

37. Propionaciduria (propionyl CoA carboxylase).

Synonymes :

Propionacidémie
Acidémie propionique
Déficit en propionyl CoA carboxylase
Défiance / insuffisance de la PCC
Nom le plus courant :
Propionaciduria

Introduction

La propionacidurie est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le métabolisme fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction de tissus tels que les muscles, les os et les organes comme le cerveau, et à 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 présente un problème, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule. Et la substance dans laquelle cette substance particulière est normalement convertie, est moins produite. Si l'accumulation ou la production insuffisante d'une certaine substance entraîne des plaintes, on parle de maladie métabolique.

Contexte

Protéines et acides aminés

Nous pouvons distinguer trois types de nutriments dans notre alimentation : 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 d'autres produits céréaliers, ainsi que dans les légumineuses.

Les protéines sont utilisées à de nombreux endroits du corps. Tout d'abord, elles sont un matériau de construction pour les muscles et donnent de la force 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. Elles ne sont pas toutes facilement disponibles dans notre alimentation. 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 construites à partir d'un nombre limité d'éléments constitutifs, les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines à des chaînes de perles. Il existe vingt sortes de perles différentes (les acides aminés), avec lesquelles on peut enfile presque infiniment de chaînes différentes. Toutes les protéines que le corps obtient par l'alimentation sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi le corps "enchaîne" de nouvelles protéines. Les acides aminés dits essentiels ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme et doivent être obtenus par l'alimentation. Cela ne s'applique pas aux acides aminés non essentiels, que votre corps peut fabriquer lui-même.

Acides aminés à chaîne ramifiée

Les vingt acides aminés différents sont de forme très différente. Certains sont constitués d'une chaîne ramifiée de pièces plus petites. Ces acides aminés (leucine, isoleucine et valine) sont appelés acides aminés à chaîne ramifiée. Ce sont des acides aminés essentiels. Si l'alimentation fournit plus de ces acides aminés que ce qui est nécessaire pour une croissance saine ou l'entretien des tissus, ils sont décomposés en composants plus petits. Ceux-ci sont ensuite utilisés comme fournisseurs d'énergie pour la cellule.

Cette décomposition se fait en dix étapes, dans lesquelles interviennent diverses enzymes. Si l'une de ces enzymes ne fonctionne pas ou est manquante, les produits intermédiaires s'accumulent. Ce sont tous des "acides organiques", qui s'accumulent dans les cellules ou sont décomposés par une autre voie en substances nocives, notamment pour le cerveau et le système nerveux.

Comme les acides organiques se retrouvent également dans le sang et l'urine, nous appelons ces maladies des "acidémies organiques" ou "aciduries organiques". Bien que chacune de ces maladies ait une enzyme différente qui ne fonctionne pas, elles sont très similaires en termes de symptômes. Cela est particulièrement vrai pour les aciduries classiques : MSUD, acidurie isovalérienne, acidurie propionique et méthylmalonacidurie.

Il existe d'autres maladies métaboliques dont le nom se termine par "acidurie" ou "acidémie". En fait, cette conjugaison signifie simplement que les substances acides se retrouvent dans l'urine (acidurie) et/ou dans le sang (acidémie). Ce n'est que lorsque cela résulte de la dégradation d'acides aminés à chaîne ramifiée que l'on parle d'acidurie organique et que l'histoire ci-dessus s'applique.

L'enzyme défectueuse ou manquante

Chez les patients atteints de propionacidurie, l'enzyme propionyl CoA carboxylase ne fonctionne pas ou fonctionne moins bien. En conséquence, les acides aminés valine et isoleucine ne peuvent pas être correctement traités par l'organisme des patients atteints de propionacidurie.

Rareté

La propionacidurie est une maladie métabolique rare, qui touche de 1 à 9 millions de naissances vivantes. Cela signifie qu'en moyenne, environ un à deux patients par an naissent avec une propionacidurie.

Autres aciduries organiques

De nombreuses aciduries organiques ont les mêmes caractéristiques que les propionaciduries. Les noms des autres maladies de cette catégorie sont :

Méthylmalonacidurie (MMA)

MSUD ("maladie urinaire du sirop d'érable")

Acidurie isovalérienne

3-méthylcrotonyl glycinurie

Malonaciduria

Troubles liés à l'acide 3-hydroxyisobutyrique : semialdéhyde déshydrogénase et 3-hydroxybutyrate déshydrogénase

3-méthylglutaconacidurie : type 1 à 4

2 méthyl-3 oh- butyryl CoA déshydrogénase

Acyl-CoA déshydrogénase à chaîne ramifiée 2-méthyle

acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale

Les trois premières maladies en particulier présentent de nombreuses similitudes avec la propionacidurie.

Symptômes

La propionacidurie est l'une des organoaciduries classiques. Bien que ce groupe soit causé par différents défauts enzymatiques, les symptômes des organoaciduries classiques sont pratiquement les mêmes. Cependant, les maladies présentent des degrés de gravité différents. Ces formulaires sont examinés ci-dessous.

Forme néonatale sévère

Les enfants atteints d'une grave acidurie organique naissent généralement sans problème, mais finissent à l'hôpital à l'âge de quelques jours, gravement malades. Ils gardent mal leur nourriture. Ils sont faibles et somnolents et peuvent même tomber dans le coma. Avec le bon traitement, ce trouble aigu peut souvent être inversé. Dans certains cas, cependant, les patients sont laissés avec des dommages. Cela se manifeste souvent par un retard de développement.

Une fois le diagnostic établi, les patients sont traités avec un régime alimentaire et des médicaments à teneur réduite en protéines (voir "Traitement"). Malgré le traitement, ils présentent souvent de nombreux troubles au cours des deux ou trois premières années de leur vie. Ils peuvent vomir abondamment et avoir des crises d'épilepsie. Les enfants sont faibles et "distraits" et peuvent tomber dans le coma. Un traitement aigu à l'hôpital est alors nécessaire. Après quelques années, la maladie se stabilise généralement. De nombreux patients ont une aversion naturelle pour les aliments riches en protéines.

On sait peu de choses sur l'évolution de la maladie à long terme. En particulier, l'influence de la maladie - même avec un traitement - sur le développement mental de l'enfant n'est pas claire. Bien que certains patients meurent jeunes, il y a aussi des patients qui vieillissent et qui se débrouillent très bien avec leur régime alimentaire.

Environ la moitié des patients atteints de la forme néonatale sévère ne survivent pas aux troubles et meurent à un jeune âge.

Certains patients, dans des circonstances normales, ne sont pas perturbés par les protéines de leur alimentation. Cependant, le métabolisme peut être perturbé à des moments où leur corps a besoin d'énergie supplémentaire, comme pendant les infections ou après une vaccination. Une telle perturbation peut être tout aussi grave que chez les patients atteints de la forme néonatale. Pour cette raison, ces patients sont également traités avec un régime à teneur réduite en protéines après le diagnostic afin de prévenir autant que possible d'autres troubles.

Il y a aussi des patients souffrant d'une organoacidurie plus chronique. Elles sont souvent découvertes à la naissance, par exemple, parce qu'un frère ou une sœur précédent(e) est atteint(e) de la même maladie. Ces patients sont traités dès la naissance, de sorte qu'ils peuvent présenter moins de troubles, qui, en connaissant la maladie, sont mieux gérés, voire évités. Actuellement (depuis octobre 2019), le dépistage de la MMA et de l'AP se fait après la naissance à l'aide de la piqûre au talon. Malheureusement, les résultats du dépistage ne sont pas toujours connus avant la révélation de la maladie. Néanmoins, l'obtention d'un diagnostic rapide

devrait faire une énorme différence en permettant d'en savoir rapidement plus sur la cause de la maladie chez le nourrisson.

Diagnostic

Les symptômes cliniques de l'acidurie organique sont suffisamment reconnaissables pour que la plupart des pédiatres puissent établir un diagnostic provisoire, mais dans la forme non néonatale, l'expression est très variable. Pour déterminer le défaut exact, il faut attendre les tests de laboratoire. Ce test est également effectué sur les bébés dont le résultat du test de Guthrie est positif, afin de confirmer le diagnostic. À cette fin, le sang est prélevé sur le patient. L'urine du patient est également testée. La combinaison de ces tests conduit généralement à un diagnostic définitif de propionacidurie.

Recherche sur l'ADN et diagnostics enzymatiques pour les tests prénataux

Il est possible de déterminer l'activité de l'enzyme défectueuse par une analyse de laboratoire. Cela peut se faire dans certaines cellules sanguines, mais aussi dans des cellules de peau en culture. Cela n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic, mais est parfois fait si l'on souhaite faire un test prénatal lors de grossesses ultérieures pour voir si l'enfant à naître est atteint de la maladie. Pour la même raison, des tests ADN peuvent être effectués sur le patient et ses parents. Le test prénatal est généralement effectué par un prélèvement de villosités chorales ou une amniocentèse. L'un des inconvénients de l'amniocentèse est qu'il n'est possible de déterminer qu'à un stade relativement tardif de la grossesse si l'enfant à naître est malade ou en bonne santé.

Dépistage néonatal :

En Belgique, tous les nouveau-nés sont soumis à un dépistage de la propionacidémie (par piqûre au talon). Étant donné l'âge auquel le test de Guthrie est effectué (72 heures) et le temps qu'il faut pour que le test soit terminé, les enfants présentant la forme néonatale sévère ne seront pas toujours retrouvés à temps (avant qu'ils ne tombent malades).

Traitement

Traitement aigu

Si un enfant atteint d'acidurie propionique est gravement perturbé, un traitement aigu dans l'unité de soins intensifs est souvent nécessaire. Pour réduire les taux élevés de lactate et d'ammoniaque dans le sang, l'enfant reçoit souvent une perfusion de glucose, de sel et d'électrolytes, ainsi qu'un traitement au glutamate de carbamyle, médicament homologué pour le traitement d'autres maladies métaboliques. Le benzoate de sodium est également utilisé comme alternative ou en combinaison avec celui-ci. Souvent, le sang contient tellement de substances nocives qu'il est nécessaire de recourir à la dialyse pour éliminer rapidement les déchets de l'organisme du patient. Cela se fait uniquement dans un centre universitaire, sous la supervision d'un spécialiste du métabolisme. Comme il est important d'être sur place rapidement, les patients doivent pouvoir se rendre à l'hôpital universitaire le plus proche pour ce premier traitement (traitement aigu). La première étape du traitement consiste à arrêter l'apport en protéines et à administrer une quantité suffisante d'énergie (kcal) par perfusion. Le traitement et le suivi ultérieurs ont lieu dans un hôpital universitaire.

Régime à teneur réduite en protéines

Quelle que soit la forme de propionacidurie dont souffre le patient, il est important qu'il reçoive le moins possible des acides aminés valine et isoleucine, que les patients atteints de propionacidurie convertissent en substances nocives. Pour y parvenir, les patients sont traités avec un régime alimentaire à teneur réduite en protéines. Cela signifie qu'ils ne sont pas autorisés à manger beaucoup d'aliments normaux contenant des protéines. Par exemple, la viande, les produits laitiers ou le pain. Pour beaucoup de ces produits, des alternatives à faible teneur en protéines sont disponibles, mais le maintien du régime alimentaire peut être un véritable casse-tête. En même temps, les enfants doivent aussi avoir assez d'énergie pour grandir.

Comme les enfants ont besoin de protéines pour une bonne croissance, on leur donne d'autres acides aminés séparément, selon les besoins, dans une préparation d'acides aminés. C'est généralement une poudre qu'ils doivent prendre avec un repas.

La composition exacte du régime, qui peut être complétée par un supplément d'acides aminés, varie d'un patient à l'autre et change souvent avec l'âge du patient. Il est important de trouver un équilibre entre la limitation des effets nocifs des protéines et la garantie que le patient reçoit suffisamment de nutriments pour une croissance optimale.

En cas de maladie, comme une infection ou de la fièvre, le métabolisme se modifie. C'est pourquoi les enfants atteints d'organoacidurie reçoivent souvent un régime alimentaire modifié (avec encore moins de protéines) à titre de précaution lorsqu'ils sont malades (plan d'urgence).

Alimentation par sonde

Une partie du tableau clinique de la propionacidurie est que les enfants mangent souvent mal. Ils ont peu d'appétit et crachent souvent. En outre, le régime alimentaire peut également être la cause de la perte d'appétit. Par conséquent, manger peut parfois être une lutte pour les enfants. S'ils ne reçoivent pas suffisamment de nutriments par une alimentation normale, les parents peuvent envisager de passer à l'alimentation par sonde (partiellement). Cela permet de réduire la pression de "devoir manger" et de maintenir les enfants en meilleure condition.

Progression

L'évolution de la maladie n'est pas la même chez tous les patients. Certains des patients meurent à un jeune âge en raison des conséquences de ces troubles. Cependant, si le patient répond bien au traitement et passe la première période, la plus critique, le pronostic pour l'avenir semble raisonnablement favorable. Le développement de l'enfant est fortement dépendant des dommages qu'il a pu subir du fait de ces troubles. Un quart de tous les patients atteints d'AP ont un développement mental normal. (Haijes, Molema et al. 2019)

Hérédité

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