

129. GSD-2 (α -1,4-glucosidase) / Pompe

Synonymes :

Maladie de stockage du glycogène de type 2

GSD-2

Glycogénose de type 2

Déficit en alpha glucosidase acide

Déficiences en maltase acide

Déficit en α -1,4-glucosidase / déficiences

Maladie d'empilement du glycogène de type 2

Nom le plus commun :

Maladie de Pompe (GSD-2)

Introduction

La maladie de Pompe (GSD-2) 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

La GSD-2 est une maladie dite de stockage 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 dix types. La maladie de Pompe est de type 2 et est donc également appelée GSD-2.

Le premier médecin à avoir décrit 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, en 1928, le médecin néerlandais Pompe décrit un patient qui meurt subitement à l'âge de 7 mois. L'examen a montré que l'enfant avait un très gros cœur, qui contenait de grandes quantités de glycogène. Pompe a également trouvé des quantités anormales de glycogène dans d'autres tissus (muscles et organes). En 1963, plusieurs recherches ont permis de découvrir le défaut enzymatique sous-jacent.

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 "gluconéogenèse".

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 sont 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 et les muscles. Le fructose, un monosaccharide de forme légèrement différente, se trouve dans les fruits (sucre des fruits). 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.

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 ("polys" signifie "nombreux") ; un sucre multiple. De cela, le corps lui-même peut fabriquer divers nouveaux sucres.

Glycogène

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

Maladies de stockage lysosomales

La maladie de Pompe est la seule maladie d'empilement du glycogène dans laquelle l'enzyme défectueuse se trouve dans les lysosomes. Les lysosomes sont des parties des cellules de l'être humain. En moyenne, les 300 lysosomes d'une cellule sont très

différents. Leur forme dépend exactement des molécules qu'ils doivent décomposer. Certains lysosomes sont comme des usines de recyclage, où les vieux éléments cellulaires cassés sont décomposés. D'autres lysosomes apportent des substances de l'extérieur de la cellule pour les transformer en éléments utilisables. Dans les lysosomes, les grosses molécules sont coupées en plus petits morceaux. Au sein d'un lysosome, une trentaine d'enzymes sont actives, chacune effectuant une étape spécifique dans le découpage d'une substance. Si une enzyme manque ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut pas être réalisée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladie de stockage lysosomale : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome. Dans la maladie de Pompe, la substance qui s'accumule dans le lysosome est le glycogène. Cela affecte la cellule et finalement les organes et le corps.

L'enzyme défectueuse dans la GSD-2

L'enzyme qui fait totalement ou partiellement défaut chez les patients atteints de GSD-2 est l'enzyme lysosomale α -1,4-glycosidase.

Rareté

La GSD-2 est une maladie rare. L'incidence de l'ensemble des variantes de la maladie est estimée à environ 1 pour 50 000 personnes. La forme infantile est la plus courante, elle se manifeste chez environ 1 nouveau-né sur 76 000. On estime que les variantes ultérieures de la maladie de Pompe (juvénile et adulte) concernent 1 personne sur 143 000. Toutefois, il peut s'agir d'une sous-estimation car les formes légères de la maladie peuvent facilement passer inaperçues.

Autres maladies de stockage du glycogène

Outre la GSD-2, il existe dix autres maladies d'empilement du glycogène. Comme pour la maladie de Pompe, 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)

Maladies d'accumulation du glycogène dans lesquelles les muscles et le foie sont affectés :

GSD-1 (von Gierke)

GSD-3 (Cori-Forbes)

GSD-4 (Andersen)

GSD-6 (Hers)

GSD-9

GSD-0

GSD-11 (Fanconi-Bickel)

Symptômes

La GSD-2 présente plusieurs manifestations différentes. La forme la plus grave est la variante infantile, dans laquelle les symptômes de la maladie apparaissent presque immédiatement après la naissance et entraînent un décès précoce. À l'autre extrémité du spectre clinique se trouve une variante adulte dans laquelle les symptômes sont légers et n'apparaissent qu'après la vingtième année de vie. Entre les deux, on trouve une variante appelée variante infantile tardive, juvénile ou musculaire de la GSD-2. Ces variantes sont examinées séparément ci-dessous.

GSD-2 infantile

La variante infantile de la GSD-2 est la forme classique, décrite par le médecin néerlandais Pompe. Les enfants atteints de cette forme de la maladie présentent les premiers symptômes de la maladie dans les premiers mois après la naissance. En tant que nourrissons, ils se fatiguent souvent rapidement en buvant et ont une respiration superficielle. Les enfants sont aussi souvent très faibles. Ils ont de faibles capacités motrices et une force musculaire réduite. C'est ce qu'on appelle aussi l'aspect "bébé mou". Souvent, les enfants ont aussi une langue nettement plus grosse, ce qui peut entraîner des difficultés à avaler et à sucer. Un indice important pour les médecins est que les enfants ont un cœur très élargi.

La faiblesse musculaire et l'hypertrophie du cœur sont progressives, c'est-à-dire que le cœur grossit et les muscles s'affaiblissent. Le développement mental est généralement normal, mais la maladie est si grave et progressive que, sans traitement, les enfants meurent souvent avant l'âge d'un an, généralement en raison d'une insuffisance cardiaque.

Il existe une deuxième forme de GSD-2 dans laquelle les symptômes apparaissent à un âge précoce. Chez ces enfants, les symptômes se situent principalement au niveau des muscles. Ils n'ont pas un cœur hypertrophié et généralement pas non plus un foie hypertrophié. Une langue anormalement grande peut apparaître. Les enfants atteints de cette forme de la maladie de Pompe meurent parfois avant leur première année de vie sans aucun traitement, mais il y a aussi plusieurs enfants qui vivent jusqu'à plus de deux ans.

Cette forme est plus rare que la maladie de Pompe classique, mais il est possible que le diagnostic passe plus souvent inaperçu, ou que les enfants soient mal diagnostiqués.

GSD-2 juvénile

Il existe un chevauchement entre la variante musculaire de la GSD-2 infantile et la GSD-2 juvénile, et les médecins appliquent parfois des normes différentes. Certaines ne prennent en compte que l'âge auquel les premiers symptômes de la maladie se manifestent (6 à 12 mois après la naissance), tandis que d'autres incluent tous les patients ne présentant que des problèmes musculaires. La classification est donc quelque peu arbitraire et il existe de grandes différences entre les patients atteints de cette variante de la GSD-2 en ce qui concerne l'âge auquel les symptômes commencent, les organes touchés et la rapidité avec laquelle la maladie se développe. En général, si la maladie commence plus tard, le cœur n'est généralement pas touché et la maladie progresse plus lentement.

Le principal symptôme est que les muscles deviennent de plus en plus faibles et léthargiques. Cela vaut également pour les muscles respiratoires. Le cœur, le foie et la langue peuvent s'hypertrophier, mais pas nécessairement.

Comme les muscles respiratoires sont affectés par la maladie, sans traitement, les patients meurent souvent avant l'âge de 20 ans en raison d'une insuffisance respiratoire.

GSD-2 adulte

La variante de la GSD-2 qui apparaît plus tard dans la vie est la variante adulte. La maladie se caractérise par une faiblesse musculaire qui progresse lentement, mais les symptômes peuvent aussi apparaître principalement dans les muscles respiratoires. Les patients ne sont souvent touchés qu'après l'âge de 20 ans (certains ne le sont qu'après l'âge de 60 ans).

Comme les symptômes ne sont pas très clairs et qu'ils se recoupent souvent avec d'autres maladies (musculaires), le bon diagnostic n'est pas toujours posé.

Diagnostic

La forme infantile est généralement diagnostiquée par les anomalies cardiaques évidentes. Sur une radiographie, on peut clairement voir que le cœur est hypertrophié. Un cardiogramme montrera aussi souvent des anomalies. Pour un diagnostic précis, il est nécessaire de déterminer l'activité de l'enzyme α -1,4-glucosidase. À cette fin, un morceau de tissu musculaire est examiné en laboratoire. Pour la forme juvénile et adulte de la maladie, c'est la méthode qui permet de poser un diagnostic définitif. En général, un test ADN est également effectué pour déterminer la mutation dont le patient est porteur.

La maladie de Pompe est l'une des premières maladies pour lesquelles un diagnostic prénatal a été possible. Cela ne se fait que si la maladie est connue de la famille, parce qu'un enfant précédent était également atteint de la maladie. Le diagnostic prénatal peut être effectué de différentes manières, soit par un test enzymatique du liquide amniotique, soit par un test ADN.

La thérapie par remplacement enzymatique est récemment disponible pour la maladie de Pompe. Un diagnostic précoce des premiers types de cette maladie peut permettre de commencer le traitement à temps. En particulier dans les formes infantiles et juvéniles de ce syndrome, un diagnostic et un traitement opportuns peuvent prévenir bon nombre des symptômes et des handicaps décrits ci-dessus. Pour les très jeunes, un diagnostic rapide est même d'une importance vitale.

Traitement

Jusqu'à récemment, aucun traitement efficace n'était disponible pour la GSD-2. Les patients atteints de la forme infantile décèdent généralement au cours de la première année de vie en raison d'une insuffisance cardiaque (détérioration de la fonction du cœur). Les patients atteints de la forme juvénile, qui ne présente qu'une faiblesse musculaire, sont morts avant l'âge adulte en raison de l'altération de la fonction des muscles respiratoires et du manque d'oxygène qui en résulte. Seuls les patients atteints de la forme adulte de la maladie pouvaient atteindre un âge avancé.

En 1999, les premiers essais ont débuté dans lesquels les patients recevaient l'enzyme manquante par perfusion. La thérapie était prometteuse, mais le producteur du médicament a fait faillite. Un nouveau fabricant a repris la production de l'enzyme. Cela signifie que de nouveaux essais cliniques étaient nécessaires pour étudier l'efficacité et la sécurité du médicament. Le médicament est maintenant sur le marché sous le nom de Myozyme. Les patients qui sont traités avec ce médicament

le reçoivent par perfusion une fois toutes les deux semaines (à domicile ou à l'hôpital).

Hérédité

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