

Les aciduries organiques
Guide pour les patients, les parents et les familles

Jane Gick



Sommaire

Introduction	3
Le rôle du métabolisme	4
Comment le corps utilise-t-il les protéines ?.....	4
Les acides organiques.....	5
Quels sont les signes de la maladie?	6
Traitement	7
Les objectifs du traitement	7
Le régime d'urgence lors d'une maladie aiguë	7
Le traitement à long terme	9
Le régime	9
Les médicaments	10
Pourquoi mon enfant est-t-il atteint de cette maladie ? (ou pourquoi suis-je atteint(e) de cette maladie ?).....	11
Comment cela se passe-il ?	12
Quel est l'avenir de mon enfant ?	14
La grossesse.....	15
Les voyages	16
Glossaire	17

Introduction

Une acidurie organique a été diagnostiquée chez vous ou chez votre enfant.

Au premier abord, toutes les informations concernant ce type de maladie, sont difficiles à comprendre en particulier, parce qu'elles arrivent à un moment où vous êtes particulièrement inquiets et que soudain, un flot d'informations médicales vous est donné.

Nous vous proposons d'expliquer ces anomalies dans une brochure que vous pourrez lire à votre rythme et qui vous permettra ainsi de poser à votre équipe de spécialistes, toutes les questions qui vous sont importantes.



Le rôle du métabolisme

Pour être en bonne santé, tout individu doit consommer régulièrement des aliments qui lui permettent d'obtenir l'énergie et les éléments de base nécessaires au renouvellement de ses tissus (ou organes).

Les aliments que nous mangeons sont transformés en éléments simples qui sont soit utilisés pour la croissance et le renouvellement des tissus, soit mis en réserve pour faire face aux périodes de jeûne, ou encore, éliminés sous forme de déchets. Cette explication est une version certes très simplifiée mais utile d'un métabolisme qui est en réalité beaucoup plus complexe.

Comment le corps utilise-t-il les protéines ?

Les aliments riches en protéines sont les oeufs, le lait et les produits laitiers, le poisson, la viande, le pain etc. Au cours de la digestion, les protéines sont décomposées en petites unités ou «briques de construction» qui sont transportées dans le sang et utilisées pour la croissance et le renouvellement tissulaire.

Ce qui commence à l'état de bon steak ou de verre de lait est ainsi décomposé en une vingtaine de « briques de construction » différentes que l'on appelle acides aminés. Ces acides aminés passent dans le sang et sont disponibles pour les cellules qui en ont besoin. En général, nous consommons beaucoup plus de protéines que ce dont notre corps a réellement besoin. Ainsi, ce que nous avons mangé en excès passe par un processus de transformation qui convertit les acides aminés en ammoniac et en acides organiques. Le corps est incapable de tolérer de grandes quantités d'ammoniac ou d'acides organiques parce qu'ils se comportent comme des poisons, ils sont toxiques. Pour faire face à ce problème, il existe dans le foie des processus qui transforment ces toxiques en dérivés non toxiques qui sont finalement éliminés dans les urines.

Les acides organiques

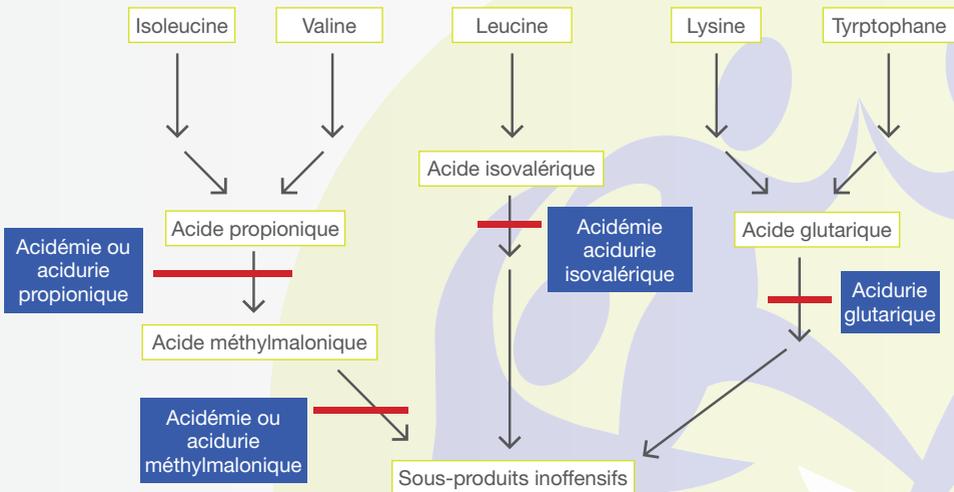
Pour comprendre l'affection dont votre enfant est atteint, il est utile d'examiner plus en détail la façon dont certains acides aminés (tels que l'isoleucine, la valine, la leucine, la lysine et le tryptophane) sont dégradés. A chaque acide aminé correspond une voie métabolique utilisant une série d'enzymes. Chaque enzyme est essentielle pour convertir une substance en une autre.

Ainsi, en cas de défaillance d'une enzyme, des produits nocifs s'accumulent au niveau du point de blocage, de la même manière que les véhicules s'accumulent lorsqu'un bouchon se produit sur une route très fréquentée.

Si votre enfant présente une acidurie organique, cela signifie que l'une des enzymes ne fonctionne pas de façon normale. Les acides organiques qui s'accumulent sur le point de blocage de la voie métabolique donnent leur nom à chaque affection particulière :

- Acide propionique – acidémie ou acidurie propionique
- Acide méthylmalonique – acidémie ou acidurie méthylmalonique
- Acide isovalérique – acidémie ou acidurie isovalérique
- Acide glutarique – acidurie glutarique

Le diagramme montre la position de l'enzyme en cause dans ces affections :



Quels sont les signes de la maladie?

Les signes varient beaucoup d'un individu à l'autre. Ils peuvent survenir à n'importe quel âge.

Durant ses premières semaines de vie, le nourrisson ne peut plus compter sur le placenta de sa mère pour éliminer ces produits nocifs et son état de santé peut se dégrader fortement. L'enfant reçoit des protéines par le biais de son alimentation, de sorte que les acides nocifs commencent à s'accumuler. Lorsque cela se produit, les nourrissons présentent habituellement une somnolence, une respiration rapide et des vomissements, et leur état peut devenir très préoccupant. Un séjour à l'hôpital peut donc s'avérer nécessaire. Une fois que l'état de votre enfant sera stabilisé, vous recevrez des informations, une assistance ainsi que des recommandations sur la prise en charge de l'affection de votre enfant.

Dans certains cas, l'enfant émet une odeur particulière dégagée par les acides nocifs. Ainsi des enfants atteints d'acidurie isovalérique peuvent émettre ce qui ressemble à une mauvaise odeur de pieds. Une fois le traitement commencé, ces odeurs disparaissent.

Toutefois les parents remarquent parfois des odeurs inhabituelles lorsque leurs enfants ne vont pas bien à cause d'un rhume ou d'un problème similaire. Ces odeurs peuvent servir d'indicateur précoce pour instaurer un traitement d'urgence (le traitement d'urgence est décrit ci-dessous).

Occasionnellement, quelques années peuvent s'écouler avant que les enfants ne développent des symptômes. Ces enfants peuvent être considérés comme atteints d'une forme plus légère de la maladie ; toutefois une prise en charge attentive est toute aussi importante.

Traitement

Les objectifs du traitement

L'objectif du traitement est de maintenir un taux sanguin d'ammoniac en dessous d'un certain seuil dit « toxique ». Les situations susceptibles d'augmenter le taux d'ammoniac sont les consommations inappropriées de protéines mais surtout, les épisodes infectieux et maladies intercurrentes. Dans ces derniers cas, l'organisme doit puiser dans ses réserves pour se procurer de l'énergie. Les réserves de protéines ainsi mobilisées, sont dégradées et produisent de l'ammoniac dont l'épuration par le cycle de l'urée est insuffisante. Le taux d'ammoniac dans le sang devient alors, trop élevé.

Le régime d'urgence lors d'une maladie aigüe

Si vous ou votre enfant est malade ou peu en forme, vous devez (ou il doit) être traité avec un régime d'urgence établi d'avance par votre médecin et votre diététicien(ne). Un régime d'urgence est obligatoire pour tout patient atteint d'une acidurie organique, y compris pour ceux qui ont une forme modérée. Ce régime est établi de façon individuelle car, il varie beaucoup d'un patient à l'autre.

Un régime d'urgence est basé sur une boisson calorique contenant essentiellement des glucides comme le Maxijul® par exemple. Cette solution doit être proposée dès que votre enfant ne se sent pas bien et qu'il ne tolère pas son régime de base. Cette solution ne contient aucun produit dangereux pour la santé. Ainsi, si vous avez commencé un régime d'urgence et que votre enfant a (ou vous avez) rapidement retrouvé son (votre) comportement habituel, il n'y aura aucune conséquence particulière pour lui (vous). La consommation de ces calories supplémentaires empêche le corps de puiser dans ses (vos) propres protéines pour libérer de l'énergie comme expliqué ci-dessus et prévenir l'accumulation d'acides organiques nocifs. Il ne faut jamais attendre pour commencer ce régime car s'il est commencé trop tard, l'augmentation du taux d'ammoniac peut être dangereux. Si vous avez un doute quelconque, vous devez contacter votre équipe locale en charge des maladies métaboliques.

Le régime d'urgence est prescrit pour être adapté à la situation de votre enfant (ou à votre situation). Il est régulièrement réadapté en fonction de l'âge et du poids de l'enfant car, les besoins en calories augmentent progressivement. Lors de toutes maladies, il est important de bien suivre les instructions qui

vous ont été données et de vérifier qu'il peut tolérer (que vous pouvez tolérer) la quantité de glucose prescrite. Cette solution devra être proposée à intervalles réguliers de jour comme de nuit. En cas de refus, il convient de prendre contact avec votre équipe médicale voire d'hospitaliser l'enfant (ou vous hospitaliser) en urgence ;

Votre diététicien(ne) vous conseillera et vous donnera des instructions écrites sur la réalisation et le mode d'administration du régime d'urgence.

Si votre enfant refuse le régime d'urgence et a fortiori s'il continue à vomir ou si son état ne s'améliore pas rapidement, vous devez soit :

- Contacter votre médecin et organiser une hospitalisation
- soit aller aux urgences
- soit téléphoner directement au service de pédiatrie (si vous le pouvez et si cela vous permet d'organiser plus rapidement l'hospitalisation)

Lors de l'hospitalisation, le régime d'urgence sera transformé en une perfusion de glucose. L'arrêt de l'alimentation arrêtera les vomissements et la perfusion permettra de poursuivre un apport important de glucose directement dans les veines. La réalimentation progressive par la solution d'urgence puis, par le régime contrôlé en protéines, pourra être reprise selon la récupération de l'enfant. Avec l'apport de glucose par perfusion, il n'est pas nécessaire de forcer l'enfant à boire.

Pendant l'hospitalisation, des prises de sang régulières sont nécessaires pour s'assurer que la composition du sang redevient normale et pour décider si des traitements supplémentaires doivent être mis en place. L'un des tests mesure le taux d'ammoniac. Pendant les maladies intercurrentes, le taux augmente facilement. Il est donc nécessaire de le contrôler régulièrement.

Si durant son séjour à l'hôpital votre enfant ne répond pas bien à la perfusion de glucose, d'autres traitements seront nécessaires. Si les taux d'acide organique atteignent des niveaux très élevés, des symptômes tels que la somnolence, l'irritabilité et la confusion se manifestent et nous avertissent que le cerveau est affecté. Afin d'éviter cela, il pourra s'avérer nécessaire d'administrer des médicaments par voie intraveineuse. Il se peut que votre enfant reçoive déjà ces médicaments par voie orale ou par le biais d'un tube. Si votre enfant demeure très malade alors que tous ces traitements ont été instaurés, il pourra s'avérer nécessaire de le transférer dans une unité de soins intensifs et de recourir à d'autres mesures thérapeutiques intensives

Le traitement à long terme

Le régime

Les patients atteints de déficits d'acidurie organique ont souvent un régime strictement contrôlé en protéines mais, pour certains, il leur a été seulement conseillé de limiter leur consommation de protéines

La restriction en protéines est une part importante du traitement. L'accumulation des acides organiques nocifs. Le but est double : - Fournir au minimum la quantité nécessaire de protéines pour assurer la croissance et le renouvellement tissulaire; donner au maximum la quantité que votre enfant peut (ou vous pouvez) tolérer. Parfois, la quantité tolérée a tendance à décroître avec le temps car la croissance ralentit avec l'âge entraînant ainsi, une certaine diminution des besoins protidiques.

Votre diététicien(ne) vous apprendra à mesurer la quantité de protéines à l'aide d'un système d'échange pondéral. Ce système donne une relation entre le poids de différents aliments et une quantité donnée de protéines. En utilisant ce système, vous pourrez contrôler la quantité journalière de protéines à laquelle vous avez droit dans le cadre du régime. Ce système concerne uniquement les aliments contenant des protéines, tous les autres aliments sont consommés librement, sans avoir besoin de les peser.

Parfois, l'enfant développe (ou vous développez) une telle aversion pour l'alimentation qu'il devient difficile d'assurer l'apport calorique dont il a besoin. Dans ce cas, une alimentation par sonde est essentielle (nutrition entérale).

Pour cela, on utilise un tube très fin qui passe dans le nez et descend jusqu'à l'estomac. C'est une sonde nasogastrique. Si ce mode d'alimentation dure plusieurs mois, il est généralement proposé de mettre en place une gastrostomie. Dans ce cas, on introduit une sonde spéciale dans un orifice que l'on a créé entre la peau du ventre et l'estomac. Bien entendu, cela se fait sous anesthésie générale au cours d'une intervention chirurgicale programmée. Cette sonde est souvent appelée bouton de gastrostomie car elle est munie d'un système de fermeture qui ressemble à un bouton pression. En dehors des périodes d'alimentation, le bouton est fermé et l'enfant peut s'habiller normalement sans que la gastrostomie ne soit visible

Les médicaments

Certains enfants devront prendre des médicaments, d'autres non. Les médicaments susceptibles d'être administrés sont recensés ci-dessous, ainsi que leur mode d'action :

Carnitine : Elle « éponge » l'acide organique toxique présent dans le sang et permet son passage et son élimination dans l'urine.

Glycine : Ce médicament a le même mode d'action que la carnitine. Dans certaines affections, il peut être administré en monothérapie lorsque le patient va bien.

Métronidazole : Il s'agit d'un antibiotique, mais qui est administré en très faible quantité par rapport à la posologie adaptée pour combattre une infection. Les bactéries normales qui vivent dans les intestins fabriquent des acides organiques. Le métronidazole est utilisé pour réduire la quantité de bactéries intestinales et ainsi diminuer la quantité d'acides organiques fabriqués et absorbés par les intestins.

En plus de ces produits, il existe une grande variété de médicaments susceptibles d'être utilisés chez les patients atteints d'acidurie organique. Ceux qui ont été décrits ci-dessus sont les médicaments les plus couramment utilisés.

Il est très important que vous preniez tous les médicaments tels qu'ils ont été prescrits par votre médecin.

Pourquoi mon enfant est-t-il atteint de cette maladie ? (ou pourquoi suis-je atteint(e) de cette maladie ?)

Les déficits du cycle de l'urée sont habituellement d'origine génétique. Cela signifie qu'ils ne sont pas dûs à des événements qui se seraient produits pendant la grossesse ou au cours de l'accouchement. Les maladies génétiques sont héréditaires et nous allons maintenant décrire par quels mécanismes votre enfant a développé la maladie.

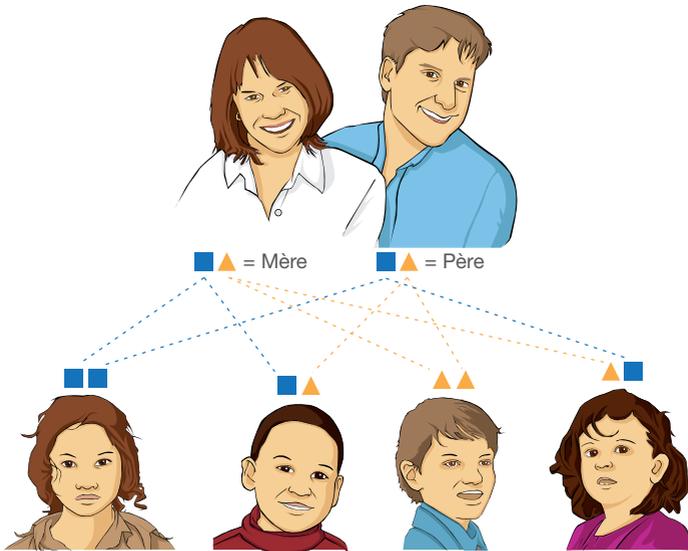
Si le gène est hérité à la fois de la mère et du père, on parle de gène autosomique récessif. C'est le cas de tous les déficits du cycle de l'urée sauf le déficit en OCT (ornithine carbamyl transférase) qui est une anomalie liée à l'X (expliquée plus loin)

Chez l'homme, chaque personne est porteuse d'environ sept anomalies différentes dans son information génétique. Si vous et votre partenaire portez la même anomalie génétique, à chaque fois que vous démarrez une grossesse, il y a une chance sur quatre pour que le bébé naisse avec un déficit du cycle de l'urée.



Comment cela se passe-il ?

Ce schéma vous montre ce qui se passe.



- ■ Enfant non atteint - n'est pas porteur du gène défectueux
- ▲ Enfant non atteint - porte un gène défectueux
- ▲ ▲ Enfant porteur des conditions
- ▲ Enfant non atteint - porte un gène défectueux

Un gène normal suffit à faire que l'enfant soit normal. Le normal est toujours plus fort que l'anomalie. Par contre, lorsqu'il y a deux fois l'anomalie, il n'y a plus de gène normal pour compenser et là, l'enfant exprime l'anomalie.

Quand un enfant est conçu, il n'y a aucun moyen de prédire quel spermatozoïde et quel ovule vont s'unir pour donner un bébé. Lors de la conception, un ovule apporté par la mère et un spermatozoïde apporté par le père fusionnent pour donner un fœtus qui va se développer.

C'est dans les noyaux de l'ovule et du spermatozoïde que l'information génétique, appelée ADN, est stockée sur des brins appelés chromosomes. C'est cette information qui détermine tous les caractères héréditaires comme la couleur des yeux, des cheveux et qui détermine aussi si l'enfant sera ou non atteint d'une maladie génétique.



Quel est l'avenir de mon enfant ?

Comme il l' a déjà été expliqué, la gravité des déficits du cycle de l'urée est très variable. Dans certains cas, la maladie est si bénigne que l'enfant n'a besoin que d'une consultation spécialisée par an. Le bilan annuel permet au médecin de noter les changements au fur et à mesure que le patient grandit car, il est parfois nécessaire de mettre en place un régime contrôlé et/ou de commencer un traitement médicamenteux.

Les enfants plus sévèrement atteints doivent être vus et suivis régulièrement par une équipe de médecins métaboliciens. Les enfants les plus gravement atteints auront besoin d'autres services médicaux spécialisés, de services sociaux, et de structures de rééducation où ils pourront être pris en charge dans différents domaines comme l'orthophonie, la kinésithérapie, la psychomotricité...

Plus tard, certains de ces enfants peuvent avoir des difficultés d'apprentissage scolaire. Il est donc nécessaire de leur prévoir une scolarisation et un apprentissage adaptés à leur capacité.

La grossesse

Bien que les déficits du cycle de l'urée soient des maladies assez sévères, leur pronostic à long terme est progressivement meilleur car, les traitements et les recherches ont permis une amélioration constante. Ce pronostic reste cependant variable en fonction du type et de la sévérité du déficit en cause.

Pour un individu en bonne santé, avoir un enfant impose à l'organisme un stress et une fatigue non négligeable. Pour un patient atteint d'un déficit du cycle de l'urée, l'effet d'une grossesse peut être encore plus difficile et peut provoquer des problèmes pour la mère et/ou l'enfant si elle n'est pas encadrée et suivie correctement.

Il est conseillé à toutes les femmes ayant des relations sexuelles d'avoir recours à un moyen efficace de contraception. Si possible, toutes les grossesses doivent être planifiées et suivies par votre médecin spécialiste conjointement avec l'équipe locale d'obstétrique. Cela donne à la mère et à son bébé le maximum de chance pour que tout se déroule bien. Durant cette période, il est probable que vous serez vue plus fréquemment pour adapter le régime et le traitement médicamenteux.



Les voyages

Voyager fait partie de la vie et cela ne doit pas être un obstacle pour une personne atteinte d'un déficit du cycle de l'urée. Il est raisonnable cependant, de prendre quelques précautions si vous prévoyez un long voyage ou si vous voyagez à l'étranger. Il peut être utile de vérifier si votre destination est compatible avec une prise en charge médicale adaptée au cas où il vous arriverait de tomber malade. Il est bien sûr nécessaire de continuer régime et médicaments pendant tout le voyage. Il faut donc être certain d'avoir suffisamment de provisions et de médicaments pour la durée de votre séjour. Vous devez avoir sur vous en permanence tous les documents d'informations fournis par votre équipe médicale. Pour de plus longues périodes à l'étranger, votre équipe médicale peut vous mettre en contact avec un médecin de votre lieu de destination qui assurera votre suivi.

Afin de pouvoir passer les douanes sans encombre, il peut être nécessaire d'avoir des attestations médicales justifiant le transport des aliments et médicaments dont vous avez besoin.

Glossaire

Aigüe : qui apparaît brutalement et qui est souvent sévère

Acide aminé : protéines briques de construction

Ammoniac : produit toxique, issu de la dégradation des protéines

Chronique : à long terme / au long cours

Décompensation : terme métabolique décrivant le déséquilibre de la maladie.

Élimination : manière dont le corps se débarrasse de l'excès de matière dans l'urine ou les selles

Enzyme : protéine qui permet les réactions chimiques

Gastrostomie : tube d'alimentation placé directement dans l'estomac à travers la paroi abdominale

Intraveineuse : dans la veine

Acides organiques : Acides qui se forment naturellement dans l'organisme ; il s'agit de produits de dégradation d'acides aminés.

Sonde naso-gastrique: tube d'alimentation qui passe dans le nez puis dans l'œsophage pour atteindre l'estomac

Par voie orale : par la bouche

Pédiatre : médecin qui soigne spécifiquement les enfants

Urée : produit de dégradation de l'ammoniac. Il est moins toxique et peut passer dans l'urine.

Pour plus d'informations et pour contacter les associations de patients, rendez-vous sur www.e-imd.org.

Si vous avez des questions concernant votre traitement ou les déficits du cycle de l'urée, veuillez contacter votre médecin spécialiste, votre infirmière, votre diététicien(ne) ou votre médecin.

Basé sur les écrits de Jane Gick.

E-IMD tient également à remercier EuroWilson www.eurowilson.org pour les illustrations.