

77. Hyperinsulinisme- glutamate déshydrogénase 1

Synonymes :

Hyperinsulinisme

Gain de fonction de la glutamate déshydrogénase

Hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa)

Nom le plus commun :

Hyperinsulinisme- glutamate déshydrogénase 1

Introduction

Le syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par une activité accrue ("gain de fonction") de l'enzyme glutamate déshydrogénase, est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" fait référence à la conversion et au 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 font leur travail. Si une enzyme présente un défaut, 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 plus ou pas du tout, ou au contraire, un produit est fabriqué en trop grande quantité. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

Le syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par un gain de fonction accru de l'enzyme glutamate déshydrogénase, a été décrit pour la première fois en 1997 par le Dr Stanley. On savait déjà qu'un déficit de l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLUD1) était impliqué dans l'atrophie olivopontocérébelleuse (OPCA). Cependant, un excès de GLUD1 semble provoquer un hyperinsulinisme et une hyperammonémie.

Mitochondries

Votre corps a besoin d'énergie pour tout ce que vous faites : pour bouger, penser et faire battre votre cœur. Votre corps tire cette énergie des aliments ou de l'énergie stockée dans les muscles et les graisses. Les glucides, les graisses et les protéines que nous mangeons et stockons ne peuvent pas être utilisés immédiatement. Ils doivent d'abord être convertis en une forme d'énergie que les cellules du corps peuvent utiliser. Cette substance est appelée ATP et est produite dans les centrales électriques de vos cellules : les mitochondries.

Les centrales sont d'abord alimentées en sucres (glucides) par le sang. Lorsqu'elle est épuisée, les réserves de sucre du foie et des muscles sont utilisées. Ce n'est qu'alors que les mitochondries passent à la combustion des graisses ou des protéines. Les graisses constituent en effet l'apport énergétique en cas d'urgence. Toutes ces différentes formes de production d'énergie sont régulées par des enzymes spécifiques.

Le produit final de la production d'énergie est l'ATP, un paquet d'énergie pratique qui peut aller aux endroits de la cellule où l'énergie est nécessaire.

Protéines et acides aminés

Dans notre alimentation, nous pouvons distinguer trois types de nutriments différents : les graisses, les glucides (sucres) et les protéines. Il existe de nombreux types de protéines. On les trouve dans la viande, les produits laitiers, le pain et autres produits céréaliers, et les légumineuses.

Les protéines sont utilisées à de nombreux endroits dans l'organisme. Tout d'abord, ils sont un matériau de construction pour les muscles et ils donnent de la force à la peau et aux os. De nombreuses protéines sont impliquées dans l'absorption et la transformation d'autres substances dans l'organisme. Les hormones sont constituées de protéines, tout comme les anticorps, qui sont fabriqués par le système immunitaire pour éliminer les virus et les bactéries.

Toutes ces différentes fonctions nécessitent des protéines différentes. Ils ne sont pas tous facilement disponibles dans notre alimentation. Dans notre corps, les protéines que nous mangeons sont d'abord décomposées. Ensuite, le corps les transforme exactement en protéines dont il a besoin.

Toutes les protéines sont composées d'un nombre limité d'éléments constitutifs, les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines à des chaînes de perles. Il existe vingt types différents de perles (les acides aminés), avec lesquelles vous pouvez enfile une infinité de chaînes différentes. Toutes les protéines que le corps obtient par l'alimentation sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi le corps "enfile" de nouvelles protéines.

Les acides aminés "restants" sont décomposés par les cellules en éléments plus petits, qui servent ensuite de matériau de construction ou quittent l'organisme en tant que déchets.

Mutations

Les modifications du matériel héréditaire qui peuvent être transmises à d'autres cellules pendant la division cellulaire sont appelées mutations. Les mutations sont en fait des erreurs dans l'ADN. Ils peuvent être inoffensifs, mais peuvent aussi avoir des conséquences très graves. On distingue différents types de mutations : tout d'abord, au niveau des chromosomes. Par exemple, un chromosome est trop nombreux ou trop peu nombreux, ou une partie de celui-ci est manquante. Le deuxième type se situe au niveau d'un gène. Un gène peut être dépourvu d'une partie (on parle de délétion), il peut contenir une partie qui ne lui appartient pas (insertion), des parties peuvent être échangées (inversion) ou une base peut être échangée contre une autre (mutation ponctuelle). Une délétion peut entraîner l'absence d'un ou de plusieurs acides aminés dans une protéine. Supposons qu'un gène soit constitué de bases qui forment la phrase "elle avait un chat". Une suppression qui élimine les bases de "a" donnera "elle avait un chat". Cette phrase est facile à comprendre. C'est plus grave lorsque la suppression fait que le reste du message prend un sens différent. Cela se produit, par exemple, lorsqu'il manque une seule base, comme la lettre "h". Les mots de trois lettres du message de l'ADN se déplacent alors d'une base, ce qui change leur signification. La phrase se lit alors : "they ade enk at". Cette phrase est incompréhensible. Une sorte de "protéine absurde" non fonctionnelle est apparue (mutation faux-sens). De même, lorsqu'une mutation fait apparaître un codon stop trop tôt (mutation non-sens) ou qu'il est absent, cela peut poser des

problèmes. La protéine n'est alors que partiellement fabriquée ou une toute nouvelle pièce est ajoutée.

Mutations de type "perte de fonction" et "gain de fonction".

Une mutation de type perte de fonction entraîne une réduction ou une perte totale de l'activité de la protéine. Lorsque l'un des deux gènes d'une paire de gènes est muté, dans le pire des cas, seule la moitié de la quantité normale de protéines sera fabriquée. En particulier pour les enzymes, l'activité du produit normal du gène est généralement plus que suffisante pour effectuer les réactions. Il y a une surcapacité. Toutefois, en cas de mutation sur les deux gènes, aucune protéine ne peut être fabriquée. C'est pourquoi la maladie se produit. De nombreuses maladies métaboliques impliquent une mutation de type "perte de fonction".

Une mutation de type "gain de fonction" est l'inverse, entraînant une activité accrue ou une fonction totalement nouvelle du produit du gène. Par conséquent, il ne fonctionne pas comme il le devrait, ce qui entraîne des maladies. Le gène muté domine l'autre.

Activité enzymatique excessive

Dans le syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), il n'y a pas de déficience enzymatique, mais plutôt une trop grande activité de l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLUD1). GLUD1 est une enzyme de la mitochondrie. On le trouve dans le foie, le cerveau, les reins, le pancréas, le cœur et les poumons. Il accélère la conversion du glutamate en α -cétoglutarate, qui est ensuite utilisé dans le cycle de l'acide citrique. Le cycle de l'acide citrique est une série de réactions dans la mitochondrie nécessaire à la production d'énergie. Plus l'activité de GLUD1 est élevée, plus l' α -cétoglutarate est converti en ATP via le cycle de l'acide citrique. Cela provoque un changement dans l'équilibre de l'ATP. Ce déséquilibre de l'ATP provoque alors une augmentation de la libération d'insuline par les cellules productrices d'insuline du pancréas. L'acide aminé leucine renforce l'action de l'enzyme, ce qui provoque un pic d'insuline chez les patients après un repas riche en protéines.

Symptômes

Les patients atteints du syndrome hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par une action accrue de la glutamate déshydrogénase, naissent souvent avec un poids élevé. Ils peuvent présenter des symptômes d'hypoglycémie dans les 72 heures suivant la naissance. Souvent, mais pas toujours, on constate une concentration accrue d'ammoniac.

Les symptômes de l'hypoglycémie comprennent des tremblements, une température corporelle basse, des convulsions et des lésions cérébrales.

On observe parfois une hypertrophie du foie et des déformations typiques du visage. Ces déformations sont un front relevé, un grand nez et une lèvre supérieure mince.

L'hypoglycémie peut également survenir plus tard dans la vie ou pendant l'enfance jusqu'à une quinzaine d'années. En général, plus les hypoglycémies surviennent tôt, plus elles sont graves et plus il faut de glucose pour ramener la glycémie à la normale.

L'enzyme glutamate déshydrogénase est stimulée par l'acide aminé leucine, un composant des protéines. Les patients ont donc souvent des glycémies basses après un repas riche en protéines.

Diagnostic

Sur la base des symptômes, de l'hypoglycémie et des taux élevés d'insuline et d'ammoniac, le diagnostic est généralement suspecté. Pour déterminer s'il s'agit du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par une activité accrue de la glutamate déshydrogénase, on mesure l'activité enzymatique dans les cellules et on recherche l'anomalie génétique. Plusieurs défauts génétiques de l'enzyme sont maintenant connus. Si la maladie est héréditaire, un test peut être effectué lors de la grossesse suivante, avant la naissance, pour voir si l'enfant présente la même anomalie.

Traitement

Le syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par une action accrue de la glutamate déshydrogénase, est une maladie métabolique héréditaire qui ne se guérit pas, mais qui peut être traitée. Il est important de veiller à ce que le taux de sucre dans le sang soit normal pour éviter les lésions cérébrales.

La plupart des patients atteints du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa) répondent bien au traitement par le médicament diazoxide. Le diazoxide inhibe la production d'insuline par le pancréas.

Un régime pauvre en protéines avec jusqu'à 200 mg de leucine, un acide aminé, par repas est nécessaire pour éviter les pics d'insuline après les repas. Lorsque les taux élevés d'insuline et les faibles taux de glycémie sont sous contrôle, le pronostic de la maladie est favorable. Si tout va bien, le patient peut arrêter les médicaments et le régime alimentaire sous surveillance, afin d'étudier l'évolution de la maladie. Dans de nombreux cas, les symptômes disparaissent spontanément. Les patients atteints de glutamate déshydrogénase n'ont pas une espérance de vie limitée.

Des valeurs élevées d'ammoniac ne présentent aucun symptôme clinique. L'abaissement de ces valeurs par des médicaments n'a aucun effet sur la maladie.

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.

Autosomique dominant

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, 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.

Cette maladie métabolique est transmise de manière autosomique dominante. Autosomique signifie que le gène anormal est situé sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons comme les filles peuvent être touchés. En outre, un seul gène anormal est responsable de la maladie (dominant). Dans ce cas, le gène normal ne compense pas suffisamment. Un enfant atteint d'une maladie autosomique

dominante a hérité d'un gène différent pour une enzyme particulière de l'un de ses parents. Ce parent est également atteint de la maladie. Une personne atteinte d'une maladie autosomique dominante a 50 % de chances d'avoir un enfant atteint de la même maladie.

Toutefois, la plupart des nouveaux patients contractent la maladie à la suite d'une nouvelle mutation du gène (de novo). Cette mutation a alors pris naissance chez le patient, et n'a pas été héritée des parents. Le risque que les parents aient un enfant atteint du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa), causé par une activité accrue de la glutamate déshydrogénase, est alors nul. Si un adulte atteint du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa) a des enfants à lui, il a 50 % de chances d'avoir un enfant atteint du syndrome d'hyperinsulinisme/hyperammonémie (HiHa) causé par une action accrue de la glutamate déshydrogénase.