

## Une glycogénose complexe : le déficit du système glucose-6-phosphatase

La première décrite, mais longtemps restée mystérieuse dans ses mécanismes, la glycogénose de type I par déficit en glucose-6-phosphatase n'a révélé ses secrets que récemment. Parmi la dizaine d'enzymes qui concourent à la dégradation du glycogène, et dont le déficit donne naissance à une glycogénose, la plupart sont solubles dans le cytoplasme cellulaire. Deux seulement sont liées à une structure subcellulaire. L'une est l'amylo-1-4 glucosidase ou maltase acide ; elle réside dans les lysosomes et son inactivité provoque chez le nourrisson la redoutable maladie de Pompe ; l'autre, la glucose-6-phosphatase, est localisée dans les microsomes. Son rôle est de fournir du glucose à partir du glucose-6-phosphate, qui peut provenir de deux directions opposées : dégradation du glycogène et voie ascendante de la néoglucogénèse ; l'enzyme n'est présente que dans les organes aptes à cette néoglucogénèse, foie avant tout, rein et intestin accessoirement.

Considérée d'abord comme une enzyme unique, la glucose-6-phosphatase (G6Pase) exige, pour être fonctionnelle, un ensemble complexe (figure 1). L'enzyme elle-même siège dans la lumière du réticulum endoplasmique lisse, probablement stabilisée par une protéine de 21 kDa. Mais il faut que lui parvienne son substrat, le G6P ou du pyrophosphate, et que soient ensuite évacués les produits de la réaction, phosphate minéral et glucose, ce qui réclame l'action de trois protéines de transfert ou translocases, T1, T2 et T3, localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique [1] (voir légende de la figure 1).

Une difficulté particulière à la G6Pase a été son extrême instabilité, qui entraînait son inactivation lors des tentatives de purification. Ce n'est que tout récemment que, par une combinaison de marquage au

<sup>32</sup>P et d'anticorps monoclonaux obtenus à partir d'une préparation partiellement purifiée, on a pu la caractériser sous forme d'une protéine de 36,5 kDa chez le rat [2] puis chez l'homme [3]. Une des translocases, T2, a pu être également purifiée [4]. Le dosage de la G6Pase s'est d'abord pratiqué sur biopsie ou ponction-biopsie du foie congelé puis broyé. Ces opérations mettent directement en contact l'enzyme avec les réactifs puisque les microsomes ont été détruits. L'étude du système de transport exige au contraire l'intégrité des microsomes, exclut donc congélation et broyage, et a réclamé la mise au point de conditions précises pour le

dosage de chaque translocase [5]. Le déficit en G6Pase elle-même est appelé glycogénose type Ia, ceux en T1, T2 et T3, respectivement Ib, Ic et Id. La fréquence générale du déficit en G6Pase, probablement sous-estimée, est évaluée à environ un cas pour 200 000 naissances. Le type Ia reste de loin le plus fréquent, mais à mesure que les techniques progressent, le nombre des cas de type Ib et Ic augmente. Aucun cas de type Id n'a encore été publié. Génétiquement, tous les types sont transmis comme des caractères autosomiques récessifs.

La connaissance du déficit en G6Pase remonte à près de 40 ans ; ce fut en effet le premier déficit enzyma-

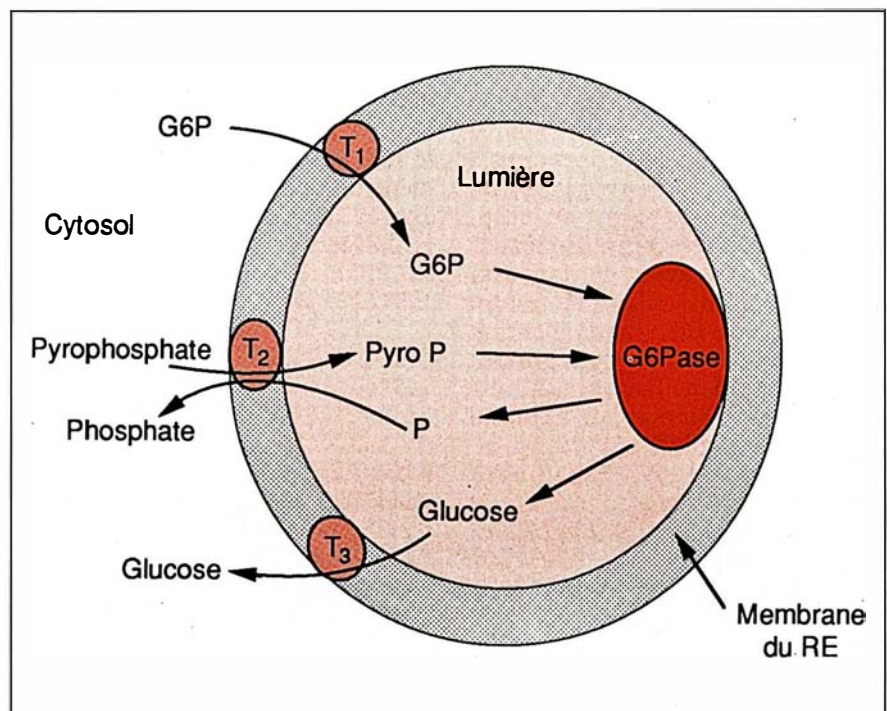


Figure 1. **Schéma du système glucose-6-phosphatase.** L'enzyme G6Pase est située à la face interne de la membrane. Les translocases sont à l'intérieur de la membrane. Le G6P pénètre via T1. Le pyrophosphate pénètre via T2. Le phosphate minéral sort via T2. Le glucose sort via T3. (D'après [1].)

tique connu (GT et CF Cori [6]). Il atteint surtout les nourrissons et enfants jeunes, mais peut, dans sa forme incomplète, apparaître chez l'adulte, chez lequel il est probablement souvent méconnu. Les symptômes sont essentiellement hépatiques. Les enfants sont de petite taille et présentent une hépatomégalie considérable. Le signe biologique majeur est l'hypoglycémie à jeun, accompagnée d'hyperlactacidémie et d'hyperuricémie. Le type I est une des glycoséses les plus sévères, mais le tableau clinique tend à s'améliorer si l'on peut franchir les premières années.

Un renouveau d'intérêt pour le déficit en G6Pase devrait être suscité par un article tout récent du *Lancet*. On sait que la mort subite du nourrisson est devenue, depuis les progrès réalisés en médecine périnatale, la cause la plus fréquente des décès avant deux ans (un nourrisson sur 2 000 environ). La cause de ces morts reste dans la plupart des cas aussi mystérieuse qu'au début des travaux sur ce sujet, mis à part les cas d'anomalies cardiaques connues. Depuis quelques années, on a commencé à évoquer des troubles métaboliques passés inaperçus ; dans les revues qui s'efforcent de les dénombrer [7], une place spéciale a été consacrée à ceux du métabolisme des lipides [8, 9]. Un laboratoire écossais a pensé [10] que, par sa capacité à déclencher des crises d'hypoglycémie sévère, le déficit en G6Pase pourrait constituer une cause de mort subite. Burchell *et al.* ont examiné, quelques heures après la mort, le foie de 55 enfants, dont 38 n'avaient eu aucun trouble connu. Ils ont dosé l'ensemble des protéines intervenant dans le complexe G6Pase, ce qui implique, non seulement l'isolement des microsomes, mais leur obtention en bon état, leur dégradation rendant certains dosages ininterprétables. Sur les 38 enfants du groupe « sans symptômes connus », il en fut détecté dix dont le taux de glycogène hépatique était élevé : huit avaient le déficit classique du type Ia, et deux la forme Ic (déficit en T2). De plus, un des 17 enfants à maladie connue présentait un déficit du type Ib.

Ce qui est surprenant dans cette

observation n'est pas d'avoir montré la possibilité, pour la glycosésse de type I, de provoquer une mort subite du nourrisson, c'est la proportion extraordinairement élevée qui a été trouvée (plus de 25 % des cas de décès sans étiologie connue). Certes les auteurs font remarquer prudemment que les conditions de recrutement de leur échantillon peuvent être biaisées. Il n'en reste pas moins que des enseignements peuvent être tirés de ce travail : le premier est que d'autres groupes devraient le reproduire aussi rapidement que possible ; même si seuls des laboratoires très spécialisés peuvent mettre en œuvre la totalité des dosages, un dosage portant sur la G6Pase classique, très majoritaire, serait déjà utile. L'autre précaution, prise parmi d'autres, serait de surveiller particulièrement la glycémie des enfants qui ont failli être frappés de mort subite (*near miss*) et de leur fratrie.

J.C.D.

1. Burchell A, Jung RT, Lang CC, Bennett W, Shepherd AN. Diagnosis of type Ib and type Ic glycogen storage diseases in adults. *Lancet* 1987 ; i : 1059-62.
2. Countaway JL, Waddell ID, Burchell A, Arion WJ. The phosphohydrolase component of the hepatic microsomal glucose 6 phosphatase system is a 36.5 kDa polypeptide. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 2673-8.
3. Burchell A, Waddell ID, Countaway JL, Arion WJ, Hume R. Identification of the human hepatic microsomal glucose 6 phosphatase enzyme. *FEBS Lett* 1988 ; 242 : 153-6.
4. Waddell ID, Lindsay JG, Busuttill A, Hume R. The identification of T2, the phosphate/pyrophosphate transport protein of the hepatic microsomal glucose 6 phosphatase system. *FEBS Lett* 1988 ; 229 : 179-82.
5. Waddell ID, Burchell A. A direct assay for each translocase of the hepatic microsomal glucose 6 phosphatase system. *Bioch Soc Trans* 1987 ; 15 : 1125-6.
6. Cori GT, Cori CF. Glucose 6 phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1952 ; 199 : 661-7.
7. Emery JL, Howat AC, Variend S, Vawter GF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet* 1988 ; ii : 29-30.
8. Editorial. Sudden infant death and inherited disorders of fat oxidation. *Lancet* 1986 ; ii : 1013-4.
9. Harpey JP, Charpentier C, Patureau-Jouas M. Fatty acid oxidation defects and sudden infant death. *Lancet* 1987 ; i : 163.
10. Burchell A, Bell JE, Hume R, Busuttill A. Hepatic microsomal glucose 6 phosphatase system and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1989 ; ii : 291-4.

## ■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Mémoire, hippocampe et résonance magnétique nucléaire (RMN). La localisation cérébrale des voies de la mémoire à long terme est depuis longtemps un sujet d'études, tant cliniques qu'expérimentales. Parmi les travaux les plus probants figurent des études de lésions localisées chez le singe, et l'observation [1] d'un malade de 50 ans dont les cinq dernières années avaient été marquées par une amnésie surtout antérograde sans autre trouble cognitif. L'autopsie avait montré une lésion circonscrite et bilatérale de l'hippocampe. On pouvait donc penser que l'hippocampe et les structures qui lui sont anatomiquement reliées jouent un rôle essentiel dans la mémoire à long terme. Une équipe californienne [2] a tenté d'approfondir les données du problème en utilisant une technique de résonance magnétique nucléaire à haute résolution. Les auteurs se sont adressés à trois hommes amnésiques et quatre témoins de même âge. Deux cas étaient d'étiologie inconnue, le troisième ayant vu son amnésie survenir à la suite d'un arrêt respiratoire au cours d'une crise d'épilepsie. Les malades se montraient très déficients lors des tests de mémoire, verbale ou non, mais normaux pour les tests cognitifs non basés sur la mémoire. Les examens RMN avaient comme objectif la mesure des surfaces de l'hippocampe et des régions voisines, en prenant comme référence la surface totale du lobe temporal. La constatation essentielle fut une réduction de moitié de la surface de l'hippocampe chez tous les amnésiques, contrastant avec un maintien normal de celle du lobe temporal dans son ensemble. Ce travail confirme le rôle de l'hippocampe dans la formation et la conservation de la mémoire. Il ouvre surtout la voie à une étude « non invasive » de l'anatomie du cerveau dans les troubles de la mémoire ; la méthode devrait être appliquée bientôt à la maladie d'Alzheimer, afin de déterminer si elle en permet un diagnostic précoce.

[1. Zola-Morgan S, *et al.* *J. Neurosci* 1986 ; 6 : 2950-63.]

[2. Press G, *et al.* *Nature* 1989 ; 341 : 54-7.]