

23. N-acétyl glutamate synthétase (NAGS)

Synonymes :

Déficit en N-acétyl glutamate synthétase

Déficiance de la N-acétyl glutamate synthase

Déficiance / insuffisance de la NAGS

Hyperammonémie causée par une déficiance de la NAGS

Nom le plus couramment utilisé :

N-acétyl glutamate synthétase

Introduction

Le déficit en N-acétyl glutamate synthétase (NAGS) est une maladie métabolique héréditaire très rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit potentiellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

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 différentes. On les trouve, par exemple, dans la viande, les produits laitiers, le pain et d'autres produits céréaliers, et les légumineuses.

Les protéines sont utilisées dans différents endroits du corps. Tout d'abord, ils sont un matériau de construction pour les muscles et donnent de la fermeté à la peau et aux os. De nombreuses protéines sont impliquées dans l'absorption et le traitement d'autres substances dans l'organisme. Les hormones sont faites de protéines, tout comme les anticorps, qui sont fabriqués par le système immunitaire pour nettoyer les virus et les bactéries.

Toutes ces différentes fonctions nécessitent des protéines différentes. Nous ne les ingérons pas tous par la nutrition. Dans notre corps, les protéines que nous mangeons sont d'abord décomposées. Ensuite, l'organisme les transforme en protéines dont il a besoin.

Toutes les différentes protéines sont composées d'un nombre limité d'éléments constitutifs, les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines aux chaînes de perles. Il existe vingt sortes de perles différentes (les acides aminés), avec lesquelles on peut enfile presque infiniment de chaînes différentes. Ainsi, toutes les protéines que l'organisme ingère avec les aliments sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi l'organisme "lie" de nouvelles protéines à partir de ceux-ci.

Le cycle de l'urée

Les acides aminés peuvent également être décomposés en composants plus petits. L'une de ces parties est l'ammoniac. En soi, c'est une substance toxique, mais en

tant que partie d'un acide aminé, elle ne l'est pas. L'ammoniac provient de la nourriture, et parfois des médicaments. L'ammoniac est également formé dans le corps lui-même. Des bactéries dans les intestins le produisent et dans les cellules, l'ammoniac est produit dans diverses réactions au cours desquelles les acides aminés sont fabriqués ou traités. L'ammoniac est également un déchet des muscles lorsqu'ils fournissent un effort important.

Tout l'ammoniac se retrouve dans le sang. Normalement, l'ammoniac est éliminé du sang par le foie. Cela se produit dans une série de réactions chimiques appelées le cycle de l'urée. L'ammoniac nocif est transformé en urée inoffensive. Un défaut dans l'une des enzymes du cycle de l'urée provoque l'arrêt de ce processus de nettoyage quelque part. Les concentrations élevées d'ammoniac dans le sang des patients atteints d'un tel défaut provoquent divers symptômes de maladie. Bien que chacune de ces maladies soit causées par une enzyme défaillante différente, elles sont très similaires en termes de symptômes.

L'enzyme défectueuse ou manquante

En cas de carence en NAGS, l'enzyme N-acétyl glutamate synthétase est absente, ce qui entraîne l'arrêt du cycle de l'urée. Comme la désintoxication du corps est alors perturbée, toutes sortes de plaintes apparaissent.

Rareté

La carence en NAGS est une maladie métabolique très rare. On ne connaît pas la fréquence exacte de la maladie, mais il est probable que seuls dix à vingt patients soient connus dans le monde.

Autres défauts du cycle de l'urée

De nombreuses anomalies du cycle de l'urée présentent les mêmes caractéristiques que la déficience du CPS. Les noms des autres maladies de cette catégorie sont :

Carence en carbamoyl phosphate synthase (CPS)

Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)

Déficit en arginine succinate synthétase

Déficience en arginino succinate lyase

Déficience en arginase

Symptômes

Les symptômes des différentes anomalies du cycle de l'urée présentent de telles similitudes qu'il n'est pas possible de nommer la maladie sur la base des seuls symptômes. Cependant, la gravité des symptômes varie considérablement d'un patient à l'autre. On peut également faire une distinction entre les variantes précoces et tardives.

Défauts du cycle de l'urée chez le nouveau-né

Chez ces patients, les premiers symptômes de la maladie apparaissent déjà dans les premières heures ou les premiers jours suivant la naissance. Ils se retrouvent souvent dans l'unité de soins intensifs néonataux avec des problèmes aigus.

Malheureusement, de nombreux patients ne survivent pas à ce premier trouble.

Ceux qui survivent courent le risque d'avoir un autre trouble à chaque rhume ou période de maladie. Les symptômes décrits ci-dessous peuvent alors apparaître. Le

régime alimentaire et les médicaments peuvent réduire le risque de troubles (voir "Traitement").

Variantes ultérieures

Chez certains patients, les symptômes de la maladie associés à un défaut du cycle de l'urée n'apparaissent qu'après un "stress métabolique", comme une infection ou une maladie accompagnée de fièvre. Ils peuvent alors, eux aussi, présenter les symptômes décrits ci-dessous. Un traitement médicamenteux peut prévenir le risque d'autres troubles.

Variantes légères de la maladie

Certains patients atteints d'une anomalie du cycle de l'urée présentent des symptômes si légers qu'ils ne se plaignent pratiquement pas lorsqu'ils suivent un régime.

Symptômes

Les symptômes suivants peuvent apparaître dans une plus ou moins grande mesure. Même si les patients sont traités, la maladie (fièvre avec la grippe ou après les vaccinations) ou la tension (anniversaire, Saint Nicolas) peuvent être à l'origine d'un trouble dont les symptômes de leur maladie se manifestent.

Manque d'appétit

La perte d'appétit est caractéristique de l'apparition d'un trouble chez les patients présentant une anomalie du cycle de l'urée. Cela s'accompagne souvent de vomissements et de la somnolence mentionnée ci-dessous. En général, les patients ont également une aversion pour les aliments qui contiennent beaucoup de protéines. Cela peut entraîner des problèmes nutritionnels avec des crachats et des refus de nourriture, de la malnutrition et des retards de croissance.

Si les enfants atteints d'une déficience en NAGS sont "forcés" de manger des aliments riches en protéines, par exemple parce qu'il est considéré comme important que les enfants mangent bien, les symptômes augmentent et des troubles peuvent apparaître.

Somnolence

Les patients atteints de troubles sont souvent somnolents, ne veulent rien et réagissent à peine à leur environnement. Cette somnolence peut se transformer en coma et même conduire à une mort subite sans traitement. D'autres patients peuvent réagir par de l'irritabilité, des problèmes de comportement ou un comportement étrange.

Crises et tensions musculaires

Les jeunes enfants, en particulier, peuvent souffrir de crises (épileptiques). Ils peuvent également avoir des muscles très tendus ou être très mous. Souvent, les enfants sont irritables et souffrent d'un trouble de la coordination (ataxie).

Effets mentaux et comportement

Beaucoup de patients ont des lésions cérébrales dues aux troubles. En général, ils ont un retard dans leur développement mental. Il peut également y avoir des troubles du comportement. Les enfants plus âgés, en particulier, peuvent souffrir de délires

psychotiques et de comportements autistiques. Ils peuvent aussi avoir des hallucinations.

Défaillance d'un organe

Une forte concentration d'ammoniac peut affecter les organes de ces patients. Certains patients présentent une hypertrophie du foie. Des lésions hépatiques (aiguës ou chroniques/cirrhose), une insuffisance rénale et une hémorragie pulmonaire se produisent également.

Divers

Les autres symptômes sont : des taches sombres dans le champ de vision, des troubles de la circulation sanguine, des cheveux fragiles et des taches chauves (surtout dans la macidurie arginique). Les (jeunes) enfants peuvent également souffrir d'hypercentilation en raison des toxines.

Diagnostic

Les symptômes sont une première indication pour le diagnostic. Dès qu'un enfant présentant ces symptômes est admis à l'hôpital, un traitement intensif commence. Au cours de ce traitement, les analyses sanguines doivent rapidement révéler s'il s'agit d'un défaut du cycle de l'urée ou d'une acidurie organique. En cas de défaillance du cycle de l'urée, le taux d'ammoniac dans le sang est très élevé. Souvent, il y a aussi une augmentation de la quantité de glutamine et d'alanine dans les cellules. Si le premier examen montre que le patient présente une anomalie du cycle de l'urée, l'anomalie sera examinée plus en détail. Le diagnostic peut être établi sur la base du schéma précis des acides aminés dans le sang, mais il doit souvent être confirmé par l'analyse des mutations. L'anomalie génétique du patient est examinée.

La recherche sur les acides aminés est un élément standard des tests métaboliques sanguins dans la plupart des laboratoires. Certains patients se présentent chez le pédiatre avec des symptômes moins évidents ou plus légers. On les trouve souvent grâce à un test standard de ce type.

Diagnostic prénatal

Grâce au déficit en NAGS, il est possible de déterminer chez un enfant à naître s'il est atteint de la maladie si l'on sait quelle mutation dans la famille est à l'origine de la maladie.

Traitement

Le traitement des défauts du cycle de l'urée se compose de deux parties. Si un enfant entre à l'hôpital dans un état qui met sa vie en danger, un traitement intensif est nécessaire. Il est important que le diagnostic soit fait le plus tôt possible afin que le traitement correct puisse être mis en place.

Traitement intensif

En cas de traitement lourd, la préoccupation première est de s'assurer que l'enfant n'ingère plus ou ne produit plus de protéines nocives. L'enfant reçoit une infusion de glucose (sucre) pour une énergie suffisante et l'acide aminé essentiel arginine, que les enfants atteints de troubles du cycle de l'urée ne peuvent pas fabriquer eux-mêmes. Jusqu'à ce qu'il soit certain que l'enfant ne présente pas d'acidurie organique, il reçoit également de la carnitine.

Afin de débarrasser le plus rapidement possible l'organisme d'un patient des substances nocives, il peut être nécessaire de lui faire subir une dialyse. Les patients présentant une déficience en NAGS ou suspectés de l'être reçoivent également du glutamate de carbamyle. Cela permet au cycle de l'urée de reprendre. Le traitement intensif d'une carence protéique grave doit rapidement être converti en traitement d'entretien, car une carence protéique prolongée a également des effets néfastes sur la santé.

Traitement d'entretien

Le traitement à long terme est l'administration de glutamate de carbamyle. La plupart des patients n'ont alors plus besoin d'un régime alimentaire, sauf en cas de trouble aigu. Malgré le traitement, ils peuvent encore parfois avoir des problèmes.

Hérédité

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