

# Hypoglycémies

Une hypoglycémie est définie comme une glycémie inférieure à 0.50 g/l chez un sujet sain et inférieure à 0.60 g/l chez le diabétique

Elle repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie (faim, sueurs, fatigue..) d'une glycémie basse, et sur la correction de ces symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple.

Les causes sont variées : alcool, médicaments, insuffisance hépatique, processus tumoraux ...etc. Il faut savoir qu'il existe des étiologies bien distinctes chez l'adulte, le jeune enfant et le nourrisson.

Celles qu'on va aborder dans ce chapitre concernent les hypoglycémies rencontrées en bas âge avec comme facteur incriminé un trouble métabolique.

## Les glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares dues à des anomalies du métabolisme du glycogène (synthèse, dégradation) son utilisation dans la glycolyse, et son métabolisme lysosomal. On y retrouve :

- Glycogénoses à prédominance hépatique
- Glycogénoses à prédominance musculaire

## Rappel sur le métabolisme du glycogène

Le glycogène est un polymère de molécules de glucose unies dans une structure branchée (liaisons osidiques type  $\alpha$  1-4 et  $\alpha$  1-6).

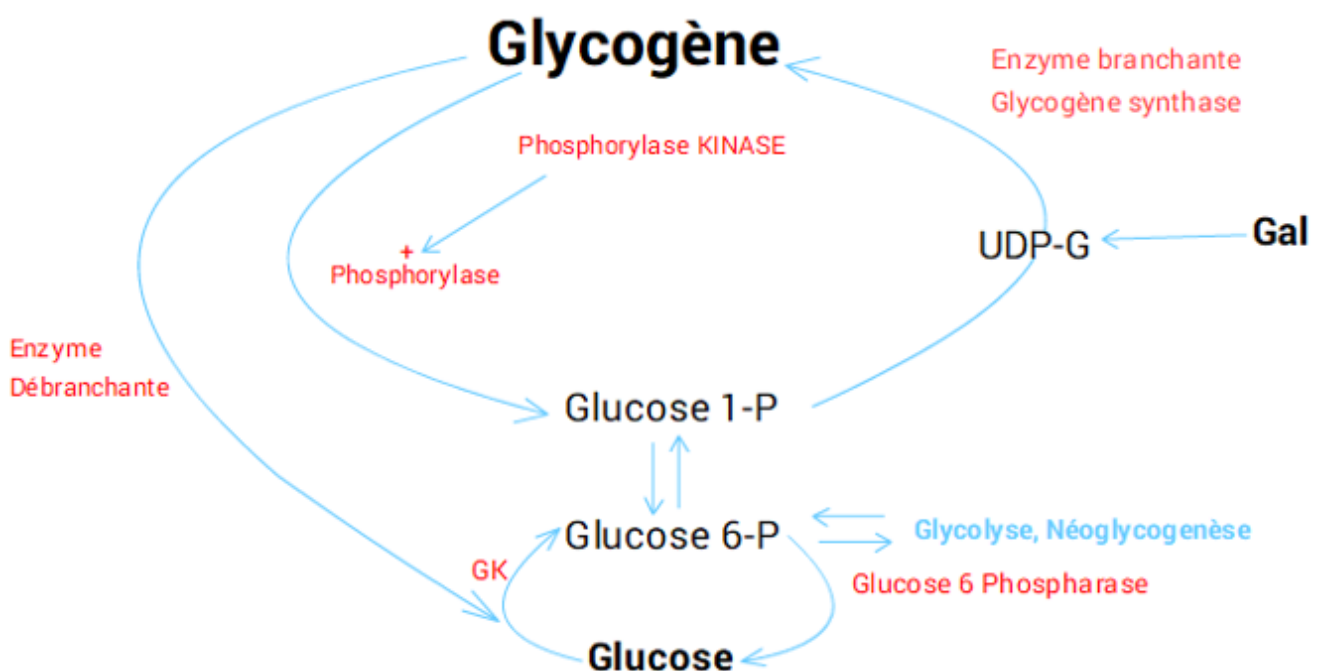
La glycogénolyse et la glycogénogenèse mettent en jeu un

nombre important d'enzymes régulées par des mécanismes homéostatiques et hormonaux.

Le déficit en enzymes de ce métabolisme entraîne l'accumulation d'un glycogène anormal par sa quantité et/ou sa structure.

Le glycogène hépatique sert à maintenir une glycémie durant la période de jeûne, au profit des autres tissus, tandis que le glycogène des autres tissus sert de réserve énergétique locale.

## Métabolisme du Glycogène



## Les glycoséoses hépatiques

La glycoséose de type I est la plus importante et la plus répandue des glycoséoses hépatiques, c'est une maladie dont la transmission est autosomique récessive, due à la déficience en G6Pase bloquant à la fois la glycoséolyse et la néoglycosénèse.

Ce déficit provoque des hypoglycémies au jeûne court, car le foie est incapable de convertir le G6P en glucose libre.

Néanmoins, la transformation du glycogène en pyruvate/lactate est préservée et majorée au jeûne du fait de la stimulation hormonale, d'où l'hyperlactacidémie couplée à l'hypoglycémie.

Ce lactate pouvant servir de substrat énergétique à de nombreux organes dont le cerveau, participe à la bonne tolérance cérébrale des hypoglycémies d'où l'absence de cétosurie.

Le pyruvate en excès est à l'origine d'une synthèse excessive d'acides gras (synthèse d'acétylCoA) qui, avec la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase, explique l'hyperlipidémie considérable.

Les hypoglycémies répétées, associées à une acidose lactique se majorant au jeûne, et une hyperlipidémie importante (hypertriglycéridémie majeure + hypercholestérolémie), constituent le tableau biologique de cette anomalie avec une hyperuricémie (par une compétition avec l'excrétion urinaire des lactates).

Le diagnostic est confirmé uniquement par la mesure de l'activité enzymatique sur biopsie de foie, actuellement les analyses génétiques des mutations représentent une méthode de diagnostic non invasif pour la majorité des patients

Le diagnostic de certitude pour ces pathologies ne peut se réaliser que par la détermination enzymatique sur biopsie hépatique, ou bien sur fibroblastes, sur leucocytes ou globule rouge. Le diagnostic moléculaire est de plus en plus utilisé.

	Début	Symptômes biologiques	Symptômes Cliniques	Déficit
--	-------	-----------------------	---------------------	---------

Glycogénose de type I	Dès l'enfance	Hypoglycémie des un jeune de 3 – 4 h. Acidose lactique Hyperlipémie	Hépatomégalie Retard staturo-pondéral Diarrhées Hypotonie globale	Glucose 6 phosphatase ce qui bloque la glycogénolyse et la néoglucogenèse
Glycogénose de type IV = Maladie d'Andersen	Dés la naissance Jusqu'à L'enfance	Hypoglycémie après un temps plus lent.	Retard de CSS HMG +HSMG Hypotonie +complications cardiaques et hépatiques.	Enzyme branchante responsable de l'accumulation d'amidon.
Glycogénose de type VI	Dès la petite enfance	Hypoglycémie modérée au jeûne long Lyse hépatique Hypotonie	HMG + retard de croissance	Phosphorylase hépatique
Glycogénose de type IX = Maladie d'Hers				Phosphorylase b kinase
Glycogénose de type 0 = Aglycogénose		Hypoglycémie +cétose lors d'un jeûne prolongé avec hyperglycémie après le repas et lactacidémie		Glycogène synthase : Impossibilité de synthétiser le glycogène.

## Les glycogénoses musculaires

La maladie de Pompe est un désordre génétique inné du métabolisme appartenant au groupe des maladies lysosomales transmission autosomique récessive.

Chaque cellule de notre corps contient des vésicules (lysosomes) qui sont impliquées dans la dégradation de

différents composés.

Chaque cellule se renouvelle continuellement en digérant ses vieux matériaux et en fabricant de nouveaux, ces matériaux entrent dans les lysosomes qui contiennent tous les systèmes permettant de digérer complètement ces matériaux en de petites unités qui peuvent être recyclées.

Les outils nécessaires pour dégrader les produits de rebut sont appelés enzymes lysosomales.

C'est une glycogénose généralisée à expression principalement cardiomusculaire, elle est très hétérogène cliniquement et biologiquement, fait partie de groupe des maladies de surcharge lysosomales sans conséquence sur l'homéostasie du glucose.

La maladie de Pompe est diagnostiquée par la mesure de l'activité de la maltase acide (Alpha glucosidase acide) sur leucocytes, biopsie de foie ou de muscle.

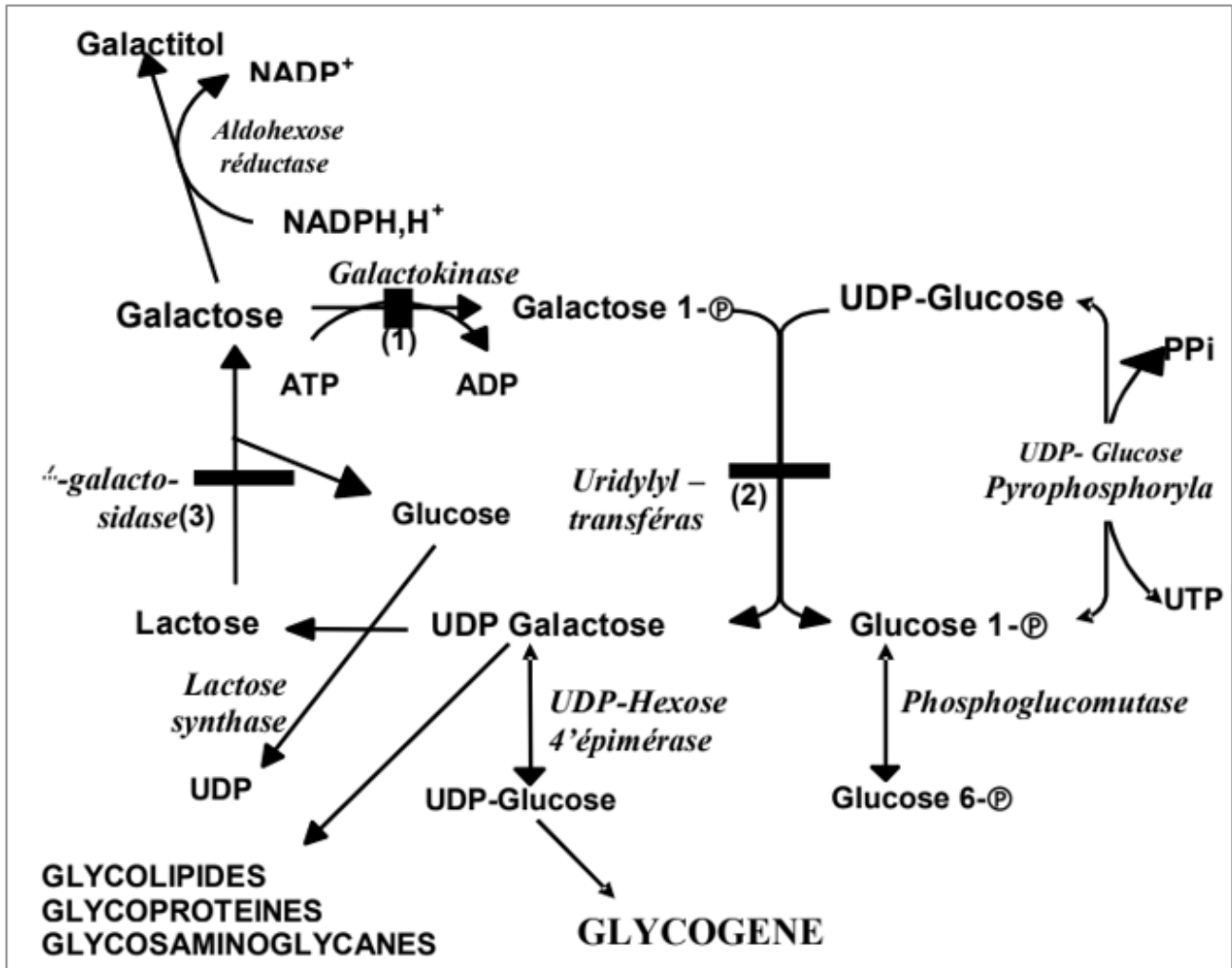
	Début	biologie	Clinique	Traitement
Glycogénose de type II = Maladie de pompe	Progressive : Forme infantile, Juvénile et Adulte	CK élevée LDH élevée	Atteinte musculaire, troubles Respiratoires(NNé)+ cardiaques Troubles moteurs (difficulté à la marche+ faiblesse musculaire)	Alpha glucosidase acide (enzyme de substitution)
Glycogénose de type III = maladie de Cori-Forbes	Dès l'enfance	Hypoglycémie CK élevée myoglobinurie	Retard de croissance, HSMG, la faiblesse musculaire bénigne qui évoluer vers la fente musculaire avec atteinte nerveuse	Enzyme débranchante

Glycogénose de type V = Maladie de Mac Ardle	Dès l'enfance ou l'adolescence	CK élevée myoglobinurie	Intolérance musculaire à l'exercice avec douleurs musculaires déclenchées par les efforts + rhabdomyolyse	Phosphorylase musculaire
---	--------------------------------------	----------------------------	---	--------------------------

## Les pathologies du métabolisme du galactose

Le galactose est un sucre dont la source alimentaire est un disaccharide provenant du lait des mammifères (lactose), qui après ingestion il est rapidement hydrolysé par la lactase intestinale en galactose et glucose.

La voie métabolique du galactose correspond à sa conversion hépatique en glucose, faisant intervenir 4 enzymes : galactokinase, galactose -1- phosphate uridyl transférase, UDP-galactose-4 épimérase, UDP-glucose pyrophosphorylase.



métabolisme du galactose et du lactose

Le déficit en galactose-1-phosphate uridyl transféras : galactosémie congénitale est d'apparition précoce (dès les premiers jours de vie) avec l'alimentation lactée.

La galactosémie est une association de trois points cardinaux : atteinte hépatique, tubulopathie, cataracte.

L'atteinte hépatique se résume en un ictère, cytolysse, diminution de certains facteurs de coagulation avec syndrome hémorragique, alors que l'atteinte tubulaire on y retrouve une hyperaminoacidurie, la cataracte bilatérale et précoce est due à l'accumulation du galactitol et du galactose-1-phosphate au niveau oculaire, mais aussi hépatique et rénal, et le tissu nerveux qui explique l'ensemble de ces anomalies.

La galactosémie comporte aussi une hypoglycémie post

prandiale, HMG, ascite et vomissements, diarrhée, infections.

Le diagnostic est biologique, on retrouve des sucres réducteurs dans les urines, le dosage urinaire de galactose, le diagnostic de certitude est la détermination de l'activité enzymatique de la G1PUT érythrocytaire.

Le traitement consiste en élimination totale et définitive du galactose de l'alimentation.

Déficit en galactokinase est une maladie rare, le patient présente une cataracte précoce et isolée, sans aucun signe hépatique et rénal.

Le diagnostic de certitude est la détermination enzymatique de galactose kinase érythrocytaire basse.

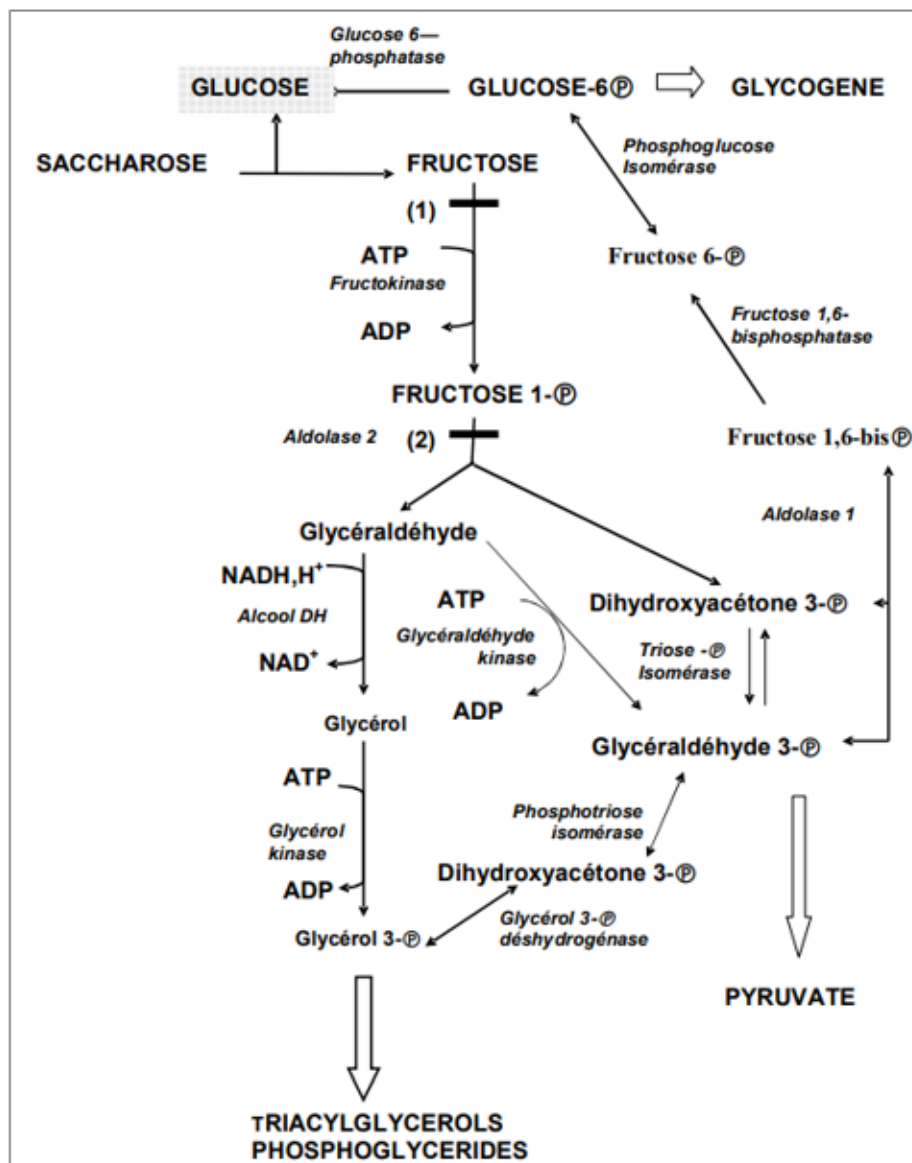
Déficit en uridine diphosphate galactose 4 épimérase : est une forme à révélation néonatale similaire cliniquement à celle de la galactosémie congénitale. Le traitement est identique aussi, mais l'évolution est souvent sombre vu l'apparition de retard psychomoteur et de retard mental (déficit en UDP galactose qui intervient dans la synthèse des cérébrosides cérébraux).

Le diagnostic est posé devant une activité en galactose 4 épimérase érythrocytaire basse.

## **Pathologies du métabolisme du fructose**

Le fructose est un sucre largement répandu dans de nombreux légumes et fruits. Le foie, le rein et l'intestin grêle possèdent l'équipement enzymatique nécessaire pour le catabolisme de ce sucre : la fructokinase ; la fructose aldolase, la triose kinase, la fructose-1,6-di phosphatase.





Métabolisme du fructose

## Fructosurie essentielle

Le déficit en fructokinase hépatique est responsable de l'accumulation de fructose sans celle du fructose-1-phosphate. Elle est asymptomatique, généralement découverte lors d'un examen urinaire pour rechercher des sucres réducteurs.

## Intolérance héréditaire au fructose

Elle est due à l'absence de l'aldolase. La symptomatologie est observée lors de l'introduction du fructose dans l'alimentation des nourrissons (diversification). Les signes digestifs (vomissements nausées), malaises post-prandiaux

(sueurs, pâleur, trouble de conscience, coma, convulsions) sont observés.

Des signes de gravité tels que l'insuffisance hépatocellulaire (ictère, hémorragie), œdèmes, ascite, l'atteinte rénale (tubulopathie avec acidose métabolique) apparaissent dans les formes avancées.

Biologiquement, on retrouve une hypoglycémie postprandiale, hyperlactacidémie et lactaturie, hyper uricémie, atteinte rénale se révèle par une protéinurie, hyperaminoacidurie, hyper phosphaturie, hypophosphorémie et une hypokaliémie avec hyper chlorémie.

Dès que le diagnostic est suspecté, l'exclusion du fructose s'impose et constitue un véritable test diagnostique, en quelques heures, quelques semaines les signes disparaissent avec amélioration de l'état général de l'enfant.

Le diagnostic est actuellement confirmé par étude moléculaire.

## **Déficit en fructose-1,6-bi phosphatase**

Anomalie sévère et rare. Ce déficit est un trouble de la néoglucogénèse responsable d'hypoglycémie survenant lors d'un jeûne.

La symptomatologie débute avant l'âge de 2 ans, on retrouve une hypoglycémie à jeun, une acidose métabolique, hyperlactacidémie, absence de cétose, HMG modérée.

Les épisodes d'hypoglycémies sont déclenchés par un jeûne prolongé, une infection.

Le diagnostic est confirmé par la détermination de l'activité enzymatique de la fructose -1,6- bi phosphatase sur biopsie hépatique ou leucocytes.

# Anomalie congénitale de glycosylation des glycoprotéines sériques (CDG)

Appartiennent à une nouvelle classe d'erreurs innées du métabolisme affectant la synthèse des glycanes des glycoprotéines, à transmission autosomale récessive.

La glycosylation est un processus de synthèse complexe qui a lieu dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, qui nécessite l'apport de monosaccharides activés et qui fait intervenir des glycosyl transférases et quelques glycosidases de très haute spécificité.

Elles sont classées en 02 groupes :

CDG I : correspondent aux erreurs touchant la synthèse et le transfert des chaînes oligosaccharides sur la chaîne peptidique, il existe 13 sous types, dont CDG Ia, CDG Ib ... etc.

CDG II : ils correspondent à la maturation de chaîne glycanes, il existe huit types.

Celle qui présente une hypoglycémie est la CDG Ib, où on retrouve une atteinte hépatique et intestinale, les premiers signes apparaissent dans les 3 mois après une naissance.

On y retrouve diarrhées, vomissements et hépatomégalie avec fibrose hépatique constitue le tableau homogène de cette affection due à un déficit en une enzyme la phosphomannose isomérase.

Biologiquement, on retrouve une hypoglycémie hyperinsulinémique, hypo albuminémie.

C'est une des seules CDG accessibles à un traitement par l'ajout de mannose, sans thérapeutique le patient décède dans un contexte d'atteinte hépatique et d'entéropathie exsudative.