

63. GSD-1a

Synonymes :

Maladie de stockage du glycogène de type 1a
Glycogénose de type 1a
Déficit en glucose-6-phosphatase
Déficit en G6Pase
La maladie de Von Gierke

Nom le plus commun :
GSD-1a

Introduction

Le déficit en glucose-6-phosphatase (GSD-1a) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Maladies de stockage du glycogène

Le déficit en glucose-6-phosphatase est une maladie dite de stockage du glycogène. Il s'agit d'un groupe de maladies dans lesquelles la décomposition ou la construction du glycogène est perturbée. Le nom anglais de ces maladies est Glycogen Storage Diseases, abrégé GSD, dont il existe une douzaine de types. Le déficit en glucose-6-phosphatase est de type 1 et est donc généralement désigné par l'abréviation GSD-1.

Le premier médecin à avoir décrit un patient atteint de la maladie de Basedow est le pédiatre néerlandais Van Creveld. En 1928, il a donné une conférence intitulée "About a special disorder in the carbohydrate metabolism in children". Plus tard, il est apparu que son patient souffrait de GSD-3.

Un an plus tard, le premier rapport sur le GSD-1 est publié par Von Gierke. La maladie porte donc également le nom de ce médecin allemand, la maladie de Von Gierke. En 1952, la GSD-1 a été la première maladie métabolique pour laquelle le défaut enzymatique sous-jacent a été démontré. Dans les années 1960, il est apparu clairement qu'il existe plusieurs sous-types de la maladie.

Contexte

Les glucides (sucres) sont importants pour l'homme en tant que carburant (source d'énergie) ou en tant qu'aide à la constitution des tissus. Le cerveau en particulier est très dépendant de la quantité de sucre dans le sang, il est donc important que le taux de sucre dans le sang ne tombe pas trop bas. L'organisme veille de plusieurs manières à ce que l'apport en sucre reste à un certain niveau : les glucides sont extraits des aliments par les intestins. Pour une partie, ils arrivent directement sous forme de glucose dans le sang, pour une autre partie, ils sont stockés sous forme de

glycogène. Il s'agit d'un polysaccharide qui est fabriqué par le corps et ensuite stocké. De cette façon, on crée une réserve d'énergie qui peut être utilisée lorsque le taux de sucre dans le sang baisse. Le stockage le plus important de glycogène a lieu dans le foie. En outre, il est stocké dans les muscles.

Si, quelque temps après le repas, il faut fournir un effort important qui demande beaucoup d'énergie (par exemple le sport), le glycogène peut être décomposé en glucose pour maintenir le taux de sucre dans le sang. Si cela ne suffit pas, l'organisme peut fabriquer du "nouveau" glucose à partir de substances non glucidiques, comme les graisses et les protéines. Ce processus est appelé "néoglucogenèse" (qui signifie littéralement "formation nouvelle de glucose").

Pour les différentes conversions des glucides, le corps utilise un grand nombre d'enzymes. En l'absence d'une certaine enzyme, des troubles peuvent survenir en raison de l'accumulation de glycogène ou d'une pénurie d'un autre glucide. Les glucides se présentent sous différentes formes dans l'alimentation. Seule la forme la plus simple (le glucose) peut être absorbée directement dans le sang. Les autres types d'hydrates de carbone doivent d'abord être transformés en glucose ou en glycogène.

Monosaccharides

Ce sont des sucres simples ("mono" signifie un). Le monosaccharide le plus important pour l'homme est le glucose ("glycos" est le mot grec pour sucre). Le glucose est utilisé directement comme source d'énergie pour de nombreux organes : par exemple, le cerveau et les muscles. Le fructose est un monosaccharide de forme légèrement différente, présent dans les fruits (sucre de fruit). Le galactose est un monosaccharide, lié au glucose, présent dans le lait sous forme de lactose (sucre du lait). Le lactose est appelé un disaccharide en raison de sa liaison avec le glucose.

Disaccharides

Ce sont des sucres qui se composent de deux monosaccharides. ("di" signifie deux) Outre le lactose, le maltose et le saccharose sont des exemples de disaccharides. Le maltose (sucre de malt) est constitué de deux molécules de glucose. Le saccharose (sucre de canne) est constitué d'une molécule de fructose et d'une molécule de glucose.

Polysaccharides

Le pain, les pâtes et les pommes de terre contiennent de l'amidon, qui est constitué d'un grand nombre de molécules de glucose liées entre elles. L'amidon est un polysaccharide ("poly" signifie plusieurs), un sucre multiple. Le corps peut fabriquer divers nouveaux sucres à partir de cette substance.

Glycogène

Le glycogène est une longue chaîne de molécules de glucose, avec de nombreuses ramifications.

L'enzyme défectueuse à GSD-1

En 1952, il a été établi que la GSD-1 est causée par un manque d'activité de l'enzyme glucose-6-phosphatase (G6Pase). Cette enzyme joue un rôle central dans la dégradation du glycogène et dans la formation du glucose à partir des graisses et

des protéines. L'enzyme fait partie d'un ensemble plus complexe, le système G6Pase. Bien que ce système soit en partie identifié, son fonctionnement exact reste encore très flou. Ce qui est clair, c'est qu'il se compose de la G6Pase et d'une enzyme de transport, la G6P translocase. Un défaut de la G6Pase entraîne la GSD-1a (GSD-1 classique) et un défaut de la G6P translocase entraîne la GSD-1 de type b. L'emplacement du gène correspondant est connu pour les deux.

Dans le passé, on distinguait également un type c, mais la recherche sur l'ADN a montré que ce type est causé par le même défaut génétique que le type b.

Rareté

La GSD-1 est une maladie rare, dont on estime qu'elle touche 1 nouveau-né sur 100.000.

Autres maladies de stockage du glycogène

Outre la GSD-1, il existe dix autres maladies d'empilement du glycogène. Comme pour la GSD-1, elles sont souvent associées au nom d'un médecin qui a été le premier à découvrir la maladie ou qui a franchi une étape importante dans la connaissance de la maladie. Toutes les maladies liées à l'empilement du glycogène sont énumérées ci-dessous, avec le nom du médecin auquel elles sont attribuées. Elles peuvent être divisées en maladies dans lesquelles les muscles sont principalement touchés et en maladies dans lesquelles le foie et les muscles sont touchés.

Maladies de stockage du glycogène affectant principalement les muscles :

GSD-2 (Pompe)
GSD-5 (McArdle)
GSD-7 (Tarui)

Les maladies de la glycogénose, dans lesquelles le foie et, dans certaines maladies, les muscles peuvent être touchés :

GSD-1 (Von Gierke)
GSD-3 (Cori-Forbes)
GSD-4 (Andersen)
GSD-6 (Hers)
GSD-9
GSD-0
GSD-11 (Fanconi-Bickel)

Symptômes

Immédiatement après la naissance, les patients présentent un abdomen volumineux dû à une hypertrophie du foie. Avec l'âge, les patients non traités développent un physique caractéristique : l'enfant a un visage rond et pâle, une obésité au niveau du tronc et des muscles peu développés. Ainsi, les bras et les jambes apparaissent remarquablement minces par rapport au ventre épais et au visage rond.

Si les enfants atteints de GSD-1a ne sont pas traités, leur croissance est souvent retardée. Ils transpirent également beaucoup et ont souvent des bleus et/ou des saignements de nez, car la coagulation du sang est légèrement plus lente que la normale. Un certain nombre d'enfants souffrent de diarrhée, car l'absorption du

glucose peut être perturbée. Les reins de ces enfants sont légèrement hypertrophiés car le glycogène s'y accumule également.

Les patients développent rapidement une hypoglycémie s'ils n'ont pas mangé pendant une courte période (quelques heures), par exemple la nuit. Le taux de sucre dans le sang peut également baisser trop rapidement lors d'un rhume ou d'une grippe, car les besoins en glucose sont alors accrus. L'enfant est alors somnolent, il fixe son regard et sa peau est bleue. De plus, dans ce cas, une sorte d'"empoisonnement par acide" se produit. L'enfant hyperventile également.

La plupart des patients ont une quantité accrue d'acide urique dans le sang. Cela se produit généralement sans symptômes. Toutefois, une forme de goutte peut se développer chez les jeunes adultes si l'augmentation de l'acide urique n'est pas traitée à temps. En outre, ces enfants ont souvent une teneur accrue en graisses.

Diagnostic

La plupart des patients atteints de GSD-1a présentent une hypoglycémie. S'ils présentent également une hypertrophie du foie, le diagnostic est souvent rapidement suspecté par les médecins. Afin de confirmer qu'il s'agit bien d'une GSD-1 et de déterminer de quel type de GSD-1 le patient est atteint, un certain nombre de tests de laboratoire sont généralement effectués.

La GSD-1a peut être diagnostiquée grâce à un test ADN. Pour ce faire, on effectue une prise de sang.

Il est possible d'utiliser un prélèvement de villosités choriales pour détecter la maladie chez un bébé à naître. Cela ne se fait qu'à la demande explicite des parents lorsque le risque de GSD-1a est accru, par exemple parce qu'il y a eu des cas antérieurs dans la famille.

Traitement

Malheureusement, il n'existe pas de traitement permettant de guérir la GSD-1a, mais les symptômes peuvent être traités. Le traitement vise principalement à empêcher que le taux de sucre dans le sang ne baisse trop. En outre, les médecins tentent de prévenir l'acidose et l'augmentation du taux de graisse avec le traitement. La partie la plus importante de ce traitement est un régime alimentaire. Ce régime doit être maintenu à vie et peut représenter une charge énorme pour le patient et sa famille.

Pour maintenir un bon taux de glycémie, les jeunes enfants atteints de GSD-1a doivent être nourris avec des aliments riches en glucides toutes les 2 à 3 heures. Avant, on les réveillait la nuit pour cela, mais maintenant ils sont généralement nourris la nuit par sonde. Ainsi, la nourriture entre continuellement dans leur estomac par gouttes (bypass gastrique). Le tube doit être inséré avant d'aller se coucher. Lorsque le tube est retiré le matin, l'enfant doit prendre son petit-déjeuner immédiatement. Au lieu d'une sonde nasale et stomacale, on insère souvent une PEG (gastrostomie endoscopique percutanée) dans l'estomac.

Lorsque les enfants sont un peu plus grands, l'alimentation de jour fait de plus en plus appel aux glucides dits complexes, qui se décomposent plus lentement et libèrent donc le glucose lentement. Cela permet de réduire la fréquence de

l'alimentation. La consommation de lactose et de saccharose doit être limitée, car les patients ne peuvent pas transformer correctement leurs composants en glucose. Au lieu de cela, ces sucres sont accumulés sous forme de glycogène ou transformés en acide lactique, ce qui peut provoquer une acidification du patient (acidose lactique).

Les patients peuvent surveiller le taux de glucose dans le sang et le taux d'acide lactique dans l'urine à l'aide d'appareils de mesure spéciaux. Il est ainsi plus facile de suivre le traitement diététique à domicile.

Si le taux d'acide urique dans le sang du patient est trop élevé, le médicament Allopurinol peut aider. La transplantation du foie peut être un dernier recours dans le traitement des patients qui ne répondent pas à la thérapie diététique, ou chez les patients présentant des complications hépatiques, telles que des tumeurs malignes du foie.

Complications

Pendant les infections, les gens ont souvent un appétit réduit et une demande énergétique plus élevée. Par conséquent, lorsqu'ils sont infectés, les patients GSD-1a sont plus susceptibles de présenter une hypoglycémie et une acidose lactique. Les parents peuvent donner une solution sucrée (Fantomalt) dans ce cas. Dans le même temps, ils doivent contacter un médecin, car il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient pour lui administrer une perfusion de glucose, qui consiste à libérer du glucose directement dans le sang afin d'éviter des complications.

Dans le foie, des excroissances bénignes (adénomes hépatiques) peuvent se développer au fil du temps (généralement après la puberté). Il existe un risque que ces tumeurs deviennent malignes. Une échographie du foie est effectuée régulièrement pour le contrôler. On ne sait pas ce qui cause ces néoplasmes, mais il semble qu'une thérapie diététique intensive ait un effet bénéfique et rende leur développement moins probable.

La fonction rénale peut se détériorer lentement, en particulier après l'âge de 20 ans, ce qui fait que les patients perdent progressivement de plus en plus de protéines dans leurs urines. En guise de thérapie, une légère restriction protéique est prescrite afin de ne pas surcharger la fonction rénale et un médicament qui influence le flux sanguin dans le rein et protège ainsi les reins de la perte de fonction (inhibiteurs de l'ECA).

En outre, les patients peuvent souffrir d'anémie chronique ou d'une réduction de la densité osseuse (os plus faibles). Il existe un risque accru d'infection et la complication suivante est des problèmes intestinaux similaires à ceux de la maladie de Crohn. Le médicament GCS-F est prescrit pour cette complication. Le GCS-F stimule la moelle osseuse pour produire des globules blancs.

Si un patient GSD-1a doit subir une intervention chirurgicale, il est important de tenir compte du retard de coagulation. Il peut également être nécessaire d'amener l'état nutritionnel du patient au niveau requis avant l'intervention. Une perfusion de glucose est indispensable pendant l'opération.

Espérance de vie

Une thérapie diététique intensive et certains médicaments ont eu un effet positif sur l'espérance de vie. Les patients qui n'ont pas connu d'hypoglycémie sévère atteignent généralement l'âge adulte. A cet âge adulte, les problèmes rénaux et hépatiques sont les principales complications.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".