

## **69. GSD-9 (déficience en phosphorylase-b-kinase).**

### **Synonymes :**

Maladie de stockage du glycogène de type 9

Glycogénose de type 9

Déficit en phosphorylase b kinase

Déficit en phosphorylase b kinase (dans le foie et les muscles)

Nom le plus commun :

GSD-9

### **Introduction**

Cette description de la maladie concerne la GSD-6 et la GSD-9, dans lesquelles il existe un défaut de la phosphorylase liée au foie (GSD-6) ou du système enzymatique de la phosphorylase-b-kinase. La GSD-6 et la GSD-9 sont des maladies métaboliques rares et héréditaires.

Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Elle 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 et les transporteurs font leur travail. En cas de dysfonctionnement d'une enzyme ou d'un transporteur, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée ou déplacée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important n'est plus disponible ou pas du tout. Au niveau de la cellule se produit une situation de manque d'énergie, d'intoxication, d'accumulation ou une combinaison de ces éléments. En conséquence, le fonctionnement d'un ou plusieurs systèmes organiques peut être perturbé. Cette situation peut entraîner des plaintes et des symptômes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

### **Maladies de stockage du glycogène**

Le déficit en phosphorylase liée au foie (GSD-6) et le déficit en phosphorylase-b-kinase sont des maladies dites de stockage du glycogène. Il s'agit d'un groupe de maladies métaboliques où la décomposition ou la fabrication du glycogène est perturbée. Le nom anglais des maladies de stockage du glycogène est "Glycogen Storage Diseases", en abrégé GSD, dont il existe plusieurs types et sous-types.

Les (sous-)types de GSD peuvent être classés de différentes manières et les méthodes de classification ont évolué au fil des ans :

- Une indication avec des chiffres romains (par exemple type I, II, III, etc.), il s'agit d'une classification historique, principalement basée sur l'ordre dans lequel les types sont décrits.
- Une indication avec le nom de famille du médecin qui a décrit le syndrome pour la première fois (par exemple, von Gierke, Pompe, Cori, etc).
- Une indication de la protéine (enzyme ou transporteur) déficiente (dans cet exemple, les enzymes phosphorylase et phosphorylase-b-kinase, que l'on retrouve dans plusieurs tissus et types de cellules, comme le foie, les muscles, le cœur, mais aussi les globules blancs.

- Une indication du gène, où se trouve la variation génétique (mutation) (dans la description de cette maladie, par exemple, il y a cinq possibilités : PYGL, PHKA1, PHKA2, PHKB ou PHKG2).
- Une classification avec un code dans une base de données (en ligne), comme ICD-10, IEMbase, OMIM et Orphanet.

Le premier médecin à présenter un patient atteint de GSD fut le pédiatre néerlandais van Creveld. En 1928, il a donné une conférence intitulée "On a special disorder of carbohydrate metabolism in childhood". Elle a été suivie d'observations pathologiques par von Gierke (1929, "Hepato-Hephromegalia glykogenica, Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren") et Pompe (1932, "Over idiopathic hypertrophie van het Hart"), pathologistes respectivement allemands et néerlandais. Pendant des décennies, jusqu'aux années 1950 et 1960, il est apparu qu'un grand nombre de patients atteints de la maladie de stockage du glycogène ne pouvaient être classés dans aucune des maladies qui avaient été décrites jusqu'alors. Cela a changé grâce aux découvertes du couple Gerty et Carl Ferdinand Cori et du physiologiste et biochimiste belge Hers. Ce n'est donc que des décennies plus tard qu'il a pu être établi que le patient initial de van Crefeld souffrait de GSD-3. La première étude génétique approfondie a été menée par Huijing et Fernandes et concernait l'hérédité liée au chromosome X de la GSD-9. Des études génétiques ultérieures ont montré qu'il existe plusieurs sous-types de GSD-9.

Sur la base des plaintes et des symptômes, les types de GSD peuvent être subdivisés en maladies dans lesquelles les muscles sont principalement touchés, en maladies dans lesquelles le foie est principalement touché et en maladies dans lesquelles le foie et les muscles sont tous deux touchés.

Les maladies de stockage du glycogène qui affectent principalement les muscles comprennent la GSD-2 (Pompe), la GSD-5 (McArdle) et la GSD-7 (Tarui). D'autres maladies de stockage du glycogène touchent principalement le foie (GSD-0, GSD-1a (von Gierke), GSD-6 (Hers)) ou peuvent toucher le foie ainsi que les muscles (GSD-3 (Cori-Forbes), GSD-9).

Dans le groupe des maladies de stockage du glycogène, il existe quelques types très rares :

- Dans la GSD-1b (von Gierke), les globules blancs et les intestins sont affectés en plus du foie.
- Les mutations du gène GBE1 sont à l'origine de la GSD-4 (Andersen), une maladie qui peut aller d'une maladie musculaire grave pouvant entraîner la mort pendant la grossesse, à une maladie hépatique (éventuellement progressive) chez les jeunes enfants, en passant par des patients adultes atteints d'une maladie limitée au système nerveux.
- Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement du transporteur de glucose 2 (syndrome de Fanconi-Bickel, anciennement appelé GSD-11), les plaintes et les symptômes sont causés par une protéine de transport du glucose défectueuse dans le foie, les reins et le pancréas.

Cette description de la maladie concerne donc la GSD-6 et la GSD-9, dans lesquelles il existe un défaut de la phosphorylase liée au foie (GSD-6) ou du système enzymatique de la phosphorylase-b-kinase. Les symptômes et les plaintes ainsi que

le traitement de ces types de TMS sont similaires. Cette description ne concerne pas le sous-type GSD-9 isolé, lié aux muscles.

### **Contexte**

Les glucides (sucres) sont importants pour l'homme comme carburant (source d'énergie) ou comme substance auxiliaire pour la constitution des tissus. Le cerveau, en particulier, dépend fortement de la quantité de sucre dans le sang. Il est donc important que le taux de sucre dans le sang (concentration de glucose) ne devienne pas trop faible.

L'organisme veille de plusieurs manières à ce que la concentration de glucose reste exactement au niveau, ni trop faible (hypoglycémie) ni trop élevée (hyperglycémie, comme chez les patients atteints de diabète sucré). Les glucides sont extraits des aliments par les intestins dans le cadre du processus de digestion. 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. Le glycogène est un complexe ramifié très efficace de chaînes de glucose (polymère), où les unités de glucose des deux côtés sont couplées les unes aux autres. La fabrication du glycogène se déroule en plusieurs réactions ou étapes chimiques et est également appelée synthèse du glycogène, ou glycogénèse en abrégé. Le glycogène sert à stocker l'énergie dans divers types de cellules d'animaux et de champignons, comparable à l'amidon dans les plantes (comme le maïs !). Le glycogène peut être dégradé dans la cellule par plusieurs réactions chimiques successives (glycogénolyse).

Le stockage le plus important de glycogène a lieu dans les muscles et est principalement destiné à sa propre utilisation pendant l'activité musculaire. La réserve de glycogène peut être utilisée par le foie lorsque le taux de sucre dans le sang baisse après un repas, pour être transportée vers d'autres organes par le sang après avoir été décomposée en glucose. Si la glycogénolyse n'est pas suffisante, l'organisme peut fabriquer du "nouveau" glucose à partir d'éléments non glucidiques, comme les acides aminés, le lactate et le glycérol. Ce processus est appelé "gluconéogenèse". Pour les différentes conversions des glucides, l'organisme utilise un grand nombre d'enzymes. En l'absence d'une certaine enzyme, des plaintes et des symptômes peuvent apparaître à la suite de l'accumulation de glycogène ou d'une pénurie d'un autre glucide.

Les glucides se présentent sous différentes formes dans l'alimentation. La forme la plus simple (le glucose) peut être absorbée directement dans le sang. Les autres types de glucides doivent généralement être décomposés ou 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 directement utilisé comme source d'énergie pour de nombreux organes : par exemple le cerveau et les muscles. Le fructose est un monosaccharide de forme légèrement différente que l'on 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 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 ("polys" signifie "nombreux") ; un sucre multiple. L'organisme peut fabriquer divers nouveaux sucres à partir de ces derniers.

### *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 défectueux à GSD-6 et GSD-9*

La GSD-6 est causée par un défaut de l'enzyme phosphorylase dans le foie. La GSD-9 est causée par un défaut de l'enzyme phosphorylase b kinase dans le foie.

### *Rareté*

Les GSD-6 et GSD-9 sont rares. Collectivement, elles surviennent chez environ 1 nouveau-né sur 100 000, la GSD-9 étant beaucoup plus fréquente car le sous-type le plus courant est hérité du chromosome X.

Elles peuvent être subdivisées en maladies dans lesquelles les muscles sont principalement affectés et en maladies dans lesquelles le foie et les muscles sont affectés.

Maladies de stockage du glycogène dans lesquelles les muscles sont principalement touchés :

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

Les maladies de stockage du glycogène dans lesquelles le foie et, dans certaines maladies, les muscles peuvent être affectés :

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

## **Symptômes**

Les symptômes de la GSD-6 et de la GSD-9 sont presque les mêmes. La grande majorité des patients présentent un défaut de l'enzyme phosphorylase kinase. Ils consultent souvent un pédiatre entre leur première et leur cinquième année de vie avec un gros ventre prononcé. Cela est dû au fait que leur foie est fortement hypertrophié par l'accumulation de glycogène. Ils présentent également souvent un retard de croissance et parfois un léger retard dans leur développement moteur. Les patients s'assoient, se tiennent debout et marchent souvent plus tard que les enfants normaux. Parfois, les parents consultent leur médecin de famille avec ces symptômes, mais parfois les symptômes sont si légers qu'ils ne sont découverts que lors d'un contrôle de routine au centre de santé.

Lorsqu'on les interroge, ces jeunes nourrissons et enfants présentent souvent des symptômes typiques d'une intolérance au jeûne, accompagnés d'un faible taux de sucre dans le sang et/ou d'une concentration accrue de cétones, s'ils ne mangent pas pendant une longue période. Les taux sanguins des enzymes hépatiques (transaminases ALAT et ASAT) et des graisses (cholestérol et triglycérides) sont anormaux.

La taille du foie diminue progressivement à mesure que l'enfant grandit et l'hypertrophie disparaît généralement vers la puberté. Avec un traitement sous-optimal, de nombreux patients continuent étonnamment à grandir au-delà de la puberté pour atteindre une taille adulte normale.

## **Diagnostic**

Aujourd'hui, le test ADN est la méthode privilégiée pour confirmer le diagnostic. En outre, l'activité enzymatique peut être mesurée, par exemple dans les globules rouges (érythrocytes) ou les globules blancs (leucocytes). De nos jours, les examens invasifs tels que l'épreuve de jeûne ou la biopsie du foie sont presque toujours inutiles pour poser le diagnostic.

## **Traitement**

Certaines personnes atteintes de GSD-6 ou GSD-9 peuvent ne pas avoir besoin de traitement, mais en général, l'hypoglycémie est prévenue par un régime alimentaire comprenant des repas fréquents et petits, de l'amidon de maïs non cuit et des protéines supplémentaires. Il améliore également la croissance et l'endurance et réduit les symptômes d'intolérance au jeûne (notamment les douleurs musculaires) et les anomalies de laboratoire. Pour cette raison, l'alimentation en fin de soirée est souvent prescrite à un jeune âge ; chez certains jeunes enfants, une alimentation continue par sonde la nuit est préférable. L'ingestion de grandes quantités de sucres simples (saccharose, fructose et lactose) augmente le stockage du glycogène dans le foie. Malgré ce traitement, certains jeunes enfants conservent au départ un retard de prise de taille. D'autre part, même chez les patients sans hypoglycémie, un traitement diététique avant le coucher visant à raccourcir la période de jeûne améliore les niveaux d'énergie afin de prévenir l'utilisation de carburants alternatifs (dégradation musculaire pour la gluconéogenèse et dégradation des graisses conduisant à la cétose).

Les patients atteints de GSD-6 et GSD-9 reçoivent généralement une lettre d'urgence personnalisée afin de soutenir les familles et les soignants dans le traitement aigu pour prévenir la dysrégulation métabolique.

Le pronostic est généralement favorable et la plupart des patients adultes ne nécessitent plus de traitement intensif. Le développement d'adénomes hépatiques (tumeurs bénignes du foie) est actuellement considéré comme rare, mais a été rapporté dans la littérature.

Conditions et médicaments à éviter :

- Un jeûne prolongé, par exemple pendant une intervention chirurgicale ou une maladie.

Un plan de traitement doit être établi pour une intervention chirurgicale (prévue).

- La prudence est de mise avec les médicaments qui peuvent provoquer une hypoglycémie ou des lésions hépatiques.

Les médicaments qui peuvent provoquer une hypoglycémie sont l'insuline et les dérivés de la sulfonylurée. Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie. L'amoxicilline est un antibiotique acceptable, mais l'Augmentin est censé provoquer une malabsorption et le composant est associé à un risque de maladie hépatique idiopathique. Les hormones diverses ne devraient en principe pas être prescrites. Le glucagon n'est PAS indiqué pour le traitement aigu de l'hypoglycémie chez les patients atteints de GSD-6 et GSD-9. L'hormonothérapie de croissance n'est pas indiquée comme traitement initial du retard de croissance chez les personnes atteintes de la maladie de Basedow, à moins que le déficit en hormone de croissance ne soit prouvé et que la thérapie nutritionnelle n'ait été optimisée. L'hormone de croissance risque d'avoir un effet négatif sur le métabolisme des glucides. Cela s'applique également aux corticostéroïdes, tels que la prednisone.

- Chez les patients présentant une atteinte musculaire, la prudence est de mise avec les médicaments qui augmentent le risque de dégradation musculaire (rhabdomyolyse) ou de myopathie.

Il s'agit par exemple de médicaments hypolipidémifiants comme la simvastatine, ou de la succinylcholine, qui peut provoquer une rhabdomyolyse.

### **Hérédité**

Les maladies métaboliques sont des maladies héréditaires. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas en guérir. Cela signifie généralement que les parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans le cas d'une transmission récessive liée au chromosome X, le trouble est localisé sur le chromosome X de la mère. Dans la plupart des cas, elle n'est pas affectée. Elle est alors "porteuse saine" d'un gène défectueux et elle possède également le gène normal. Le gène normal assure une production suffisante de l'enzyme nécessaire. Un enfant (garçon) atteint de la maladie possède le gène anormal sur son chromosome X. Il n'y a pas de gène compensatoire sur son chromosome Y. L'enzyme n'est donc pas ou pas suffisamment fabriquée.

### *Récessif lié à l'X*

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales par cellule (autosomes), tandis que la 23e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Le sous-type le plus courant de la GSD-9 se transmet par voie récessive liée au sexe (liée à l'X). Lié au sexe signifie que le gène anormal est situé sur un chromosome sexuel, presque toujours sur le chromosome X. Ces maladies surviennent presque exclusivement chez les garçons et les hommes, car ils ne possèdent qu'un seul chromosome X. Si leur mère possède un gène anormal sur l'un de ses chromosomes X, elle n'est généralement pas malade elle-même, car elle possède encore le gène normal sur son autre chromosome X. Le gène normal fait en sorte que l'enzyme nécessaire soit fabriquée en quantité suffisante chez elle. Cependant, certaines femmes porteuses (mères et sœurs de patients masculins) signalent également des symptômes, souvent plus légers.

Ses fils ont 50 % de chances d'hériter de la maladie. Ses filles sont en bonne santé, mais ont une chance sur deux d'être porteuses du gène anormal. Ils peuvent également transmettre la maladie à leurs fils. Ici aussi, on ignore souvent que les femmes sont porteuses, jusqu'à ce qu'un fils naisse avec une maladie métabolique. L'homme malade ne transmet le gène anormal qu'à ses filles, qui seront toutes porteuses. La probabilité que l'homme atteint transmette la maladie à ses enfants est très faible, car son partenaire doit être porteur de la même anomalie génétique. Si le partenaire n'est pas apparenté, la probabilité qu'il présente la même anomalie génétique est très faible.

En général, les patients atteints de GSD-9 grandissent normalement et sont capables d'avoir leurs propres enfants. Lorsqu'un homme atteint de GSD-9 a des enfants, il dépend de sa femme que les enfants soient aussi malades. Lorsque la femme n'est pas porteuse, tous les enfants seront en bonne santé. Cependant, toutes les filles seront porteuses du gène anormal.

Lorsque la femme est porteuse, il y a 50 % de chances que tous les enfants soient atteints de la maladie. Lorsque le conjoint n'est pas apparenté, la probabilité qu'il présente la même anomalie génétique est très faible.