

## **6. MSUD (oxoacide déshydrogénase à chaîne ramifiée)**

### **Synonymes :**

Déficiences en oxo-acides déshydrogénase à chaîne ramifiée  
Chaîne ramifiée  $\alpha$ - déficiences en acide céto-sique déshydrogénase  
Cétoadidurie à chaîne ramifiée  
Déficit / insuffisance en cétoacide décarboxylase  
Déficiency en cétoacide déshydrogénase à chaîne ramifiée  $\alpha$   
Nom le plus couramment utilisé :  
MSUD (maladie urinaire du sirop d'érable)

### **Introduction**

La MSUD ("Maple Syrup Urine Disease") est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Cela 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 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.

#### *Acides aminés à chaîne ramifiée*

Les vingt acides aminés différents sont de forme très différente. Certains d'entre eux sont constitués d'une chaîne ramifiée de parties plus petites. Nous appelons ces

acides aminés (leucine, isoleucine et valine) des acides aminés à chaîne ramifiée. Si une plus grande quantité de ces acides aminés est ingérée par l'alimentation que celle nécessaire à une croissance saine ou au maintien des tissus, ils sont décomposés en plus petits composants. Ceux-ci sont à leur tour utilisés comme fournisseurs d'énergie pour la cellule.

Cette dégradation se fait en dix étapes, dans lesquelles différentes enzymes sont impliquées. 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 "aciduries organiques" ou "acidémies organiques". Bien que chacune de ces maladies soit causée par une enzyme dysfonctionnante différente, elles sont très similaires en termes de symptômes. Cela est particulièrement vrai pour les aciduries classiques : MSUD, isovaléradurie, propionacidurie et méthylmalonacidurie.

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

#### *L'odeur du sirop d'érable*

Le MSUD doit son nom à l'odeur spécifique que dégagent les patients non traités. Ils ont une odeur sucrée, un parfum similaire à celui du sirop d'érable, un sirop extrait des érables canadiens.

#### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

Chez les patients atteints de sclérose en plaques, l'enzyme "chaîne ramifiée  $\alpha$ -acide cétosique déshydrogénase" n'est pas ou peu efficace. Par conséquent, certains acides aminés ne peuvent pas être correctement traités par le corps des patients atteints de sclérose en plaques. L'acide aminé leucine est probablement la substance la plus nuisible chez les patients atteints de sclérose en plaques, mais ils sont également incapables de traiter correctement la valine et l'isoleucine.

#### *Rareté*

Le MSUD est rare. On estime qu'elle touche environ 1 nouveau-né sur 200 000. Cela signifie qu'en Belgique, un enfant en moyenne naît avec la MSU tous les deux ou trois ans. En Amérique, il existe un groupe de population (les Amish) dans lequel le MSUD est relativement courant : un nouveau-né sur 380 est atteint de la maladie.

#### *Autres aciduries organiques*

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

Isovaleraciduria

Propionaciduria

Methylmalonaciduria

3-méthylcrotonyl glycinurie

Malonaciduria

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

3-méthylglutaconacidurie : types 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 le MSUD.

### **Symptômes**

Le MSUD est l'un des organoacidurias classiques. Bien qu'ils soient causés par des défauts enzymatiques différents, les symptômes de ces organoacidurias classiques sont presque les mêmes. On peut toutefois distinguer différentes formes sous lesquelles les maladies se présentent. Ces formes sont décrites ci-dessous.

#### *Forme grave, néonatale*

Les enfants atteints d'acidité organique grave naissent généralement sans problème, mais finissent à l'hôpital gravement malades dès l'âge de quelques jours. Ils retiennent mal l'alimentation. Ils sont mous 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 ont des lésions. Cela se manifeste souvent par un retard de développement.

Lorsque le diagnostic est clair, les patients sont traités avec un régime alimentaire à teneur réduite en protéines et des médicaments (voir "Traitement"). Au cours des deux ou trois premières années de leur vie, ils présentent souvent de nombreux troubles malgré le traitement. En outre, ils peuvent avoir de graves vomissements et des crises d'épilepsie. Les enfants boitent, sont "absents" et peuvent éventuellement tomber dans le coma. Un traitement lourd à l'hôpital est alors nécessaire. Après un certain nombre d'années, la maladie se stabilise généralement quelque peu. 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 finissent par ne pas survivre et meurent à un jeune âge. À l'étranger, il a toutefois été démontré que les patients dont la maladie est détectée à un stade précoce ont un pronostic très favorable car ils peuvent être traités dès les premiers jours de leur vie. En Belgique, le MSUD est inclus dans le dépistage des nouveau-nés. Cela signifie que l'évolution de la maladie sera plus favorable.

#### *Forme intermédiaire*

Dans des circonstances normales, certains patients ne sont pas perturbés par les protéines du régime alimentaire. Cependant, ils peuvent être perturbés à des moments où leur corps a besoin d'un supplément d'énergie, comme lors d'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 alimentaire à teneur limitée en protéines après le diagnostic, afin d'éviter autant que possible de nouvelles perturbations.

#### *Forme chronique*

Les patients souffrant d'une organoacidurie plus chronique sont souvent découverts dès la naissance, parce qu'un de leurs frères et sœurs antérieurs 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**

Pour la plupart des aciduries organiques, les symptômes cliniques sont souvent suffisamment reconnaissables pour permettre un diagnostic préliminaire. Dans le cas du MSUD, cependant, le diagnostic peut être manqué parce que le sang et l'urine des patients contiennent souvent peu de substances caractéristiques qui indiquent une acidurie organique.

Il faut attendre les tests de laboratoire pour déterminer le défaut exact. 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 permet généralement de poser avec certitude un diagnostic de sclérose en plaques.

#### *Recherche sur l'ADN et diagnostics enzymatiques pour la recherche prénatale*

Il est possible de déterminer l'efficacité de l'enzyme défectueuse au moyen de tests de laboratoire. Cela n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic, mais cela arrive parfois si l'on souhaite faire un test prénatal lors de grossesses ultérieures pour voir si l'enfant à naître est également 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 à l'aide d'un test de flocons ou d'une amniocentèse. L'un des inconvénients de l'amniocentèse est qu'il n'est pas possible de déterminer avant un stade assez avancé de la grossesse si le bébé à naître est malade ou en bonne santé.

#### *Test de Guthrie*

Le MSUD est détecté au moyen du test de Guthrie, chez chaque nouveau-né. Cela signifie que le diagnostic peut être établi avant même que le patient ne présente des signes de maladie. De cette manière, le traitement peut être commencé dès que possible pour prévenir les dommages causés par les perturbations.

#### **Traitement**

##### *Traitement lourd*

Si un enfant atteint de sclérose en plaques est gravement perturbé, un traitement lourd dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital est souvent nécessaire. Parfois, un traitement par dialyse est nécessaire 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 lourd. Le traitement et le suivi ultérieurs ont lieu dans un centre métabolique.

##### *Régime alimentaire à teneur réduite en protéines*

Quel que soit le type de MSUD dont souffre le patient, il est important qu'il prenne le moins possible de l'acide aminé leucine, qui est converti par les patients atteints de

MSUD en substances nocives. Pour y parvenir, les patients sont traités avec un régime alimentaire pauvre en protéines. Cela signifie qu'ils ne sont pas autorisés à manger beaucoup d'aliments normaux qui contiennent des protéines. Il s'agit, par exemple, de la viande, des produits laitiers ou du pain. Pour beaucoup de ces produits, des alternatives à faible teneur en protéines sont en vente. En même temps, les enfants doivent aussi avoir suffisamment d'énergie pour grandir. Comme les enfants ont besoin de protéines pour une bonne croissance, on leur donne les autres acides aminés séparément dans une préparation d'acides aminés. En général, il s'agit d'une poudre qu'ils doivent prendre avec le repas.

Le réglage précis du régime alimentaire et de la préparation d'acides aminés varie d'un patient à l'autre et change souvent avec l'âge du patient. L'objectif est de trouver un équilibre entre la limitation des effets néfastes 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 adapté (avec encore moins de protéines) à titre de précaution lorsqu'ils sont malades.

#### *Alimentation par sonde*

En raison du régime alimentaire, la nourriture peut parfois devenir une bataille pour les enfants atteints d'organoacidurie. Si les enfants nourris normalement n'ont pas assez de nutriments, les parents peuvent envisager de passer (partiellement) à l'alimentation par sonde. Cela peut soulager la pression de "devoir manger" et mieux maintenir la condition des enfants.

#### *Evolution de la maladie*

L'évolution de la maladie n'est toujours pas claire. Certains des patients meurent à un jeune âge des conséquences de ces troubles. Cependant, si le patient réagit bien au traitement et passe le premier cap, le plus critique, le pronostic semble assez favorable. Le développement de l'enfant est fortement dépendant des dommages qu'il a pu subir à la suite de perturbations. Il y a plusieurs patients dont le développement mental est normal.

#### **Hérédité**

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