1)

- Selon la localisation du glycogène : elle se trouve principalement dans le Foie et le muscle squelettique
  - ❖ **Glycogénoses hépatiques**
  - ❖ **Glycogénoses musculaires**
  
- **Plusieurs types d'anomalies :**
  - ❖ anomalies de dégradation du glycogène : **glycogénolyse**
  - ❖ anomalies de l'utilisation du glucose-1-phosphate : **glycolyse**
  - ❖ anomalies de synthèse du glycogène : **glycogénogenèse**
  - ❖ anomalie du recyclage au niveau lysosomal

## 2. Classification (2)

| Type  | Enzyme   | Gène  | Tissus   |
|---|--|---|--|
| <b>Glycogénoses hépatiques ou hépatomusculaires</b> |  |   |  |
| <b>Ia (von Gierke)</b><br><b>Ib</b>                 | Glucose-6-phosphatase<br>Glucose-6-phosphate-translocase                           | <i>G6PC</i> - 17q21<br><i>SLC37A4</i> - 11q23.3                                 | Foie   |
| <b>III (Cori-Forbes)</b>                            | Amylo-1,6-glucosidase<br>ou enzyme débranchante                                    | <i>AGL</i> - 1p21   | Foie <b>Muscle</b> <b>Cœur</b> (IIIa)<br>Foie (IIIb) |
| <b>IV (Andersen)</b>                                | Enzyme branchante  | <i>GBE1</i> - 3p12.3  | Foie <b>Muscle (neuromusculaire)</b>                 |
| <b>VI (Hers)</b>                                    | Glycogène phosphorylase hépatique  | <i>PYGL</i> - 14q21.2   | Foie   |
| <b>IX</b>   | Phosphorylase <i>b</i> kinase<br>Sous-unité : $\alpha$ L<br>$\gamma$ TL<br>$\beta$ | <i>PHKA2</i> - Xp22.2-22.1<br><i>PHKG2</i> - 16p11.2<br><i>PHKB</i> - 16q12-q13 | Foie<br>Foie<br>Foie <b>Muscle</b>                   |
| <b>0</b>  | Glycogène synthase   | <i>GYS2</i> - 12p12.2   | Foie   |
| <b>Glycogénoses musculaires</b>                     |  |   |  |
| <b>II (Pompe)</b>                                   | Maltase acide<br>ou $\alpha$ -1,4-glucosidase acide                                | <i>GAA</i> - 17q25.2-q25.3  | <b>Muscle</b> <b>Cœur</b>                            |
| <b>V (Mc Ardle)</b>                                 | Glycogène phosphorylase musculaire   | <i>PYGM</i> - 11q13.2   | <b>Muscle</b>  |
| <b>VII (Tarui)</b>                                  | Phosphofructokinase musculaire   | <i>PFKM</i> - 12q13.3   | <b>Muscle</b>  |
| <b>VIII</b>   | Phosphorylase <i>b</i> kinase<br>Sous-unité $\alpha$ M                             | <i>PHKA1</i> - Xq13.1   | <b>Muscle</b>  |

I, III et IX  
= 80%

## 2. Manifestations cliniques

- Cliniquement hétérogènes
- Certaines glycogénoses sont très sévères :
  - débute dès le stade anténatal ou néonatal,
  - d'autres ne se manifestent qu'à l'âge adulte voire même sont **asymptomatiques**

## 2. Manifestations cliniques

### Glycogénoses hépatiques :

- Hépatomégalie
- Épisodes d'hypoglycémies plus ou moins sévères selon les types
- **Type 0 : hypoglycémies sans hépatomégalie et sans surcharge en glycogène**

### Glycogénoses musculaires :

- Intolérance à l'effort ou faiblesse musculaire (cas du type II)

### 3. Anomalies biochimiques et Diagnostic biologique

| Glycogénose  | Type I  | Type III   | Type VI/IX   | Type 0  |
|--|---|--|--|---|
| <b>Anomalies biochimiques</b>  |   |  |  |   |
| Hépatomégalie  | oui   | oui  | oui  | non   |
| Hypoglycémie à jeun  | ++  | + ou non   | non  | + ou non  |
| Lactate à jeun   | ↑↑↑   | normal   | normal   | normal  |
| Lactate après repas  | diminution  | ↑  | ↑  | ↑   |
| Cétonémie à jeun   | ↓   | ↑ ou normal  | normal   | ↑   |
| Triglycérides  | ↑↑↑   | ↑↑   | normal ou ↑  | normal  |
| Cholestérol  | ↑↑  | ↑↑↑  | normal ou ↑  | normal  |
| Acide urique   | ↑↑ (50 % des cas)   | normal ou ↑  | normal   | normal  |
| Transaminases  | ↑↑  | ↑↑↑  | ↑↑   | normal  |
| CK   | normal  | ↑↑   | normal   | normal  |
| <b>Diagnostic biologique</b>   |   |  |  |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADN</li> <li>- Biopsie de foie :<br/>G6-phosphatase (Ia)<br/>GP6-translocase (Ib)<br/>glycogène ~ N<br/><b>stéatose</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- GR : glycogène ↑</li> <li>- Leucocytes, fibroblastes :<br/>enzyme AGL</li> <li>- Biopsie de foie :<br/>enzyme AGL<br/>glycogène ↑<br/>± fibrose</li> <li>- ADN</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- GR :<br/>glycogène ↑<br/>enzyme PhK</li> <li>- Leucocytes :<br/>enzyme Ph/PhK</li> <li>- Biopsie de foie :<br/>glycogène ↑<br/>enzyme Ph/PhK - ADN</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsie de foie :<br/>enzyme GS<br/>glycogène ↓</li> </ul> |
| GR : globules rouges ; AGL: amylo-1,6-glucosidase ; Ph : phosphorylase ; PhK : phosphorylase b kinase ; GS : glycogène synthase. |   |  |  |   |

# PLAN

I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation

II. Troubles du métabolisme du glucose : diabètes

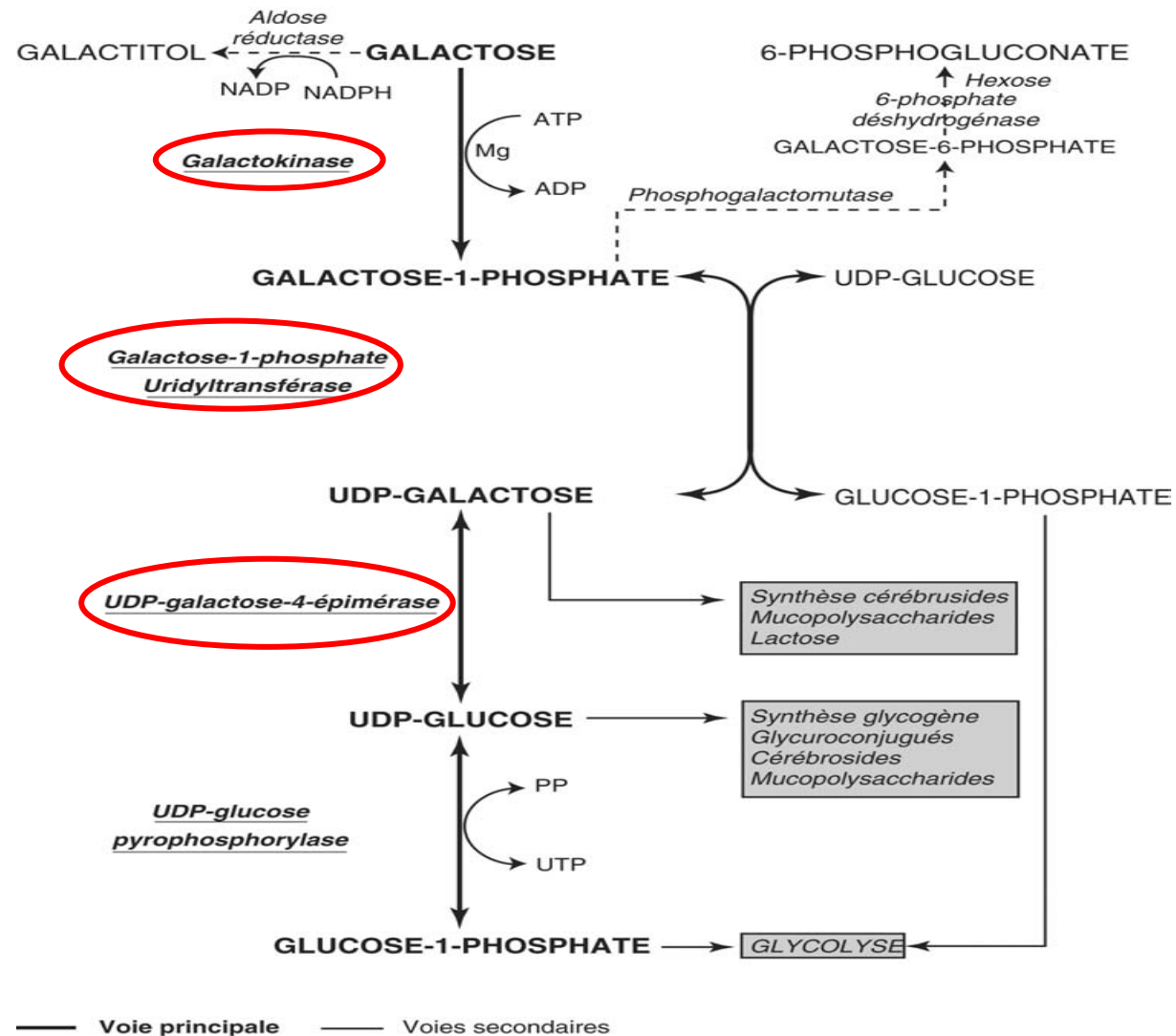
III. Les glycogénoses

**IV. Troubles du métabolisme du galactose**

V. Troubles du métabolisme du fructose



# Métabolisme du galactose



UDP : uridine diphosphate ; UTP : uridine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; NADP : nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate ; NADPH : nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné.

# 1. généralités

Le galactose est un des **constituants du disaccharide lactose**, lequel est le carbohydrate le plus abondant dans le lait des mammifères.

**Trois maladies** entraînant une augmentation de la concentration plasmatique du galactose (galactosémie) et sont liées à des **déficits enzymatiques héréditaires** sur la voie du métabolisme du galactose :

- **Déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase**
- **Déficit en galactokinase**
- **Déficit en uridine diphosphate-galactose-4-épimérase**

## 2. Déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase

Fréquence élevée (1/18 000 à 1/180 000 selon les ethnies) → dépistage systématique dans les programmes de screening néonatal de nombreux pays industrialisés (excepté la France).

### a. Manifestations cliniques

Triade classique :

- **Atteinte hépatique** : ictère, hépatomégalie, syndrome hémorragique, ascite, œdèmes généralisés
- **Tubulopathie**
- **Cataracte**

## 2. Déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase

### b. Manifestations biologiques

#### Atteinte hépatique :

- **hyperbilirubinémie,**
- **hypofibrinogénémie,**
- **effondrement des facteurs du complexe prothrombique, augmentation**
- **Augmentation modérée des transaminases : ASAT, ALAT**
- **Élévation plasmatique non spécifique de la phénylalanine, tyrosine et de la méthionine sur la chromatographie des acides aminés**
- **Biopsie hépatique : stéatose**

#### Atteinte tubulaire rénale:

- **hyperaminoacidurie**
- **protéinurie**

#### Autres :

- **hypoglycémies postprandiales (dans les formes chroniques)**
- **anémie hémolytique**

## 2. Déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase

### c. Diagnostic biologique

- Repose sur la mise en évidence de la surcharge en galactose et en galactose-1-phosphate

Le diagnostic est affirmé par :

- **Le dosage du galactose-1-phosphate érythrocytaire et de l'activité enzymatique**
- La galactosémie peut aussi être dosée par une méthode spécifique
- Recherche de la présence de sucres réducteurs totaux dans les urines (Clinitest®) et dosage spécifique de la galactosurie

### 3. Déficit en galactokinase

- Maladie rare : **cataracte précoce**
- **Absence de signe digestif, hépatique ou rénal, ni retard mental n'est associé**
- Une **galactosurie** sur un examen d'urine de routine peut être à l'origine du diagnostic.

### 4. Déficit en uridine diphosphate-galactose-4-épipimérase

- **Déficit partiel** : localisé aux globules rouges et aux leucocytes, sans déficit hépatique. **Asymptomatique** et sans conséquence pour l'organisme → **accumulation de galactose-1-phosphate sans accumulation de galactose ni élévation de la galactosémie.**
- **Déficit généralisé** → formes cliniques très sévères.

# PLAN

I. Rappel : métabolisme glucidique et régulation

II. Troubles du métabolisme du glucose : diabètes

III. Les glycogénoses

IV. Troubles du métabolisme du galactose

**V. Troubles du métabolisme du fructose**





- 1. Fructosurie essentielle**
- 2. Intolérance héréditaire au fructose**
- 3. Déficit en fructose-1,6-diphosphatase**

# 1. Fructosurie essentielle

- = **déficit en fructokinase hépatique** : fréquence 1/130 000
- Transmission récessive autosomique
- **Asymptomatique**
- → **accumulation de fructose** sans accumulation de fructose-1-phosphate
- **Diagnostic biologique :**
  - **Fructosurie : chromatographie des sucres**
  - **Dynamique** : une charge, orale ou intraveineuse, en fructose (1 g/kg) provoque une **ascension excessive de la fructosémie et un retour retardé (> 6 heures)** à la normale. Augmentation de l'excrétion urinaire du fructose

## 2. Intolérance héréditaire au fructose (1)

### ■ = Absence congénitale en “Aldolase B”

#### a. Manifestations cliniques

##### i. **Formes aiguës** (nouveau-né et du nourrisson) : signes non spécifiques

- Signes digestifs : vomissements,
- postprandiales : somnolence, sueurs,...
- Hépatomégalie

##### ii. **Formes subaiguës et formes tardives** : vomissements itératifs, distension abdominale avec hépatomégalie, anorexie ou simple **dégoût électif pour les aliments sucrés**, diarrhée hydrique, stagnation pondérale, ... épisodes d'hypoglycémies (pronostic vital en jeu)

## 2. Intolérance héréditaire au fructose (2)

### b. Biochimie

- **Élévation modérée : ASAT ALAT,**
- hyperbilirubinémie, abaissement des facteurs prothrombique et du fibrinogène, hypoalbuminémie modérée
- **Tubulopathie** : acidose métabolique, hyperchlorémie, hypokaliémie, hypophosphorémie, hypermagnésémie
- **Urines** : hyperaminoacidurie, protéinurie, augmentation de l'excrétion urinaire de bicarbonates et de phosphates
- Anémie, thrombopénie

## 2. Intolérance héréditaire au fructose (3)

### c. Diagnostic

- Clinique difficile : symptômes diverses et non spécifiques
- **Biochimique** :
  - Melliturie : fructosurie et/ou glycosurie
  - **Exclusion du fructose de l'alimentation = test diagnostic**
  - L'activité de l'enzyme mesurée dans le foie est abaissée à 15 % de la normale
  - Biologie moléculaire : gène de l'aldolase B
  - **Test de tolérance au fructose : dangereux (risque d'hypoglycémie) → Abandonné**

### 3. Déficit en fructose-1,6-diphosphatase

- **Anomalie rare → trouble sévère de la néoglucogenèse**

#### a. Manifestations cliniques

- **Accès hypoglycémiques aigus survenant au jeûne et mettant en jeu le pronostic vital chez des nouveau-nés et nourrissons, accès d'acidose métabolique**
- Hépatomégalie modérée

#### b. Diagnostic

Le diagnostic de certitude est établi par la démonstration du déficit enzymatique dans les leucocytes périphériques ou sur biopsie de foie.

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**  
**LA SUITE → DIABÈTE SUCRÉ**

# TRAITEMENT

## I. Glycogénoses hépatiques

- a. **Type I : Le traitement est diététique et vise à corriger les troubles métaboliques pour éviter les atteintes neurologiques, assurer une croissance normale et limiter les complications à long terme.** Les bases du traitement sont la prise de repas très fréquents, l'instauration d'une nutrition entérale nocturne à débit constant. Après 18 mois, l'amidon de maïs cru (maïzena) peut être introduit progressivement et, à raison de plusieurs prises par nuit, peut remplacer la nutrition entérale nocturne. Les apports en fructose et galactose qui risquent d'aggraver l'hyperlactacidémie doivent être restreints.  
Quand il existe une microalbuminurie, un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être instauré.
- b. **type III : Le traitement est symptomatique et diététique.** Afin d'éviter les hypoglycémies, les repas doivent être fréquents, avec ingestion d'amidon de maïs cru si besoin, en particulier dans l'enfance
- c. **type VI et IX: Le traitement est symptomatique chez les enfants qui présentent des hypoglycémies :** des repas fréquents ainsi que l'ingestion d'amidon de maïs cru le soir au coucher peuvent être préconisés. Chez l'adulte, il n'y a généralement aucun suivi ni traitement particulier.
- d. **TYPE IV: il n'existe pas de traitement spécifique.** En cas d'atteinte hépatique progressive, une transplantation hépatique est nécessaire avant l'âge de 2 ans.



## II. Glycogénoses musculaires

- a. **Type V : Le patient doit éviter tout effort intense.** La consommation de glucides peut être programmée en fonction de l'exercice physique à fournir.
- b. **Type VII : Les patients doivent éviter tout effort intense.** L'apport de glucides aggrave l'intolérance musculaire.
- c. **Type II : Un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive est commercialisé** (AMM depuis 2006 en Europe pour la forme infantile).

# TRAITEMENT

- I. Anomalies métabolisme du Galactose :** Le traitement repose sur l'élimination totale et définitive du galactose de l'alimentation.
- II. Anomalies métabolisme du Fructose :** Tous les symptômes régressent rapidement après élimination des sources de fructose de l'alimentation ou après perfusion intraveineuse n'apportant que du glucose.
  - a. Déficit en fructose 1,6 bisphosphatase :** traitement des accès aigus consiste en la correction des hypoglycémies (et de l'acidose) par perfusion intraveineuse de glucose qui est rapidement efficace