

## **64. GSD-3 (enzyme débranchante)**

### **Synonymes :**

Maladie de stockage du glycogène de type 3  
Glycogénose de type 3  
Déficit enzymatique de débranchement  
La maladie de Cori  
La maladie de Forbes

Nom le plus commun :  
GSD-3

### **Introduction**

Le déficit en enzyme débranchante (GSD-3) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le métabolisme fait référence à la conversion et au 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**

La déficience en enzyme débranchante est une maladie dite de l'empilement du glycogène. Il s'agit d'un groupe de maladies dans lesquelles la dégradation ou la constitution du glycogène est perturbée. Le nom anglais de ces maladies est Glycogen Storage Diseases, en abrégé GSD, dont il existe une dizaine de types. Le déficit en enzyme débranchante est de type 3 et est donc généralement désigné par l'abréviation GSD-3.

Le premier médecin à décrire un patient atteint de GSD est le pédiatre néerlandais van Creveld. En 1928, il a donné une conférence intitulée "About a special disorder of carbohydrate metabolism in childhood". Plus tard, il s'est avéré que son patient souffrait de GSD-3. Quatre ans plus tard, il a décrit un deuxième patient présentant les mêmes symptômes.

En 1964, M. van Creveld a pu démontrer le défaut enzymatique à l'origine de leur maladie : l'enzyme débranchante n'était pas active. Cela a immédiatement montré que le taux de survie de la maladie était assez bon, car au moment de cette découverte, les deux patients étaient encore en vie.

La GSD-3 est également connue sous le nom de maladie de Cori ou de maladie de Forbes, car ces deux médecins ont découvert les mécanismes sous-jacents de la maladie dans les années 1950.

### **Contexte**

Les glucides (sucres) sont importants pour l'homme en tant que carburant (source d'énergie) ou en tant qu'aide à la construction de 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. Il est également 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*

Un surplus de glucides stocke le corps sous forme de glycogène, un polysaccharide. Le glycogène est une longue chaîne de molécules de glucose, avec de nombreuses ramifications.

#### *L'enzyme défectueuse dans la GSD-3*

La GSD-3 est due à un manque de l'enzyme amylo-1,6-glucosidase. L'organisme a besoin de cette enzyme pour pouvoir convertir le glycogène en glucose lorsque la quantité de sucre dans le sang diminue. L'enzyme a pour fonction de "couper" les branches de la molécule de glycogène. C'est pourquoi elle est également appelée enzyme débranchante.

#### *Rareté*

La GSD-3 est une maladie rare, dont la fréquence est estimée à 1 à 2/1.000.000 de nouveau-nés.

#### *Autres maladies de stockage du glycogène*

Outre la GSD-3, il existe dix autres maladies d'empilement du glycogène. Comme pour la GSD-3, 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**

La plupart des patients consultent le médecin lorsqu'ils ont entre six mois et un an et demi et présentent un gros ventre, dû à une forte augmentation de la taille du foie. Parfois, le ventre épais peut être remarqué juste après la naissance.

Les patients non traités présentent à bien des égards les mêmes anomalies que les patients non traités atteints de GSD-1, mais généralement moins graves. Une différence évidente entre les deux maladies est que les reins ne sont pas hypertrophiés dans la GSD-3. Le foie devient progressivement plus petit entre l'âge de huit et douze ans. Pendant ou après la puberté, l'hypertrophie du foie disparaît chez la plupart des patients. La croissance se déroule normalement ou est légèrement retardée.

L'hypoglycémie est moins fréquente chez les patients que chez les GSD-1, mais elle peut survenir chez les jeunes enfants. Chez les patients non traités, cela a entraîné

des lésions cérébrales et un retard de développement mental. Après une courte pause alimentaire, le sang des patients GSD-3 peut devenir légèrement acide. Ils peuvent également présenter un taux de cholestérol élevé. Cela n'est généralement pas grave et la teneur en graisses du sang diminue à mesure que les patients vieillissent.

L'accumulation de glycogène dans les GSD-3a et GSD-3b a lieu à la fois dans le foie et dans les muscles. Ces patients peuvent donc souffrir de plaintes musculaires, comme une faiblesse musculaire et des symptômes de dégradation musculaire. Les cellules nerveuses et le muscle cardiaque peuvent également être affectés par ce type de GSD-3e.

La GSD-3 se présente donc sous deux variantes ;

- GSD-3a : le type le plus courant. L'enzyme est perturbée dans deux fonctions (transférase et glucosidase) dans le foie, les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et parfois le tissu nerveux. En conséquence, des anomalies sont constatées à la fois dans le foie et dans les muscles. C'est le cas chez la majorité des patients, les problèmes du muscle cardiaque et du tissu nerveux ne sont pas observés chez tous les patients atteints de GSD-3a.

- GSD-3b : Il s'agit d'une variante dans laquelle seul le foie est affecté et aucune autre anomalie n'est trouvée.

La variante GSD-3a, qui affecte également les muscles, est la plus courante, puisqu'elle est présente chez 85 % des patients atteints de GSD-3a. La fonction musculaire varie selon les patients ; chez certains, la force et le tonus musculaire s'améliorent avec l'âge.

### **Diagnostic**

Chez les jeunes patients, il y a beaucoup de similitude entre le GSD-1 et le GSD-3. L'hypertrophie du foie fait suspecter l'une de ces deux maladies de stockage du glycogène. Un test de charge avec des sucres spécifiques permet de distinguer le GSD-1 du GSD-3. On donne ensuite au patient du sucre à manger, après quoi le sang est analysé pour détecter un certain nombre de substances.

Pour établir le diagnostic, on peut tester en laboratoire l'activité de l'enzyme débranchante dans les cellules de la peau ou les globules blancs. Les tests ADN sont utilisés pour établir un diagnostic définitif. Aujourd'hui, les tests ADN sont souvent préférés.

### **Traitement**

La GSD-3 ne peut pas être guérie. Il est toutefois possible de traiter les symptômes de la maladie par un régime alimentaire. Ceci afin de maintenir la concentration de sucre dans le sang dans des limites normales pendant les 24 heures de la journée. Le régime consiste en des repas riches en glucides répartis tout au long de la journée. Les produits laitiers et les fruits peuvent être consommés en quantité normale, car le fructose et le galactose peuvent être transformés normalement en glucose. Chez les jeunes enfants, la tendance à l'hypoglycémie qui se manifeste à cette période rend parfois nécessaire la prescription d'un gavage avec une alimentation au goutte-à-goutte la nuit. L'ajout de protéines supplémentaires au régime alimentaire des patients atteints de GSD-3a est nécessaire pour améliorer la fonction musculaire. Il est préférable de donner des graisses sous forme

polyinsaturée. Les aliments riches en acide linoléique réduisent le taux de cholestérol (l'acide linoléique se trouve, par exemple, dans l'huile de maïs et l'huile de tournesol).

### **Hérédité**

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