

38. Acidurie isovalérienne (iso-valeryl CoA déshydrogénase).

Synonymes :

Acidémie isovalérienne

Déficit en iso-valéryl CoA déshydrogénase

Déficiência en acide isovalérique CoA déshydrogénase

IVA

Nom le plus courant :

Anacidurie à l'acide isovalérique

Introduction :

L'acidurie isovalérienne 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 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 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 autres céréales, et les légumineuses.

Les protéines sont utilisées à de nombreux endroits du corps. 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 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. Ils ne sont pas tous 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 "enfile" de nouvelles protéines.

Acides aminés à chaîne ramifiée

Les vingt acides aminés différents sont de forme très différente. Certains consistent en une chaîne ramifiée de composants plus petits. Ces acides aminés (leucine, isoleucine et valine) sont appelés acides aminés à chaîne ramifiée. Si l'alimentation

ingère plus de ces acides aminés que nécessaire pour une croissance saine ou pour l'entretien des tissus, ils sont décomposés en plus petits composants.

Ceux-ci, à leur tour, sont utilisés comme fournisseurs d'énergie ou matériaux de construction pour la cellule.

Cette décomposition se fait en dix étapes, dans lesquelles interviennent différentes 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, ces maladies sont appelées "aciduries organiques" (acide organique dans l'urine) ou "acidémies organiques" (acide organique dans le sang). Bien que dans chacune de ces maladies une enzyme différente soit défectueuse, elles sont très similaires en termes de symptômes. Cela est particulièrement vrai pour les aciduries organiques classiques : Maladie urinaire du sirop d'érable (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 si cela résulte de la décomposition des acides aminés à chaîne ramifiée leucine, isoleucine et valine que l'on parle d'acidurie organique et que l'histoire ci-dessus s'applique.

Odeur particulière

Les patients non traités atteints de cidurie isovaléricanne ont une odeur corporelle très spécifique qui rappelle celle des chaussettes avec une odeur de sueur.

L'enzyme défectueuse ou manquante

Chez les patients atteints d'acidurie isovalérienne, l'enzyme iso-valeryl CoA déshydrogénase ne fonctionne pas ou fonctionne moins bien. Par conséquent, l'acide aminé leucine ne peut pas être correctement traité par le corps des patients atteints d'acidurie isovalérienne.

Rareté

L'acidurie isovalérienne est une maladie métabolique rare : 1-9/1 000 000. Il est donc difficile de donner une estimation de l'occurrence en Belgique. On suppose qu'il y en a moins d'une centaine dans le monde.

Autres aciduries organiques

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

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

Propionaciduria

Methylmalonaciduria

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

En particulier, les trois premières maladies, comme mentionné précédemment, sont très similaires à l'acidurie isovalérienne.

Symptômes

L'acidurie isovalérienne est l'une des organoaciduries classiques. Bien qu'ils soient causés par des défauts enzymatiques différents, les symptômes de ces organoaciduries classiques sont pratiquement les mêmes. Cependant, les maladies se présentent sous différentes formes.

Forme néonatale sévère

Les enfants atteints d'une grave acidurie organique naissent généralement sans problème, mais en quelques jours, ils tombent gravement malades et sont admis à l'hôpital. Ils mangent mal, refusent la nourriture et crachent beaucoup. Ils sont faibles et somnolents et peuvent même tomber dans le coma. Parfois, les enfants sont nourris par un tube et les symptômes ne font qu'augmenter. 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"). Souvent, ils présentent de nombreux troubles au cours des deux ou trois premières années de leur vie, malgré le traitement. Ils peuvent vomir abondamment, être somnolents, avoir des troubles de la coordination et même 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. Lors d'un tel trouble, les patients ont souvent une odeur perceptible, parfois appelée odeur de pieds en sueur. Environ la moitié des patients atteints de la forme néonatale sévère ne survivent pas aux troubles et meurent à un jeune âge. Après quelques années, la maladie se stabilise généralement quelque peu. De nombreux patients ont une aversion naturelle pour les aliments riches en protéines. Les symptômes peuvent s'aggraver lors d'infections, de rhumes et de vaccinations. Le pédiatre et le diététicien donneront aux parents des instructions sur la manière d'anticiper ces périodes de maladie, par exemple en adaptant le régime alimentaire ou les médicaments.

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, avec peu de symptômes.

Forme intermittente

Certains patients ne sont pas affectés par la protéine dans l'alimentation dans des circonstances normales. Cependant, un dérèglement peut avoir lieu 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. Par conséquent, après le diagnostic, ces

patients sont également traités avec un régime à teneur réduite en protéines afin de prévenir autant que possible d'autres troubles. Les parents sont également invités à anticiper les périodes de maladie, par exemple en adaptant leur régime alimentaire ou leurs médicaments.

Forme chronique

Les patients atteints d'une forme plus chronique d'organoacidurie sont souvent découverts à la naissance parce qu'un frère ou une sœur plus âgé a la même maladie ou en est mort. Ces patients sont traités dès la naissance, ce qui signifie qu'ils présentent beaucoup moins de troubles, qui sont également moins graves.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acidurie isovalérienne est inclus dans la piqûre du talon. Tous les nouveau-nés en Belgique sont testés pour cette maladie. Chez les enfants présentant des résultats anormaux de piqûre au talon, il n'y a généralement pas encore de symptômes de la maladie métabolique. Cela signifie que le traitement peut être commencé dès que possible pour prévenir les dommages causés par la dysrégulation.

En outre, à un âge plus avancé et pour les enfants nés avant 2007, un dépistage est effectué lorsque les symptômes sont suspectés d'un syndrome d'acide organique. Les symptômes cliniques de l'acidurie organique sont suffisamment reconnaissables pour que la plupart des pédiatres puissent établir un diagnostic provisoire. Pour déterminer le défaut exact, il faut attendre les résultats de tests de laboratoire spécifiques. À cette fin, le patient reçoit généralement un test de Guthrie et/ou une prise de sang. L'urine du patient est également examinée. La combinaison de ces tests conduit généralement à un diagnostic définitif de l'acidurie isovalérienne.

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 n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic, mais se fait parfois lorsqu'on souhaite faire subir un test prénatal à l'enfant à naître pour détecter 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 l'acidurie isovalérienne (par test de Guthrie).

Traitement

Traitement aigu

Si un enfant atteint d'acidurie isovalérienne est gravement perturbé, un traitement aigu dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital est souvent nécessaire. Il est parfois nécessaire de recourir à la dialyse pour éliminer rapidement les substances nocives de l'organisme du patient. Comme il est important d'être sur place rapidement, les patients doivent pouvoir se rendre à l'hôpital (régional) le plus proche pour un traitement aussi aigu. Le traitement et le suivi ultérieurs ont lieu dans un hôpital

universitaire. Tous les enfants devraient avoir leur propre "protocole d'urgence", afin que même les médecins qui ont peu d'expérience de cette maladie métabolique puissent agir correctement en situation d'urgence.

Régime à teneur réduite en protéines

Quelle que soit la forme d'acidurie isovalérienne dont souffre le patient, il est important qu'il reçoive le moins possible de l'acide aminé leucine, qui est transformé en substances nocives par les patients atteints d'acidurie isovalérienne. Pour y parvenir, les patients sont traités avec un régime alimentaire pauvre en protéines. Cela signifie qu'ils ne sont pas autorisés à manger, ou seulement de façon limitée, de nombreux aliments normaux qui contiennent 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 ont besoin de suffisamment d'énergie et d'éléments de construction pour grandir.

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

La composition exacte du régime alimentaire et de la préparation d'acides aminés est différente pour chaque patient et change souvent avec l'âge du patient. L'essentiel est de trouver un équilibre entre la limitation des effets néfastes des protéines et la garantie que le patient reçoit suffisamment de nutriments pour se développer de manière 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.

Alimentation par sonde

En raison du régime alimentaire, l'alimentation peut parfois être une lutte pour les enfants atteints d'organoacidurie. Comme mentionné précédemment, les enfants eux-mêmes ont souvent une aversion pour les aliments contenant des protéines. Si les enfants 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 l'état de santé des enfants.

Progression

L'évolution de la maladie n'est toujours pas claire. Certains des patients meurent à un jeune âge en raison des conséquences de ces troubles. Cependant, si le patient répond bien au traitement et survit à la première période, la plus critique, le pronostic semble assez favorable. Le développement de l'enfant dépend dans une large mesure des dommages qu'il a subis du fait de ces troubles. Il y a plusieurs patients dont le développement mental est normal.

Hérédité

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