

## GLYCOGENOSES MUSCULAIRES

**Autres appellations :** déficit en lactate-déshydrogénase, déficit en phosphoglycérate kinase, déficit en phosphoglycérate mutase, glycogénoses de type II, glycogénoses de type III, glycogénoses de type IV, glycogénoses de type V, glycogénoses de type VII, maladie de Tarui, maladie de Pompe, déficit en maltase acide, déficit en enzyme débranchante, maladie d'Andersen, maladie de Forbes, déficit en enzyme branchante, maladie de Mc Ardle, déficit en phosphorylase musculaire, déficit en phosphofructokinase, déficit en phosphorylase kinase

**Mise à jour :** Juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.), J.Andoni Urtizbera, (M.D), copyright AFM

### Que sont les glycogénoses musculaires ?

Les glycogénoses musculaires sont des maladies des muscles. Elles affectent le muscle seul ou sont associées à des atteintes d'autres organes (le cerveau, le foie, le coeur) .

Neuf affections différentes sont définies :

- la maladie de Pompe (type II)
- la maladie de Forbes (type III)
- la maladie d'Andersen (type IV)
- la maladie de Mc Ardle (type V)
- la maladie de Tarui (type VII)
- le déficit en phosphorylase kinase
- le déficit en phosphoglycérate kinase (PGK)
- le déficit en phosphoglycérate mutase (PGAM)
- le déficit en lactate-déshydrogénase (LDH)

Ces maladies sont génétiques. Elles se transmettent le plus souvent selon le mode autosomique récessif. Le déficit en phosphorylase kinase et le déficit en PGK sont récessifs liés à l'X.

### Comment se manifestent-elles ?

Les glycogénoses musculaires se manifestent fréquemment par une intolérance à l'effort, des douleurs musculaires (myalgies) ou des crampes. Les symptômes se déclenchent à l'exercice physique. D'autres symptômes peuvent être associés, tels qu'une atteinte du foie, du coeur ou une myoglobinurie (urines rouges par perte urinaire de myoglobine, une protéine du muscle qui contient du fer et dont le rôle est de fixer l'oxygène, comme l'hémoglobine du sang)... Dans les glycogénoses de type II, les muscles respiratoires sont souvent affectés et l'hypoventilation alvéolaire souvent au premier plan.

### Comment évoluent-elles ?

L'évolution des glycogénoses musculaires varie selon les formes. Les formes néonatales consistent en une hypotonie généralisée. Sans traitement précoce, l'évolution est rapide et fatale. Les formes plus tardives sont moins graves. Elles évoluent vers un tableau de myopathie lentement progressive. Certaines personnes développent une faiblesse musculaire permanente, notamment dans les muscles des épaules, des hanches, des bras et des jambes.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

La prise de sang permet de doser glucose, créatine-kinases ou lactate-pyruvate. Il est nécessaire d'analyser ces constituants avant et après un exercice physique (test d'effort). Le prélèvement de tissus du muscle (biopsie musculaire) permet de réaliser leur analyse biochimique et de mettre en évidence l'accumulation de glycogène dans les fibres musculaires et/ou le déficit enzymatique responsable de cette accumulation.

Une méthode de mesure non traumatique de la quantité de glycogène par spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (NMR) a été publiée en septembre 2003. Elle permet d'effectuer des mesures répétées du taux de glycogène en divers sites musculaires et de suivre le développement de la maladie, ainsi que d'étudier le rôle de l'accumulation du glycogène dans la maladie de Pompe.

Le diagnostic de la maladie de McArdle plus facile à poser chez les sujets jeunes : l'analyse de 12 patients atteints de la maladie de McArdle et âgés de plus de 30 ans montre qu'il est plus difficile d'établir un diagnostic de la pathologie de McArdle tardivement dans la vie en raison de la survenue de symptômes atypiques et de la nécessité de nombreuses biopsies musculaires.

### **Que peut-on faire ?**

Le diagnostic précoce permet de mettre en route une prise en charge adaptée. Aucune thérapeutique spécifique n'est disponible actuellement, si ce n'est de prévenir tout effort intense et d'éviter les épisodes hypoglycémiques. Limiter les efforts, aménager des temps de repos, surveiller son régime alimentaire permettent de mieux vivre au quotidien.

### **À quoi sont-elles dues et où en est la recherche ?**

Les glycoséses musculaires sont des maladies du métabolisme, c'est-à-dire qu'elles résultent d'un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforment les sucres que nous mangeons en énergie utilisable par notre corps. Ces "sucres" (glucides) sont stockés dans les cellules sous forme de glycogène. Lors de l'exercice physique, le glycogène est normalement transformé en énergie (ATP) utilisable par les muscles, grâce à une série de réactions biochimiques qui font intervenir plusieurs enzymes. Si l'une d'elles manque, le glycogène s'accumule dans les cellules sans pouvoir être utilisé. C'est ce qui se passe dans les glycoséses musculaires.

Les déficits portent sur la maltase acide pour la maladie de Pompe (type II), l'enzyme débranchante pour la maladie de Forbes (type III), l'enzyme branchante pour la maladie d'Andersen (type IV), la phosphorylase musculaire pour la maladie de McArdle (type V), la phosphofructokinase pour la maladie de Tarui (type VII), les autres glycoséses étant dénommées par les déficits enzymatiques en cause.

Les anomalies génétiques sont pour la plupart connues et permettent d'envisager des perspectives en thérapie génique, notamment dans la glycosésse de type II. D'autres perspectives, utilisant des enzymes recombinantes (synthétisées par génie génétique) pour pallier l'enzyme déficiente, sont encourageantes chez l'animal.

En mars 2004, 3 mutations ont été identifiées chez 3 patients italiens présentant la forme infantile de la maladie de Pompe.

### **Pistes et essais thérapeutiques :**

Des travaux sur la glycogénose de type V (maladie de McArdle) ont été réalisés. Un essai expérimental a été effectué à Perth (Australie) sur le mouton avec le gène de la phosphorylase.

Un essai de thérapie génique avec un adénovirus portant l'ADN de la phosphorylase a montré une activité de cette enzyme chez les agneaux (Université de Murdoch - Australie). Ce même groupe de chercheurs a présenté des résultats sur un modèle de boeuf avec le virus CMV.

Parallèlement au traitement basé sur le remplacement de l'enzyme GAA, une des pistes thérapeutiques pour la glycogénose de type II consiste à remplacer le gène *GAA* « malade » par un gène *GAA* synthétique apporté dans l'organisme par un vecteur viral AAV (*associated adeno virus*).

Une équipe américaine a développé (novembre 2005) des constructions virales - AAV-LSPhGAApA - ciblant spécifiquement le foie et n'exprimant le gène *GAA* humain que dans cet organe.

Une administration de ces vecteurs par voie intraveineuse chez des souris modèles de la maladie (gène *GAA* supprimé) a entraîné une restauration durable de l'expression et de l'activité de la protéine *GAA* ainsi qu'une diminution de l'accumulation du glycogène dans les muscles squelettiques et cardiaque.