



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude descriptive d'une population de 24 patients adultes atteints d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée (ornithine transcarbamylase et argininosuccinate lyase)

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016 à 14h
au Pôle Formation

Par Faïza BENSMAINE

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine Vantyghem

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Louis Wémeau

Madame le Docteur Anne-Frédérique Dessein

Monsieur le Docteur Dries Dobbelaere

Madame le Docteur Caroline Moreau

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Claire Douillard

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AA	Acides Aminés
Acétyl-CoA	Acétyl-Coenzyme A
ACTH	Adrénocorticotrophique Hormone
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AFP	Alpha-foetoprotéine
ALAT	Alanine Amino Transférase
AMP	Adénosine Mono-Phosphate
ARG1	Argininase 1
ASAT	Aspartate-transaminase
ASL	ArgininoSuccinate Lyase
ASLD	Déficit en ASL
ASS	Arginino-Succinate Synthétase
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
CAA	Chromatographie des Acides Aminés
CO2	Dioxyde de Carbone
CPS-1	Carbamyl Phosphate Synthétase
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMO	Densité minérale osseuse
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GDH	Glutamate Déshydrogénase
GGT	Gamma Glutamyl Transférase
GS	Glutamine Synthétase
GTP	Guanosine TriPhosphate
IGF1	Insulin-like growth factor 1
iNOS	Inductible nitric oxide synthase
LAL	Leucémies aiguës lymphoïdes
LH	Luteinizing hormone
MHM	Maladies Héritaires du Métabolisme
NAG	N-acetylglutamate
NAGS	N-acétylglutamate Synthétase

NH ₃	Ammoniac
NH ₄ ⁺	Ion ammonium
nNOS	neuronal nitric oxide synthase
NO	Monoxyde d'azote
OAT	Ornithine Amino Transférase
OTC	Ornithine TransCarbamylase
OTCD	Déficit en ornithine transcarbamylase
P5C	delta 1-Pyroline-5-carboxylate
SBP	Sex binding protein
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T4L	Tétra-iodothyronine libre
UCD	Urea Cycle Disorders

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Production et Epuration de l'ammoniaque	4
A. Métabolisme de l'ammoniaque et hyperammoniémie	4
1. Les acides aminés.....	4
2. Aspect global : production et épuration de l'ammoniaque (figures 1 et 2)6	
3. Détail de la production d'ammoniaque en périphérie : intestin grêle, muscle (figure 3).....	9
a) L'intestin grêle	9
b) Le muscle (figure 4).....	12
4. Détail des voies de détoxification de l'ammoniaque : foie, muscle, cerveau	13
a) Par la synthèse de la glutamine	13
b) Par la synthèse d'urée dans le foie (au niveau des hépatocytes péri- portaux) (14), (15)	15
c) LE CYCLE DE L'UREE.....	17
i. Phase mitochondriale.....	17
ii. Phase cytosolique	18
5. Rôle du rein	20
6. Interaction entre les différents organes	21
II. Etiologies des hyperammoniémies	22
A. Hyperammoniémies acquises ou par malformations congénitales.....	22
B. Hyperammoniémies héréditaires primaires (appelées aussi primitives) :..	28
1. Déficit d'une des 6 enzymes du cycle de l'urée (NAGS, CPS-1, OTC, ASS, ASL, ARG1) et que nous avons abordés au paragraphe c, page 17. ...	28
2. Déficit des transporteurs d'AA du cycle de l'urée :	28
C. Hyperammoniémies héréditaires secondaires :	28
III. Déficiences enzymatiques du cycle de l'urée	30
A. Epidémiologie.....	30
B. Diagnostic clinique des déficiences du cycle de l'urée : forme néonatale et tardive	33
1. Epidémiologie.....	33
2. Caractéristiques cliniques des formes néonatales	36
3. Caractéristiques cliniques des formes de révélation tardive.....	37
4. Facteurs déclenchants des décompensations métaboliques	37
5. Forme chronique	42
6. Forme aiguë	45
C. Les déficiences en OTC.....	47
1. Epidémiologie.....	47
2. Biochimie.....	47
3. Corrélation génotype - phénotype	48
4. Caractéristiques cliniques des déficiences en OTC (OTCD).....	49
a) Sur le plan neuropsychologique	50
b) Sur le plan hépatique.....	50
5. Caractéristiques cliniques des femmes conductrices symptomatiques et asymptomatiques.....	51

a)	Sur le plan neurologique.....	51
b)	Sur le plan neurocognitif.....	55
c)	Sur le plan hépatique.....	55
D.	Les déficits en acide argininosuccinique (ASLD)	55
1.	Epidémiologie.....	55
2.	Biochimie.....	56
3.	Caractéristiques cliniques des ASLD.....	56
a)	Troubles neurocognitifs	56
b)	Troubles hépatiques et neurologiques.....	57
i.	<i>Retentissement des ASLD sur le plan hépatique</i>	57
ii.	<i>Retentissement des ASLD sur le plan neurologique</i>	62
c)	Hypertension artérielle.....	62
d)	Troubles hydro-électriques	62
e)	Retentissement des ASLD sur le plan néphrologique	63
f)	Troubles dermatologiques	63
IV.	Diagnostic biologique des UCD	64
A.	Dosage de l'ammoniémie	64
B.	Chromatographie des acides aminés plasmatiques	65
C.	Dosage de l'acide orotique urinaire	67
D.	Les autres anomalies du bilan standard à rechercher sont :	67
E.	Diagnostic moléculaire (dosage enzymatique)	67
F.	Diagnostic prénatal.....	68
G.	Autres tests spécialisés	70
1.	Test de charge protidique (le plus classique : 1 g/kg de protides trois fois par jour pendant 3 jours)	70
2.	Test à l'allopurinol.....	70
V.	Traitements utilisés dans les UCD	70
A.	Traitement d'urgence.....	70
1.	Traitement diététique.....	71
2.	Traitements médicamenteux	72
a)	Le benzoate de sodium : voie orale ou veineuse (périphérique ou profonde).....	72
b)	Le phénylbutyrate de sodium : voie orale	72
c)	AMMONUL® : voie parentérale.....	73
d)	L'acide carbaglémique : voie orale	74
e)	Epuration extra-corporelle	74
3.	Supplémentation en arginine et citrulline.....	74
B.	Traitement d'entretien.....	75
C.	Transplantation hépatique	76
VI.	Surveillance au long cours.....	77
MATERIELS ET METHODES		78
I.	Type d'étude	78
A.	Patients	78
B.	Modalités de recueil de données.....	79
II.	Méthodes.....	80
A.	Patients symptomatiques	80
1.	Paramètres anamnestiques	80
2.	Paramètres cliniques à l'âge adulte.....	80
a)	Anthropométriques	80
b)	Statut social.....	80
3.	Paramètres métaboliques	81
a)	Crises métaboliques aiguës	81

b) Lors des bilans annuels (en dehors des crises métaboliques), à l'âge adulte.....	85
4. Confirmation diagnostique.....	85
5. Retentissement chronique de la pathologie évalué à l'âge adulte.....	86
i. Neurologique.....	86
ii. Retentissement hépatique.....	86
iii. Retentissement nutritionnel.....	87
iv. Retentissement osseux.....	87
v. Retentissement rénal.....	88
vi. Paramètres hormonaux.....	88
6. Traitements au long cours.....	89
C. Patients asymptomatiques.....	90
D. Analyses statistiques.....	90
Résultats.....	92
I. Description globale de la population.....	92
II. Description des patients symptomatiques.....	95
A. Caractéristiques de la population symptomatique.....	95
1. Age de révélation : formes néonatales et tardives.....	95
2. Mode d'entrée en diagnostic.....	96
3. Signes cliniques chroniques avant le diagnostic.....	98
4. Présentations cliniques des crises métaboliques aiguës révélatrices (9 patients sur 13).....	100
a) une forme « classique » de révélation néonatale : un cas d'ASLD.....	100
b) Huit cas survenus après 28 jours de vie.....	100
5. Facteurs déclenchants lors des crises métaboliques inaugurales.....	102
6. Paramètres métaboliques lors de la première crise chez les patients avec déficit en OTCD (n=5 données disponibles sur 6 patients) (tableau 21, page 105).....	103
a) Ammoniémie plasmatique.....	103
b) Evaluation des AA plasmatiques.....	103
c) Evaluation de l'acide orotique urinaire.....	104
7. Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les patients avec déficit en OTCD.....	106
a) Ammoniémie plasmatique (tableau 22).....	106
b) Evaluation des AA plasmatiques.....	106
8. Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les patients avec déficit en ASLD.....	107
a) Ammoniémie plasmatique (tableau 23).....	107
b) Evaluation des AA plasmatiques.....	107
9. Comparaison des paramètres métaboliques et de la durée de décroissance de l'ammoniémie sur l'ensemble des crises entre les patients avec OTCD et ASLD.....	108
10. Paramètres métaboliques en dehors des crises des patients avec OTCD (bilan de routine annuel, à l'âge adulte).....	108
11. Paramètres métaboliques en dehors des crises des patients avec ASLD (bilan de routine habituel, à l'âge adulte).....	110
III. Prise en charge thérapeutique des patients UCD.....	112
A. En phase aiguë : épuration extra-rénale à la crise inaugurale (n : 6 OTCD + 3 ASLD).....	112
B. Traitements au long cours des patients OTCD et ASLD (tableau 27).....	113
IV. Retentissement neurologique des patients symptomatiques (OTCD et ASLD).....	114
A. Patients OTCD (n : 10), (tableau 28).....	114

1.	Signes cliniques	114
2.	Imagerie cérébrale des patients avec OTCD	116
B.	Patients avec ASLD (n : 3)	117
1.	Signes cliniques et morphologiques	117
C.	Facteurs de mauvais pronostic neurologique	118
1.	Patients OTCD	118
a)	Nombre de crises chez les patients avec et sans signes neurologiques graves	118
b)	Paramètres métaboliques chez les patients avec (n = 4) et sans signes neurologiques graves (n = 6) (tableau 32)	119
2.	Patients ASLD avec signes neurologiques graves (n : 3).....	120
V.	Retentissement sur le plan hépatique de la population symptomatique	121
A.	Paramètres biologiques.....	121
B.	Paramètres morphologiques	121
1.	Patients avec OTCD.....	121
2.	Patients avec ASLD.....	121
3.	Lien avec le poids et/ou l'apport nutritionnel.	122
VI.	Retentissement sur le plan nutritionnel des patients avec UCD symptomatiques	123
A.	Evaluation clinique : poids, taille, IMC	124
B.	Evaluation des marqueurs nutritionnels chez les patients UCD symptomatiques.....	125
1.	Albumine et pré-albumine	125
2.	Acides aminés ramifiés	126
C.	Evaluation des carences vitaminiques	127
D.	Evaluation des carences en oligo-éléments	128
VII.	Retentissement sur le plan osseux.....	130
VIII.	Retentissement sur le plan néphrologique	132
IX.	Retentissement sur le plan cardio-vasculaire	132
X.	Retentissement sur le plan lipido-glucidique.....	133
XI.	Retentissement sur le plan endocrinologique (tableau 37)	133
XII.	Retentissement sur le plan social.....	135
XIII.	Patients asymptomatiques avec déficit en OTC	136
A.	Caractéristiques cliniques (tableau 38)	136
B.	Retentissement hépatique.....	137
1.	Paramètres biologiques.....	137
2.	Paramètres morphologiques (tableau 39)	137
C.	Caractéristiques métaboliques (tableau 40)	138
	Discussion et conclusion	141
	Références bibliographiques.....	154

RÉSUMÉ

Contexte : Les déficits enzymatiques en OTC (OTCD) et en ASL (ASLD) sont les plus fréquents déficits du cycle de l'urée (UCD), révélés en période néonatale ou dans la petite enfance par un coma hyperammonémique. Ces maladies sont rares et potentiellement très graves si le diagnostic est fait tardivement. Pourtant, elles sont traitables et savoir les reconnaître représente donc un enjeu majeur.

Méthode : L'objectif de notre étude a été de caractériser de façon rétrospective le spectre clinique, biochimique et morphologique de 24 patients adultes atteints d'un déficit de cycle de l'urée (13 patients symptomatiques : 10 patients avec OTCD et 3 patients avec ASLD ; 11 patients asymptomatiques avec OTCD).

Résultats : Le médiane de l'âge des patients de notre cohorte est de 34.5 ans (minimum : 20 ans; maximum : 81 ans), avec un âge médian aux premiers symptômes de 21 ans. Le coma hyperammonémique est le mode typique de révélation de la maladie. A l'âge adulte, 6 patients/10 OTCD ne présentent pas de signes neurologiques graves, 3/10 des patients présentent des troubles du neurodéveloppement et 1/10 des signes neurologiques centraux acquis graves, essentiellement en lien avec les comas hyperammonémiques. Les patients avec ASLD manifestent tous des troubles du neurodéveloppement graves. Les signes neurologiques les plus graves sont plus souvent présents chez les patients ayant eu des comas avec un pic d'ammoniémie élevée au cours de la première crise. Les femmes ASLD et OTCD (symptomatiques, asymptomatiques) sont celles qui présentent le plus d'hépatomégalies et/ou de stéatoses hépatiques. Les carences les plus fréquemment rencontrées chez les patients symptomatiques sont celles en 25 OH vitamine D, en vitamine B12, en zinc et en fer. Enfin, la plupart de ces formes révélées au cours de l'enfance présentent une minéralisation osseuse basse pour l'âge.

Conclusion : A l'âge adulte, les manifestations cliniques des patients avec OTCD sont hétérogènes dans leur gravité (absence ou présence de séquelles neurologiques des comas hyperammonémiques graves). Les patients avec ASLD ont tous des signes neurologiques graves. Le suivi doit être spécialisé sur le plan métabolique et réalisé en multidisciplinarité.

INTRODUCTION

Les déficits du cycle de l'urée (UCD pour « Urea Cycle Disorders ») constituent un groupe de pathologies métaboliques héréditaires rares dont les signes cliniques sont en majeure partie liés à une intoxication par l'ammoniaque. Le cycle de l'urée constitue en effet la voie métabolique principale permettant d'épurer l'ammoniaque, déchet toxique de notre catabolisme protidique. Son dysfonctionnement conduit à l'accumulation d'ammoniaque du fait d'une épuration défailante. L'expression clinique des déficits du cycle de l'urée peut être sévère compte tenu du caractère hautement neurotoxique de l'ammoniaque en excès.

Les désordres du cycle de l'urée s'intègrent aux Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) qui sont des pathologies d'origine génétique liées à un dysfonctionnement des voies du métabolisme soit glucidique, soit lipidique, soit des protides ou des différentes protéines de transport au sein des cellules. Plus de 600 MHM sont décrites mais leur nombre est probablement sous-estimé. Les MHM sont classées selon le type de voies métaboliques impliquées. On distingue essentiellement : 1- les pathologies par intoxication endogène liée à l'accumulation de substrats en amont d'un déficit enzymatique, 2- les pathologies par déficit énergétique, 3- les pathologies de surcharge des organelles (dont le lysosome et le peroxysome), 4- les troubles du métabolisme des neurotransmetteurs, 5- les déficits de synthèse des molécules complexes.

Les UCD se révèlent essentiellement dans l'enfance, en période néonatale et dans la petite enfance. Plus rarement, le diagnostic peut être réalisé à l'âge adulte mais le nombre de nouveaux cas rapportés dans la littérature n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années (1), (2). On estime toutefois que leur incidence est sous-estimée (décès suite à un coma non étiqueté, en période néonatale ou plus tardivement). Le mode diagnostique de révélation est le plus souvent celui de décompensations aiguës inaugurales à l'occasion classiquement d'une situation de catabolisme aigu ou lors d'un apport protéique excessif. Ces accès aigus sont caractérisés par l'association de signes neurologiques centraux (encéphalopathie) et de signes digestifs non spécifiques. Les symptômes peuvent également être

chroniques et non spécifiques, de diagnostic difficile, avec quand même la spécificité d'une symptomatologie à tendance vespérale (du fait de la charge protidique croissante au cours de la journée). Ces pathologies font partie des maladies métaboliques « traitables » et l'absence ou le retard du diagnostic lors des décompensations aiguës conduit à une issue fatale.

Notre étude est de nature descriptive et rétrospective et son objectif principal est de caractériser le spectre clinique, biochimique et morphologique des patients adultes atteints d'un déficit de cycle de l'urée, diagnostiqué en période néonatale, dans l'enfance ou à l'âge adulte. Cette étude concerne 24 patients suivis dans le Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de Lille (coordonné par le Dr DOBBELAERE) et qui bénéficient d'une prise en charge coordonnée au sein du service d'endocrinologie-diabétologie-métabolisme du CHRU de LILLE (Pr FONTAINE, Pr VANTYGHEM, Pr VAMBERGUE). Parmi les 24 patients, 21 patients présentent un déficit en ornithine transcarbamylase (dont 11 patients asymptomatiques) et 3 présentent un déficit en argininosuccinate lyase. Parmi cette cohorte, 2 patients ont révélé leur pathologie à l'âge adulte.

Lors de ce travail, nous rappellerons dans un premier temps la physiologie concernant la production et l'épuration de l'ammoniaque au sein du métabolisme des protéines. Puis, nous développerons dans un second temps les caractéristiques physiopathologiques et cliniques des déficits enzymatiques du cycle de l'urée (UCD), et plus particulièrement ceux de l'ornithine transcarbamylase (OTC) et de l'argininosuccinate lyase (ASL) dont sont atteints les patients de notre cohorte. Le travail de l'étude sera ensuite présenté (Matériels et Méthodes, Résultats, Discussion, Conclusion).

I. Production et Epuration de l'ammoniaque

A. Métabolisme de l'ammoniaque et hyperammoniémie

La principale caractéristique biochimique des acides aminés (AA) réside dans leur contenu en azote (fonction amine $-NH_2$). Le but du cycle de l'urée est d'éliminer sous forme d'urée le contenu en azote des protéines. L'urée urinaire représente ainsi la forme majeure d'élimination de l'azote provenant du catabolisme protidique, soit 90% de l'azote éliminé). Si cette épuration est défailante, comme c'est le cas dans les UCD, il y a une accumulation d'ammoniaque provoquant une hyperammoniémie dont l'expression clinique peut-être sévère compte tenu du caractère hautement neurotoxique de l'ammoniaque en excès.

Ainsi, un apport protidique supérieur aux besoins (intoxication exogène) ou à l'inverse une situation de catabolisme (intoxication endogène) entraînera une élévation anormale de l'ammoniémie s'il existe un dysfonctionnement de son épuration (3).

Le déficit enzymatique de l'une des enzymes du cycle de l'urée suffit à engendrer cette situation : on parle alors «**d'hyperammoniémie primitive héréditaire**». Mais il existe de nombreuses autres étiologies d'hyperammoniémies : soit également héréditaires mais liées à un dysfonctionnement du cycle de l'urée secondaire à un autre type d'anomalie métabolique, on parle alors «**d'hyperammoniémie secondaire héréditaire** »; soit acquises par excès de production de l'ammoniaque ou bien par insuffisance de détoxification par dysfonctionnement hépatique, on parle dans ce cas «**d'hyperammoniémie acquise**».

1. Les acides aminés

La digestion des protéines permet de libérer de leurs liaisons peptidiques l'ensemble des 20 acides aminés (AA) (dont 8 essentiels, c'est-à-dire qu'on ne peut synthétiser) avant qu'ils ne soient absorbés au niveau du tube digestif et transportés vers le flux sanguin (tableau 1). Ainsi, la dégradation des protéines aboutissant à la libération

des acides aminés est une voie métabolique majeure car les AA libérés sont utilisés pour la synthèse et le renouvellement des protéines et ceux libérés en période de jeûne (catabolisme) serviront à la synthèse des molécules non azotées comme les corps cétoniques ou le glucose. Les AA sont également des substrats oxydables par la mitochondrie pour la production d'énergie l'ATP (Adénosine triphosphate) nécessaire au bon fonctionnement des voies métaboliques (4).

La régulation de ce métabolisme protéique est constante : en période alimentaire, la protéosynthèse domine sous l'influence des AA exogènes et de l'insuline alors qu'à l'inverse c'est la protéolyse qui domine en période de jeûne. Mais à l'inverse, des glucides et des acides gras qui sont stockables, les protéines sont simultanément synthétisées (protéosynthèse) et détruites (protéolyse), ce qui permet de réaliser un renouvellement protéique permanent de 200 à 300 g/jour (4).

Les 20 acides aminés

Acide glutamique	Glu	E	Leucine	Leu	L
Acide aspartique	Asp	D	Lysine	Lys	K
Alanine	Ala	A	Méthionine	Met	M
Arginine	Arg	R	Phénylalanine	Phe	F
Asparagine	Asn	N	Proline	Pro	P
Cystéine	Cys	C	Sérine	Ser	S
Glutamine	Gln	Q	Thréonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophane	Trp	W
Histidine	His	H	Tyrosine	Tyr	Y
Isoleucine	Ile	I	Valine	Val	V

Tableau 1 : Liste des 20 acides aminés (acides aminés essentiels encadrés en rouge).

2. Aspect global : production et épuration de l'ammoniaque (figures 1 et 2)

A l'état nourri, la source d'ammoniémie est d'origine intestinale après digestion des protéines et catabolisme de certains AA au niveau de la cellule intestinale (figure 1). Concernant le reste des AA, ceux ramifiés (valine, isoleucine et leucine) sont captés par le muscle pour la protéinogénèse musculaire et la plupart des autres AA sont directement captés par le foie, lieu du catabolisme azoté dont la compartimentation tissulaire rend possible l'épuration de l'ammoniaque (NH_3) selon 2 processus :

1-Production hépatique de NH_3 au niveau mitochondrial qui sera épuré sous forme d'urée en entrant dans le cycle de l'urée : en fait, la glutamine (du pool des AA ingérés) subira l'action de la glutaminase intra-mitochondriale des hépatocytes péri-portaux pour libérer du glutamate et du NH_3 , NH_3 qui sera donc épuré en entrant dans le cycle de l'urée : l'uréogénèse est stimulée à l'état nourri (figure 2).

2- Production de NH_3 en périphérie par l'intestin essentiellement, NH_3 qui sera **véhiculé par le système porte** jusqu'au foie, au niveau du cytosol des hépatocytes péri-veineux : le NH_3 sera neutralisé en se fixant sur le glutamate par la glutamine synthétase cytosolique et ainsi produire la **glutamine** qui rejoindra la circulation générale (4) (figure 2).

A l'état de jeûne, la protéolyse musculaire est active et relargue surtout 2 acides aminés, la glutamine et l'alanine qui sont transporteurs d'azote de leur production jusqu'à leur détoxification et jouent un rôle majeur dans le métabolisme de l'ammoniaque. Ainsi, la glutamine libérée par le muscle rejoint la circulation générale et est captée par la cellule intestinale pour être hydrolysée par la glutaminase intestinale et produire le NH_3 .

Par ailleurs, le NH_3 sera également produit par le muscle en période d'exercice physique et sera en partie neutralisé en se fixant sur le glutamate par la glutamine synthétase et participera ainsi à la libération de la glutamine par le muscle. L'excès de NH_3 peut également rejoindre dans la circulation le NH_3 d'origine intestinale qui sera véhiculé au foie par le système porte pour être neutralisé au niveau des hépatocytes péri-veineux et former de la glutamine. Une partie de cet NH_3 pourra

également intégrer directement la mitochondrie et accéder au cycle de l'urée.

Enfin, **le rein** métabolise également la glutamine (surtout en période de jeûne) en la transformant en ammoniacque sous forme protonée (ion ammonium NH_4^+) qui sera excrété dans les urines (figure 2). La glutamine participe ainsi également au maintien de l'équilibre acido-basique en limitant l'acidose physiologique liée au jeûne.

Ainsi, 4 organes majeurs sont impliqués dans le métabolisme de l'ammoniacque : le foie, l'intestin, le muscle, le rein (4), (5).

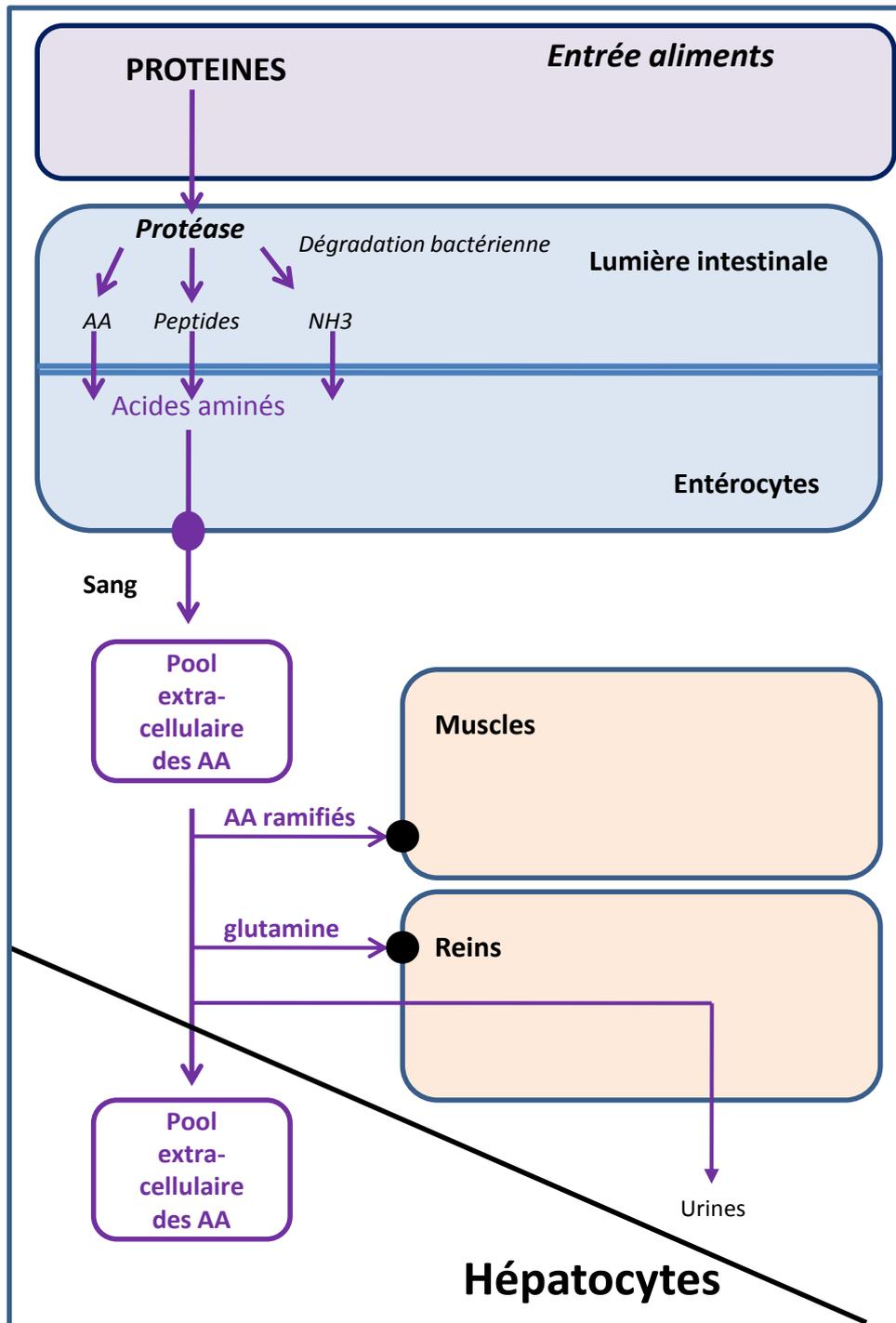


Figure 1: le transport sanguin et cellulaire des acides aminés à l'état nourri. Les trois quarts des acides aminés (AA) sont captés par le foie et le restant par les tissus extra-hépatiques, en fonction de leurs besoins propres pour la synthèse protéique et le métabolisme cellulaire. Le foie est le tissu principal du catabolisme azoté des AA à l'exception AA ramifiés (leucine, valine, isoleucine). Le muscle capte principalement les AA ramifiés pour l'édification de ses protéines. Le rein métabolise activement la glutamine pour le maintien de l'équilibre acido-basique (4).

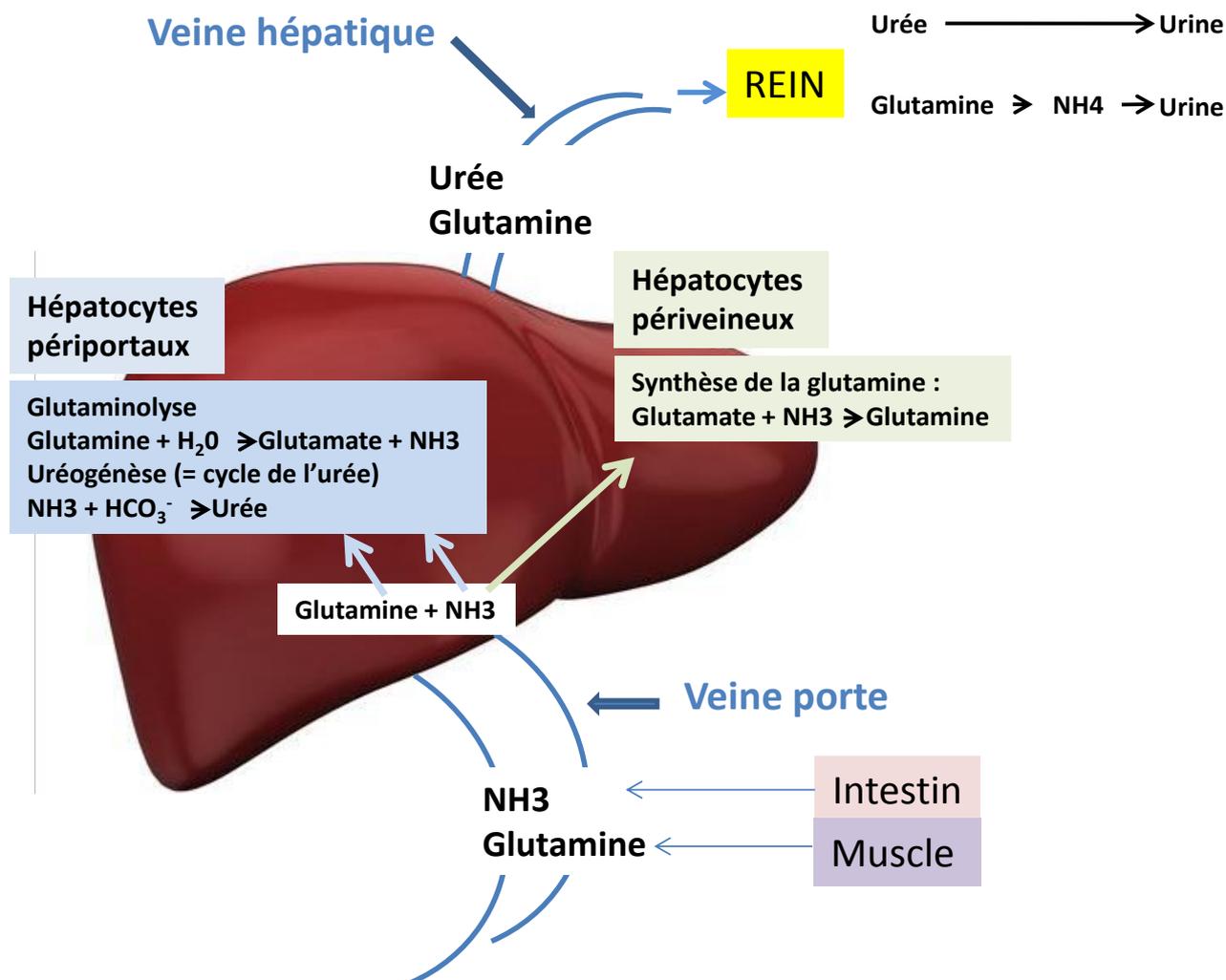


Figure 2 : Principaux acteurs impliqués dans la production et la détoxification de l'ammoniaque.

3. Détail de la production d'ammoniaque en périphérie : intestin grêle, muscle (figure 3)

a) L'intestin grêle

L'intestin grêle produit de l'ammoniaque à l'état nourri à partir des protéines alimentaires mais également à jeun à partir de la glutamine issue de la protéolyse musculaire et de l'urée, transportés tous deux dans le sang et qui seront captés par la cellule intestinale (7), (8).

A l'état nourri, les protéines alimentaires sont digérées en AA qui seront majoritairement absorbés par l'intestin pour rejoindre la circulation générale. Toutefois, une partie est métabolisée ce qui sera source d'ammoniémie au sein de la cellule intestinale (figures 1 et 2) (4).

Durant le jeûne, l'intestin capte la glutamine du flux sanguin, et celle-ci sera hydrolysée par la **glutaminase** en glutamate et ammoniaque (NH₃). Le glutamate lui-même sera transformé par la **glutamate déshydrogénase** en 2-cétoglutarate et ion ammonium. A noter qu'une partie du glutamate est transformé en P5C (Δ^1 -Pyroline-5-carboxylate) grâce à la Δ^1 -Pyroline-5-carboxylate synthétase pour rejoindre le pool d'ornithine grâce à l'ornithine aminotransférase (OAT) (4).

Enfin, il existe également une partie de cette ammoniogénèse intestinale qui est assurée par l'hydrolyse de l'urée. En effet, approximativement 20 % de l'urée produite chaque jour est recyclée par l'intestin grêle (9), (10). L'urée est hydrolysée au niveau du colon par les uréases bactériennes en dioxyde de carbone (CO₂) et en ammoniaque (NH₃). Environ 75 % de cet ammoniaque libéré sera retransformé en urée par le cycle de l'urée (9).

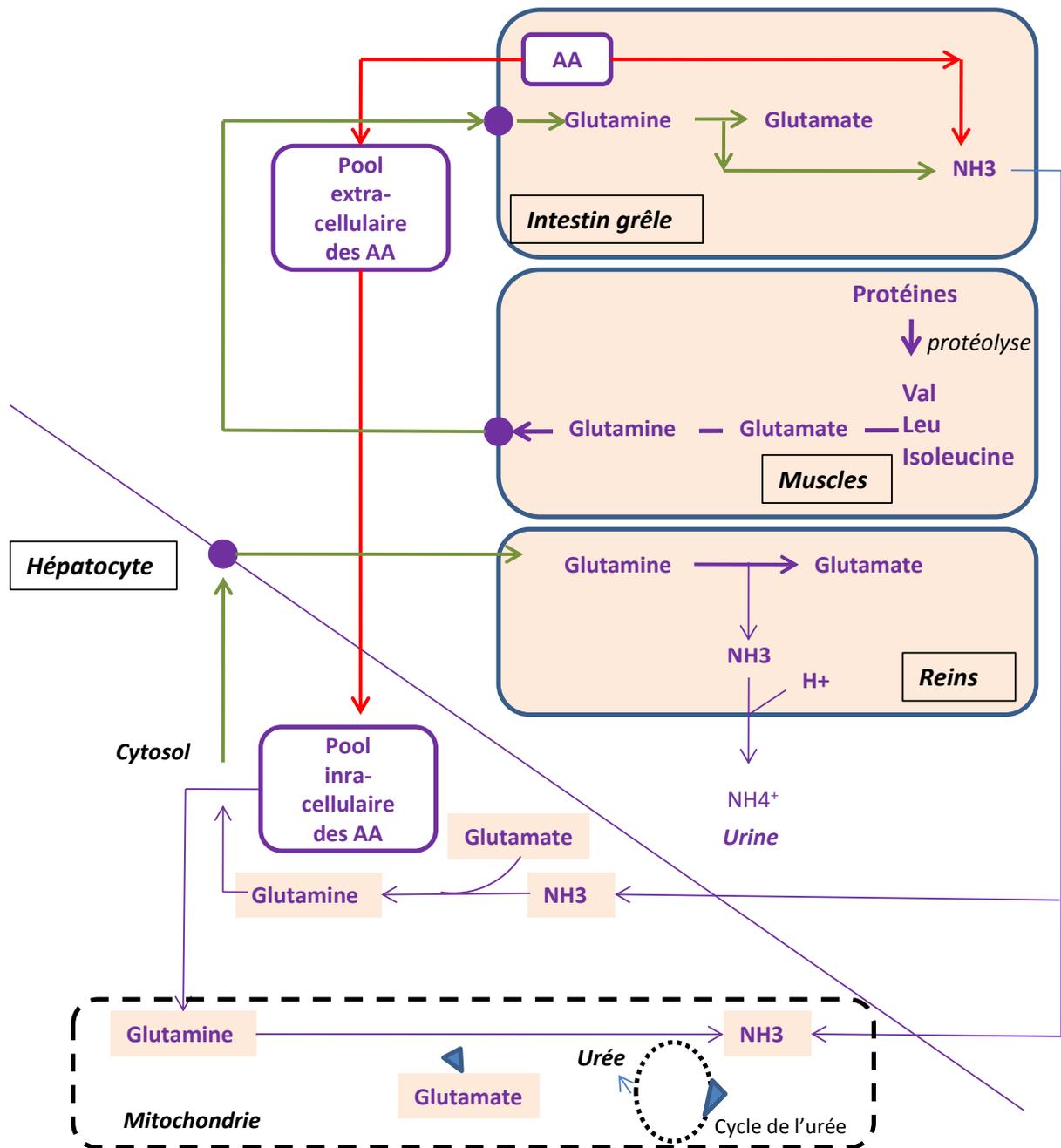


Figure 3 : La glutaminogénèse et l'uréogénèse au cours de la production et l'épuration de l'ammoniaque. → : à l'état nourri ; → : en période de jeûne (4).

b) Le muscle (figure 4)

La production d'ammoniaque par le muscle se réalise essentiellement en situation de jeûne ou d'exercice. A l'état nourri, la source d'ammoniémie est d'origine intestinale liée au métabolisme des acides aminés issus de la digestion des protéines ingérées. En revanche, le muscle est la première source physiologique d'ammoniaque dans les situations cataboliques telles que **le jeûne ou l'exercice physique**.

Au cours du jeûne, le muscle hydrolyse ces propres protéines, libérant ainsi de l'ammoniaque (désamination de l'aspartate du cycle des purines) et des AA (11). Au cours de l'exercice physique, une partie de l'ammoniaque produite provient de la désamination de l'adénosine mono-phosphate (AMP) par l'AMP déaminase (12), (13). Dans ces deux dernières situations cataboliques (jeûne et exercice physique), l'ammoniaque est issu de processus de transaminations et désaminations, les enzymes impliquées sont essentiellement les aminotransférases, qui transfèrent le groupement amine d'un AA sur le 2-cétoglutarate pour former le glutamate et libérer un 2-cetoacide (squelette carbonée de l'AA et qui pourra être utilisé à des fins énergétiques). Le glutamate obtenu participe à la transamination du pyruvate (par l'ALAT, alanine-transaminase) pour donner l'alanine et le 2-cétoglutarate ainsi recyclé ce qui maintient son pool à un niveau suffisant pour qu'il puisse également remplir sa mission en tant qu'un intermédiaire du cycle de Krebs. Concernant l'ammoniaque NH₃, il sera neutralisé par le muscle in situ à partir du glutamate et grâce à la glutamine synthétase (GS), qui permettra au muscle de synthétiser la glutamine et la libérer en même temps que l'alanine. Le glutamate a donc un rôle clé de régulateur de l'ammoniémie. La glutamine et l'alanine libérées se dirigeront vers le foie, la glutamine se dirigera également vers l'intestin et le rein pour poursuivre son métabolisme (4) (figure 4).

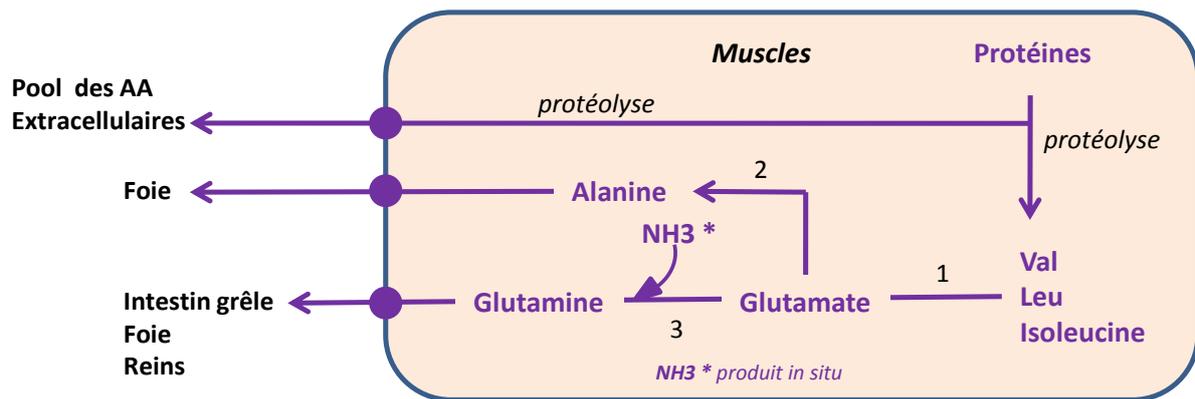


Figure 4 : métabolisme des protéines et des acides aminés dans le muscle (4). Le muscle synthétise de la glutamine (glutaminogénèse musculaire) et de l'alanine qu'il libère dans le sang. La libération de glutamine s'intensifie lors de l'exercice et en situation de jeûne. La protéolyse musculaire libère des AA, dont 3 AA ramifiés (valine, leucine, isoleucine), très abondants dans les protéines des muscles. Le catabolisme des AA ramifiés (par la transaminase spécifique aux AA ramifiés) conduit à la formation de glutamate. Le glutamate est transformé activement en glutamine (2/3) et alanine (1/3) en neutralisant le NH₃ produit par le muscle. AA : acides aminés ; 1 : transaminase des acides aminés ramifiés ; 2 : alanine transaminase musculaire ; 3 : glutamine synthétase.

4. Détail des voies de détoxification de l'ammoniaque : foie, muscle, cerveau

Il existe 2 moyens de neutraliser l'ammoniémie :

a) Par la synthèse de la glutamine

Voie de la glutamine synthétase (hépatocytes péri-veineux, muscle, cerveau) :

La fixation du NH₃ (synthétisé en périphérie par l'intestin, le muscle et véhiculé par le système porte) sur le glutamate par la glutamine synthétase (GS) cytosolique des hépatocytes péri-veineux produira la glutamine qui rejoindra la circulation générale. Le foie péri-veineux a une haute affinité pour l'ammoniaque NH₃ et privilégiera la détoxification de l'ammoniaque sous sa forme libre (4) (14), (15) (figure 2, page 9). Cette GS est aussi très active dans le muscle et dans le cerveau. L'ammoniaque non épuré est neutralisé sous la forme de glutamine grâce l'action de la glutamine

synthétase. La synthèse de glutamine permet de tamponner partiellement la production d'ammoniaque et ainsi retarder l'élévation de l'ammoniémie.

Cette synthèse de la glutamine est consommatrice d'énergie et dépend de la disponibilité en glutamate, le glutamate venant lui-même de l'activité :

- ✓ des transaminases au niveau du cytosol : la fonction amine NH₂ est transférée sur le 2-cétoglutarate pour former le glutamate et le cétoacide correspondant à l'AA (AA + 2 cétooglutarate → 2 cétoacide + glutamate).
- ✓ de la glutamate déshydrogénase (GDH activité) qui transforme le glutamate en 2-cétoglutarate et ammonium (NH₄⁺). Cette GDH est exprimée dans plusieurs tissus (foie, pancréas, intestin, rein et cerveau) et est une enzyme hautement régulée, activée par la leucine et l'ADP (adénosine diphosphate) et inhibée par le GTP (guanosine triphosphate). Elle permet de maintenir un équilibre entre le 2-cétoglutarate (indispensable puisqu'il s'agit d'un composé intermédiaire du cycle de Krebs) et le glutamate. A partir du glutamate qui va piéger le NH₃ sous l'effet de la glutamine synthétase, la glutamine est synthétisée.

Lorsque la glutamine est synthétisée au niveau du muscle et du foie, elle est ensuite transportée et captée par les cellules intestinales aboutissant :

- ✓ A la synthèse du glutamate (par la glutaminase) et de l'**ion ammonium** qui est transporté de l'intestin grêle vers le foie pour intégrer le cycle de l'urée.
- ✓ A la synthèse de **citrulline** (au niveau de l'intestin grêle) libérée dans le sang et à nouveau convertie en **arginine** dans les reins par l'arginino-succinate synthétase (ASS).
- ✓ A la synthèse d'**alanine** (au niveau de l'intestin grêle)
- ✓ La glutamine est également transportée et captée par les cellules rénales aboutissant, sous l'effet de la glutaminase et de la glutamine déshydrogénase,

à la libération **des ions ammonium** qui sont excrétés dans l'urine (16).

b) Par la synthèse d'urée dans le foie (au niveau des hépatocytes péri-portaux) (14), (15)

Il représente le stade ultime de détoxification de l'ammoniémie en produisant de l'urée qui sera éliminé dans les urines (17).

Le NH₃ produit au niveau mitochondrial à partir de la glutamine (sous l'action de la glutaminase intra-mitochondriale des hépatocytes péri-portaux) rentrera dans le cycle de l'urée pour être épuré (figure 2, page 9 ; figure 5).

Ces hépatocytes péri-portaux ont une basse affinité pour l'ammoniémie libre et une haute affinité pour la glutamine qui sera le gros pourvoyeur d'ammoniémie dans la mitochondrie après son hydrolyse par la glutaminase (donnant le NH₃ et le glutamate) (figure 2, page 9 ; figure 5). Le métabolisme mitochondrial du glutamate se poursuit alors (18):

- ✓ La transamination d'une partie du glutamate sur l'oxaloacétate, catalysée par l'ASAT (Aspartate-transaminase) et qui conduit à la synthèse d'Aspartate :
glutamate + oxaloacétate → α-cétoglutarate + Aspartate
- ✓ La désamination oxydative d'une partie du glutamate catalysée par la glutamate-déshydrogénase libère le NH₃.

Ainsi, le NH₃ obtenu en intra-mitochondrial rentre dans le cycle de l'urée (entrée du premier azote) puis l'Aspartate au préalable exporté vers le cytosol s'intégrera dans le cycle de l'urée. L'entrée de l'Aspartate (et donc de sa fonction amine) correspond à l'entrée du 2^{ème} azote dans le cycle (4).

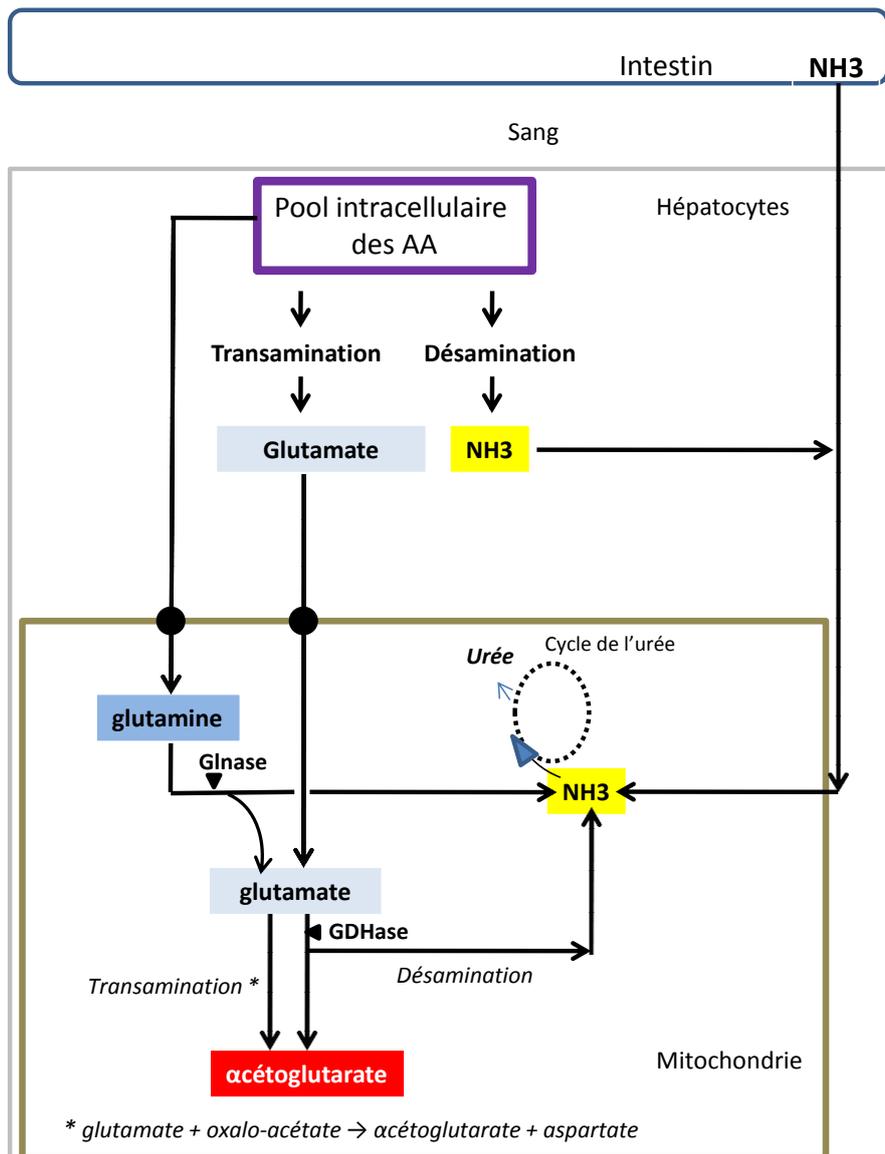


Figure 5 : Catabolisme azoté des acides aminés : des acides aminés à l'ammoniac (4).

Le foie est le site majeur des transaminations, à l'exception des acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) qui sont surtout transaminés dans les muscles. Ces réactions aboutissent à la production de grandes quantités de glutamate qui est transporté dans la mitochondrie où il est activement métabolisé. Dans les mitochondries, la glutaminase (Glnase) hydrolyse la glutamine en NH₃ et glutamate ; la glutamate déshydrogénase (GDHase) catalyse la réaction suivante : $glutamate \rightarrow NH_3 + \alpha\text{-cétoglutarate}$. Une partie de l'ammoniac intra-hépatique est d'origine intestinale provenant soit de la désamination de la glutamine exogène et endogène sous l'action de l'isoenzyme intestinale de la glutaminase ; soit du catabolisme azoté par les enzymes des bactéries intestinales. Dans la mitochondrie : la transamination d'une partie du glutamate sur l'oxalo-acétate, catalysé par l'ASAT conduit à l'aspartate : $glutamate + oxalo\text{-acétate} \rightarrow \alpha\text{-cétoglutarate} + aspartate$. La désamination d'une partie du glutamate catalysée par la glutamate déshydrogénase libère du NH₃. Dans les 2 cas, l'α-cétoglutarate régénéré peut être incorporé dans une nouvelle transamination. NH₃ et la fonction NH₂ de l'aspartate sont éliminés dans le cycle de l'urée.

L'ammoniaque peut provenir également de la désamination intra-hépatique de certains AA tels que la glutamine, l'asparagine, la sérine, la thréonine, la glycine et intégrer directement le cycle de l'urée. L'étape des transaminations et conversions forment du glutamate puis l'étape des désaminations libèrent le gaz ammoniaque NH_3 dont une partie est sous forme protonée ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ = \text{NH}_4^+$ ou ion ammonium). La majeure partie des AA transite par le glutamate pour être éliminée définitivement sous forme de NH_3 et d'aspartate dans la mitochondrie (figure 5) (4).

c) LE CYCLE DE L'UREE

Le cycle de l'urée met en jeu une série de six réactions biochimiques catalysées par six enzymes avec une étape de transport au niveau de la membrane mitochondriale (17).

Les trois premières enzymes qui interviennent dans ce cycle sont intra-mitochondriales, la N-acétylglutamate synthétase (NAGS), la carbamoyl phosphate synthétase (CPS-1), l'ornithine transcarbamylase (OTC). Les trois dernières sont intracytosoliques, l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) et l'arginine 1 (ARG1) (figure 6) (19). Ce cycle consomme l'équivalent de 4 ATP pour synthétiser une mole d'urée. Les transporteurs sur la membrane mitochondriale sont nécessaires. ORNT1 permet d'importer dans la mitochondrie l'ornithine et d'exporter vers le cytosol la citrulline. La citrine permet également d'exporter l'aspartate vers le cytosol et d'importer le Glutamate.

Le cycle est principalement régulé par le N-acétylglutamate (NAG) (dont dépend l'activité de la CPS-1) et par la disponibilité de l'ornithine (18).

i. Phase mitochondriale

- ✓ **La NAGS** (N-acétyl glutamate synthétase) catalyse la synthèse du N-acétyl glutamate par l'acétylation du glutamate par l'acétyl-CoA (acétyl Coenzyme A). La concentration intra-mitochondriale en acétyl-CoA est régulée par l'activité de la bêta-oxydation des acides gras (en période de jeûne) et par l'activité de la pyruvate déshydrogénase (en période post prandiale). C'est donc un facteur clé de la régulation du cycle de l'urée en contrôlant la synthèse de N-

acétylglutamate (NAG). La NAGS est activée par l'arginine.

- ✓ **La CPS-1** (Carbamoyl-phosphate-synthétase-1) est activée par le NAG, activateur allostérique et qui catalyse la synthèse du carbamoyl-phosphate à partir de l'ammoniaque (en condensant NH_3 et HCO_3^-). Cette étape catalyse l'entrée du premier azote dans le cycle.
- ✓ **L'OTC** (Ornithine-carbamoyl-transférase) mitochondriale transfère le groupement carbamoyl du carbamoyl-phosphate sur l'ornithine catalysant ainsi la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamoyl-phosphate. La citrulline doit être alors transportée de la mitochondrie vers le cytosol par une protéine de transport mitochondriale (ORNT1).

ii. Phase cytosolique

- ✓ **L'ASS** (Argininosuccinate-synthase) catalyse l'entrée du 2^{ème} azote dans le cycle en transférant la fonction amine de l'Aspartate sur la citrulline, formant ainsi l'argininosuccinate. Notons que l'Aspartate aura été au préalable exporté de la mitochondrie (fruit de la transamination du glutamate) vers le cytosol grâce à un transporteur de la membrane mitochondrial (Citrine).
- ✓ **L'ASL** (Argininosuccinate-lyase) clive l'argininosuccinate en L-arginine et fumarate. Le fumarate est transporté dans la mitochondrie par le cycle fumarate/aspartate et repris par le cycle de Krebs (le fumarate est hydraté en malate, transporté dans la mitochondrie, déshydrogéné en oxalo-acétate qui sera ensuite transaminé en aspartate (figure 6). Ainsi, se crée le lien entre le cycle de Krebs et celui de l'urée.
- ✓ **L'Arginase 1** (ARG1) hydrolyse l'arginine en urée et ornithine. L'urée est excrétée pour être éliminée dans les urines, tandis que l'ornithine est importée du cytosol vers les mitochondries au moyen de la protéine de transporteur (ORNT 1) pour réinitialiser le cycle et se transformer en citrulline à nouveau après transcarbamylation par l'OTC.

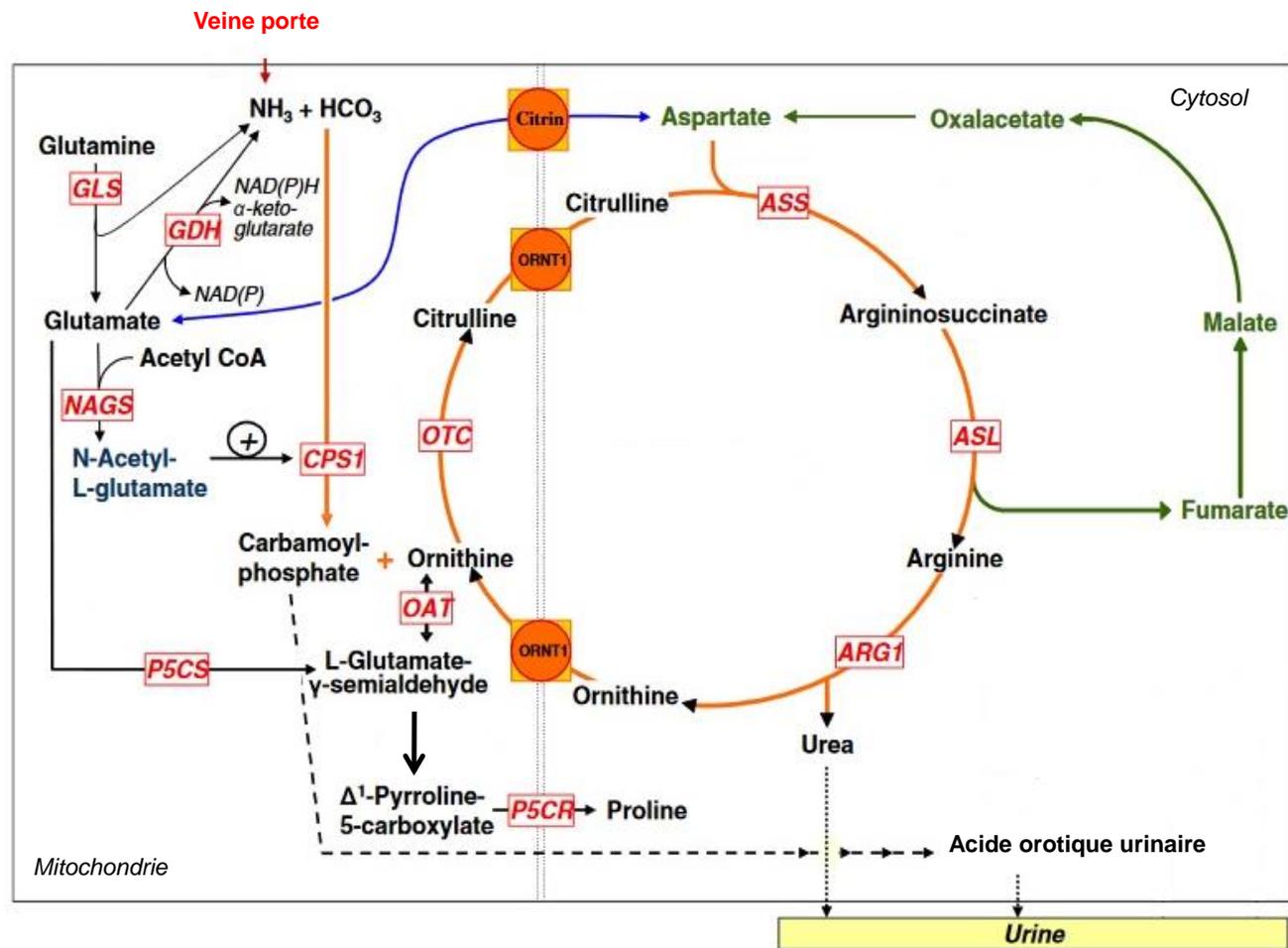


Figure 6 : Cycle de l'urée (19). NAGS : N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 : carbamoyl phosphate synthétase 1, OTC : l'ornithine transcarbamylase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase ; ARG1 : argininase I ; P5CS : delta-1-pyrroline-5-carboxylate-P5C-synthétase ; OAT : ornithine delta amino transférase ; GDH : glutamine déshydrogénase ; GLS : glutaminase ; ORNT1 : protéine de transport de la membrane mitochondriale de l'ornithine et de la citrulline.

L'ornithine et la citrulline, deux substrats clés du cycle, naviguent donc entre la matrice mitochondriale et le cytosol grâce à la protéine de transport de la membrane mitochondriale (ORNT 1). L'ornithine utilisée dans la 2^{ème} réaction est régénérée d'où le nom du cycle de l'ornithine qui est l'autre nom du cycle de l'urée.

Ainsi, une mole d'urée permet d'excréter 2 moles d'azote. L'urée est atoxique. Hydrosoluble, l'urée diffuse dans le sang puis est éliminée dans le rein (80% de l'azote urinaire).

Notons que la synthèse d'urée par le foie n'est possible que si le cycle de l'urée est en permanence réapprovisionné en intermédiaires métaboliques du cycle de l'urée tels que la L-arginine et L-ornithine. Concernant la L-ornithine, le catabolisme de la glutamine et du glutamate par l'intestin grêle peut constituer une source de cet intermédiaire du cycle de l'urée, délivré au foie par la veine porte. Concernant la L-arginine, produite par l'ASL, elle sert immédiatement de substrat à l'arginase de type 1 hépatique. La très forte teneur du foie en arginase 1, qui scinde l'arginine en ornithine et en urée, interdit toute libération d'arginine d'origine hépatique dans le sang (20), (21). Le flux de L-arginine plasmatique vers l'hépatocyte serait très faible (22).

Ainsi, le foie est le principal lieu de détoxification de l'ammoniaque. Toute atteinte à l'intégrité de ce tissu est susceptible de provoquer une hyperammoniémie.

5. Rôle du rein

Le rein est impliqué dans 3 importantes fonctions du métabolisme de l'ammoniémie (4).

1 - Il assure l'élimination de l'urée.

2 - il capte environ 10 à 15 % de la glutamine circulante pour l'hydrolyser en ion ammonium par l'action de sa glutaminase. Son rôle assure une faible part dans l'élimination de l'azote mais le rein prend son importance en cas d'acidose, lorsque

l'excrétion directe de l'ion ammonium (NH_4^+) permet d'épargner les bicarbonates (HCO_3^-) (23), (24).

3- Il est le second organe impliqué dans la synthèse de l'arginine. En effet, la citrulline synthétisée au niveau intestinal rejoint la circulation générale et est captée par le rein pour être transformée en Arginine. La citrulline est alors transformée en argininosuccinate par l'ASS, puis l'argininosuccinate est transformée en arginine par l'ASL. Ainsi, le niveau de citrulline dans l'organisme est étroitement lié au statut intestinal (la citrulline baisse en cas de défaillance intestinale) et lié au statut rénal (la citrulline augmente si la fonction rénale est altérée). Ceci est à prendre en considération lors de l'interprétation des chromatographies d'acides aminés des patients.

6. Interaction entre les différents organes

L'ammoniémie dépend donc des voies métaboliques interagissant entre plusieurs organes clés que sont l'intestin, le muscle, le foie et le rein. Ainsi, le cerveau est protégé de la toxicité de l'ammoniémie par un système complexe et hautement régulé. Quelques petites variations de l'ammoniémie sont contre carrées par sa transformation en glutamine par la glutamine synthétase des astrocytes mais si le NH_3 est trop élevé, l'élévation de la Glutamine devient majeure et délétère compte tenu des perturbations osmotiques qu'elle entraîne. Cette élévation explique en partie le phénomène d'œdème cérébral dont sont victimes les patients en situation de décompensation aigue (5), (25).

II. Etiologies des hyperammoniémies

On distingue les hyperammoniémies qui sont de nature héréditaire à celles de nature acquise ou liées à des malformations congénitales (figure 10, page 27) (6), (19). On rappellera ici d'abord les étiologies acquises mais on insistera ensuite sur les causes héréditaires primaires (troubles du cycle de l'urée) et en particulier les déficits en OTC et ASL que présentent les patients inclus dans notre étude.

B. Hyperammoniémies acquises ou par malformations congénitales

On distingue :

1/ Les Hyperammoniémies par insuffisance de détoxification de l'ammoniaque telles que les insuffisances hépatocellulaires aiguës (virale, médicamenteuse ou toxique) ou chronique (complication terminale d'une cirrhose, shunt porto-cave) conduisant à un défaut de détoxification de l'ion ammonium (figure 7 et 8).

Lors de l'insuffisance hépatocellulaire chronique, l'hyperammoniémie s'explique par différents mécanismes :

- ✓ Diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels.
- ✓ Diminution de l'activité de la glutamine synthétase au niveau des hépatocytes péri-veineux (impliquée dans la synthèse de la glutamine à partir de l'ammoniaque).
- ✓ Hypertension portale qui entraîne la formation d'un réseau collatéral de veines porto-caves qui entraîne le passage direct du sang issu du tissu intestinal et drainé par le système porte vers la circulation systémique. Ce passage permet un afflux direct de l'ammoniaque produit par les cellules intestinales dans la circulation générale, sans passage hépatique épurateur. Il n'y a donc pas de détoxification.
- ✓ Dans les shunts porto-caves.

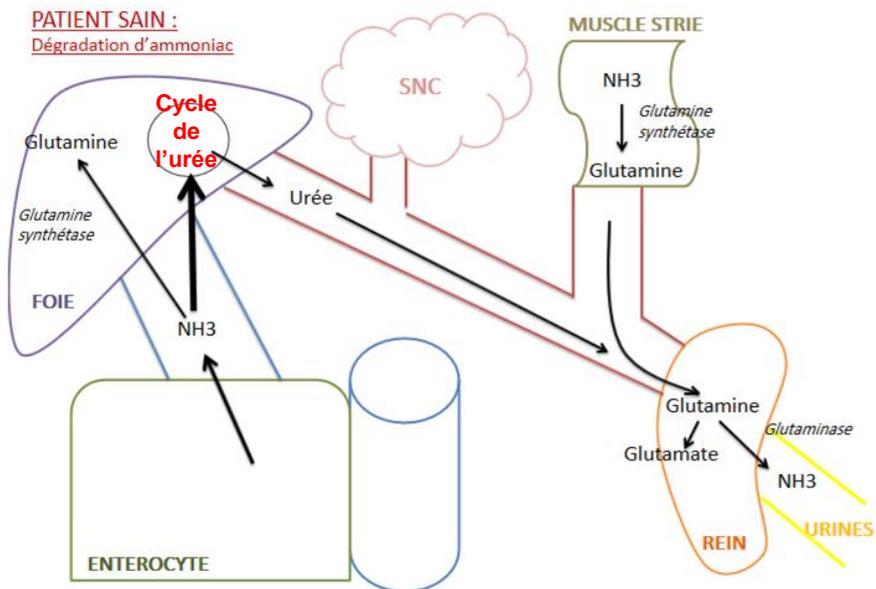


Figure 7 : Circulation de l'ammoniaque chez un sujet sain. SNC : système nerveux central. NH₃ : ammoniaque.

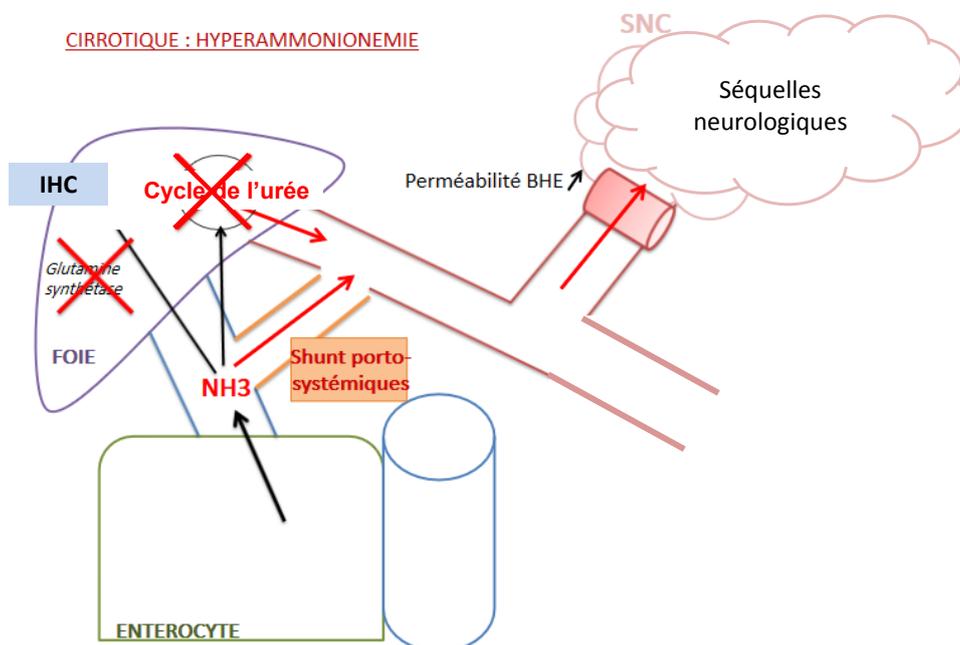


Figure 8 : shunt porto-systémique chez le patient cirrhotique responsable d'une hyperammoniémie. SNC : système nerveux central. NH₃ : ammoniaque. BHE : barrière hémato-encéphalique. IHC : insuffisance hépatocellulaire.

2/ les Hyperammoniémies secondaire à un hypercatabolisme protidique :

- ✓ **Les causes médicamenteuses.** Parmi les principes actifs impliqués dans les hyperammoniémies iatrogènes, les corticoïdes (19), le valproate de sodium (26), (27) et l'aspirine, induisant le syndrome de Reye d'autre part, sont les plus souvent cités. Dans le cas du valproate de sodium, une hyperammoniémie très modérée et asymptomatique est retrouvée chez 35 à 45 % des patients (28). La structure tridimensionnelle de cette molécule est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport et de son métabolisme intra-mitochondrial et lors de son élimination. Il en résulte une inhibition de la carbamoyl-phosphate- synthétase dose dépendante (29), (30).

Certains anti-cancéreux, de par leurs propriétés pharmacologiques, peuvent également conduire à des hyperammoniémies. Il s'agit notamment de la L-asparaginase prescrite, en association à d'autres anticancéreux, pour le traitement des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) et des lymphomes non hodgkiniens. Elle catalyse l'hydrolyse de la L-asparagine en L-aspartate et NH₃, et à un moindre niveau l'hydrolyse de la glutamine en glutamate et NH₃, chacune de ces réactions s'accompagnant donc de la libération d'ammoniaque (31), (32).

- ✓ **L'hémorragie digestive** peut constituer également une charge protidique importante qui sera difficile à épurer dans ce contexte de trouble sous-jacent du cycle de l'urée (33).

3/ les Hyperammoniémies liées à une infection (34). Une complication peu connue est l'hyperammoniémie liée à la présence d'une souche bactérienne uréase positive telle que l'infection à *helicobacter pylori*. Cette enzyme catalyse la réaction de transformation de l'urée en dioxyde de carbone et ammoniaque. C'est surtout lors d'un épisode de rétention urinaire que l'infection se compliquera d'une absorption de l'ammoniaque à travers une paroi vésicale étendue et amincie aboutissant à l'hyperammoniémie. Ceci peut alors être la cause d'une encéphalopathie avec confusion et altération de la conscience et nécessite un traitement spécifique rapide

en plus du sondage et du traitement de l'infection urinaire.

4/ les hyperammoniémies dans certains cancers : Au cours du myélome, les troubles de la conscience peuvent être liés à une hypercalcémie, à un désordre métabolique ou à une hyperviscosité mais sont exceptionnellement rapportés à une hyperammoniémie dont la fréquence est estimée entre 3,8 à 7 % (35), (36), (37). Au cours du myélome, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'ammoniémie et la survenue de troubles métaboliques. En revanche, une hyperammoniémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ semble être un facteur pronostique péjoratif (35), (38). Dans le cadre du myélome en phase aigue, la production d'ammoniaque par les cellules de myélome est de 13.7 $\mu\text{mol/L}$ par cellules en prolifération comparée à celle de cellules non myéloïdes (4.2 $\mu\text{M/L}$) ($p < 0.005$) (35). Un des mécanismes évoqués est la possibilité d'une infiltration des plasmocytes au niveau du foie causant un shunt porto-systémique (37), (39), (40). D'autres études suggèrent une production excessive d'ammonium in vitro par les cellules myélomateuses elles-mêmes (41), (42).

5/ la chirurgie bariatrique (43), (44), (45). Plusieurs travaux ont rapporté quelques cas de déficit du cycle de l'urée révélés suite à une encéphalopathie hyperammonémique après chirurgie bariatrique. L'hyperammoniémie post-chirurgie bariatrique peut s'expliquer i) par un hypercatabolisme protéique secondaire à une diminution des apports protéiques (causée la chirurgie bariatrique) ; ii) par une carence en zinc fréquente dans les suites de la chirurgie bariatrique. En effet, l'activité enzymatique de l'OTC est dépendante du zinc.

iii) Et enfin, l'hyperammoniémie peut être majorée par les mécanismes d'hypoglycémies réactionnelles/hyperinsulinismes fréquents après chirurgie bariatrique. Il a décrit que l'hyperinsulinisme régulait négativement l'expression des enzymes du cycle de l'urée.

6/ les malformations congénitales (figure 9) : Le canal d'Arantius (ductus venosus) est un vaisseau veineux intra-hépatique d'origine vitelline, présent uniquement pendant la vie foetale. Grâce à ce shunt ombilico-systémique physiologique, une partie du sang oxygéné est distribué directement dans le cœur fœtal, puis vers le cerveau. Ce canal se ferme normalement en 3 à 5 jours après la naissance. En cas de non fermeture du canal, le sang court-circuite le foie et passe par le foramen ovale dans l'oreillette gauche. Il se crée ainsi une hypertension portale responsable d'une hyperammoniémie avec une perturbation du bilan hépatique et de la coagulation (figure 9).

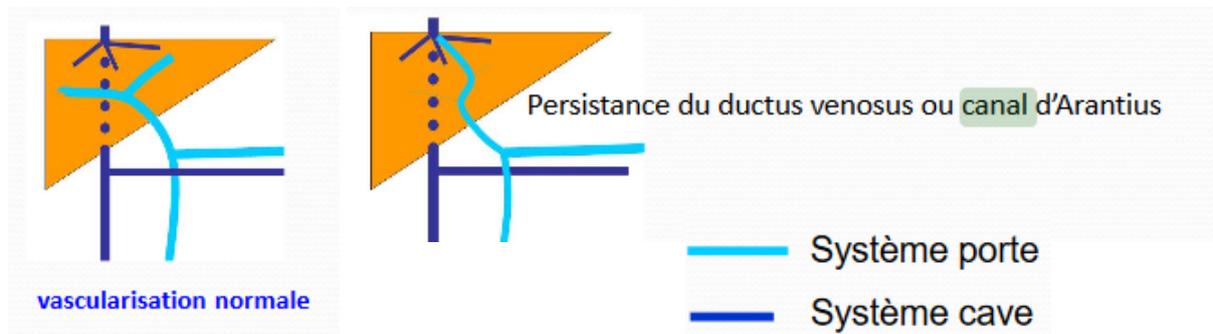


Figure 9: persistance du canal d'Arantius.

1- Par insuffisance de détoxification de l'ammoniaque

HYPERAMMONIEMIE PRIMAIRE

DEFICIT DES ENZYMES DU CYCLE UREE :

- OCT (Ornithine Carbamoyl Transférase)
- ASL (Arginosuccinate Lyase)
- ASS1 (Arginosuccinate Synthétase)
- CPs-1 (Carbamoyl-phosphate synthétase)
- NAGS (N-AcétylGlutamate Synthase)
- ARG1 (Arginase 1)

ANOMALIES DES TRANSPORTEURS :

- SYNDROME triple H :
(*hyperammoniémie/hyperornithinémie/homocitrullinémie*)
- CITRULLINEMIE de type 2 (déficit citrine)

HYPERAMMONIEMIE SECONDAIRE

INHIBITION ENZYME DU CYCLE DE L'UREE

- Aciduries organiques : MMA, PA

DEFICIT FONCTIONNEL DU CYCLE

- Déficit de l'oxydation des acides gras
- Déficit du cycle de la carnitine
- Déficit en substrat :
 - Intolérance aux protéines dibasiques
 - Delta 1 pyrroline-5-carboxylate P5C synthétase
 - Ornithine-delta-amino-transférase
 - Pyruvate carboxylase
 - Anhydrase carbonique
- Déficit de la Glutamine Synthétase (GS)
- Cytopathie mitochondriale
- Valproate de sodium

PATHOLOGIES HEPATIQUES

- Malformation vasculaire
- Cirrhose, insuffisance hépatique (défaut de GS)
- Hyperammoniémie du nouveau né
- Intoxication amanite, phalloïde

2- Par Hyperproduction d'ammoniaque

- Catabolisme protéique
(asparaginase, corticoïdes, hémorragie digestive,
chirurgie bariatrique ?)
- Infection bactérienne uréase positive
- Excès d'azote (nutrition parentérale, irrigation à la glycine)
- Myélome

Figure 10 : Causes d'Hyperammoniémies. PA : acidurie propionique, MMA : acidurie méthylmalonique ; GS : glutamine synthétase.

C. Hyperammoniémies héréditaires primaires (appelées aussi primitives) :

- 1. Déficit d'une des 6 enzymes du cycle de l'urée (NAGS, CPS-1, OTC, ASS, ASL, ARG1) et que nous avons abordés au paragraphe c, page 17.**

2. Déficit des transporteurs d'AA du cycle de l'urée :

Le déficit du transporteur ORNT1 des AA ornithine et citrulline (cf figure 6, page 19), à l'origine du syndrome HHH (Hyperammoniémie, Hyperornithinémie, Homocitrullinurie) et le déficit en citrine (transporteur de l'Aspartate) responsable de la citrullinémie de type 2.

D. Hyperammoniémies héréditaires secondaires :

Il existe des déficits du cycle de l'urée secondaire à un manque de substrats qui l'empêche de fonctionner normalement. En voici quelques exemples :

- ✓ **Le déficit d'un transporteur d'AA** responsable d'un déficit de substrat engendrant une intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (défaut d'arginine et d'ornithine).
- ✓ **Les aciduries organiques** comme l'acidurie propionique ou méthyl malonique qui engendre d'un défaut de certains intermédiaires du cycle de Krebs (oxaloacétate notamment) ce qui entraîne une baisse de α -cétoglutarate et donc du glutamate, d'où un défaut de fonctionnement de l'enzyme NAGS du cycle de l'urée. Une inhibition compétitive de la NAGS par accumulation d'acylCoA à chaînes courtes peut également survenir dans les aciduries organiques.

- ✓ **Les déficits de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras** ou du **cycle de la carnitine** vont entrainer une diminution de la concentration matricielle de l'acétylCoA et donc d'une diminution des activités de la NAGS et de la pyruvate carboxylase.
- ✓ **Le déficit en pyruvate carboxylase** à l'origine d'une carence en aspartate, second substrat de l'ASS et entraînant alors un déficit fonctionnel de cette enzyme.
- ✓ **Les enzymes du métabolisme de l'ornithine** : ornithine delta amino transférase qui s'associe à une hyperammoniémie dans sa forme clinique néonatale et le déficit en delta-1-pyrroline-5-carboxylate-P5C-synthétase, rapporté dans de rares familles (figure 6) ;
- ✓ **Déficit en glutamine synthétase**
- ✓ **Déficit du complexe V de la chaîne respiratoire avec déficit en ATP** (dysfonctionnement marqué de la CPS-1 et de l'ASS).
- ✓ **Déficit en anhydrase carbonique** (dysfonctionnement du cycle de l'urée par manque en HCO_3^- , substrat avec le NH_3 de la CPS-1) pour former la carbamoyl-phosphate).

III. Déficits enzymatiques du cycle de l'urée

Les déficits en NAGS, CPS-1, ASS, ASL et ARG1 sont de transmission autosomique récessive, l'OTC est de transmission liée à l'X. Le déficit d'une des 6 enzymes peut conduire à une accumulation de précurseurs en amont de l'enzyme déficiente et une carence des métabolites en aval. Les signes d'intoxication sont essentiellement liés à l'hyperammoniémie mais aussi à l'élévation plasmatique de la glutamine, tous deux responsables d'une toxicité cérébrale avec encéphalopathie à l'origine de troubles neuropsychiatriques et progression vers un œdème cérébral (46), (47).

A. Epidémiologie

L'incidence des déficits du cycle de l'urée est comprise entre 1/8 000 et 1/44 000 naissances selon les études (48) ; ce taux est probablement sous-estimé par méconnaissance de la pathologie. Il existe encore de nombreuses situations de décès avec un coma de nature inexplicée. Le déficit en OTC et en ASL sont les deux déficits du cycle de l'urée les plus fréquents (48), (49), (50), tant chez l'enfant que chez l'adulte (14). A noter que le déficit en NAGS en particulier peut rester longtemps asymptomatique et se révéler à l'âge adulte.

Comme pour la plupart des maladies rares, l'incidence des différents déficits du cycle de l'urée reste difficile à déterminer. En 2008, une synthèse des différents déficits dans plusieurs pays a été publiée (tableau 2) (51). L'incidence des différents déficits varient d'un pays à l'autre.

Déficit	Transmission	Incidence	Pays	Année d'étude
OTC	Lié à l'X	1/14 000	Italie	1996-2002
CPS-1	AR	1/ 1 000 000-1/800 000	Etats-Unis	1996
ASS	AR	1/100 000	Japon/Chine	1977-1991
ASL	AR	1/70 000	Etats-Unis	1978-1986-2004
ARG1	AR	1/ 2 000 000	Japon	1998
NAGS	AR	< 1/1 000 000		Orphanet http://www.orphanet.fr

Tableau 2 : incidence des différents déficits enzymatiques dans différents pays. AR : autosomique récessif.

Des données épidémiologiques plus récentes issues de trois grandes études c'est-à-dire celle de la « NIH sponsored Urea Cycle Disorders Consortium » (UCDC), celles de la « European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases » (E-IMD) de 2013 et celles de la NUCDF (National Urea Cycle Disorders Foundation) sont présentées dans le tableau 3. En 2013, Summar et al. ont réévalué l'incidence des déficits du cycle de l'urée en se basant sur les données du programme de dépistage néonatal américain incluant plus de 6 millions de naissances sur 7 états (n : 6 077 736 naissances) et sur celle de la « NIH sponsored Urea Cycle Disorders Consortium » (UCDC). L'estimation de l'incidence des différents déficits du cycle de l'urée aux Etats-Unis basée sur l'UCDC et sur le programme de dépistage néonatal vous est présentée dans le tableau 3 (52).

	UCDC		E-IMD*		NUCDF		Incidence estimée à partir de l'UCDC et du programme de dépistage néonatal
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
NAGS	3	(0,5%)	2	(1%)	6	(1%)	<1/2 000 000
CPS-1	16	(2,7%)	10	(4,5%)	53	(8%)	1/1 300 000
OTC	363	(62%)	133	(59%)	377	(57%)	1/56 500
ASS	83	(14%)	43	(19%)	86	(13%)	1/250 000
ASL	93	(16%)	26	(11,5%)	119	(18%)	1/218 750
ARG1	22	(3%)	4	(2%)	14	(2%)	1/950 000
Citrin	2	(<1%)	n/a	n/a	0	(0%)	<1/2 000 000
HHH	8	(1%)	6	3%)	6	(1%)	<1/2 000 000
Tous les UCD	590	100%	224	100%	661	100%	1/35 000

Tableau 3 : Estimation de l'incidence des différents déficits du cycle de l'urée aux Etats Unis. NUCDF ("National Urea Cycle Disorders Foundation"); UCDC ("NIH sponsored Urea Cycle Disorders Consortium"); E-IMD ("European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases"): * : données de 2013. NAGS : N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 : carbamyl phosphate synthétase-1, OTC : l'ornithine transcarbamylase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase ; ARG1 : l'argininase 1 ; syndrome triple H (hyperammoniémie–hyperornithinémie–homocitrullinémie) ; citrin : citrullinémie de type 2 ; UCD : tous les déficits du cycle de l'urée.

B. Diagnostic clinique des déficits du cycle de l'urée : forme néonatale et tardive

Les différents déficits du cycle de l'urée ont des caractéristiques sémiologiques communes. Toutefois, les présentations cliniques sont variables bien sûr en fonction de l'âge d'apparition de la maladie et de la sévérité du déficit enzymatique. Dans la littérature, les patients sont classiquement répartis en fonction de l'âge de révélation: soit en période néonatale (**avant 28 jours de vie, forme classique ou néonatale**) ou soit après 28 jours de vie et on parle alors de **forme tardive** (« late-onset »). Ces formes tardives concernent donc celles survenant chez le nourrisson, le petit enfant, l'adolescent ou l'adulte. L'âge de révélation et la sévérité de la maladie vont dépendre de leur niveau d'activité résiduelle enzymatique.

1. Epidémiologie

La répartition des différents types de déficits enzymatiques en fonction l'âge de révélation de la maladie a été rapportée dans une étude rétrospective réalisée de 1972 à 2000, dans le service des maladies métaboliques de l'hôpital Necker-Enfants Malades, l'un des centres de références des maladies métaboliques. L'étude menée chez 219 patients parmi lesquels 121 présentaient une forme à révélation néonatale et 98 une forme à révélation tardive (53). Les déficits diagnostiqués sont présentés dans le tableau 4.

Déficit enzymatique	Forme néonatale <28 jours	Forme tardive >28 jours	Total	%
<i>CPS-1</i>	13	2	15	6,8
<i>OTC</i>	68	82	150	68,5
<i>ASS</i>	6	7	33	15,1
<i>ASL</i>	14	7	21	9,6
<i>Total</i>	121	98	219	100

Tableau 4 : Répartition des différents types de déficits enzymatiques en fonction du moment de révélation de la maladie à l'hôpital Necker-Enfants Malades (53). CPS-1 : carbamyl phosphate synthétase-1, OTC : l'ornithine transcarbamylase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase.

Les formes néonatales classiques sont les plus fréquentes mais les déficits en OTC sont diagnostiqués plus souvent après 28 jours. Récemment, Kölker et al. ont montré que seulement 45 % des patients de leur cohorte avaient présenté une crise métabolique aigue avant 28 jours. Les formes de révélation tardive étaient donc prédominantes dans leur étude. Il est fort probable que le nombre de forme néonatale soit sous-estimé, les décès liés au déficit du cycle de l'urée pouvant être sous-diagnostiqués, en particulier le déficit en OTC qui est une forme potentiellement très grave (2). Ces résultats sont confirmés par d'autres études (54). Le nombre de formes néonatales et tardives des différents déficits du cycle de l'urée en fonction de différents travaux vous sont présentés dans le tableau 5 (2).

	Kölker and al., 2015			Nassogne et al. (2005)			Summar et al. (2008)			Kido et al. (2012)		
	Nbre de formes néonatales et tardives	Nbre de formes néonatales	Nbre de formes tardives	Nbre de formes néonatales et tardives	Nbre de formes néonatales	Nbre de formes tardives	Nbre de formes néonatales et tardives	Nbre de formes néonatales	Nbre de formes tardives	Nbre de formes néonatales et tardives	Nbre de formes néonatales	Nbre de formes tardives
	<i>n</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>									
NAGS-D	4	3 (75)	1 (25)	0	n/a	n/a	0	n/a	n/a	0	n/a	n/a
CPS1-D	14	11 (79)	3 (21)	14	13 (93)	1 (7)	36	10 (28)	26	22	19 (86)	3 (14)
OTC-all	110	23 (21)	87 (79)	150	68 (45)	82 (55)	142	35 (25)	107	108	28 (26)	80 (74)
• OTC-D (m)	57	19 (33)	38 (67)	112	66 (59)	46 (49)	69	32 (46)	37	51	21 (41)	30 (59)
• OTC-D (f)	53	4 (8)	49 (92)	38	2 (5)	36 (95)	73	3 (4)	70	57	7 (12)	50 (88)
ASS-D	41	33 (80)	8 (20)	33	26 (79)	7 (21)	70	26 (37)	44	28	21 (75)	7 (25)
ASL-D	23	18 (78)	5 (22)	20	14 (70)	6 (30)	7	5 (71)	2	9	8 (89)	1 (11)
ARG1-D	4	1 (25)	3 (75)	0	n/a	n/a	2	1 (50)	1	1	1 (100)	0
HHH def.	5	2 (40)	3 (60)	0	n/a	n/a	0	n/a	n/a	0	n/a	n/a
Total	201	91 (45)	110 (55)	217	121 (56)	96 (44)	257	77 (30)	180 (70)	168	77 (46)	91 (54)

Tableau 5 : Pourcentage de formes néonatales et tardives des différents déficits du cycle de l'urée décrits dans 4 études (2). n : effectif total ; NAGS-D : déficit en NAGS ; OTC-D (m) : hommes avec déficit en OTC ; OTC-D (f) : femmes avec déficit en OTC ; ASS-D : déficit en ASS ; ASL-D : déficit en ASL ; ARG1-D : déficit en ARG1 ; HHH def. : syndrome d'hyperammoniémie–hyperornithinémie–homocitrullinémie.

2. Caractéristiques cliniques des formes néonatales

Elles se révèlent **dans les 28 premiers jours suivants la naissance**. Ce sont des formes graves qui surviennent après un intervalle libre bref de quelques heures à quelques jours après la naissance suivant l'importance du déficit.

Les UCD n'ont pas de conséquence pendant la période fœtale, car le placenta assure un rôle épurateur pendant toute la grossesse. L'intervalle libre observé avant l'apparition des premiers symptômes est lié au temps nécessaire à l'accumulation des composés toxiques. Dans les premières heures suivant l'accouchement, le nouveau-né s'intoxique par le catabolisme néonatal et par l'apport alimentaire exogène protidique. La décompensation hyperamoniémique du nouveau-né se caractérise (18) :

- par des troubles digestifs tels que le refus alimentaires, les vomissements,
- par des troubles neurologiques tels que l'hypotonie axiale, l'hypertonie périphérique,
- par une détresse respiratoire aigüe (présence d'une alcalose respiratoire),
- par les troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma hyperamoniémique sévère. Le taux de mortalité est estimé à environ 50 % dans les formes sévères (33) et le pronostic neurologique reste sombre si les taux d'ammoniémie avant prise en charge thérapeutique ont atteint des valeurs très élevées (55),
- A ce stade, il est difficile de différencier cliniquement les différents déficits entre eux; toutefois la présence d'une hépatomégalie et d'une anomalie de la structure du cheveu (trichorrhaxis nodosa) à l'examen clinique permet d'orienter le diagnostic vers un déficit enzymatique en ASL (5).

L'hyperammoniémie entraîne chez le nouveau-né une atrophie cérébrale, un élargissement ventriculaire ainsi qu'un démyélinisation (56). L'étendue des séquelles neurologiques dépend de la maturation du cerveau, de l'intensité et de la durée d'exposition à l'ammoniaque. Les lésions deviennent irréversibles essentiellement suite à une exposition prolongée à l'ammoniaque et/ou lorsque le taux

d'ammoniaque est compris entre 200 et 500 $\mu\text{mol/l}$, au cours des deux premières années de vie (57), (58), (59), (60). Les nouveaux-nés non traités meurent souvent d'hémorragies cérébrales ou pulmonaires. Ceux qui survivent présentent souvent des retards mentaux dont la sévérité est corrélée au taux et à la durée de l'hyperammoniémie. Enns et Al. ont rapporté que les patients qui décompensent en période néonatale et dont le pic d'ammoniémie plasmatique est supérieur à 500 $\mu\text{mol/l}$ sont ceux dont le pronostic neurologique est le plus sombre (61). Le taux de survie est le plus bas chez les patients dont les premières crises sont i) d'apparition néonatale et caractérisées ii) par la survenue d'un coma et iii) d'un pic d'ammoniémie plasmatique supérieure à 1000 $\mu\text{mol/l}$ (62).

3. Caractéristiques cliniques des formes de révélation tardive

Les formes tardives des UCD sont les formes qui se révèlent après 28 jours soit sous forme aigue inaugurale, soit sous forme d'une décompensation aigue sur fond d'une symptomatologie chronique n'ayant pas conduit encore au diagnostic. (63), (64), (65). Certains cas peuvent se révéler à l'âge adulte comme cela est rapporté dans la littérature (tableau 6) et sur lesquels nous reviendrons plus tard lors du chapitre sur les OTC. Dans certains cas mais beaucoup plus rarement, ces formes tardives peuvent être diagnostiquées devant des symptômes chroniques mais leur manque de spécificité rend le diagnostic difficile à réaliser.

4. Facteurs déclenchants des décompensations métaboliques

Plusieurs facteurs déclenchants ou favorisant des décompensations ont été mis en évidence; ils sont résumés dans le tableau 7, page 40.

- i. Un apport protéique excessif au cours de repas riche en protéines (66), (67), ou d'une nutrition entérale (68) ou parentérale standard (69),
- ii. Une situation de protéolyse accrue lors d'un catabolisme : un jeûne prolongé (70), un traumatisme, une période post vaccinale chez l'enfant, une infection (62), la période du post-partum (involution utérine libérant une charge importante en AA)

(71), (72), (73), une chirurgie bariatrique (43).

- iii. Une hémorragie digestive pouvant constituer également une charge protidique importante qui sera difficile à épurer dans ce contexte de trouble sous-jacent du cycle de l'urée (33).

- iv. Certains médicaments, qui accroissent le catabolisme protidique tel que la L-asparaginase (qui catalyse l'hydrolyse de L-asparagine et de la L-glutamine en aspartate et en glutamate avec libération d'ammoniaque) qui inhibent en partie le fonctionnement du cycle de l'urée et dont la prise peut révéler un authentique déficit enzymatique primitif. C'est le cas du valproate de sodium dont le mécanisme d'action a déjà été détaillé au paragraphe 2 page 24 (29), (30). Ainsi, toute encéphalopathie aigue hyperammonémique après prise de valproate doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de déficit enzymatique du cycle de l'urée.

Déficit	Sexe	Âge de révélation	Années de publications	Références
OTC	Homme	19 ans	2016	(74)
UCD	Femme	60 ans	2014	(75)
OTC	1 femme 4 hommes	34 ans 44, 45, 21, 66 ans	2014	(76)
UCD	Homme	28 ans	2013	(77)
OTC	Homme	18 ans	2012	(78)
OTC	Homme	59 ans	2012	(79)
OTC	Homme	59 ans	2010	(80)
OTC	Homme	45 ans	2010	(81)
OTC	Homme	47 ans	2010	(66)
OTC	Homme	Jeune	2008	(82)
OTC	Homme	62 ans	2008	(83)
OTC	Homme	44 ans	2007	(84)
OTC	Femme	29 ans	2007	(45)
OTC	Homme	52 ans	2007	(85)
UCD	Homme	30 ans	2005	(86)
OTC	Femme	21 ans	2004	(87)
OTC	Femme	32 ans	2003	(88)
OTC	Femme	20 ans	2002	(64)
OTC	Femme	20 ans	2000	(68)
OTC	Femme	36 ans	1995	(89)
ASA	Femme	49 ans	1982	(90)

Tableau 6 : Déficiences du cycle de l'urée révélés à l'âge adulte.

FACTEURS DECLENCHANTS DES CRISES D'HYPERAMMONIEMIES

CATABOLISME :

- Infections
- Fièvre
- Hémorragie digestive
- Jeûne préopératoire
- Catabolisme et involution de l'utérus au cours du post-partum (femmes OTCD)
- Chimiothérapies, glucocorticoïdes à forte dose
- Activité physique ou intense
- Chirurgie sous anesthésie générale

EXCES D'AZOTE :

- Charge protéique
- Nutrition parentérale

DEFICIT FONCTIONNEL DU CYCLE DE L'UREE :

- Acide valproïque

Tableau 7 : Facteurs déclenchant des crises d'hyperammoniémie dans les UCD (33).

- v. Quelques cas de déficits du cycle de l'urée ont été rapportés au cours de la grossesse et dans le post-partum immédiat (15 premiers jours) (tableau 8 et 9). Les causes d'hyperammoniémie au cours de la grossesse et dans le post-partum ne sont pas connues à ce jour; toutefois, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été suggérées :

Pour la grossesse, l'insuffisance calorique au moment des périodes de nausées et des vomissements.

Pour le post-partum :

- Le fœtus non atteint aurait un effet protecteur en assurant la détoxification de l'ammoniaque maternelle pendant la grossesse,
- L'involution de l'utérus libérant une charge importante en AA suite à une dégradation du collagène serait responsable de l'hyperammoniémie dans le post-partum,
- Un autre facteur prédisposant serait un jeûne prolongé associé à une augmentation du catabolisme protéique au moment de la délivrance.

Déficit	Age de la patiente	Grossesse	Année	Références
OTC	24 ans	16 SA	1996	(91)
ASS	24 ans	19 SA	2004	(71)
OTC	31 ans		2011	(92)
OTC	32 ans	20 SA	2015	(93)

Tableau 8 : cas de décompensation hyperammonémique au cours de la grossesse.

Déficit	Age de la patiente	Post-partum	Année	Références
CPS-1	26 ans	24h avant accouchement 10 heures après accouchement	1994	(94)
OTC	28 ans	3 jours après césarienne	2003	(95)
OTC	32 ans	3 jours	2010	(96)
CPS-1	35 ans	16 jours	2011	(97)

Tableau 9 : cas de décompensation hyperammonémique au cours du post-partum.

- vi. Certains patients peuvent présenter des décompensations hyperammonémiques au cours de l'adolescence du fait du ralentissement de leur croissance staturo-pondérale et d'une diminution de la tolérance protéique à cette période (98). A l'âge adulte, les crises sont souvent déclenchées par une situation catabolique aigue, plus rarement par un apport protéique excessif.

5. Forme chronique

La maladie peut se révéler de manière aigue inaugurale, elle peut également s'exprimer sous forme chronique mais plus difficilement repérable (tableau 10, page 44). Les signes sont les suivants :

- un retard de croissance staturo-pondéral et retard du développement psychomoteur (18).
- des troubles neurologiques tels que les céphalées, la léthargie, l'ataxie, les crises convulsions, l'astérixis, l'hypothermie et le coma (99), (60). Des troubles

cognitifs peuvent également faire partie du tableau clinique des UCD (87), (100), (101). Les troubles de la conscience et/ou atteinte de la fonction motrice (telle que l'ataxie, les troubles du tonus musculaire, les troubles de l'élocution, les convulsions et la faiblesse musculaire) sont plus fréquents au cours de la crise inaugurale. Les patients avec un déficit partiel et dont la l'apparition de la maladie est tardive peuvent présenter une encéphalopathie chronique, des déficits neurologiques sans ischémie cérébrale, de l'autisme, les troubles du comportement (63) (hyperactivité, auto mutilation) et de l'apprentissage.

- des symptômes psychiatriques chroniques (la dépression, les troubles de l'humeur, agitation à tendance vespérale) (94), (102).
- des troubles digestifs (refus alimentaire, anorexie, vomissements), des perturbations du bilan hépatique ou parfois une hépatomégalie (103), (63), (104). Les patients relatent parfois une intolérance ou un dégoût des aliments riches en protéines qui les amènent progressivement à modifier leur habitude alimentaire. Ces symptômes invalidants les conduisent à adopter une alimentation végétarienne voire végétalienne (102), (105), (69).

L'ensemble de ces symptômes aspécifiques est à l'origine d'une errance diagnostique avec des conséquences néfastes sur le développement et parfois fatales (coma, décès) (102). Le diagnostic n'est souvent posé que dans les suites d'une encéphalopathie avec trouble de conscience et signes neurologiques.

HYPERAMMONIEMIE AIGUE**HYPERAMMONIEMIE CHRONIQUE**

SIGNES DIGESTIFS :

Vomissements
Perte d'appétit progressive
Insuffisance hépatique

SIGNES DIGESTIFS :

Aversion aux protéines
Douleurs abdominales, vomissements
Hépatomégalie, cytolyse hépatique

SIGNES NEUROLOGIQUES :

Convulsions
Ataxie
Pseudo-AVC
Trouble de conscience
Coma
Encéphalopathie aiguë
Œdème cérébral

SIGNES NEUROLOGIQUES :

Céphalées, ataxie, dysarthrie, tremblements
Confusion, vertiges
Astérisis (chez l'adulte)
Retard des acquisitions
Retard du développement
Retard mental
Diplégie ou tétraplégie spastique d'installation progressive (ARG1D)
Troubles neurocognitifs

SIGNES PSYCHIATRIQUES :

Psychose du post-partum
Symptômes psychiatriques
(hallucinations, paranoïa, manie
trouble de la personnalité et de
l'humeur)

SIGNES PSYCHIATRIQUES :

Hyperactivité
Troubles de l'humeur
Troubles du comportement (agressivité)
Comportement auto-mutilatoire

Tableau 10 : signes et symptômes cliniques des hyperammoniémies aiguës et chroniques dans les UCD ; ARG1 D : déficit en arginase 1 (33).

6. Forme aiguë

Lors des décompensations aiguës, les patients présentent à la fois des symptômes d'ordre digestif et des symptômes neurologiques (tableau 10). En l'absence des diagnostics habituels, c'est l'association de ces 2 types de symptômes qui doit conduire à évoquer le diagnostic en dosant l'ammoniémie. Lors de cette situation, les patients présentent initialement une perte d'appétit, des nausées voire des vomissements associés à des symptômes neurologiques et/ou neuropsychiatriques : troubles confusionnels, céphalées, ataxie, troubles du comportement avec parfois une agitation, agressivité, délire (64), (106).

Outre les troubles de conscience, les patients peuvent également présenter dans de rares cas des signes neurologiques focaux dans les formes qualifiées de « pseudo stroke » des déficits en OTC (107). La physiopathologie de ces pseudo-AVC (accident vasculaire cérébral) n'est pas connue à ce jour. Toutefois, plusieurs hypothèses ont été suggérées pour expliquer ces déficits neurologiques aigus sans accident vasculaire cérébrale telles que : l'altération de la perméabilité capillaire, le dysfonctionnement plaquettaire, l'altération de la perfusion ou du métabolisme cérébrale (108).

L'examen physique peut montrer aussi une hépatomégalie chez les patients porteurs d'un déficit en ASL (109).

L'évolution de la crise peut très rarement se faire vers la régression spontanée dans les formes mineures mais très majoritairement conduit en l'absence de traitement vers l'aggravation irréversible avec coma et au décès par œdème cérébral (83), (76).

Si nous nous intéressons à la physiopathologie de l'encéphalopathie hyperamoniémique, l'accumulation d'ammoniaque dans des concentrations excessives est la clé de cette pathologie. Toutefois, sa responsabilité dans l'œdème cérébral n'est pas directe. L'œdème cérébral est dû à une augmentation de la concentration intra-astrocytaire responsable d'un œdème astrocytaire d'origine osmotique (25). L'ammoniaque active la synthèse de la glutamine synthétase astrocytaire (figure 11). Il en résulte une augmentation de la glutamine dans

l'ensemble du cerveau. La majeure partie de la glutamine est intracérébrale et intra-astrocytaire (site de l'enzyme responsable de la synthèse dans le cerveau). Son accumulation est responsable d'un accroissement de l'osmolarité intra-astrocytaire qui entraîne un appel d'eau vers la cellule (5).

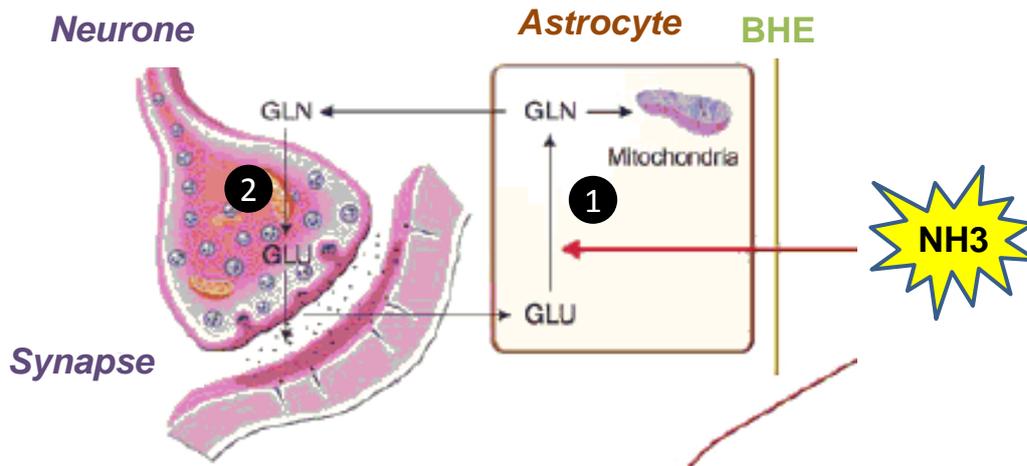


Figure 11 : Représentation schématique du cycle glutamine-glutamate entre les astrocytes et les terminaisons nerveuses pré et post-synaptiques. BHE : barrière hémato-encéphalique ; NH3 : ammoniacque ; GLU : acide glutamique ; GLN : glutamine. 1 : glutamine synthétase ; 2 : glutaminase.

Entre ces épisodes de décompensations hyperammonémiques dont l'issue est parfois fatale, les patients peuvent être stables sur le plan clinique et avoir un examen clinique strictement normal. Il se peut en revanche que le patient présente des séquelles neurologiques d'une seule ou de plusieurs décompensations sévères. Pour certains patients avec UCD, la maladie ne peut se manifester que par la présence de symptômes chroniques. A noter que dans le cas des déficits en ASL, le retentissement neurologique est quasi-constant, même en l'absence d'antécédents de décompensation aigue sévère, compte tenu de la toxicité propre de l'accumulation chronique de l'acide arginosuccinique (au niveau cérébral mais aussi hépatique et rénal) dans cette maladie.

C. Les déficits en OTC

1. Epidémiologie

Le déficit de l'OTC est le plus fréquent et le mieux décrit à ce jour. Son incidence est variée d'un registre ou étude à l'autre et est probablement sous-estimée mais avoisine actuellement 1/14 000 naissances (tableau 2, page 31) (14). Dans une étude récente (110), il a été rapporté que sur 90 patients avec déficit en OTC, 30% des patients correspondaient à des formes néonatales et 70% à des formes tardives (tableau 12).

	Formes néonatales	Formes tardives	
		1 mois-16 ans	Au delà de 16 ans
N	27 (30%)	52 (58%)	11 (12%)
Hommes	22	21	5
Femmes	5	31	6

Figure 12 : répartition des formes néonatales et tardives avec déficit en OTC sur un registre de 90 patients ; n : effectif total.

2. Biochimie

Le gène est localisé au niveau chromosome X en position Xp21.1 ; il comporte 10 exons répartis sur plus de 73 kb (111), (112). Plus de 400 mutations sont décrites à ce jour (113), (114), (115), (116). Elles peuvent être transmises soit par la mère conductrice (à sa fille ou à son fils), soit par le père (à sa fille) ou survenir par néo-mutation (15). La très grande variété des phénotypes observés correspond à la multiplicité des mutations de ce gène (117). Ces mutations induisent soit une perte totale de l'activité enzymatique de l'OTC, soit une diminution importante de l'activité sans anomalie cinétique de l'enzyme, soit une diminution plus ou moins importante de l'activité enzymatique avec anomalie de l'affinité de l'enzyme pour le substrat (118).

L'ornithine transcarbamylase est initialement synthétisée dans le cytoplasme sous forme d'une protéine précurseur pOTC de 40 kDa possédant en N-terminale un peptide signal de 32 AA (119). La protéine reconnue grâce à son peptide signal est

ensuite transloquée vers la matrice mitochondriale où elle subit en deux étapes un clivage protéolytique pour libérer la protéine mature de 36 kDa active sous homotrimère (120), (121), (122). Cette enzyme de la matrice mitochondriale impliquée dans le cycle de l'urée est exprimée essentiellement dans le foie et dans la muqueuse de l'intestin grêle. Elle catalyse la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamylphosphate (figure 6, page 19). Le déficit de cet enzyme conduit donc juste en aval du bloc enzymatique à un effondrement de la citrullinémie (18), en aval à une accumulation des substrats ornithine et surtout carbamoylphosphate qui se conjuguera à l'aspartate non utilisé (du fait de la défaillance du cycle) pour former de l'acide orotique qui sera élevé dans les urines. Du fait du blocage de cette étape enzymatique, l'ammoniaque ne peut faire son entrée dans le cycle et s'accumule. Une partie sera transformé en glutamine ce qui permet de limiter ou retarder l'élévation de l'ammoniaque. Cela explique que l'élévation de la glutamine précède l'élévation de l'ammoniaque.

3. Corrélation génotype - phénotype

La maladie étant liée à l'X pour le déficit en OTC, la majorité des patients symptomatiques sont des hommes hémizygotés, avec des degrés de sévérité variables (65), (123). La gravité de la maladie est liée au niveau de l'activité enzymatique résiduelle et dépend également des conditions environnementales. Les sujets masculins (voire féminins) ayant une révélation tardive sont porteurs de mutations qui s'accompagnent d'une activité résiduelle très variable d'une mutation à l'autre. Il existe une relation entre l'âge de survenue des premiers signes cliniques et l'activité résiduelle de l'OTC. En effet, les formes néonatales sont souvent corrélées à une perte de l'activité enzymatique de l'OTC (124) et les formes tardives à un déficit partiel de l'activité enzymatique (125). En général, si une mutation s'accompagne dans une famille d'une forme clinique néonatale précoce, le risque de développer une forme sévère est important pour les futurs individus porteurs à venir. Une mutation responsable d'une forme clinique de révélation tardive s'accompagne rarement dans la famille de formes néonatales mais la prudence doit être cependant maximale chez les nouveaux-nés porteurs car le risque n'est pas exclu. En effet, la corrélation génotype-phénotype n'a pu être affirmée pour bon nombre de mutations.

4. Caractéristiques cliniques des déficits en OTC (OTCD)

Parmi les déficits en UCD, les patients avec OTCD et tout particulièrement les formes néonatales présentent le plus haut risque de lésions cérébrales aiguës lié à l'importance du pic d'ammoniémie et ceci malgré un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique optimale (59), (60), (126), (127), (99). Dans les formes tardives d'OTCD, il existe un risque élevé d'encéphalopathie et de séquelles neurologiques graves (99). Les lésions cérébrales secondaires aux hyperammoniémies seraient réversibles pour des taux d'ammoniaque plasmatique n'excédant pas les 118-236 $\mu\text{mol/l}$; en revanche, elles peuvent devenir irréversibles en cas de crises répétées (128).

Ainsi, à l'heure actuelle, Il est difficile d'évaluer le pronostic des patients atteints d'OTCD sur le plan neurologique. Toutefois, de nombreuses études ont rapporté que :

- L'ammoniémie à jeun est corrélée de façon positive au nombre de crises métaboliques et que cette corrélation est moins forte avec la glutamine plasmatique (129);
- le pic d'ammoniémie plasmatique au cours de la première crise et l'âge d'apparition de la maladie sont d'importants facteurs pronostiques sur le plan neurologique. En effet, les patients qui ont décompensé en période néonatale et dont le pic d'ammoniémie plasmatique est supérieur à 500 $\mu\text{mol/l}$ sont ceux dont le pronostic neurologique est le plus sombre (61).
- le taux de survie est le plus bas chez les patients dont les premières crises sont i) d'apparition néonatale et caractérisées ii) par la survenue d'un coma et iii) d'un pic d'ammoniémie plasmatique supérieure à 1000 $\mu\text{mol/l}$ (62).
- Les patients dont le taux de survie est le plus élevé sont ceux dont les premiers symptômes apparaissent de façon tardive avec un pic d'ammoniaque plasmatique inférieure à 200 $\mu\text{mol/l}$ (62).
- la durée d'exposition à l'ammoniaque plasmatique au cours de la première crise et la durée du coma avant la mise en route d'une épuration extra rénale sont d'importants facteurs pronostiques sur le plan neurologique (130).
- la durée du coma (et non pas la crise d'hyperammoniémie) influencerait sur le quotient intellectuel (128).

a) Sur le plan neuropsychologique

Comme décrit précédemment dans les UCD, des complications neuropsychologiques (tels que les troubles du langage, l'altération des capacités intellectuelles (131) et des fonctions exécutives (132)) peuvent également faire partie du tableau clinique des OTCD. Selon une étude récente (133), le risque de développer des troubles du comportement et de l'humeur est augmenté d'un facteur 3 chez un patient avec OTCD et d'un facteur 1,5 chez les femmes conductrices jugées asymptomatiques. Ces troubles sont associés de façon inverse et significative au quotient intellectuel (QI); 43 % des patients avec OTCD ont un QI inférieur ou égale à 70. Les femmes conductrices asymptomatiques ont un QI qui reste normal, bien que des troubles neurocognitifs aient été rapportés chez ces patientes (132).

b) Sur le plan hépatique

Jusqu'à la fin des années 90, aucune étude n'avait mis en évidence d'association entre les OTCD et le dysfonctionnement hépatique chronique (une insuffisance hépatique aigue peut émailler en revanche les décompensations aigues) (134); depuis, de nombreux travaux (104), (113), (135), (136) ont décrit des cas d'hépatomégalie.

Sur le plan histologique, aucune lésion spécifique n'a été observée au niveau du foie des formes néonatales; toutefois, dans les formes tardives (enfance), de la fibrose, de la stéatose ainsi qu'une anomalie de la répartition du glycogène au sein des hépatocytes a été mise en évidence dans les travaux de Joy Yaplito-Lee et al. (137). Ces résultats constatés par d'autres auteurs (135),(138), (139), (140), (141) ont été également été rapportés dans d'autres déficits du cycle de l'urée tels que les déficits en CPS-1(139), (140), (142), en ASS (140), et en ASL (137), (143), (144). Notons que ces anomalies surviennent également dans un contexte de régime alimentaire avec un apport glucido-lipidique du fait de la pathologie.

Il est difficile d'estimer la fréquence des atteintes hépatiques dans les déficits en OTC. Dans une étude rétrospective récente, il a été montré que sur 71 patients plus de la moitié des patients (57%) avec déficit en OTC étaient atteints d'un

dysfonctionnement hépatique (104). Selon Batshow et al., la gravité du dysfonctionnement hépatique est liée à l'importance du déficit enzymatique ; en effet, les patients atteints de formes sévères de déficit en OTC sont plus à risque de développer des insuffisances hépatocellulaires aiguës (73) lors des décompensation aiguës.

Le mécanisme physiopathologique du dysfonctionnement hépatique dans les OTCD reste inconnu à ce jour ; toutefois, il a été suggéré que l'atteinte hépatique pouvait être secondaire à une toxicité directe de i) différents métabolites tels que la glutamine (104); ii) de l'ammoniaque ou iii) du carbamoyl phosphate (134), (104).

5. Caractéristiques cliniques des femmes conductrices symptomatiques et asymptomatiques.

a) Sur le plan neurologique

On définit par le terme asymptomatique l'absence de tout symptôme évocateur d'une hyperammoniémie chronique, il s'agit donc de femmes chez qui le diagnostic a été posé suite à un dépistage familial (par exemple s'il s'agit de la mère du cas princeps). A noter qu'une femme peut rester asymptomatique jusqu'au jour où elle présente une décompensation aiguë inaugurale (catabolisme quel qu'en soit la cause, grossesse, postpartum). La notion du caractère asymptomatique est donc assez relative. C'est la raison pour laquelle il est recommandé d'évaluer au moins une fois leur statut métabolique et les informer des situations à risque de décompensation et des signes annonciateurs éventuels.

Ces femmes asymptomatiques (hétérozygotes pour la mutation) sont dites « conductrices » ; elles deviennent plus rarement symptomatiques que les hommes mais peuvent tout à fait présenter des décompensations aiguës et d'issue fatale (tableau 11). La maladie peut se révéler également au cours de la grossesse ou dans le post-partum immédiat (95), (96), (tableaux 8 et 9). La probabilité est faible pour une femme d'être symptomatique sévère avec une mutation de sévérité modérée (forme de révélation tardive) mais en revanche la présentation est tout à fait variable avec les mutations « sévères » (forme néonatale dans la famille), en raison de la lyonisation liée à l'X. En 1986 (145), on estimait à 19% le pourcentage de femmes

symptomatiques alors que les dernières études portent ce chiffre à 40 % (110). Environ jusqu'à 20% des femmes hétérozygotes peuvent présenter des encéphalopathies graves (88).

Le phénomène de lyonisation de l'X est un phénomène obligatoire et à priori aléatoire, qui plus est peut varier d'un tissu à l'autre de l'organisme chez une même femme. L'expression de la maladie peut donc être très différente au sein des femmes d'une même famille (146). Pour la plupart des femmes symptomatiques, l'activité enzymatique est corrélée à la sévérité des symptômes (125); toutefois des cas d'hyperammoniémies ont déjà été décrits chez des femmes symptomatiques dont l'activité enzymatique en OTC était normale sur le tissu hépatique prélevé (147), (148). Certaines études retrouvent un niveau d'activité enzymatique qui est variable entre les différentes biopsies hépatiques réalisées au sein d'un même foie chez des patients porteuse de la mutation.

Afin de caractériser le phénotype des femmes hétérozygotes asymptomatiques, des études comparatives ont été réalisées sur le plan clinique (histoire médicale, psychiatriques et gynéco-obstétricale) et métabolique entre 74 femmes asymptomatiques conductrices et 96 femmes saines (149). Aucune différence significative clinique n'a été mise en évidence entre ces deux groupes; le nombre et l'intensité des migraines rapportées dans plusieurs études chez les patientes asymptomatiques (150), (151) n'ont pas été confirmés dans celle de Maestri et al. Toutefois, les données métaboliques restaient comparables à certaines études antérieures. Les auteurs ont en effet mis en évidence une augmentation significative du taux de glutamine et d'alanine plasmatique ainsi qu'une diminution du taux de citrulline et d'arginine chez les femmes asymptomatiques conductrices en comparaison aux femmes témoins. L'ammoniémie à jeun était significativement plus élevée, tout en restant normale, chez les femmes conductrices asymptomatiques versus les femmes témoins. Dans cette même étude, les apports protéiques des patientes conductrices asymptomatiques ont également été évalués à l'aide d'un questionnaire et du dosage des dérivés azotés dans les urines. Les auteurs en ont conclu que les femmes conductrices asymptomatiques avaient spontanément une alimentation pauvre en protéine.

Dans une étude plus récente, Nagasaka et al. (151) se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques des céphalées observées chez certaines patientes asymptomatiques conductrices (n = 10 patientes avec céphalées sur 24 femmes conductrices au total). Les auteurs ont supposé que la baisse du monoxyde d'azote (produit à partir de l'arginine sous l'action de la NO-synthétase), mise en évidence dans les UCD (152), (153), serait partiellement responsable des céphalées. Pour confirmer cette hypothèse, les auteurs ont évalué le taux d'arginine et de monoxyde d'azote (NO) chez les femmes conductrices asymptomatiques avec et sans céphalées. Comme décrit précédemment, une baisse significative du taux d'arginine et de citrulline a été observée chez les femmes conductrices asymptomatiques en comparaison aux femmes témoins et pour la première fois, une diminution significative du taux d'arginine et de NO a été mise en évidence chez les femmes conductrices asymptomatiques avec céphalées versus celles sans céphalées. Sur 3 de leurs patientes présentant des céphalées résistantes aux antalgiques, seules deux d'entre elle ont vu diminuer de façon partielle le nombre et l'intensité des migraines après supplémentation en arginine.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'hyperammoniémie et l'accumulation de glutamine ne seraient pas les seuls acteurs responsables des troubles neurologiques. Les travaux d'Edwaeds et al. ont clairement établi qu'un dysfonctionnement du métabolisme du NO pourrait être impliqué dans le développement des troubles neurocognitifs (154). De façon similaire, la baisse de NO pourrait en partie expliquer les céphalées, par des mécanismes de vasoconstriction ou de vasospasme (155).

	Age	Révélation	Signes avant-coureurs
<i>Gaspari R, 2003</i>	32	Epilepsie Encéphalopathie	Récurrence vomissements depuis l'enfance, dégoût des protéines, léthargie, confusion. Facteur déclenchant : menstruations, fièvre
<i>Bogdanovic MD, 2000</i>	57	Coma	Epilepsie, confusion parfois grave, à répétition Facteur déclenchant : valproate de sodium, NEDC avec protéine.
<i>Brajon D, 2010</i>	23	Confusion, ralentissement, céphalées,	Facteur déclenchant : dénutrition
<i>Brajon D, 2010</i>	53	Dépistage familial	Troubles neuropsychiatriques chroniques
<i>Cavicchi C, OJRD 2014</i>	34	Coma	Facteur déclenchant : Confusions pendant les menstruations, Traitement hormonal d'infertilité, stress
<i>Wells DL, 2014</i>	60	coma	Facteur déclenchant : dénutrition

Tableau 11 : âge et mode de révélation des décompensations hyperammonémiques chez les femmes hétérozygotes jusqu'ici considérées asymptomatiques (88), (68), (76), (75), (156).

b) Sur le plan neurocognitif

Des troubles cognitifs intermédiaires et des troubles des fonctions exécutives ont également été décrits chez les femmes hétérozygotes asymptomatiques dont le quotient intellectuel est normal (157), (132), (158).

c) Sur le plan hépatique

Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur le retentissement hépatique du dysfonctionnement du cycle de l'urée chez les femmes asymptomatiques. Récemment, Gallagher et al. ont rapporté un dysfonctionnement hépatique (cytolyse hépatique minime) chez les femmes conductrices asymptomatiques (2 femmes asymptomatiques sur 22) (104). Dans les travaux de Kolker et al., des cas d'hépatomégalie et de cytolyses hépatiques transitoires ont également été décrits chez les femmes conductrices asymptomatiques (1).

Au total, certaines patientes avec déficit en OTC sont dites asymptomatiques, mais avec néanmoins parfois des stigmates de perturbations biologiques secondaires au déficit en OTC (NH₃ et glutamine significativement un plus élevés que dans les populations témoins, citrulline et arginine plus basse). Elles présenteraient sur le plan cliniquement plus volontiers des céphalées (rôle de la baisse de l'arginine ?), parfois des troubles neurocognitifs ainsi qu'un dysfonctionnement hépatique biologique.

D. Les déficits en acide argininosuccinique (ASLD)

1. Epidémiologie

Les déficits en ASL décrits pour la première fois en 1958 (113) figurent parmi les déficits les plus fréquents après les OTCD. Leur incidence est estimée à 1/70000 naissances (tableau 2, page 31). Ils sont transmis de manière autosomique récessive.

2. Biochimie

Le gène de l'ASL est localisé sur le chromosome 7 en position 7q11.2. Il code une protéine cytoplasmique homotétramérique d'environ 187 kD constituée de 4 sous unités identiques. Contrairement à l'OTC et à la CPS dont l'expression est limitée à certains tissus, l'ASL est exprimée dans la plupart des tissus tels que les fibroblastes, le rein, le cœur, le cerveau, le pancréas et les érythrocytes (159). Dans le foie, l'ASL clive l'argininosuccinate en fumarate et en arginine (figure 6, page 19). Sa fonctionnalité est nécessaire pour la synthèse de l'arginine, précurseur de la synthèse d'un grand nombre de composés impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire tels que le monoxyde d'azote, les polyamines, l'agmatine, le glutamate, la proline et la créatinine (160). Dans le cadre d'un déficit en ASL, le taux d'arginine plasmatique est effondré, alors que les taux d'ammoniaque, de glutamine, de citrulline plasmatique et d'acide arginino-succinique plasmatique ou urinaire sont élevés.

3. Caractéristiques cliniques des ASLD

Contrairement aux autres déficits enzymatiques, les déficits en ASL présentent un phénotype complexe caractérisé par une atteinte multi-systémique. (1) Des troubles neurologiques ou neurocognitifs, (2) hépatiques, (3) vasculaires, (4) ionique, (5) rénaux, ainsi que des (5) anomalies dermatologiques ont été décrits spécifiquement dans les déficits en ASL. Selon plusieurs études, les atteintes hépatiques, vasculaires et neurologiques ne seraient pas corrélées à la sévérité et à la durée de l'intoxication par l'ammoniaque. Il a été montré en effet que ces troubles survenaient en l'absence d'hyperammoniémie malgré une prise en charge thérapeutique optimale par supplémentation en arginine (161). La toxicité de l'acide argininosuccinique ou l'implication de l'altération du métabolisme du NO ont en revanche été évoquées.

a) Troubles neurocognitifs

Tuchman et al. ont démontré que les patients avec déficit en ASL présentaient de

façon significative des troubles neurocognitifs plus fréquents que les patients avec un déficit en OTC (49). Parmi les UCD, les patients avec déficit en ASL ont une incidence plus élevée i) des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité, ii) des troubles du développement intellectuel, iii) des troubles psycho-moteurs, iv) des troubles du langage et v) des troubles du comportement (49). Toutefois, ces anomalies ne sont pas toujours présentes (162).

b) Troubles hépatiques et neurologiques

Parmi les UCD, les déficits en ASL sont les plus fréquemment atteints sur plan hépatique (144), (2), (1). En effet, des cas d'hépatomégalie, de stéatose hépatique, de cytolysse et de cirrhose ont été rapportés dans les formes néonatales et tardives des déficits en ASL (49), (144), (143), (139). Comme dans les OTCD, sur le plan anatomopathologique, de nombreux auteurs ont décrit dans les formes tardives des hépatocytes de plus grande taille contenant des dépôts de glycogène, répartis de façon anormale et une fibrose hépatique à localisation essentiellement péri-portale (139), (144). Il est intéressant de noter que ces anomalies cliniques (hépatomégalie), biochimiques, morphologiques et anatomopathologiques sont également présentes chez des patients asymptomatiques, stables sur le plan métabolique, traités par un régime hypoprotidique et supplémenté en arginine (163), (144). Selon les études, l'atteinte hépatique chez les patients avec ASLD est variable (de 0% à 50% des patients).

Pour expliquer les troubles hépatiques et neurologiques observés dans les ASLD, plusieurs hypothèses ont été émises.

i. Retentissement des ASLD sur le plan hépatique

- L'accumulation d'acide argininosuccinique majorée par la prise d'arginine dans les déficits en ASL pourrait être hépatotoxique (164). Selon Nagami et al., les patients avec déficit en ASL développeraient ou aggraveraient une cytolysse hépatique pré existante sous arginine à forte dose. Cette hypothèse reste toutefois discutée car des cas d'hépatomégalie avec fibrose ont été décrits en l'absence de traitement par

arginine (143). A ce jour, le rôle de l'acide argininosuccinique n'est pas encore clairement défini.

- Par ailleurs, certains auteurs expliquent l'atteinte hépatique par un probable dysfonctionnement du cycle de Krebs (secondaire au déficit en fumarate et en arginine) conduisant à un défaut d'oxydation des acides gras (1), (165).
- Enfin, il a été suggéré que le déficit en arginine et en NO mis en évidence dans les déficits en ASL (166) pouvait être délétère au bon fonctionnement hépatique.

Avant d'étayer cette hypothèse, voici quelques rappels sur le métabolisme de l'arginine.

Métabolisme de l'arginine

L'arginine est un AA semi-essentiel indispensable en période de croissance. Il peut prendre les caractéristiques d'un AA essentiel dans certaines situations telles que dans les déficits en ASL. Apporté par l'alimentation, il est aussi produit de façon endogène à partir du catabolisme des protéines et à partir de la citrulline issue essentiellement du métabolisme intestinal de la glutamine. Environ 60 % de cet AA est produit au niveau des tubules rénaux proximaux sous l'action de l'ASS et de l'ASL (109). Par ailleurs, l'arginine est le substrat des synthétases du monoxyde d'azote (neuronal NOS (nNOS), inductible NOS (iNOS), endothelial NOS (eNOS)) mais aussi des arginases I et II. Ces deux voies métaboliques conduisent, d'une part, à la formation de NO et, d'autre part, à la formation de polyamines et de précurseurs de la matrice extracellulaire (proline) (figure 13), page 59 (167).

Le NO, décrit initialement comme « l'endothelial derived relaxing factor », est un radical libre d'origine endogène. Il joue le rôle de médiateur biologique au cours de la vasodilatation, de la neurotransmission, de l'inhibition de l'adhérence, de l'agrégation plaquettaire et de la défense de l'hôte dépendante des macrophages et des polynucléaires neutrophiles (168).

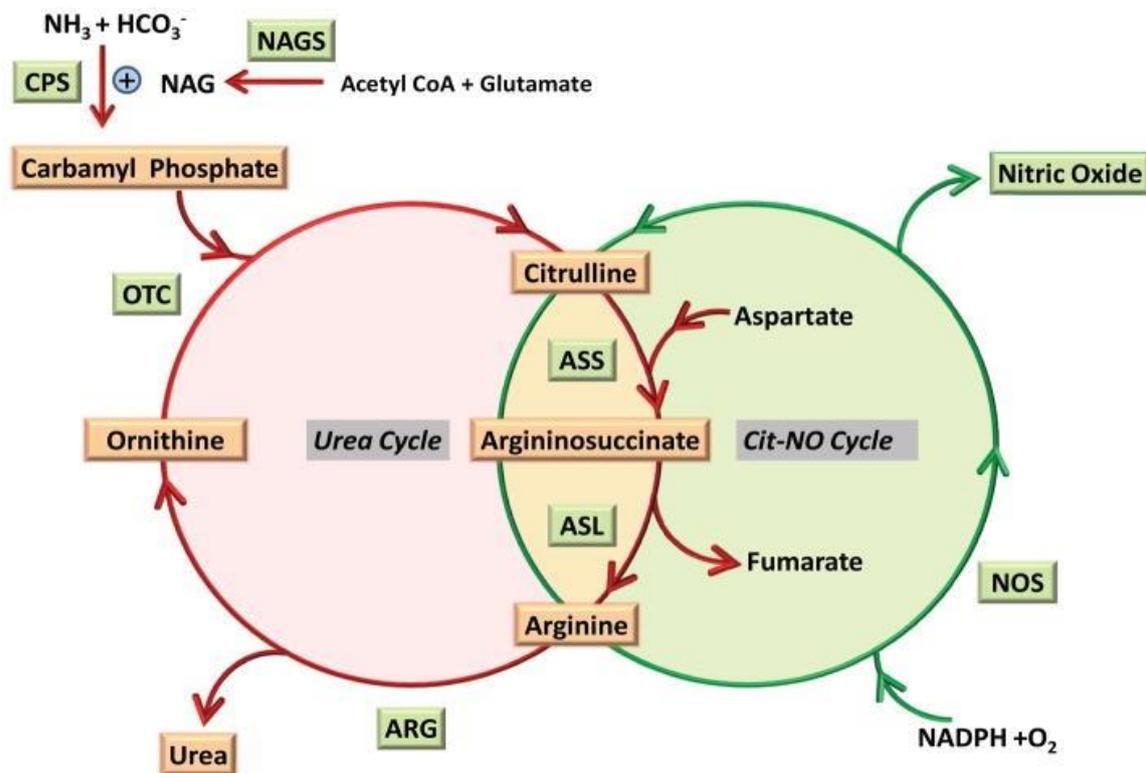


Figure 13 : le cycle de l'urée (« urea cycle ») et de la citrulline-NO synthétase (« cit-NO cycle ») (169). NOS : NO synthétase ; Nitric oxyde (NO): monoxyde d'azote ; NAGS : N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 : carbamyl phosphate synthétase-1, OTC : l'ornithine transcarbamylase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : l'argininosuccinate lyase ; ARG1 : l'argininase 1 ; NAG : N-acétyl glutamate : AcetylCoA : acétyl-coenzyme A.

Conséquences du déficit du monoxyde d'azote sur le plan hépatique

Plusieurs travaux ont démontré que l'inhibition de la synthèse du NO dans un modèle d'endotoxémie aiguë entraînait une augmentation de l'atteinte hépatocellulaire, une majoration de l'apoptose due en partie à la formation de thrombus intrahépatique (170), (171), (172). Une partie de l'effet cytoprotecteur du NO secondaire à ses propriétés vasoactives permet ainsi de maintenir le débit sanguin hépatique. Nishida et al. (173) ont démontré que l'inhibition de la synthèse du NO par la eNOS, en réponse à de faibles doses de lipopolysaccharides, suffisait à entraîner des anomalies de la microcirculation hépatique. La eNOS jouerait ainsi un rôle prépondérant dans le maintien du débit sanguin en cas de faibles doses d'endotoxines d'origine intestinale telle que celles existant de façon physiologique dans le sang portal.

Dans l'étude récente de Iwakari et al. (168), il a été rapporté que :

- le NO, produit en petite quantité et de façon constitutive, par la eNOS dans les cellules endothéliales des sinusoides du foie inhibait les cellules stellaires hépatiques impliquées dans la formation de fibrose hépatique (168) (figure 14).
- dans certaines situations pathologiques, les cellules endothéliales n'étant plus fonctionnelles, la production de NO par la eNOS diminuerait. Cette baisse de NO entrainerait ainsi une levée de l'inactivation des cellules stellaires hépatiques, elles-mêmes responsables de la formation de glyco-gène dans la matrice extracellulaire et donc de l'apparition progressive de fibrose hépatique (figure 15). De plus, l'activation de la iNOS (par des cytokines pro-inflammatoires) produit de grande quantité de NO sur de plus longues périodes, ce qui entraîne la formation de fibrose hépatique.
- Outre son action vasodilatatrice, le NO produit par la eNOS diminue aussi le stress oxydant impliqué dans la genèse de la fibrose hépatique (168). Le NO produit par la iNOS contribue à la formation de radicaux libres.

Ces résultats sont particulièrement intéressants car il a été démontré que les déficits en ASL étaient aussi responsables de déficit en NO (174). Le dysfonctionnement du métabolisme du NO pourrait ainsi contribuer à la formation de fibrose hépatique observée dans les ASLD.

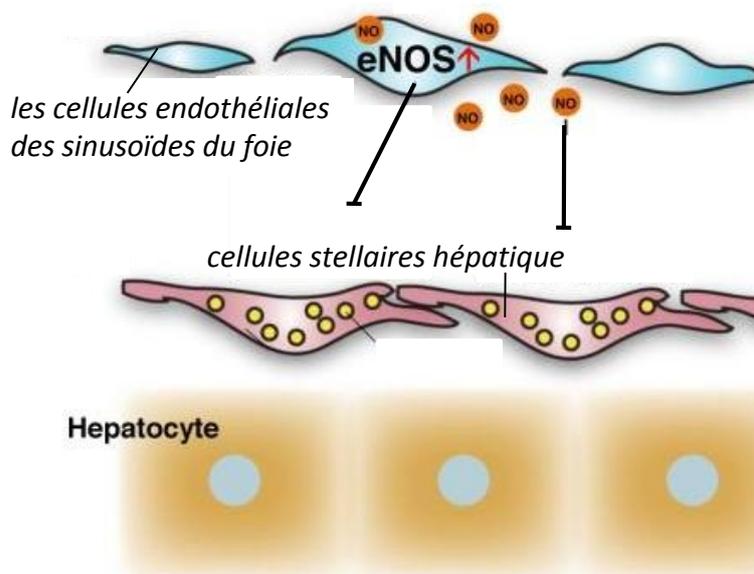


Figure 14 : Le rôle du NO au niveau hépatique dans les conditions physiologiques.

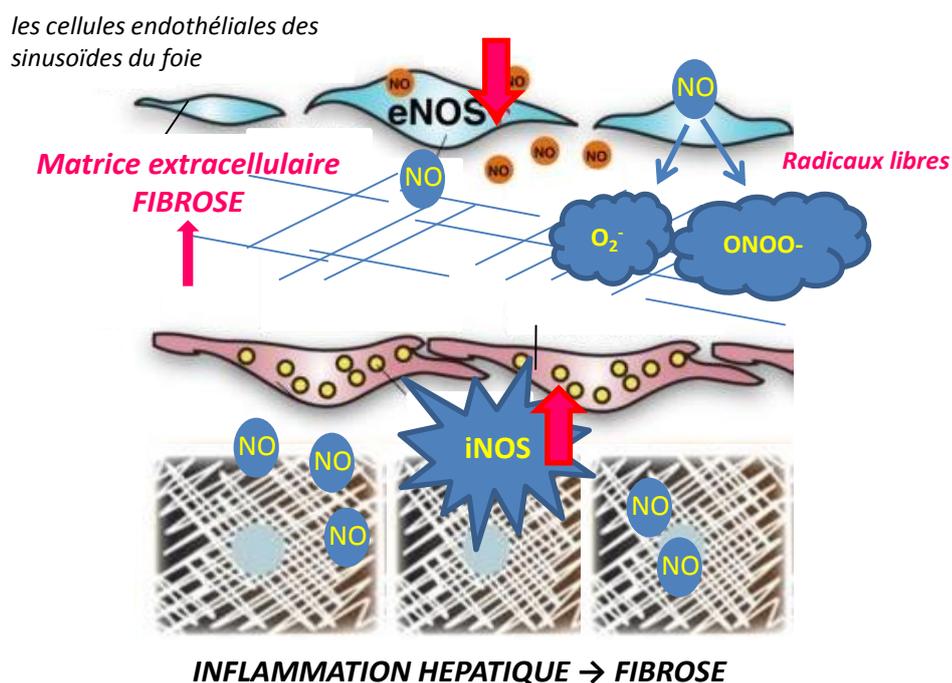


Figure 15 : Rôle du NO au niveau hépatique dans les conditions physiopathologiques.
 e NOS: endothelial NO synthetase ; i NOS : inductible NO synthetase ; O_2^- et $ONOO^-$ = radicaux libres.

ii. Retentissement des ASLD sur le plan neurologique

Selon plusieurs études, le déficit en arginine et donc en NO contribuerait au développement des troubles neurocognitifs des patients avec ASLD. Dans une étude récente, il a été montré qu'une supplémentation en NO permettait une régression des troubles du comportement, une amélioration de la mémoire verbale et de la capacité à résoudre des problèmes (175).

D'autre part, il a été rapporté que la baisse du NO était aussi responsable du stress oxydatif générant une hyperproduction de la iNOS et donc de NO par le biais de cytokines pro-inflammatoires telles que le NFKb (176), (177), (178). L'élévation des radicaux libres entraînerait une dégradation du tissu cérébral de façon directe et indirecte par l'augmentation du calcium intracellulaire libre et/ou celle des neurotransmetteurs excitateurs (179). Par ailleurs, les radicaux libres formerait aussi par interaction avec l'acide argininosuccinique de l'acide guanidosuccinique, connu comme étant une molécule très toxique sur le plan neurologique (180), (181), (182).

c) Hypertension artérielle

De nombreux cas d'hypertension artérielle ont été relatés chez les patients avec déficits en ASL (183), (175). Aucune cause secondaire d'hypertension artérielle n'a spécialement été identifiée chez ces patients. Selon Nagami et al., l'hypertension artérielle s'expliquerait en partie aussi par un déficit en monoxyde d'azote. Certains auteurs ont constaté une normalisation des chiffres tensionnels après supplémentation en NO chez un patient avec ASLD présentant une hypertension artérielle réfractaire (175).

d) Troubles hydro-électriques

Des hypokaliémies ont également été observées chez certains patients avec déficit en ASL y compris chez ceux qui ne sont pas traités par phénylbutyrate de sodium. L'étiologie de ce trouble ionique n'est pas bien précisée jusqu'à ce jour. Une fuite urinaire est évoquée (109).

e) Retentissement des ASLD sur le plan néphrologique

Récemment, Kolker et al. ont constaté, pour la première fois, dans leur cohorte, des cas d'insuffisance rénale chronique dont le nombre augmente de façon significative avec l'âge. Par analogie au dysfonctionnement hépatique, les troubles de la fonction rénale semblent être indépendants des troubles neurologiques (1).

f) Troubles dermatologiques

Environ 50 % des patients avec ASLD ont une anomalie de la structure du cheveu tels que le trichorrexis nodosa (figure 16). Chez ces patients, le cheveu se fragilise et devient cassant par carence en arginine (AA important dans la composition du cheveu). Une alopécie partielle est également observée. Il a été montré qu'une supplémentation en arginine permettait assez souvent d'améliorer la qualité du cheveu (109).

Ces anomalies dermatologiques spécifiques des ASLD sont décrites aussi bien dans les formes néonatales que tardives. Curieusement, elles ne sont pas retrouvées dans les autres atteintes du cycle de l'urée présentant aussi une carence en arginine mais moins marquée (98).



Figure 16 : Trichorrexis nodosa, une anomalie de la structure du cheveu spécifique des patients avec ASLD (à gauche) ; aspect au microscope électronique (à droite) : anomalie de la structure du cheveu avec présence de nodosa.

IV. Diagnostic biologique des UCD

A. Dosage de l'ammoniémie

En cas de suspicion d'un déficit du cycle de l'urée ou de décompensations aiguës chez un patient avec déficit connu, l'étape-clé est la mise en évidence d'une hyperammoniémie (117). Chez le sujet sain, l'ammoniémie est comprise entre 20 et 55 $\mu\text{mol/L}$ le matin à jeun sans variation nycthémérale notable quand le cycle de l'urée est fonctionnel. Les concentrations de l'ammoniémie dépendent de l'âge du patient et des techniques de dosage (tableau 12) (33).

	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{g/dl}$
Nouveaux Nés	50-159	85-271
Enfants et adolescents	24-48	41-82
Adultes (femmes)	11-48	19-82
Adultes (hommes)	15-55	26-94

Tableau 12 : concentration plasmatique de l'ammoniaque chez les nouveaux-nés, les enfants, adolescents et adultes (33).

Un dosage fiable de l'ammoniaque plasmatique nécessite que l'échantillon veineux soit prélevé sur des tubes refroidis contenant de l'EDTA (Acide éthylène diamine tétra-acétique) ou de l'héparinate de sodium, potassium ou lithium, qu'il soit transporté dans les 15 minutes au laboratoire, tube sur glace. La mesure doit être effectuée dans la demi-heure qui suit le prélèvement. Si le dosage est différé, le plasma peut être conservé deux heures à 4°C et 48 heures à -20°C (33). Le dosage doit donc être rapide, accessible à tous les laboratoires d'urgence et reproductible si toutes les contraintes pré-analytiques sont respectées. En cas d'élévation, il est en général vérifié sur un 2^{ème} prélèvement, sans retarder la mise en route du traitement. Dans certaines situations, le dosage de l'ammoniémie peut être biaisé. On distingue deux types d'éventuelles erreurs de mesure lors du dosage de l'ammoniémie :

- La sous-estimation par incompatibilité entre certains anticoagulants et certains

kits de dosage;

- La surestimation par prélèvement sur tube sec, un délai écoulé entre le prélèvement et le dosage supérieur à 15 minutes, une conservation à température ambiante, une hémolyse ou une contamination par des produits ammoniacés (fumée de cigarettes).

Une hyperammoniémie confirmée est évocatrice d'une décompensation aiguë. Outre les investigations classiques (hémostase, hématologie, ionogramme sanguin, bilan hépatique complet, pH sanguin), la démarche diagnostique nécessite la mise en œuvre d'investigations spécifiques telles que la chromatographie des acides aminés (CAA) et le dosage de l'acide orotique urinaire pour identifier l'enzyme déficitaire au sein du cycle (33).

En dehors des conditions d'urgence (symptomatologie chronique évocatrice d'une hyperammoniémie chronique), la réalisation d'un cycle de l'ammoniémie peut venir étayer l'hypothèse d'un déficit en cycle de l'urée : augmentation de l'ammoniémie à tendance vespérale, c'est-à-dire au fur et à mesure que la charge protidique orale cumulée augmente.

B. Chromatographie des acides aminés plasmatiques

La chromatographie des AA plasmatiques (CAA) permet de mesurer les concentrations en acides aminés transporteurs d'ammoniaque (glutamine, glycine et alanine) et les 4 AA impliqués dans le cycle de l'urée que sont la citrulline, l'arginine et l'ornithine et un acide organique l'argininosuccinate. La CAA peut ainsi permettre de localiser le bloc enzymatique (figure 6, page 19). La CAA met en évidence une augmentation des AA en amont du déficit et une carence de ceux en aval. La concentration des différents AA plasmatiques dans les différents déficits du cycle de l'urée sont représentés dans le tableau 17 (page 66). Parfois, les résultats de la CAA sont moins évidents. Afin de discriminer les déficits des 3 enzymes mitochondriales pour lesquels la CAA n'est pas forcément discriminative, la présence d'acide orotique ou de l'acide argininosuccinique dans les urines doit être recherchée.

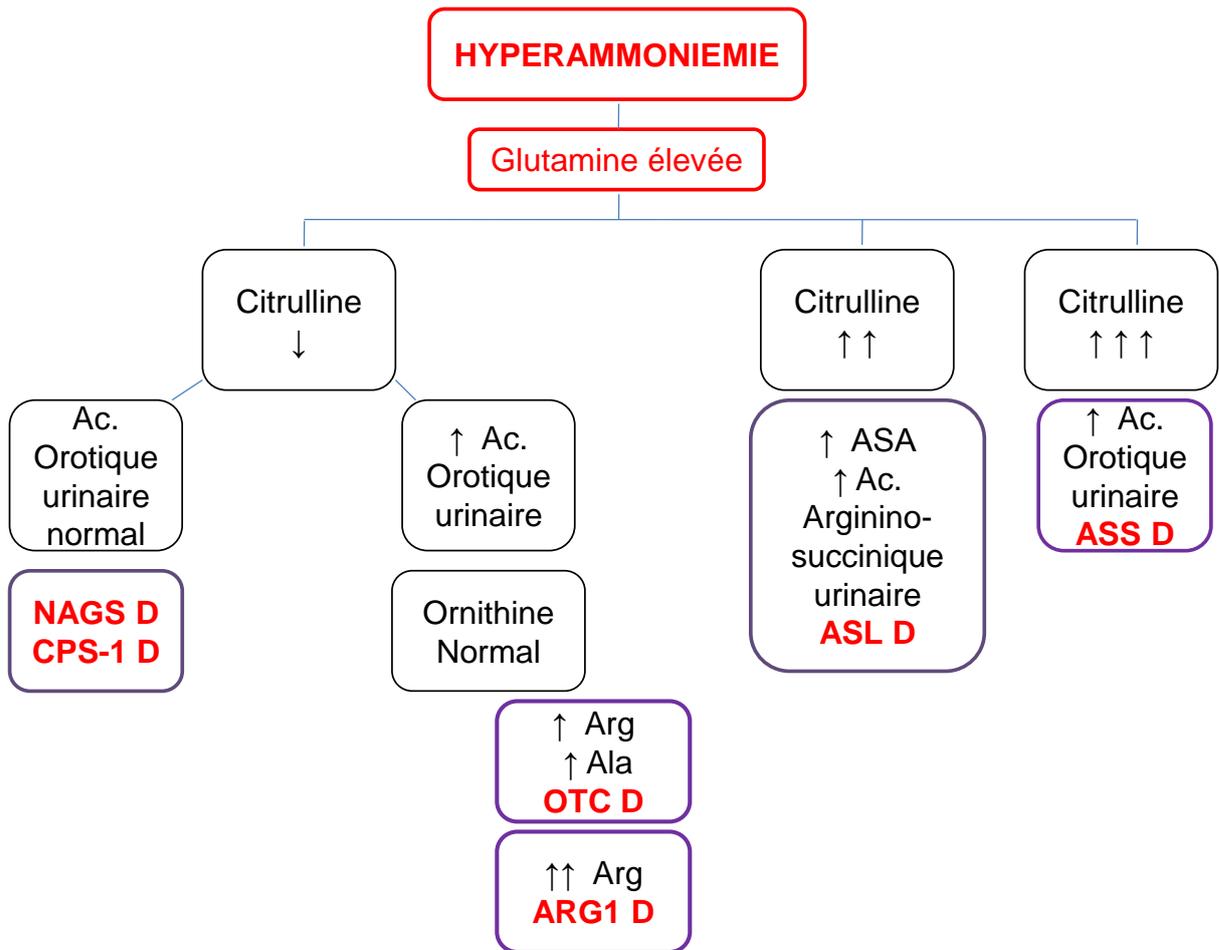


Figure 17 : algorithme diagnostique des hyperammoniémies. NAGS D: déficit en N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 D: déficit en carbamoyl phosphate synthétase, OTC D: déficit en ornithine transcarbamylyase ; ASS D : déficit en argininosuccinate synthétase; ASLD : déficit en argininosuccinate lyase ; ARG1 : déficit en argininase 1 (33).

Autres bilans métaboliques :

A noter qu'en cas de tableau inaugural hyperammonémique, un bilan métabolique complet est d'emblée prélevé pour ne pas méconnaître une hyperammonémie secondaire (cf paragraphe 2 page 24) : chromatographie des acides organiques urinaires (recherche d'une acidurie organique), profil acylcarnitine et bilan carnitine (recherche d'un trouble de l'oxydation des acides gras).

C. Dosage de l'acide orotique urinaire

L'acide orotique est un marqueur spécifique des enzymopathies du cycle de l'urée. Il est synthétisé à partir du carbamoyl phosphate accumulé dans les mitochondries du fait du déficit des enzymes en aval de la réaction catalysée par la CPS-1 (184) (OTC, ASS, ASL, ARG1). Les déficits en NAGS et CPS-1 ne s'accompagnent donc pas d'élévation de l'acide orotique. Le carbamoyl phosphate mitochondrial fuit vers le cytosol où après association avec l'aspartate, il rejoint la voie de synthèse des pyrimidines. La réaction catalysée par l'orotidine monophosphate décarboxylase étant l'étape limitante, les produits en amont, orotate et orotidine s'accumulent et sont excrétés dans les urines. Le dosage de l'acide orotique urinaire permet de distinguer entre autre le déficit en OTC (acide orotique élevé) des déficits en CPS-1 et en NAGS (acide orotique normal). L'acide orotique peut être retrouvé modérément élevé dans les déficits en ASS, en ASL ou en arginase mais il reste un signe fortement évocateur des déficits en OTC, et plus particulièrement d'une décompensation aigue patente ou imminente. A noter qu'il n'existe pas de marqueur disponible pour distinguer les déficits en NAGS des déficits en CPS-1(33).

D. Les autres anomalies du bilan standard à rechercher sont :

L'alcalose respiratoire secondaire à l'œdème cérébrale. Les centres respiratoires bulbaires peuvent être atteints (compression du tronc cérébral par l'œdème cérébral), d'abord le centre apneustique, produisant une hyperventilation, puis le centre respiratoire proprement dit, amenant une oligopnée et enfin l'apnée, ce qui amène la mort par asphyxie.

E. Diagnostic moléculaire (dosage enzymatique)

Depuis le progrès de la biologie moléculaire, l'étude de l'activité enzymatique n'est plus utilisée en première intention (geste invasif, difficulté de reproductibilité et longueur du dosage enzymatique, facilité technique de la biologie moléculaire) (33). A ce jour, les déficits enzymatiques peuvent être tous confirmés par la recherche de

mutation du gène codant pour l'enzyme impliquée (33). En cas d'échec d'identification de la mutation (ce qui pour le déficit en OTC ne dépasse pas 2 à 3 %), le dosage de l'activité enzymatique dans le foie ou au niveau de la muqueuse peut aider à confirmer le diagnostic.

Le foie est le tissu de choix pour ce type d'investigation car il contient les 6 enzymes. Une biopsie jéjunale peut être aussi utilisée pour le diagnostic de déficit en OTC. Le résultat de l'activité enzymatique en OTC est exprimé en mol/heure/mg de protéine.

Toutes ces affections sont de transmissions autosomiques récessives en dehors du déficit en OTC de transmission lié à l'X. Dans le cadre des OTCD, les mutations peuvent être transmises soit par la mère à son fils ou sa fille (risque $\frac{1}{2}$), soit par le père à toutes ses filles ou soit survenir par une néo-mutation. L'enquête génétique doit donc être faite chez les collatéraux directs maternels. Un conseil génétique est systématiquement proposé.

Plus de 417 mutations du gène de l'OTC ont été décrites ; parmi celles-ci, les plus fréquentes sont les mutations faux sens (entraînant le remplacement d'un AA par un autre acide aminé); des mutations au niveau d'un site d'épissage alternatif, des mutations non-sens (mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le remplacement d'un codon codant un acide aminé par un codon-stop); des délétions ou des duplications ont également été rapportées (113).

Dans le cadre des déficits en ASL, le nombre de mutations identifiées est beaucoup plus faible ; des mutations d'insertion, des délétions, des mutations localisées au niveau des sites d'épissage alternatif, des mutations non sens et faux-sens ont été également décrites dans le gène de l'ASL (160).

F. Diagnostic prénatal

Les techniques de biologie moléculaire permettent de proposer aux familles un diagnostic prénatal fiable à condition qu'une mutation ait pu être identifiée chez le cas index (tableau 13). Le diagnostic prénatal n'est réalisé qu'après réflexion de la famille et au terme d'un conseil génétique dédié, avec une démarche adaptée à la

sévérité de l'atteinte clinique dans la famille et au type de transmission.

DEFICIT	Méthode de diagnostic prénatal
NAGS	Biologie moléculaire sur VC ou le LA
CPS-1	Biologie moléculaire sur VC ou le LA
OTC	Biologie moléculaire sur VC ou le LA*
ASS	Biologie moléculaire sur VC ou le LA Dosage de la citrulline dans le LA Dosage de l'activité enzymatique sur les VC ou le LA
ASL	Biologie moléculaire sur VC ou le LA Dosage de l'acide argininosuccinique dans le LA Dosage de l'activité enzymatique sur les VC ou le LA
ARG1	Biologie moléculaire sur VC Dosage de l'activité enzymatique sur les érythroblastes foetales

Tableau 13 : méthodes de diagnostic prénatal dans les UCD (19). CV : villosités choriales ; LA : liquide amniotique ; NAGS : N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 : la carbamoyl phosphate synthétase-1, OTC : l'ornithine transcarbamylyase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : l'argininosuccinate lyase ; ARG1 : l'argininase 1.

G. Autres tests spécialisés

1. Test de charge protidique (le plus classique : 1 g/kg de protides trois fois par jour pendant 3 jours)

Le test en charge protidique était réalisé, il y a quelques années avant l'avènement de la génétique moléculaire. Le but était de repérer les potentiels patients ou patientes asymptomatiques mais conducteurs pour la maladie et à risque de décompensation. Il est désormais très peu pratiqué compte tenu du diagnostic moléculaire désormais disponible et de sa dangerosité potentielle, de sa sensibilité insuffisante : en pratique, un test négatif peut être faussement rassurant car un test de charge protidique n'est pas comparable à un stress catabolique majeur pouvant révéler la maladie. Il peut être à tort faussement rassurant. On préfère évaluer ces femmes OTC régulièrement et les informer de principe des situations à risque d'une décompensation (33). Cependant, il reste utilisé par certaines équipes chez les femmes asymptomatiques conductrices.

2. Test à l'allopurinol

Un test à l'allopurinol peut être aussi proposé, associé ou non à une charge en protides. L'allopurinol (inhibiteur de l'OMP décarboxylase) amplifie l'accumulation d'orotate synthétisé à partir du carbamoyl phosphate mitochondrial (185). Cet examen non spécifique est actuellement quasi abandonné (33).

V. Traitements utilisés dans les UCD

Il convient de distinguer les traitements de la crise hyperammonémique des traitements d'entretien au long cours (33).

A. Traitement d'urgence

La prise en charge initiale d'une décompensation aiguë est fonction de l'état clinique

et dépend de l'existence ou non d'une encéphalopathie et de la capacité du patient à prendre des médicaments per os. La prise en charge de l'encéphalopathie doit être mise en œuvre dès la suspicion diagnostique et sans attendre les résultats biologiques car la survenue de séquelles neurologiques est corrélée à l'intensité et la durée de l'encéphalopathie (65), (186).

Le traitement vise à normaliser la concentration de l'ammoniaque et de glutamine. Ainsi, pour faire diminuer rapidement l'ammoniaque, les principes du traitement sont les suivants (figure 18) :

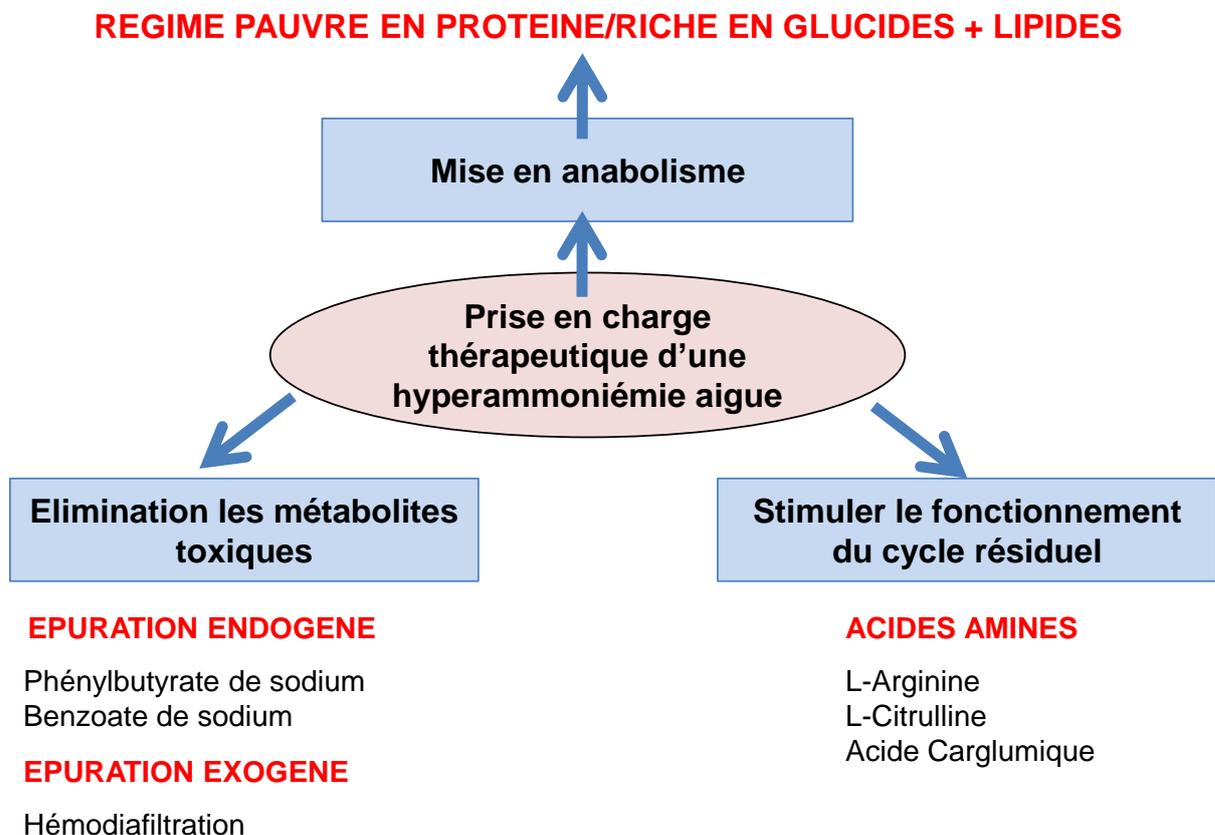


Figure 18 : traitements de la crise aiguë d'hyperammoniémie dans les déficits du cycle de l'urée.

1. Traitement diététique

La première mesure est de stopper l'apport naturel ou artificiel des protéines qui alimentent le pool d'acides aminés pourvoyeurs d'une hyperammoniémie. Au

diagnostic, l'urgence est à l'apport d'énergie (calories) sous formes de glucides et de lipides par voie veineuse et/ou digestive (nutrition entérale à débit constant ou NEDC). Les apports énergétiques glucido-lipidiques doivent être suffisants pour freiner le catabolisme des protéines endogènes qui aggravent la situation en alimentant le pool d'acides aminés. Les protéines sont réintroduites progressivement le deuxième ou troisième jour sous surveillance métabolique stricte (33).

2. Traitements médicamenteux

Certains médicaments épurateurs permettent une élimination de l'ammoniaque et de ses dérivés par des voies métaboliques autres que le cycle de l'urée (figure 19). Les épurateurs utilisés sont le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®, Orphan Europe) (187), (188). Ils chélatent l'azote excédentaire en amont du cycle de l'urée pour empêcher la charge azotée de rentrer dans le cycle de l'urée.

a) Le benzoate de sodium : voie orale ou veineuse (périphérique ou profonde)

Le benzoate de sodium est utilisé par voie orale ou veineuse. Son apport permet une épuration d'un atome d'azote grâce à l'excrétion urinaire d'acide hippurique non toxique après acylation de la glycine en amont du cycle de l'urée (14), (189) (figure 19). Chez l'adulte, la posologie est de 5,5 g/m²/ 24h (Dose maximale : 12 g/24h). Ampoule : 1g/10 ml (161 mg de sel).

A noter que le benzoate de sodium chélate la carnitine endogène (190), (191), ce qui explique en outre qu'il soit nécessaire de supplémenter les patients par de la L-carnithine (192).

b) Le phénylbutyrate de sodium : voie orale

Le phénylbutyrate de sodium est administré par voie orale ou entérale selon la situation clinique. Il permet aussi, après acylation de la glutamine, une excrétion azotée, sous forme de phényl acétylglutamine (193).

L'utilisation du phénylbutyrate permet l'épuration de deux atomes d'azote (provenant de la glutamine) par molécule de phényl acétylglutamine excrétée ce qui, en théorie, en fait un composé deux fois plus efficace. Chez l'adulte, la posologie est de 9 à 13 g/m² / 24h (dose maximale : 20 g/24h). Ammonaps® : Cp à 500 mg ou granulés à 940 mg/g de poudre (62 mg de NaCl par comprimé).

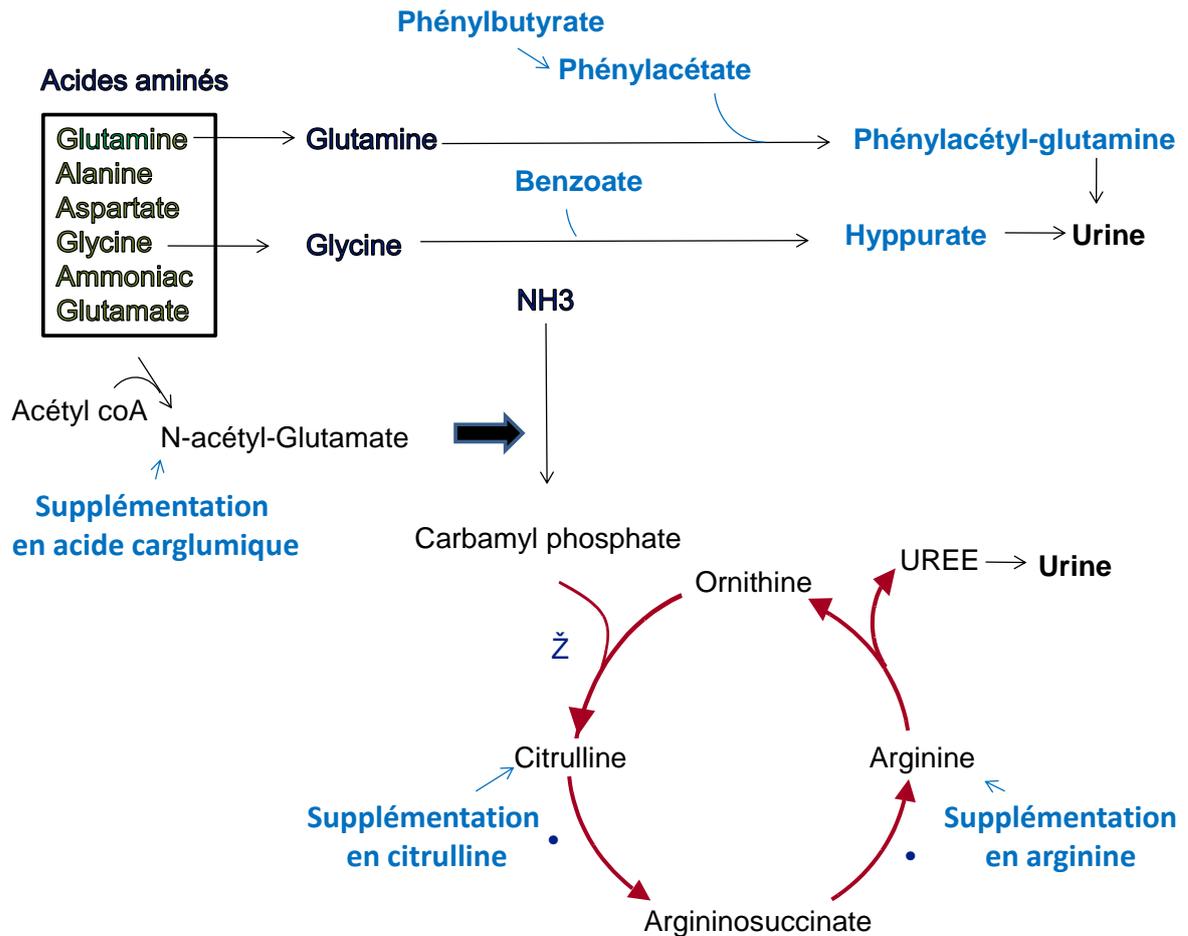


Figure 19 : Sites et mécanismes d'action des médicaments épurateurs (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium) au niveau du cycle de l'urée (18).

c) AMMONUL® : voie parentérale

Il s'agit d'une association iso-osmolaire de benzoate de sodium 10% et phénylacétate de sodium 10%. Chez l'adulte, la posologie est de 55 ml/m² / 120 min puis 55 ml/m² / 24h. Flacon 50 ml, délivrée en ATU. Administration sur voie veineuse

profonde seulement.

Ce traitement apparaît comme très avantageux car très efficace à la phase aiguë de la décompensation. Il permet souvent d'éviter le recours à une épuration extra-rénale.

d) L'acide carbaglémique : voie orale

L'acide carbaglémique (Carbaglu®, Orphan Europe) est un traitement spécifique des déficits en NAGS. C'est un analogue structural du N-acétylglutamate, un activateur naturel de la CPS-1. Il peut être utilisé à la phase aiguë d'une décompensation inaugurale et en association aux autres traitements épurateurs lorsque le diagnostic du déficit enzymatique n'est pas encore établi. Cp à 200 mg, en général il n'est pas nécessaire de dépasser 8 g/j.

e) Epuration extra-corporelle

L'épuration extra-corporelle sera proposée dans les plus brefs délais en l'absence d'amélioration sous traitement médical et/ou d'hyperammoniémie d'emblée supérieure à 250 $\mu\text{mol/l}$ associé à des troubles neurologiques et/ou en cas d'insuffisance hépatocellulaire. La technique de référence permettant une élimination rapide des dérivés toxiques est l'hémodialyse ou l'hémodiafiltration, mieux tolérée sur le plan hémodynamique (33,99).

3. Supplémentation en arginine et citrulline

En attendant le résultat de la chromatographie, une supplémentation orale ou entérale ou parentérale en arginine doit être réalisée. Le déficit enzymatique empêche la formation d'arginine nécessaire au bon fonctionnement du cycle de l'urée (formation d'ornithine, de citrulline et d'acide argininosuccinique) et à la protéinogénèse. Cet acide aminé devient essentiel dans ces pathologies sauf dans les très rares cas de déficit en ARGINASE (accumulation d'arginine). L'absence de concentration suffisante en Arginine freine l'efficacité des traitements épurateurs. De

plus, dans les déficits en OTC ou CPS-1 dans lesquels la citrulline est basse, la synthèse d'arginine au niveau rénal (à partir de la citrulline) n'est pas possible, d'où la nécessaire supplémentation à la fois en Arginine et en Citrulline ce qui optimise le rendement du cycle de l'urée malgré le déficit enzymatique sous-jacent (48). Chez l'adulte, pour l'arginine : Voie orale à 200mg/kg/24h en 6 prises ; voie veineuse à 200mg/kg/2h (dose maximale 12g) puis 200 mg/kg/24h dose maximale 16g/24h). La citrulline peut-être administrée par voie orale à des posologies similaires.

B. Traitement d'entretien

Le but du traitement au long cours est de prévenir i) les décompensations hyperammonémiques et ii) de maintenir l'homéostasie azotée (33), (194). L'objectif est de si possible :

- De normaliser l'ammoniémie,
- D'obtenir une glutamine plasmatique inférieure à 1000 $\mu\text{mol/l}$ (et même idéalement $< 800 \mu\text{mol/l}$),
- De normaliser les taux d'arginine (et de citrulline pour les déficits en NAGS, CPS-1 et OTC) (19).

Ce traitement d'entretien comprend (33):

- Une restriction protidique qui doit être adaptée à chaque patient, en fonction de son degré de tolérance protidique. Un apport protéique minimal est indispensable pour assurer la couverture des besoins liés à la synthèse endogène des protéines et aux fonctions spécifiques. Ainsi, si le degré de tolérance en protéine naturelle est bas, il faudra compléter l'apport protidique en **mélange d'AA** le moins riche en azote mais **essentiels** pour que les apports protéiques de sécurité puissent couvrir les besoins pour la croissance chez l'enfant et le renouvellement protéique permanent chez l'adulte (apport de sécurité chez l'adulte chiffré à 0,80 g/kg/jour) (33). Dans les situations de stress métabolique et pour anticiper toutes situations de décompensation, les apports énergétiques (i.e. glucido-lipidiques) doivent être suffisants pour limiter la protéolyse et les apports protéiques alimentaires doivent être diminués de moitié (régimes dits de « semi-urgence »).

- L'administration d'un traitement épurateur, permettant d'augmenter la tolérance protéique, à discuter au cas par cas en fonction de la sévérité du déficit.
- Une supplémentation en vitamines, en oligo-minéraux et en éléments-traces. Des carences en fer, en zinc, en cuivre, en cobalamine et en calcium ont été décrites dans le cadre des régimes hypoprotidiques (195), (196), (197), (198).

C. Transplantation hépatique

En cas d'échec thérapeutiques, d'autres alternatives peuvent être discutées telles que la transplantation hépatique (199), la thérapie cellulaire par greffe d'hépatocytes (200) ou par cellules souches hépatocytaires.

La transplantation hépatique est un traitement rare pour une maladie rare. En effet, les transplantations hépatiques par an chez l'enfant de moins de 18 ans représentent moins de 7 % du nombre total de transplantation hépatique annuelle en France et moins de 5% des indications de transplantations hépatiques chez l'enfant concernent des anomalies du cycle de l'urée (201). La transplantation hépatique est proposée :

- Aux formes néonatales avec déficit en OTC, CPS-1 et ASS ainsi que dans les formes de révélation plus tardive mal contrôlées par le traitement médical.
- Avant la survenue idéalement de lésions neurologiques irréversibles et en fonction de la réponse au traitement médical et diététique.

Le contrôle métabolique reste satisfaisant après transplantation hépatique (202). Lorsque cette dernière est réalisée précocement (avant 12 mois), dans les déficits en OTC et CPS-1, une stabilisation, voire une amélioration du développement psychomoteur est constaté (203). Cette option thérapeutique représente à l'heure actuelle un traitement validé et efficace qui corrige définitivement le déficit enzymatique hépatique ; la survie post-opératoire dépasse 90% tout âge et toutes indications confondues. Toutefois, il faut garder à l'esprit que si elle permet de guérir de la maladie, la greffe hépatique est potentiellement pourvoyeuse de complications (chirurgie lourde) et impose un traitement immunosuppresseur et un suivi à vie (204).

Enfin, concernant la thérapie cellulaire hépatique non encore autorisée en France, un programme de développement clinique est en cours; quant à la thérapie de cellules souches hépatocytaires, elle fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III.

VI. Surveillance au long cours

Les patients présentant un déficit du cycle de l'urée traités médicalement requièrent un suivi au long cours (33). La fréquence des consultations de suivi est fonction de l'âge du patient, de la sévérité des symptômes, de l'équilibre métabolique, de la compliance au régime alimentaire et aux traitements médicamenteux.

L'optimisation de la prise en charge thérapeutique nécessite une équipe pluridisciplinaire (médecine métabolique, neurologie, diététique métabolique spécialisée, support psychologique).

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective regroupant 24 individus adultes atteints d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée (n = 21 OTCD ; n = 3 ASLD) et chez lesquels les paramètres cliniques, biologiques, métaboliques et morphologiques ont été relevés. Les 3 patients présentant un ASLD sont symptomatiques. Parmi les 21 individus présentant un OTCD, 10 d'entre eux sont symptomatiques et 11 sont asymptomatiques (diagnostiqués pour la plupart par le biais d'une crise métabolique aigue de révélation néonatale (forme classique) (< 28 jours) ou tardive (> 28 jours, allant de la première année de la vie jusqu'à l'âge adulte).

A. Patients

- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans au moment du recueil des données.
 - Déficit enzymatique en OTC (OTCD) ou ASL (ASLD) soit suspecté selon les critères biochimiques et confirmé sur le plan enzymatique et/ou moléculaire, soit diagnostiqué dans le cadre d'un dépistage familial.
- 1- Les patients symptomatiques (10 OTCD et 3 ASLD) ont été pris en charge dans les services de médecine pédiatriques (réanimation, service de médecine à orientation métabolique, neuropédiatrie) puis dans les services de médecine adulte (réanimation, service de médecine métabolique ou de neurologie adulte). Les données disponibles de l'ensemble des patients concernent une période allant de 1973 et 2016.
 - 2- Les patients asymptomatiques (11 OTCD) ont bénéficié d'exploration dans le service de médecine endocrinienne et métabolique adulte.

B. Modalités de recueil de données

Les données pédiatriques et les données à l'âge adulte ont été recueillies pour chaque patient entre novembre 2015 et juin 2016, à partir de dossiers médicaux disponibles :

- au CHRU de Lille (service de médecine pédiatrique à orientation métabolique et labellisé Centre de Référence des Maladies Métaboliques Héritaires depuis 2005 (Dr DOBBELAERE), service de neuropédiatrie (Pr VALLEE), service de génétique (Pr MANOUVRIER), service de réanimation pédiatrique (Pr LECLERC), service de réanimation adulte à orientation métabolique (Pr JOURDAIN), service d'endocrinologie-diabétologie-métabolisme adulte (Pr FONTAINE, Pr VANTYGHM, Pr VAMBERGUE (Pr WEMEAU jusqu'en 2015)), services de neurologie (Pr DEFEBVRE, Pr PASQUIER, Pr VERMERSCH, Pr DESTEE, Pr LEYS), service de Biochimie Métabolique du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de LILLE (Pr PORCHET).
- à l'hôpital Necker Enfants Malades (AP-HP) (archives du service de médecine pédiatrique des maladies métaboliques héréditaires (actuellement sous la responsabilité du Pr De LONLAY),
- au CH de Dunkerque (archives du service de médecine pédiatrique actuellement sous la responsabilité du Dr SCALBERT),
- au CH de Maubeuge (archives du service de médecine pédiatrique actuellement sous la responsabilité du Dr GNANSOUNOU),

Les données disponibles cliniques, biologiques, moléculaires et morphologiques ont été recueillies à différents temps:

- A différents âges pédiatriques lors des hospitalisations pour crises métaboliques aiguës.
- A l'âge adulte lors des hospitalisations pour crises métaboliques aiguës et lors de leur dernière évaluation métabolique annuelle ou neurologique.

II. Méthodes

A. Patients symptomatiques

Les patients avec OTCD ont été numérotés de P1 à P10. Les patients avec ASLD ont été numérotés de P11 à P13. Les paramètres suivants ont été étudiés :

1. Paramètres anamnestiques

- Circonstances de découverte de la maladie : crise métabolique inaugurale ou symptomatologie chronique ou dépistage familial lors d'un conseil génétique. Une crise métabolique est définie par une symptomatologie clinique (neurologique et/ou neuropsychiatrique et/digestive) associée à une hyperammoniémie à plus de 100 $\mu\text{mol/l}$ ($N < 55$) ayant conduit à une hospitalisation en urgence.
- Age à la première crise métabolique (exprimé en mois ou années)
- Age aux premiers symptômes (exprimé en mois ou années)
- Age au moment du diagnostic de la maladie (exprimé en mois ou années)
- Présence ou non de symptômes avant que ne survienne la crise inaugurale.

2. Paramètres cliniques à l'âge adulte

a) Anthropométriques

- Sexe,
- Age (exprimé en mois),
- Poids (kg), taille (m), l'indice de masse corporelle (kg/m^2) à l'âge adulte, relevé à deux reprises (lors de la première et de la dernière évaluation en médecine adulte),
- La pression artérielle systolique et diastolique au repos au brassard manuel ou électronique (mmHg).

b) Statut social

- Mode de vie (en couple/célibataire/nombre d'enfant),
- Catégorie socio-professionnelle
- Autonomie (à domicile, institution spécialisée)

3. Paramètres métaboliques

a) Crises métaboliques aiguës

- **Nombre de crises métaboliques** aiguës totales par patient depuis la crise métabolique inaugurale.

- **Facteur déclenchant de la première crise métabolique :**

- ✓ Situation catabolique (infection/insuffisance calorique/activité physique)
- ✓ Excès en protéines exogènes
- ✓ Inconnu

- **Signes de gravité clinique à la première crise métabolique :**

- ✓ Score du coma évalué par l'échelle de Glasgow chiffré de 1 à 15/15
- ✓ Nécessité d'une épuration extra-rénale

- **Paramètres métaboliques biologiques pour l'ensemble des crises métaboliques :**

- ✓ **Taux d'ammoniémie à l'entrée et maximum** ($\mu\text{mol/l}$), mesuré à chaque décompensation métabolique. Le dosage de l'ammoniémie a été réalisé par colorimétrie enzymatique.

	Age	Normes ($\mu\text{mol/l}$)
Ammoniémie	< 1 mois	< 100
	>1 mois (femme)	18-48
	>1 mois (homme)	15-55

Tableau 14 : normes de l'ammoniémie à moins d'un mois et au-delà d'un mois de vie.

Un dosage fiable de l'ammoniaque plasmatique nécessite que l'échantillon veineux soit prélevé sur des tubes refroidis contenant de l'EDTA ou de l'héparinate de sodium, potassium ou lithium, qu'il soit transporté dans les 15 minutes au laboratoire, tube sur glace. La mesure doit être effectuée dans la demi-heure qui suit le prélèvement. Si le dosage est différé, le plasma peut être conservé deux heures à 4°C et 48 heures à -20°C (33). Le dosage doit donc être rapide, accessible à tous les laboratoires d'urgence et reproductible si toutes les contraintes pré-analytiques sont respectées. En cas d'élévation, il est en général vérifié sur un 2^{ème} prélèvement, sans retarder la mise en route du traitement.

✓ **Acides aminés plasmatiques et acide organique plasmatique.**

Technique de dosage (avant mai 2014) : chromatographie d'échange d'ions sur analyseur JEOL au Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille (Pr PORCHET) (normes des AA plasmatiques indiquées dans le tableau 15)

Technique de dosage (après mai 2014) : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse LC-MS-MS au Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille (Pr PORCHET) (normes des AA plasmatiques indiquées dans le tableau 16).

	0 à 10 jours		11 à 30 jours		1 à 6 mois		6 à 12 mois		1 à 2 ans		2 à 4 ans		4 à 7 ans		7 à 10 ans		10 à 17 ans		Adultes	
	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>
Glutamine	392	749	369	706	426	657	388	614	374	589	393	603	380	622	418	646	441	658	441	676
Alanine	193	426	168	447	190	457	145	402	190	396	170	386	181	426	188	427	197	485	223	493
Citrulline	6	21	7	36	10	41	14	40	14	39	13	41	16	43	16	43	14	43	13	47
Arginine	23	80	25	94	34	103	26	88	28	77	31	81	24	91	28	101	29	101	31	90

Tableau 15 : normes des acides aminés plasmatiques (exprimées en $\mu\text{mol/l}$) de la naissance à l'âge adulte; dosage des acides aminés plasmatiques réalisés par chromatographie d'échange d'ions sur analyseur JEOL jusqu'en mai 2014 ; < : norme inférieure ; > : norme supérieure.

	0 à 10 jours		11 à 30 jours		1 à 6 mois		6 à 12 mois		1 à 2 ans		2 à 4 ans		4 à 7 ans		7 à 10 ans		10 à 17 ans		Adultes	
	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>	<	>
Glutamine	380	727	358	685	413	637	376	596	363	571	381	585	369	603	405	627	428	638	428	656
Alanine	191	422	166	443	188	452	144	398	188	392	168	382	179	422	186	423	195	480	221	488
Citrulline	5	17	6	30	8	34	12	33	12	32	11	34	13	36	13	36	12	36	11	39
Arginine	22	78	24	91	33	100	25	85	27	75	30	79	23	88	27	98	28	98	30	87

Tableau 16 : normes des acides aminés plasmatiques (exprimées en $\mu\text{mol/l}$) de la naissance à l'âge adulte; dosage des acides aminés plasmatiques réalisés par spectrométrie de masse LC-MS-MS après mai 2014 ; < : norme inférieure ; > : norme supérieure.

Acides aminés plasmatiques:

- **Glutamine** : les valeurs ont été retenues après vérification d'une valeur contemporaine du taux de glutamate qui reste dans les valeurs de référence ce qui permet de s'assurer de la non sous-estimation de la valeur de la glutamine en particulier en cas de défaut d'acheminement du prélèvement. En effet, la glutamine peut-être transformée en glutamate (désamination spontanée des acides aminés).

- **Alanine**

- **Citrulline**

- **Arginine**

NB : A la première crise métabolique, le diagnostic du type de déficit du cycle de l'urée avait été porté après analyse de l'ensemble des acides aminés selon l'algorithme diagnostique en première partie de ce travail (paragraphe B page 66), analyse des acides aminés nécessaire au diagnostic initial : Glutamine, Citrulline, Ornithine, Arginine, Lysine, Alanine associés à la présence ou non d'acide orotique urinaire.

Acide organique :

- Acide arginniosuccinique (spécifique au ASLD), cet acide organique n'est pas produit chez le sujet sain.

✓ **Acides organiques urinaires**

Technique de dosage : dilution isotopique en chromatographie phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (tableau 17)

- **Acide orotique urinaire** (mmol/mol de créatinine)
- **Acide arginniosuccinique urinaire** ($\mu\text{mol/g}$ de créatinine) (spécifique au ASLD)

Acides organiques urinaires	Normes
Acide orotique	0.35-3.5 mmol/mol de créatinine urinaire*
Acide arginosuccinique	0 à traces dans les urines

Tableau 17 : normes des acides organiques urinaires. * normes de la naissance à l'âge adulte.

- ✓ **Evaluation de la durée de décroissance significative (heures)** entre le taux d'ammoniémie à l'entrée et le taux d'ammoniémie inférieur à 100 $\mu\text{mol/l}$ à chaque décompensation métabolique.

**b) Lors des bilans annuels (en dehors des crises métaboliques),
à l'âge adulte.**

Ont été recueillis les paramètres métaboliques suivants :

- **Taux d'ammoniémie à jeun**
- Taux d'ammoniémie au cours du cycle si une de ses valeurs est élevée (cycle 8h, 10h, 12h, 14h, 16h, 19h)
- Taux plasmatique des acides aminés suivants : Glutamine, Citrulline, Arginine ($\mu\text{mol/l}$).
- Taux d'acide orotique urinaire (mmol/mol de créatinine).

4. Confirmation diagnostique

- Enzymologie réalisée pour certains patients, avant l'ère du diagnostic moléculaire.
- Diagnostic moléculaire réalisé pour tous les patients (y compris pour les patients présentant un ASLD même si les critères biochimiques métaboliques sont suffisants pour identifier ce déficit (la présence d'acide arginosuccinique est spécifique de ce déficit).

5. Retentissement chronique de la pathologie évalué à l'âge adulte

i. Neurologique

Il a été proposé de répartir les patients en 4 groupes en fonction de la présence ou de l'absence de signes neurologiques :

- 1- Absence de signes neurologiques,
- 2- Troubles du neurodéveloppement (microcéphalie, trouble du développement, retard des acquisitions (écriture, langage, marche), retard mental, psychomoteur, trouble de l'attention, hyperactivité, trouble du comportement, myoclonies, convulsions)
- 3- Signes neurologiques centraux bénins (céphalées à recrudescence nocturne, migraine, tremblement de repos des extrémités),
- 4- Signes neurologiques centraux graves acquis (signes neurologiques focaux, syndrome pyramidal, cérébelleux et frontal).

Les signes neurologiques considérés comme graves sont :

- **Troubles du neurodéveloppement**
- **Signes neurologiques centraux graves acquis**

- Une imagerie cérébrale (IRM cérébrale) a été réalisée chez certains patients.

ii. Retentissement hépatique

Les paramètres mesurés :

- Biologiques :

- ✓ transaminases (aspartate aminotransférase (ASAT), Alanine Amino Transférase (ALAT)) (UI/L),
- ✓ bilirubine totale (mg/L),
- ✓ gamma glutamyl transférase (GGT) (UI/L),

- ✓ phosphatase alcaline (UI/L),
- ✓ alphafoeto-protéine ($\mu\text{g/L}$),
- ✓ TP (%)

- Echographiques :

- ✓ Présence ou non d'une hépatomégalie (diagnostiquée lorsqu'au niveau de la tangente au bord gauche du rachis, l'épaisseur du foie dépasse 5 cm et lorsque les angles inférieurs droits et marginales inférieurs gauches sont ouverts respectivement au-delà de 75° et de 45°).
- ✓ Présence d'une stéatose (suspectée lorsque le parenchyme hépatique est beaucoup plus hyperéchogène que celui du rein droit).

iii. Retentissement nutritionnel

- Glycémie à Jeun (g/L)
- Triglycérides (g/L), Cholestérol total (g/L), HDL-cholestérol (g/L), LDL-cholestérol (g/L).
- Pré-albumine (g/L), Albumine plasmatique (g/L),
- Acides aminés ramifiés (témoins du statut nutritionnel protéique) : Valine, Leucine, Isoleucine plasmatique exprimés en $\mu\text{mol/L}$, dosage réalisé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse LC-MS-MS
- Ferritine plasmatique (ng/mL),
- Vitamine A ($\mu\text{mol/L}$), B1 (nmol/L), B6 (nmol/L), B9 (ng/L), B12 (ng/L), C ($\mu\text{mol/L}$), D(ng/mL), E ($\mu\text{mol/L}$),
- Cuivre ($\mu\text{g}/100\text{ mL}$), Sélénium ($\mu\text{g/L}$), Magnésium (mg/L) et Zinc plasmatique ($\mu\text{g}/100\text{ mL}$)

iv. Retentissement osseux

- Calcémie (mg/L),
- Phosphorémie (mg/L),

- PTH (pg/mL),
- 25 OH-vitamine D (ng/mL),
- Calciurie des 24 heures
- Densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X. Son résultat est exprimé par le T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur).

Normes :

Patients de moins de 50 ans :

- T-score < -1.5 correspond à une minéralisation osseuse basse pour l'âge,

Patients de plus de 50 ans :

- T-score compris entre -1,5 DS et -2,5 DS : ostéopénie,
- T-score < -2,5 DS : ostéoporose.

- Supplémentation en vitamine D ou en calcium.

v. Retentissement rénal

- Clairance rénale estimée selon la formule MDRD (ml/min),
- Protéinurie/créatinine urinaire des 24 heures (g/24h),
- Microalbuminurie/créatinine urinaire des 24 heures (mg/24h),

vi. Paramètres hormonaux

1- Evalués essentiellement chez certains patients sur point d'appel clinique même fruste (asthénie sans précision sur son type):

- Cortisol plasmatique (µg/100 mL) et ACTH plasmatiques de 8 heures (pg/mL)
- TSH (µUI/mL), T4L (pmol/L),
- IGF1 (ng/mL),

2- Evaluation du statut gonadique :

Chez la femme (n= 3 dont 2 jeunes femmes et une patiente > 50 ans): cycles, parité, nature de la prise d'un traitement hormonal contraceptif ou substitutif.

Chez l'homme (n = 10) :

- données de l'interrogatoire
- FSH, LH, testostérone, rapport testostérone/SBP
- Parité

6. Traitements au long cours

Ont été relevés les prises de traitements suivants :

- Prise de phénylbutyrate de sodium,
- Prise de benzoate de sodium,
- Prise de Citrulline ou Arginine selon le déficit enzymatique
- Prise d'un mélange d'acides aminés (UCD1, DIALAMINE, EAA)

- Apports des nutriments sur 24 h :

- ✓ Apport protidique (g/kg/jour)
- ✓ Apport glucidique (% de l'apport énergétique total)
- ✓ Apport lipidique (% de l'apport énergétique total),
 - Un régime est hypoprotidique si l'apport en protéines naturelles est < 0,8 g/kg/jour
 - Un régime est hyperglucidique si les apports glucidiques sont supérieurs à 55% des apports énergétiques totaux.
 - Un régime est hyperlipidique si les apports sont supérieurs à 38% des apports énergétiques totaux.

- Supplémentation en vitamines (A, B1, B6, B9, B12, C, D, E) et en oligo-éléments (cuivre, sélénium, fer, magnésium et zinc).

NB : un des patients OTCD symptomatiques a bénéficié d'une greffe de cellules souches hépatiques ; tous les paramètres biologiques de ce patient ont été recueillis avant la mise en place de la greffe de cellules souches hépatiques.

C. Patients asymptomatiques

Les patients dépistés par l'enquête génétique familiale sont explorés, après avoir reçu une information précise et personnalisée en fonction de l'anamnèse familiale et notamment de l'âge et de la gravité du mode de révélation chez le cas princeps. Bien qu'ils soient asymptomatiques, **les patients sont informés** :

- du risque de décompensation métabolique encouru,
- des circonstances favorisant une décompensation métabolique,
- des signes cliniques avant-coureurs d'une crise métabolique aigue afin qu'il puisse la reconnaître.

Chez ces patients, les paramètres du paragraphe « Retentissement chronique de la pathologie évalué à l'âge adulte » ont été évalués seulement sur le plan métabolique (compte tenu du risque de décompensation) et sur le plan hépatique compte tenu d'un éventuel retentissement hépatique même en l'absence d'expression clinique de la pathologie.

Ces patients n'étant pas censés présenter de restriction protéique spontanée significative et étant asymptomatique, l'évaluation des autres paramètres a été succincte.

D. Analyses statistiques

Les analyses statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS. Les variables quantitatives descriptives sont exprimées par la médiane et l'étendue (minimum-maximum), la moyenne et l'écart-type. Les variables qualitatives sont

exprimées en termes de fréquences et le pourcentage. Pour comparer les paramètres quantitatifs entre les groupes, un test de Student ou U de Mann-Whitney pour données appariées ont été utilisés. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

I. Description globale de la population

24 patients atteints d'un déficit en cycle de l'urée (UCD) ont été inclus dans notre étude. 3 patients (12%) sont atteints d'un ASLD (« ASL deficit ») et 21 (88%) d'un OTCD (« OTC deficit »). Parmi les 21 patients avec OTCD, 10 patients (48%) sont symptomatiques (OTCD), 11 patients (52%) sont jusqu'ici restés asymptomatiques (OTCD_AS ou « OTC deficit asymptomatic »). Parmi les patients OTCD, il existe une prédominance masculine et à l'inverse une prédominance féminine nette parmi les patients OTCD asymptomatiques, comme attendu pour ce déficit lié l'X. Notre étude regroupe au total 11 femmes et 13 hommes, répartis comme proposé sur la figure 20.

Les données anthropométriques de la cohorte de patient vous sont présentées dans le tableau 18. Le diagnostic moléculaire et enzymatique de chaque patient UCD numéroté de P1 à P13 vous est présenté dans le tableau 19.

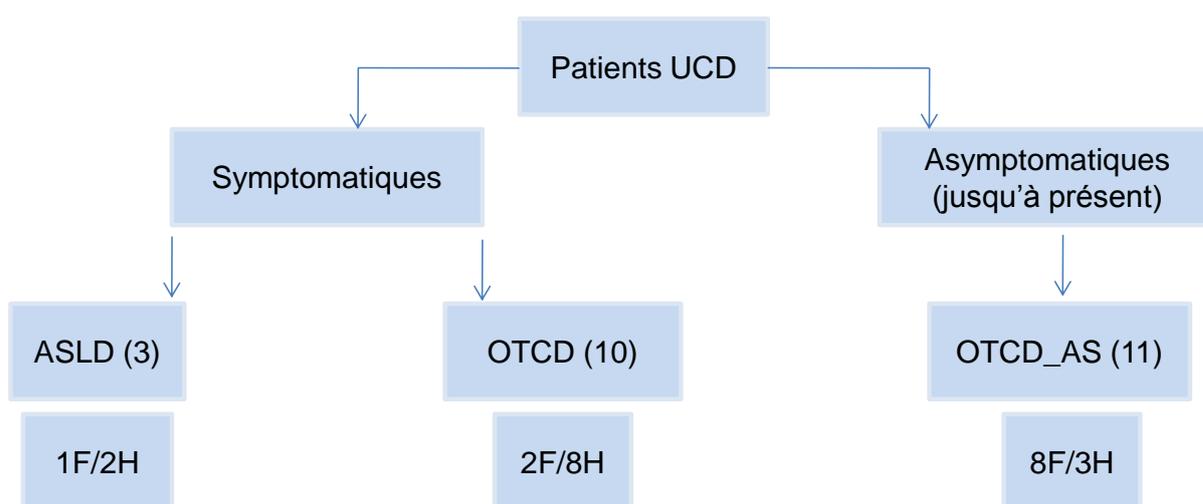


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de leur statut clinique et du type de maladie. ASLD : déficit en argininosuccinate lyase ou « ASL deficit »; OTCD : déficit en ornithine transcarbamylase chez les patients symptomatiques; OTCD_AS : déficit en ornithine transcarbamylase chez les patients asymptomatiques (« OTC deficit asymptomatic »); UCD : déficit du cycle de l'urée tout confondu (ASLD+ OTCD).

	Sexe (F/H)	Age (ans)		Age aux premiers symptômes (mois/an)		IMC ¹ (kg/m ²)		IMC ² (kg/m ²)		TAS (mmHg)		TAD (mmHg)	
		Méd.	Min-max	Méd.	Min-max	Méd.	Min-max	Méd.	Min-max	Méd.	Min-max	Méd.	Min-max
UCD (n = 24)	11/13	34.5	20-81	252/21	(0.1-876/73)	-	-	23	(17-47)	110	(70-158)	64.5	(50-94)
ASLD (n = 3)	1/2	35	(25-41)	24/2	(0.3/9j-264/22)	18.5	(16.4-21.5)	20.2	(19-23.6)	106	(70-116)	58	(50-62)
OTCD (n = 10)	2/8	26.5	(20-54)	30/2.5	(4/0.3-588/49)	21.5	(16.7-25.2)	22	(17-26.5)	113	(99-131)	69	(54-80)
OTCD_AS (n = 11)	8/3	40	(22-81)	300/25	(0.1-876/73)	-	-	25	(19.25-46.6)	107	(93-158)	60	(51-94)

Tableau 18 : Données anthropométriques de la cohorte de patients UCD.

Med. : médiane ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale ; IMC¹ : indice de masse corporelle à la première évaluation en médecine adulte; IMC² : indice de masse corporelle à la deuxième évaluation en médecine adulte; TAS : tension artérielle systolique ; TAD : tension artérielle diastolique ; ASLD : déficit en argininosuccinate lyase ; OTCD : déficit en ornithine transcarbamylase chez les patients symptomatiques ; OTCD_AS : déficit en ornithine transcarbamylase chez les patients asymptomatiques; UCD : déficit du cycle de l'urée (ASL+ OTC); n : effectif.

								DIAGNOSTIC
Déficit	Transmission du gène muté	Patients	Sexe	Origine du gène muté	Age au diagnostic Clinique ou au <u>dépistage</u>	Mesure de l'activité enzymatique (oui/non)	Biologie moléculaire	
OTCD	Lié au l'X	P1	H	maternelle	anté-natal	non	p.Arg219His	
		P2	H	*	4 mois	*	R129H	
		P3	H	maternelle	1 mois	non	p.Arg40His	
		P4	H	maternelle	6 mois	oui	R129H	
		P5	H	maternelle	2 ans	non	p.Phe326Val	
		P6	F	paternelle	39 ans	non	H117R	
		P7	F	*	9 mois	oui	p.Tyr284Ter	
		P8	H	*	13 ans	oui	*	
		P9	H	maternelle	1 an	non	p.Arg219His	
		P10	H	maternelle	49 ans	non	p.Ala208Thr	
ASLD	Autosomique récessif	P11	H	*	22 ans	non	c.446+1G>A, c.566 A>G	
		P12	F	mater. + pater.	9 jours	non	lvs2-3C>G, c.884T>C	
		P13	H	*	2 ans	non	c.551_552delCT (p.Ser184Ter), c.674 T>C (p.Ile225Thr)	

Tableau 19 : diagnostic moléculaire et enzymatique de chaque patient symptomatique (OTCD et ASLD). Dans ce tableau vous sont présentés également l'origine de l'allèle muté chez les patients avec OTCD ainsi que l'âge de révélation de la maladie (en rouge : les patients diagnostiqués dans le cadre d'une enquête familiale); * : donnée manquante.

II. Description des patients symptomatiques

A. Caractéristiques de la population symptomatique

1. Age de révélation : formes néonatales et tardives

La répartition des formes « classiques » néonatales (< 28 jours) et des formes tardives (> 28 jours) sont présentées dans la figure 21.

Il y a un seul cas révélé en période néonatale (ASLD) et les 12 autres patients sont devenus symptomatiques après 28 jours de vie, y compris le patient dépisté en période anté-natale (P1), devenu symptomatique vers l'âge de 6 mois et celui dépisté à l'âge de 1 mois (P3), devenu symptomatique seulement à l'âge adulte à 19 ans. On soulignera que 4 patients sont devenus symptomatiques à l'âge adulte : l'un présentant un ASLD révélé par un coma (P11), 3 un OTCD dont 1 révélé par un coma (P13) et 2 dépistés dans l'enquête familiale mais devenus symptomatiques à l'âge adulte (P3 et P6).

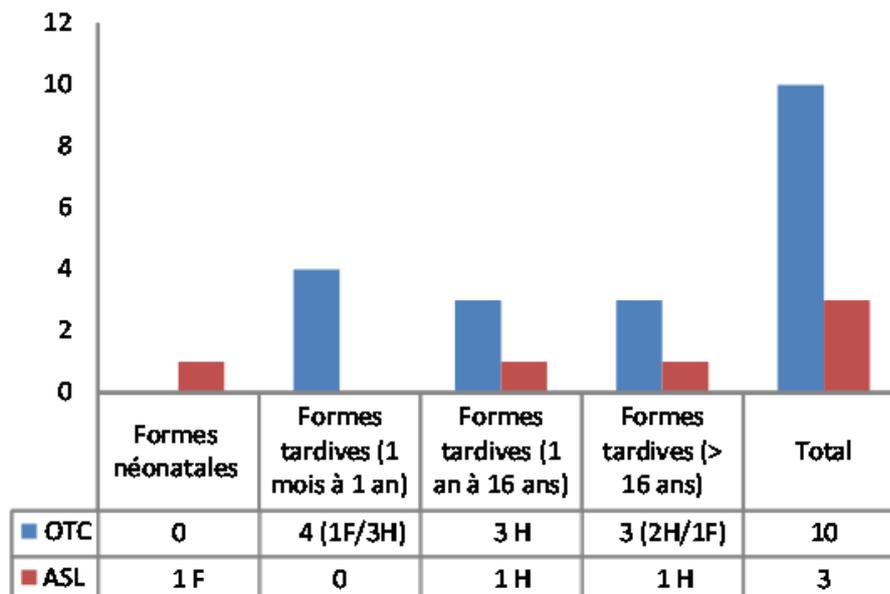


Figure 21 : Répartition des formes néonatales et tardives chez les patients OTCD et ASLD, selon l'âge d'apparition des symptômes. F : femme; H : homme.

On constate que :

- aucun des patients avec OTCD ne révèle la maladie dans le mois suivant la naissance. Pour les hommes avec OTCD, la symptomatologie apparaît essentiellement dans 70 % des cas entre 1 mois et 16 ans et dans seulement 30% des cas après l'âge de 16 ans. Concernant les femmes avec OTCD ; une patiente révèle la maladie entre 1 mois et 1 an et l'autre après l'âge de 16 ans.
- Parmi les patients avec ASLD, 2 hommes ont une présentation tardive de la maladie : l'un entre 1 an et 16 ans et l'autre après l'âge de 16 ans. Une femme avec ASLD révèle la maladie à 9 jours; il s'agit d'ailleurs de la seule forme révélée en période néonatale sur l'ensemble des patients UCD.

2. Mode d'entrée en diagnostic

- Crise métabolique aigue inaugurale : **Dans la plupart des cas, la maladie est découverte suite à une crise métabolique** (9 cas/13 dont 3 ASLD et 6 OTCD). Les crises métaboliques aigues représentent donc 69 % du mode d'entrée dans la maladie (figure 22 et 23).

- Dépistage familial : Quatre patients ont été diagnostiqués par le dépistage familial; **parmi ces 4 patients, 3 ont présenté par la suite au moins une crise métabolique aigue** et une patiente présente une symptomatologie digestive chronique (figure 22 et 23).

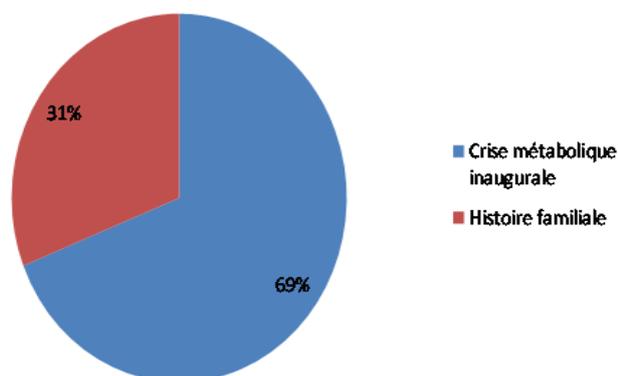


Figure 22 : mode de révélation de la maladie.

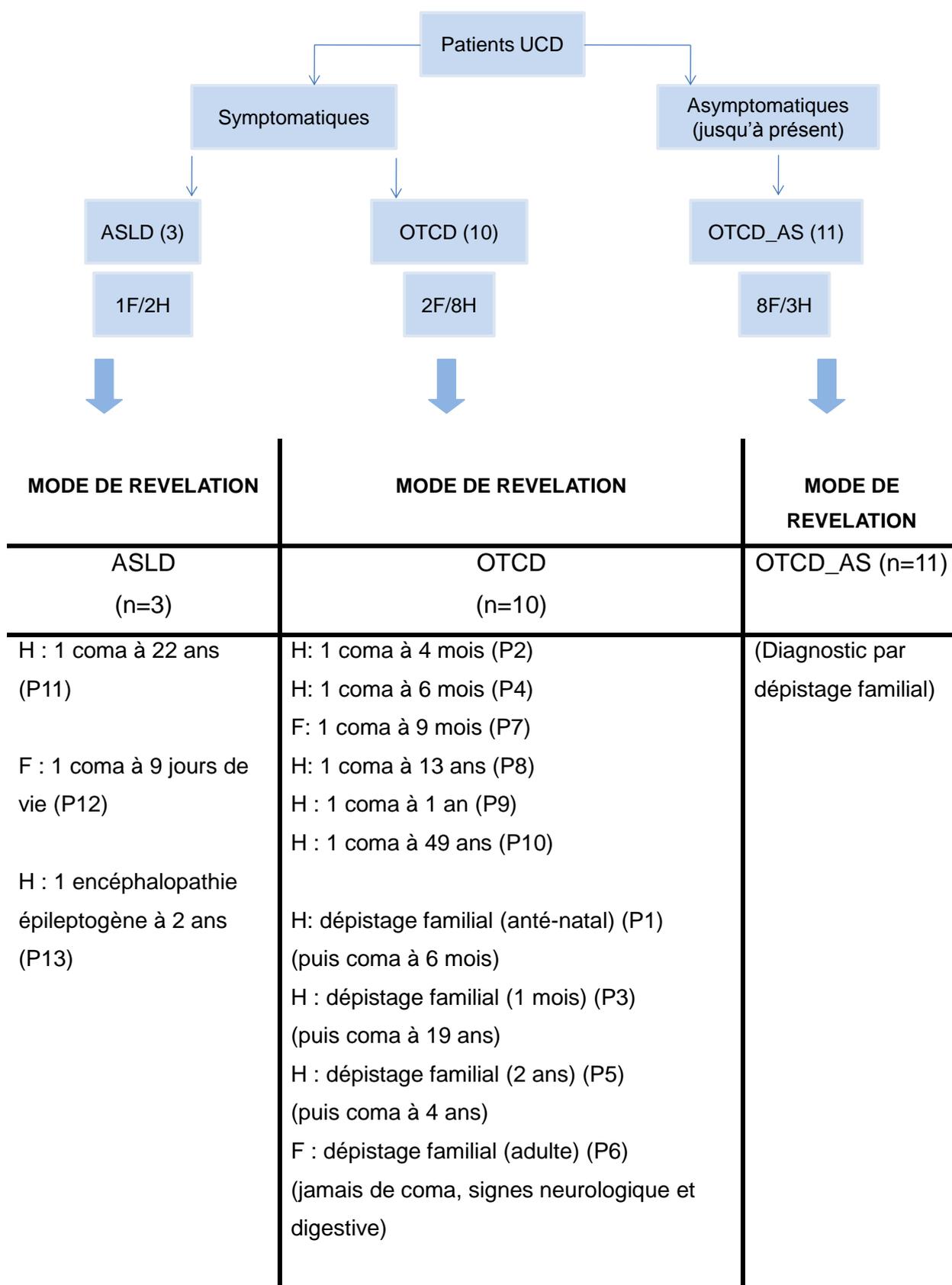


Figure 23 : Mode de révélation de la maladie chez les patients avec ASLD, OTCD symptomatiques et asymptomatiques. Patients numérotés de P1 à P13. (H) : homme; (F)

: femme ; OTCD : patients avec déficit en OTC symptomatiques ; OTCD_AS : patients avec déficit en OTC asymptomatiques ; n : nombre total de patients.

3. Signes cliniques chroniques avant le diagnostic

- 4 patients /13 (1 ASLD et 3 OTCD) n'ont à priori manifesté aucun signe clinique chronique avant le diagnostic brutal de la maladie (figure 24).
- 7 patients /13 (2 ASLD et 5 OTCD) ont présenté des signes chroniques avant le diagnostic de la maladie, que celui-ci ait été réalisé au moment d'une crise métabolique inaugurale ou dans les suites du dépistage génétique (figure 24).
- Il n'a pas pu être collecté d'informations pour 2 patients/13.
- Les principaux signes cliniques chroniques précédant la maladie étaient de types digestif (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements) et/ou neurologique, troubles du développement psychomoteur, retard des acquisitions et 2 cas d'épilepsie pour 2 des patients avec ASLD (tableau 20).

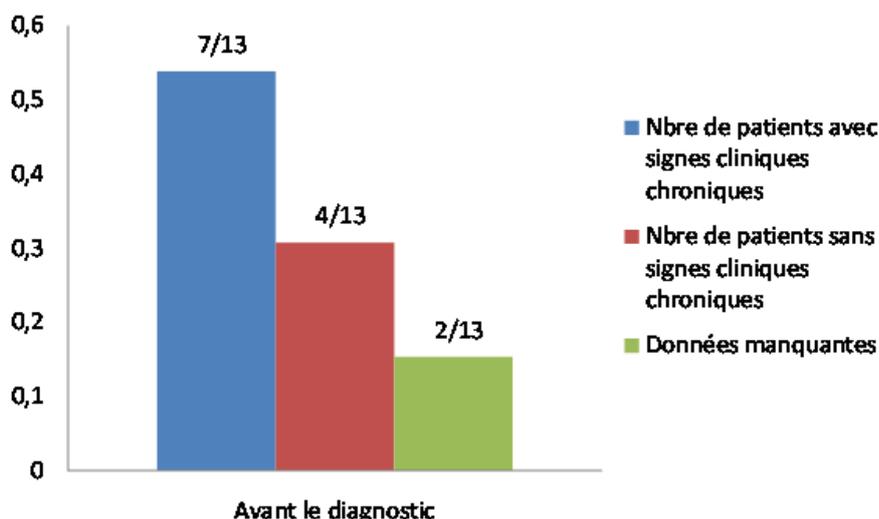


Figure 24 : Nombre de patients ayant eu des signes cliniques chroniques avant le diagnostic de la maladie, quelque soit son mode diagnostique (coma ou dépistage génétique).

	Nombre de patients (n : 7)
<u>Signes digestifs</u>	
Nausées, vomissements à répétition	57 % (4/7)
Dégoût de la viande	14 % (1/7)
<u>Signes neurologiques</u>	
Ataxie	14 % (1/7)
Epilepsies	29 % (2/7)
Myoclonies, clonies	14 % (1/7)
Hypotonie	29 % (2/7)
Diplégie	14 % (1/7)
Microcranie	29% (2/7)
Trouble du sommeil	14 % (1/7)
Trouble du comportement	14 % (1/7)
Retard du développement psychomoteur	57 % (4/7)
Retard mental	
Retard des acquisitions (langage, marche, écriture)	

Tableau 20 : Signes cliniques chroniques des patients symptomatiques avant le diagnostic de la maladie et concernant 7 patients sur 13.

4. Présentations cliniques des crises métaboliques aiguës révélatrices (9 patients sur 13).

a) une forme « classique » de révélation néonatale : un cas d'ASLD

Il s'agit dans ce cas d'une forme grave qui survient après un intervalle libre de 9 jours après une grossesse et un accouchement normaux. Les premiers symptômes du nouveau-né de sexe féminin étaient d'ordre digestif (refus alimentaire, vomissements répétés) puis neurologiques à type d'hypotonie globale, de somnolence et de troubles de conscience ayant entraîné un coma grave.

b) Huit cas survenus après 28 jours de vie.

1/ Les signes neurologiques sont constants. Les troubles de la conscience sont les plus fréquents et vont de la somnolence jusqu'au coma de gravité variables (score de Glasgow variant de 3 à 11). L'un des patients (ASLD) a présenté une encéphalopathie épileptogène. 6 patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale. Cette information n'est pas précisée pour les 2 autres patients (figure 23, page 97).

Soulignons les 2 cas de formes tardives révélés à l'âge adulte par un coma avec un score de Glasgow bas (6 et 9/15) :

- ✓ **Un cas révélé à l'âge de 22 ans (patient P11, figure 23)** : le patient présentait un antécédent de crises d'épilepsie partielle apparues pour la première fois à l'âge de 10 mois, un retard des acquisitions (langage, écriture) ainsi qu'un dégoût de la viande ancien. A l'âge de 22 ans, ce patient fait une décompensation hyperammoniémique grave qui débute initialement les 10 jours précédents son admission par une asthénie, une anorexie, l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux. Le tableau se complique d'une asthénie devenant majeure, l'apparition de troubles de la vigilance avec somnolence. La situation se détériore avec glissement vers un coma évalué à 9/15 à son entrée. L'enquête étiologique a conduit au diagnostic de déficit en ASL. L'ictère cutanéomuqueux à bilirubine non conjuguée été rapporté à une

maladie de Gilbert avec majoration de l'ictère lié à la situation de stress médical dans lequel se trouvait le patient. La cause de la décompensation n'a pas formellement été identifiée (pas de notion d'infection ou de situation catabolique, excès protidique évoqué, sans certitude). Une fois le diagnostic posé, 4 jours après son premier dosage d'ammoniémie, les mesures d'épuration immédiate mises en œuvres ont permis d'éviter toute séquelle de son coma (pic ammoniémie maximal au cours du coma : 250 $\mu\text{mol/l}$).

- ✓ **Un cas révélé à l'âge de 49 ans, marathonnier (patient P10, figure 23).** Le patient n'avait aucun antécédent médical particulier. La maladie s'est manifestée dans un premier temps par une asthénie chronique pendant quelques semaines (durée non précisée), suivie de signes digestifs aspécifiques (nausées et quelques épisodes de diarrhées) suite à une activité physique intense mais habituelle (20 à 30 km de vélo sur une journée, course à pied d'au moins 1 heure le lendemain). La situation se complique de façon progressive, avec perte d'appétit, vomissement puis apparition d'une confusion puis une majoration des troubles de la conscience : coma score de Glasgow à 12/15 initialement puis à 6/15. L'ammoniémie était élevée dès l'admission du patient aux urgences et le diagnostic sera évoqué 72 heures après à son entrée en réanimation. Les mesures d'épuration ont permis au patient de normaliser son équilibre métabolique mais leur mise en route tardive explique le niveau majeur des séquelles neurologiques qu'il présente désormais. Néanmoins, faire le diagnostic chez ce patient cas princeps a permis de proposer un dépistage familial. A noter que le facteur déclenchant évoqué était celui d'un catabolisme accru (sport, insuffisance calorique) mais sans certitude (pic ammoniémie maximal au cours du coma : 794 $\mu\text{mol/l}$).

2/ Les signes digestifs sont présents chez tous les patients au cours de la première crise et sont toujours associés aux signes neurologiques : ce sont au premier plan les vomissements répétées, les nausées, douleurs abdominales, l'anorexie, le dégoût alimentaire qui font évoquer initialement une gastro-entérite ou des pathologies digestives telles que les reflux gastro-oesophagiens ou l'hépatite aigue.

5. Facteurs déclenchants lors des crises métaboliques inaugurales

Les facteurs déclenchants de la première crise sont connus dans 3/9 crises métaboliques aiguës (figure 25). Le facteur déclenchant observé dans les 2 formes diagnostiquées entre 1 mois et un an est l'infection (1 cas OTCD avec infection oro-pharyngée et 1 cas OTCD avec gastro-entérite aiguë). Chez l'adulte, le facteur de décompensation n'était pas clairement retrouvé dans un cas et restait hypothétique dans le second cas catabolisme accru (sport, insuffisance calorique).

D'autres facteurs ont été mis en évidence au cours des crises suivantes, le plus souvent il s'agit de situation favorisant le catabolisme : la carence d'apport, un AVP, une intervention chirurgicale, les menstruations et l'inobservance thérapeutique.

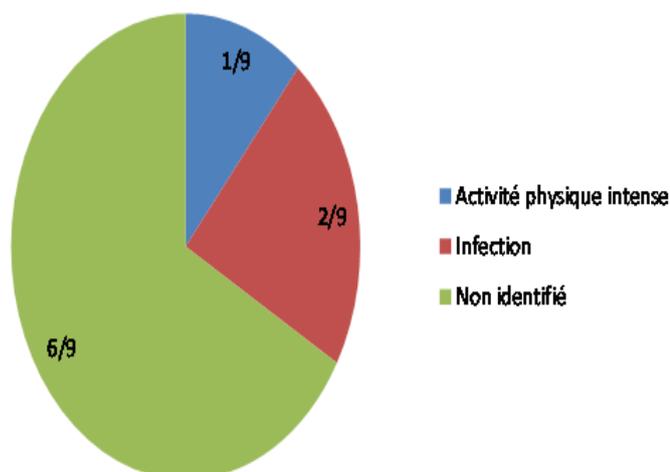


Figure 25 : Facteurs déclenchants de la première crise dans les formes tardives > 28 jours (n = 9 cas de crises métaboliques aiguës).

6. Paramètres métaboliques lors de la première crise chez les patients avec déficit en OTCD (n=5 données disponibles sur 6 patients) (tableau 21, page 105).

a) Ammoniémie plasmatique

Nous rappelons que les normes de l'ammoniémie chez le nourrisson (< 1 mois) sont <100 $\mu\text{mol/l}$ et que par la suite elles sont inférieures à 55 $\mu\text{mol/l}$ (homme) ou 48 $\mu\text{mol/l}$ (femme).

Le temps de décroissance de l'ammoniémie correspond de façon arbitraire au temps nécessaire pour que l'ammoniémie descende en-deçà du seuil de 100 $\mu\text{mol/l}$, à partir de la première ammoniémie relevée à l'admission du patient (quelque soit le délai de mise en route du traitement).

Compte tenu du fait que toutes les crises métaboliques inaugurales sont survenues après l'âge de 28 jours (excepté une) et que la différence de normes entre les 2 sexes est minime (cf chapitre matériel et méthode, page 81), nous avons exprimé les valeurs de l'ammoniémie en valeur absolue, y compris au moment de calculs des moyennes ou des médianes.

Résultats :

- **L'ammoniémie à l'entrée** et à son **pic** maximum est très élevée.

- **La durée moyenne de normalisation de décroissance de l'ammoniémie** n'a pu être évaluée avec certitude que chez 2 patients : l'une à 48 heures, l'autre à 72 heures.

b) Evaluation des AA plasmatiques

Compte tenu des normes différentes entre les classes d'âge (cf chapitre matériel et méthode, page 83), chacun des résultats des acides aminés est exprimé en **rapport**

entre la valeur du patient et la norme supérieure de l'acide aminé (Glutamine et Alanine) ou la norme inférieure (Citrulline et Arginine).

Résultats :

- **Le taux de glutamine** est en moyenne augmenté d'un facteur 1,7 (écart-type : 0,56 ; minimum : 1,1 ; maximum : 2,2 ; n=5).

- **Les taux de citrulline plasmatique** sont en moyenne diminués d'un facteur 0,7 (écart-type : 0,35 ; minimum : 0,35; maximum : 1 ; n=5).

- **Les taux d'arginine plasmatique** sont en moyenne diminués d'un facteur 0,75 (écart-type : 0,25 ; minimum : 0.4; maximum : 1 ; n=5).

c) Evaluation de l'acide orotique urinaire

- La moyenne de **l'acide orotique urinaire** est élevée dans les formes tardives OTCD : 364,7 mmol/mol de créatinine (écart-type : 320 ; n = 3) pour des valeurs normales comprises entre 0,35 et 3,5 mmol/mol de créatinine.

Paramètres métaboliques n = 5	Moyenne ± DS (min-max)
NH3 entrée (µmol/l) (< 55)	198 ± 175 (72 - 502)
Pic NH3 (µmol/l)	499 ± 258 (283 - 793)
Glutamine rapport (≤ 1)	1.7 ± 0.56 (1.1 - 2.2)
Delta Glutamine (µmol/l)	+ 433 ± 350 (29 - 743)
Citrulline rapport (≥ 1)	0.7 ± 0.35 (0.35 - 1)
Delta Citrulline (µmol/l)	- 3.7 ± 4.5 - (0 - 9)
Arginine rapport (≥ 1)	0.75 ± 0.25 (0.4 - 1)
Delta Arginine (µmol/l)	- 15 ± 17.6 - (0-15)
Ac. Or. Ur. (mmol/mol de créatinine) Normes (0.35-3.5)	364 ± 320 (161 - 734)

Tableau 21 : Paramètres métaboliques lors de la première crise chez les patients OTCD. DS : déviation standard ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale ; Rapport = rapport entre le paramètre métabolique du patient et la norme supérieure du paramètre métabolique ; Delta = Différence entre le paramètre métabolique du patient et la norme supérieure du paramètre pour la glutamine ou la norme inférieure pour la citrulline et l'arginine ; Ac.Or. Ur. : acide orotique urinaire.

7. Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les patients avec déficit en OTCD

a) Ammoniémie plasmatique (tableau 22)

Sur l'ensemble des crises, nous constatons que le **pic de l'ammoniémie** est en moyenne augmenté d'un facteur 7 avec une valeur maximale à 793 $\mu\text{mol/l}$, valeur du patient P10 qui a révélé sa maladie par un coma à l'âge de 49 ans et dont il garde des séquelles profondes.

La **moyenne de la durée de décroissance de l'ammoniémie** entre le taux d'ammoniémie à l'entrée et le taux d'ammoniémie inférieur < 100 $\mu\text{mol/l}$ est de 21 heures (écart-type : 18 ; minimum : 5, maximum : 72 ; n : 12).

b) Evaluation des AA plasmatiques

Le taux de glutamine est en moyenne augmenté d'un facteur 1,6 et une valeur delta qui peut aller jusqu'à 743 $\mu\text{mol/l}$, ce qui correspond à une valeur absolue totale de la glutamine à près de 1500 $\mu\text{mol/l}$.

Paramètres métaboliques ASLD	Nombre de crises	Moyenne \pm DS (min-max)
NH3 entrée ($\mu\text{mol/l}$) * (> 55)	15	251 \pm 131 (80 – 500)
Pic NH3 ($\mu\text{mol/l}$)*	15	372 \pm 180 (175 – 793)
Glutamine Rapport	15	1.6 \pm 0.27 (1.2 – 1.9)
Delta Glutamine	15	+ 378 \pm 242 (29-743)

Tableau 22 : Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les OTCD. DS : déviation standard ; rapport = Rapport entre la Glutamine du patient et la norme supérieure de la Glutamine ; delta = Différence entre la Glutamine du patient et la norme supérieure de la Glutamine. NH3 : ammoniac.

8. Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les patients avec déficit en ASLD

a) Ammoniémie plasmatique (tableau 23)

Sur l'ensemble des crises, nous constatons que le **pic de l'ammoniémie** est en moyenne de 255 $\mu\text{mol/l}$ (écart-type : 61 ; n : 8) avec une valeur maximale à 329 $\mu\text{mol/l}$.

La **moyenne de la durée de décroissance de l'ammoniémie** entre le taux d'ammoniémie à l'entrée et le taux d'ammoniémie inférieur < 100 $\mu\text{mol/l}$ est de 25 heures (écart-type : 31.6; n : 8) (tableau 24).

b) Evaluation des AA plasmatiques

Le taux de glutamine est en moyenne augmenté d'un facteur 1.4 et une valeur delta qui peut aller jusqu'à 254 $\mu\text{mol/l}$ (maximum : 846).

Paramètres métaboliques OTCD	Nombre de crises	Moyenne \pm DS (min-max)
NH3 entrée ($\mu\text{mol/l}$) * (> 55)	8	232 \pm 87 (101 – 329)
Pic NH3 ($\mu\text{mol/l}$)*	8	255 \pm 61 (148 – 329)
Glutamine Rapport	8	1.4 \pm 0.4 (1 – 1.2)
Delta Glutamine	8	254 (0 – 846)

Tableau 23 : Paramètres métaboliques sur l'ensemble des crises chez les patients ASLD. DS : déviation standard ; rapport = Rapport entre la Glutamine du patient et la norme supérieure de la Glutamine ; delta = Différence entre la Glutamine du patient et la norme supérieure de la Glutamine. NH3 : ammoniac.

9. Comparaison des paramètres métaboliques et de la durée de décroissance de l'ammoniémie sur l'ensemble des crises entre les patients avec OTCD et ASLD

Il n'existe pas de différence significative entre les différents paramètres métaboliques (pic d'ammoniémie, glutamine plasmatique et la durée de décroissance de l'ammoniémie entre les patients OTCD et ceux ASLD (tableau 24). Pourtant, on voit que la moyenne du pic d'ammoniémie (NH₃) est plus élevée dans le groupe OTCD. L'absence de significativité doit être interprétée en regard des effectifs faibles des données.

	OTCD	ASLD	p
	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	
	(min-max)	(min-max)	
Nbre de crises	n : 15	n : 8	
Pic NH₃ (µmol/l)	372 ± 180 (175 – 793)	255 ± 61 (148 – 329)	ns
Glutamine (µmol/l)	1.6 ± 0.27 (1.2 – 1.9)	1.4 ± 0.4 (1 – 1.2)	ns
Nbre de crises	n : 12	n : 8	
Temps de décroissance (heures)	21 ± 18	25 ± 31.6	ns

Tableau 24 : comparaison des différents paramètres métaboliques entre les patients avec OTCD et ASLD sur l'ensemble des crises. DS : déviation standard ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale ; ns : non significatif.

10. Paramètres métaboliques en dehors des crises des patients avec OTCD (bilan de routine annuel, à l'âge adulte)

Dans le cadre du suivi des patients, sont dosés à jeun de façon systématique l'ammoniémie plasmatique, la glutamine, l'alanine, l'arginine, la citrulline plasmatique ainsi que l'acide orotique urinaire dans les OTCD (figure 26, page 112; tableau 25, page 110).

- Les 4 patients OTCD dont les taux de glutamine sont les plus élevés correspondent à des formes sévères tardives révélées entre 1 mois et 4 ans. Cette élévation de la glutamine plasmatique témoigne d'un équilibre métabolique précaire.
- Deux patients sur 9 ont une citrullinémie basse. Ces deux patients ne sont probablement suffisamment pas assez supplémentés en citrulline ou bien la dernière prise de celle-ci n'est pas assez tardive dans la soirée (horaire tardif préférable en raison de la demi-vie courte de la citrulline mais difficile à observer chez certains patients).
- Un patient sur 8 a un taux d'acide orotique légèrement élevé chiffré à 4,7mmol/mol de créatinine en regard d'une glutamine plasmatique néanmoins inférieure à 900 $\mu\text{mol/l}$.
- Cycle de l'ammoniémie (réalisé à 8h, 10h, 12h, 14h, 16h, 19h) réalisé chez 8/10 patients : seuls 2 patients dont l'ammoniémie à jeun était normale élèvent leur ammoniémie à 14h, 16h ou 18h (tout en restant < 75 $\mu\text{mol/l}$).

Ainsi, sur les différents paramètres en base réalisés lors des consultations ou hospitalisations de contrôle systématique, il n'y a pas de stigmates de déséquilibre chronique majeur mais on constate que la glutamine reste en moyenne élevée atteignant même parfois sur le bilan de routine une valeur maximale à 1300 $\mu\text{mol/l}$. Toutefois, l'acide orotique urinaire (qui est un marqueur s'élevant essentiellement en période de décompensation) est en moyenne normal.

OTCD	Moyenne± DS	Min-max
A jeun n = 13		
NH3 (µmol/l) (normes : < 55)	42.5 ± 6.4	(31-52.5)
Glutamine (µmol/l) (normes : 428-656)	920.5± 240	(626-1300)
Arginine (µmol/l) (normes : 30-87)	59.6± 31	(29-125)
Citrulline (µmol/l) (normes : 11-39)	28± 30.4	(8-100)
Ac. Or. Ur. (mmol/mol de créat)(0.35-3.5)	1.96± 1.32	(1.0-4.7)

Tableau 25 : Marqueurs métaboliques des patients OTCD à l'âge adulte (bilan de routine à jeun en dehors des crises) ; Ac. Or. Ur. : acide orotique urinaire ; n : effectif total ; DS : déviation standard ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale.

11. Paramètres métaboliques en dehors des crises des patients avec ASLD (bilan de routine habituel, à l'âge adulte)

- Le patient dont le taux de glutamine est à plus de 1000 µmol/l correspond à une forme sévère tardive révélée à l'âge adulte. Tous les patients ont une citrullinémie élevée, comme attendu. L'arginine plasmatique reste dans les normes, témoignant d'une supplémentation suffisante et non excessive (tableau 26, figure 26, page 112).
- Cycle de l'ammoniémie (réalisé à 8h, 10h, 12h, 14h, 16h, 19h) réalisé chez tous les patients ASLD : l'ammoniémie s'élève pour 2 patients sur 3, l'un dès

10h et l'autre à 16h.

Sur ces résultats, on ne décèle pas de stigmates de déséquilibre chronique très significatif en période inter-crise mais là-aussi on constate que la glutamine en moyenne reste élevée et jamais normalisée (valeur minimale à 835 $\mu\text{mol/l}$ (normes : 458-656).

ASLD A jeun n = 3	Moyenne\pm DS	Min-max
NH3 ($\mu\text{mol/l}$) (normes : < 55)	30.9 \pm 6.7	(24.8-38)
Glutamine ($\mu\text{mol/l}$) (normes : 428-656)	915.7 \pm 102.5	(835-1031)
Arginine ($\mu\text{mol/l}$) (normes : 30-87)	26.7 \pm 6.5	(20-33)
Citrulline ($\mu\text{mol/l}$) (normes : 11-39)	167.3 \pm 92.4	(67-249)

Tableau 26 : Marqueurs métaboliques des patients ASLD à l'âge adulte (bilan de routine à jeun en dehors des crises) ; n : effectif total ; DS : déviation standard ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale.

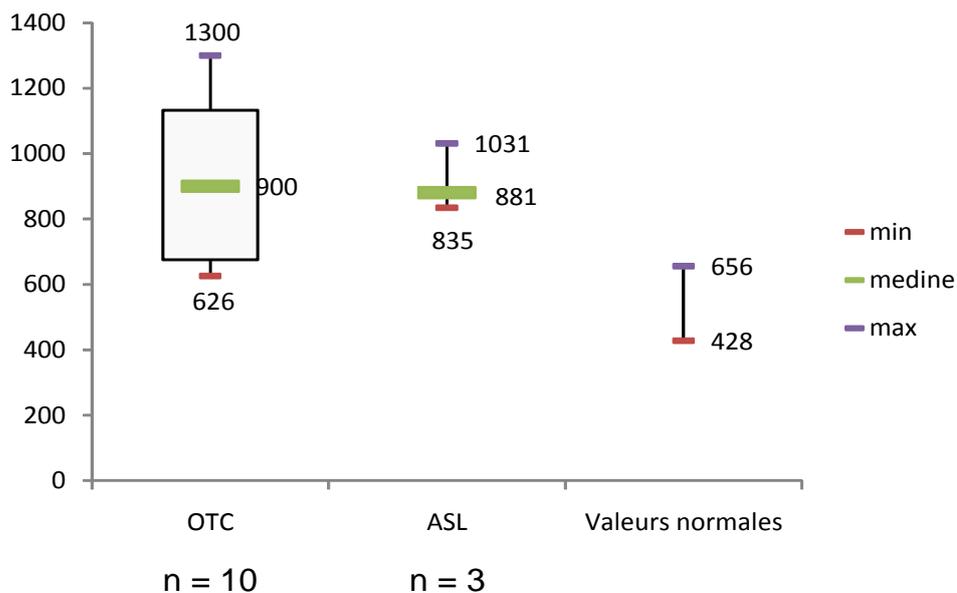


Figure 26 : médiane de la glutamine en dehors des crises chez les OTCD (n=10) et ASLD (n=3) à l'âge adulte (bilans annuel à jeun en dehors des crises). Normes de la glutamine plasmatique (428 – 656 $\mu\text{mol/l}$).

III. Prise en charge thérapeutique des patients UCD

A. En phase aigue : épuration extra-rénale à la crise inaugurale (n : 6 OTCD + 3 ASLD)

La maladie s'est révélée par un coma (crise métabolique aigue) chez 9 patients sur 13 (3 ASLD et 6 OTCD). Parmi les 4 patients ayant été diagnostiqué lors d'un dépistage familial, 3 présenteront à un moment ou à un autre un coma de gravité variable et 1 patiente n'a jamais présenté de crise métabolique aigue (signes digestifs). Sur les 9 patients diagnostiqués par un coma, 4 ont bénéficié de la mise en place d'une épuration extra-rénale associé au traitement épurateur, 3 un traitement épurateur seul et l'information (épuration extra-rénale ou non) n'est pas bien précisée chez 2 patients.

B. Traitements au long cours des patients OTCD et ASLD (tableau 27)

- Deux patients sur 10 OTCD bénéficient de l'association du phénylbutyrate et du benzoate de sodium; il s'agit de formes sévères instables sur le plan métabolique, l'une révélée entre 1 mois et 1 an et l'autre révélée à l'âge adulte.
- Un patient symptomatique (diagnostic d'un OTCD réalisé dans l'enfance dans le cadre d'un dépistage familial) bénéficie d'un apport protéique contrôlé à environ 0,9 g/kg/j et ne bénéficie pas de traitement épurateur ou de supplémentation en citrulline. Ce patient est stable sur le plan clinique et métabolique, il n'a présenté à l'âge adulte qu'un seul épisode d'hyperammoniémie sans signe de gravité clinique.
- un patient bénéficie d'un régime hypoprotidique (0.5 g/kg/j) avec mélange d'acides aminés ; il s'agit du patient P1 (diagnostic de la maladie en période anténatale; 1 seule crise métabolique à l'âge de 5 ans sans séquelle neurologique).

Ainsi, on constate que seuls 2 patients ne bénéficient pas de traitement épurateur. On constate également que 4 patients sont sous les apports de sécurité en protéines, sans supplémentation en AA (mauvaise observance des AA, mauvaise tolérance des AA, hyperammoniémie à leur introduction), tentative d'introduction encore non testée.

	OTCD (n=10)	ASLD (n=3)
Apport prot. < 0.8 g/kg/j + AA	1/10	1/3
Apport prot. < 0.8 g/kg/j SANS AA	4/10	1/3
Apport prot. de 0.8 à 1 g/kg/j	5/10	1/3
PhénylB. Na	5/10	1/3
Benzoate Na	1/10	0/3
PhénylB. Na + Benzoate Na	2/10	2/3
Pas de traitement épurateur	2/10	0/3
Arginine		3/3
Citrulline	8/10	

Tableau 27 : traitements des patients avec OTCD et ASLD. N : effectif total ; AA : acides aminés ; Apport prot. : apport protéique ; PhénylB. Na : phénylbutyrate de sodium ; benzoate Na : benzoate de sodium.

IV. Retentissement neurologique des patients symptomatiques (OTCD et ASLD)

A. Patients OTCD (n : 10), (tableau 28)

1. Signes cliniques

Nous constatons chez les patients OTCD que :

- 4 patients n'ont **aucun signe neurologique** (P1, P2, P3, P4).
- 2 patients présentent **des signes neurologiques bénins** (P5, P6) (tels que les céphalées à recrudescence nocturne, les migraines ou encore les tremblements des mains).
- 3 patients manifestent **des troubles du neurodéveloppement graves** (P7, P8, P9): retard mental, le retard des acquisitions (retard psychomoteur global). Pour ces patients, la maladie s'est révélée au cours de l'enfance et de l'adolescence. Sur les 3 patients, 2 ont fait un coma à la crise inaugurale

(Glasgow à 3/15 pour l'un et 11/15 pour l'autre). Le pic d'ammoniémie était élevé de 640 $\mu\text{mol/l}$ pour le patient P8 (un coma profond, score de Glasgow à 3/15).

- 1 patient OTCD présente des **signes neurologiques centraux graves acquis** (P10) (signes neurologiques focaux, syndrome pyramidal, cérébelleux et frontal). Au cours de la crise inaugurale, le patient a fait un coma sévère (Glasgow à 6/15), le pic d'ammoniémie était élevé de 793 $\mu\text{mol/l}$.

On constate donc que les signes neurologiques les plus graves sont plus souvent présents chez les patients ayant eu des comas avec ammoniémie élevée, sans que l'effectif ou les données manquantes nous autorisent à rechercher un lien statistique.

Signes neurologiques actuels	n = 10	Age au 1 ^{er} symptôme	Coma (Glasgow)	NH3 ($\mu\text{mol/l}$)
Absent	4	P1 : 6 mois	Oui (*)	*
		P2 : 4 mois	Oui (*)	*
		P3 : 19 ans	Oui (11/15)	72 (entrée)
		P4 : 6 mois	Oui (*)	*
Troubles neurologiques centraux bénins	2	P5 : 4 ans	Oui (*)	*
		P6 : 39 ans	non	
Troubles du neuro-développement	3	P7 : 9 mois	Oui (*)	283 (pic)
		P8 : 13 ans	Oui (3/15)	640 (pic)
		P9 : 1 an	Oui (11/15)	163 (entrée)
Troubles neurologiques centraux graves acquis	1	P10 : 49 ans	Oui (6/15)	793 (pic)

Tableau 28 : signes neurologiques actuels observés chez les patients OTCD à l'âge adulte. Pour chaque patient est présenté l'âge du premier symptôme (coma inaugural chez 6 patients et coma chez 3 patients des 4 qui avaient été diagnostiqués lors d'une enquête familiale). Pic d'ammoniémie ou ammoniémie à l'entrée précisée.* : données manquantes. La patiente P6 n'a jamais fait de décompensation métabolique.

2. Imagerie cérébrale des patients avec OTCD

- Les patients sans signes neurologiques n'ont pas bénéficié d'une imagerie cérébrale (tableau 29).
- Les patients présentant des signes neurologiques bénins ont tous bénéficié d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale qui est normale.
- Les patients manifestant des troubles du neurodéveloppement et des signes neurologiques centraux graves acquis ont tous une IRM cérébrale anormale.

Signes neurologiques actuels	n = 10	Age au 1 ^{er} symptôme	Coma (Glasgow)	Imagerie cérébrale à l'âge adulte
Absent	4	P1 : 6 mois	Oui (*)	Non réalisée
		P2 : 4 mois	Oui (*)	
		P3 : 19 ans	Oui (11/15)	
		P4 : 6 mois	Oui (*)	
Troubles neurologiques centraux bénins	2	P5 : 4 ans	Oui (*)	P5 : IRM normale
		P6 : 39 ans	non	P6 : IRM normale
Troubles du neuro-développement	3	P7 : 9 mois	Oui (*)	P7 : IRM anormale P8 : IRM anormale P9 : IRM anormale
		P8 : 13 ans	Oui (3/15)	
		P9 : 1 an	Oui (11/15)	
Troubles neurologiques centraux graves acquis	1	P10 : 49 ans	Oui (6/15)	P10 : IRM pathologique

Tableau 29 : signes neurologiques et imagerie cérébrale de chaque patient OTCD à l'âge adulte. Pour chaque patient est présenté à la crise inaugurale : l'âge de révélation de la maladie, la présence ou non d'un coma et la présence ou non d'une imagerie cérébrale anormale ; la patiente P6 n'a jamais fait de décompensation métabolique.

B. Patients avec ASLD (n : 3)

1. Signes cliniques et morphologiques

- **Les patients avec ASLD présentent tous des troubles du neurodéveloppement graves (tels que les troubles du développement global, retard des acquisitions i.e. langage, écriture) associés à des crises d'épilepsies (tableau 30). Ils bénéficient tous d'un suivi neurologique.**

- Les 3 patients P11, P12 et P13 ont présenté un coma (encéphalopathie épileptogène pour le patient P13 à l'âge de 2 ans). Le patient P13 révélé à l'âge de 2 ans présente également des troubles neurologiques centraux acquis (syndrome pyramidal et cérébelleux). Le pic d'ammoniaque plasmatique à la découverte de la maladie est inconnue pour la forme néonatale et celle révélée à l'âge de 2 ans (P12, P13). Une imagerie n'a pas été réalisée au cours de ces 10 dernières années pour ces 2 derniers patients (imagerie difficile à envisager car nécessité de la réaliser sous AG).

- Le patient P11 présente depuis l'enfance des symptômes neurologiques (épilepsies dans l'enfance dès l'âge de 10 mois, bien stabilisé sous monothérapie, une déficience modérée (ne sait lire ni écrire)). Le diagnostic de la maladie n'a été fait qu'à l'âge de 22 ans suite à une décompensation hyperammonémique avec un coma Glasgow 9/10 (pic d'ammoniaque plasmatique élevé à 235 $\mu\text{mol/l}$, glutamine à 929 $\mu\text{mol/l}$). L'IRM cérébrale réalisée lors de son coma est normale.

A LA DECOUVERTE DE LA MALADIE

Signes neurologiques actuels	n = 3	Age au diagnostic	Coma (Glasgow)	NH3 ($\mu\text{mol/l}$)
Troubles du neuro- développement		P11: 22 ans	coma (9/15)	235 (pic)
		P12: 9 jours	coma (*)	*
		P13: 2 ans	coma (*)	*

Tableau 30 : signes neurologiques actuels observés chez les patients ASLD à l'âge adulte. Pic d'ammoniémie précisée lors du coma. * : données manquantes.

C. Facteurs de mauvais pronostic neurologique

1. Patients OTCD

a) Nombre de crises chez les patients avec et sans signes neurologiques graves

Chez les patients OTCD, la faiblesse des effectifs n'autorise pas de test statistique mais un lien entre la présence des signes neurologiques et le nombre de crises hyperammoniémiques n'apparaît pas évident. En effet, le nombre moyen de crises chez les patients **sans signes neurologiques graves** (= patients sans signes neurologiques et avec signes neurologiques centraux bénins) et chez ceux avec **signes neurologiques graves** (= patients avec trouble du neurodéveloppement et avec signes neurologiques centraux acquis) apparaît comparable (tableau 31). Le nombre de crises varie de 1 à 5 chez les patients avec signes neurologiques graves et de 0 à 9 chez les patients sans signes neurologiques graves.

OTCD	Présence de signes neurologiques graves (n=4 patients)		Absence de signes neurologiques graves (n=6 patients)	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Nbre de crises	2.5	1.9	2.6	3.3

Tableau 31 : nombre de crises chez les patients OTCD avec et sans signes neurologiques graves. Signes neurologiques graves : patients avec troubles du neurodéveloppement ou avec signes neurologiques graves centraux acquis ; absence de signes neurologiques graves : patients sans signes neurologiques ou avec signes neurologiques centraux bénins.

b) Paramètres métaboliques chez les patients avec (n = 4) et sans signes neurologiques graves (n = 6) (tableau 32)

- Chez les patients avec signes neurologiques graves, le pic d'ammoniémie plasmatique est en moyenne 8,5 fois plus élevé par rapport à la valeur normale supérieure de l'ammoniémie (414 $\mu\text{mol/l}$) alors que chez les patients sans signes neurologiques graves, le pic d'ammoniémie plasmatique est en moyenne augmenté d'un facteur 5,5 (305 $\mu\text{mol/l}$). Pourtant, aucune différence significative n'apparaît lors du test statistique.
- Chez les patients avec signes neurologiques graves, la durée de normalisation de l'ammoniémie est en moyenne de 25 heures alors que chez les patients sans signes neurologiques graves, la durée de normalisation de l'ammoniémie est en moyenne de 15,5 heures.
- Quant à la glutamine plasmatique, elle ne permet pas de discriminer les patients avec et sans signes neurologiques graves. Elle est en moyenne 1,6 fois plus élevée (par rapport à la normale supérieure de la glutamine) chez les patients avec et sans signes neurologiques graves.

OTCD n=15 crises	Présence de signes neurologiques graves (4 patients)	Absence de signes neurologiques graves (6 patients)	p
	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	
Pic NH3 µmol/l	414 ± 202	305 ± 126	ns
Glutamine rapport (≤1)	1.6 ± 0.41	1.5 ± 0.42	ns
Temps de décroissance (heures)	25 ± 23	15.5 ± 4	ns

Tableau 32 : Paramètres métaboliques et durée de décroissance de l'ammoniémie sur l'ensemble des crises chez les patients OTCD avec et sans signes neurologiques graves. Glutamine rapport = rapport entre la Glutamine du patient et la norme supérieure de la Glutamine.

2. Patients ASLD avec signes neurologiques graves (n : 3)

Chez les patients ASLD, le pic d'ammoniémie plasmatique, la durée de normalisation de l'ammoniémie et la glutamine plasmatique sont également élevés (tableau 23, page 107). Tous les patients avec ASLD présentent des signes neurologiques graves, y compris le patient n'ayant pourtant fait qu'un coma modéré révélateur du diagnostic et pour lequel il ne garde pas de séquelles (retour à l'état neurologique antérieur avec trouble neurodéveloppemental).

V. Retentissement sur le plan hépatique de la population UCD symptomatique

A. Paramètres biologiques

Nous avons évalué les paramètres hépatiques à distance des crises d'hyperammoniémie.

Les taux de transaminases, de phosphatases alcalines, de Ggt et le TP sont normaux à l'exception d'un patient dont le taux de Ggt est élevé à 62 UI/l (normes : 5-30) sans cytolyse associée.

La valeur de l'alpha-foetoprotéine est disponible pour 7 patients OTCD et 2 patients ASLD. Nous constatons qu'une patiente avec ASLD et un patient avec OTCD ont un taux d'alpha-foetoprotéine plasmatique (AFP) élevé respectivement de 27 ng/ml et de 23 ng/ml en l'absence de cytolyse hépatique et de trouble de la coagulation.

B. Paramètres morphologiques

1. Patients avec OTCD

Les patients avec OTCD ont majoritairement un foie de morphologie normale (soit 5 patients sur 8). 3 patients sur 8 ont un foie de morphologie anormale (1 patient avec une stéatose hépatique, 1 avec une hépatomégalie sans stéatose hépatique, 1 patient avec stéatose associée à une hépatomégalie). Nous ne disposons pas encore d'imagerie hépatique pour le patient dont l'alpha-foetoprotéine est anormalement élevée à 23 ng/ml.

2. Patients avec ASLD

Parmi les 3 patients avec ASLD, une femme (dont le taux d'alpha-foetoprotéine est élevé de façon isolée à 27 ng/ml, sans autres perturbations du bilan hépatique) et un homme avec bilan hépatique normal présentent tous deux une hépatomégalie. Le 3^{ème} patient présente une échographie normale.

3. Lien avec le poids et/ou l'apport nutritionnel.

Enfin, l'excès de poids pouvant entraîner des hépatomégalies et ou stéatoses hépatiques, nous avons ensuite mis en regard l'IMC. Nous constatons que tous les patients avec OTCD et ASLD dont le foie est de morphologie anormale ont un IMC inférieure à 25 kg/m²; la moyenne de l'indice de masse corporelle est de 21.3 kg/m² (écart-type : 2, 47, n : 5). Deux patients dont l'IMC est en moyenne de 26 kg/m² ont un foie de morphologie normale. L'ensemble de ces résultats suggère que le poids ne semble pas influencer la taille ou l'aspect échographique du foie.

En revanche, tous les patients avec déficit en UCD bénéficient d'une prise en charge diététique favorisant une alimentation glucido-lipidique riche pour contrer sur le plan calorique (et sur le volume alimentaire) la restriction protidique imposée par la maladie. Ainsi, l'apport calorique est suffisant pour éviter toute situation catabolique (tableau 33).

	n	IMC (kg/m ²) Moy (min-max)	Protides (g/kg/jour) Moy (min-max)	Lipides (% de l'AET) (norme <38%) Moy (min-max)	Glucides (% de l'AET) (norme <55%) Moy (min-max)
OTCD					
Stéatose	1	22.6	0.5	26.2	69
HMG	1	22.9	1	50.4	40
Stéatose + HMG	1	17.6	0.7	34	59
Foie normal	5	22 (17-26.5)	0.8 (0.5-0.8)	41 (31-57)	51 (39-60)
ASLD					
Foie normal	1	19.1	1.1	30	54
HMG	1	23.6	0.8	22	68
HMG	1	20.2	0.8	41	49

Tableau 33 : IMC (indice de masse corporelle), apport protidique, lipidique et glucidique chez les patients OTCD en fonction de l'anomalie morphologique hépatique. Apport lipidique et glucidique exprimé en % de l'apport énergétique total (AET), HMG : hépatomégalie ; moy : moyenne ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale.

- Nous constatons que les patients avec ASLD et OTCD sous régime hypoprotidique (apport \leq 0,8 g/kg/jour) ont une alimentation soit hyperglucidique soit hyperlipidique.
- Les données sur la morphologie du foie en fonction du régime alimentaire ne nous permettent pas de savoir si le régime alimentaire (hypoprotidique/hyperlipidique/hyperglucidique) influe sur la morphologie du foie étant donné le faible nombre de patients.

VI. Retentissement sur le plan nutritionnel des patients avec UCD symptomatiques

Une évaluation du bilan nutritionnel a également été réalisée sur le plan clinique et biologique afin d'estimer l'impact du régime hypoprotidique ($< 0,80$ g/kg/jour).

Sur les 13 patients symptomatiques, 7 patients (soit 54%) ont une tolérance limitée avec des apports protéiques bas inférieurs ou égaux à 0,80 g/kg par jour. 6 patients sur 13 ont des apports protéiques $>$ à 0,80 g/kg par jour (figure 27).

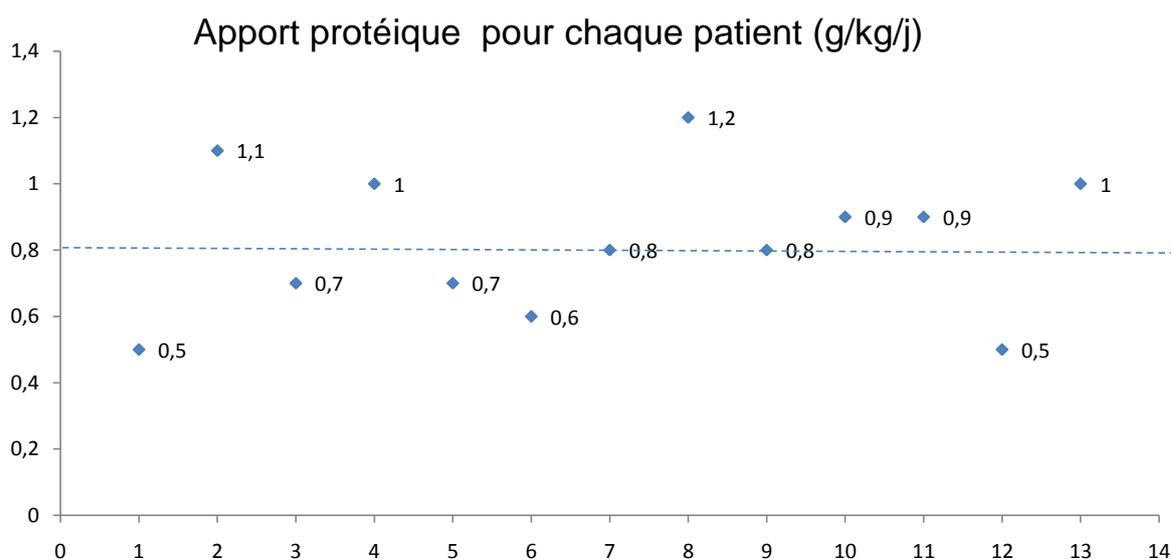


Figure 27: apport protéique des patients avec OTCD et ASLD (représentés par des losanges bleus). A côté du losange, sont indiqués les apports protéiques de chaque patient en g/kg/jour.

A. Evaluation clinique : poids, taille, IMC

Pour chaque patient, l'évaluation des paramètres poids/ taille ont été réalisés lors de la transition pédiatrie/médecine adulte et lors de la dernière évaluation en médecine adulte. La durée moyenne entre chaque évaluation est de 4,7 ans (écart-type : 3,2 ; n : 13).

- Au cours de la prise en charge en médecine adulte, nous constatons que l'ensemble des patients a pris en moyenne 1,3 kg de façon significative ($p < 0.05$) (figure 28). Le nombre de patients dont l'IMC était $< 18 \text{ kg/m}^2$ a diminué de 50 %.
- Seule une patiente dont l'IMC est compris entre 18 et 25 kg/m^2 a perdu 1 kg entre la première et la deuxième évaluation sur 19 ans. Cette patiente présente un déficit partiel en OTC révélé de façon tardive à l'âge adulte.

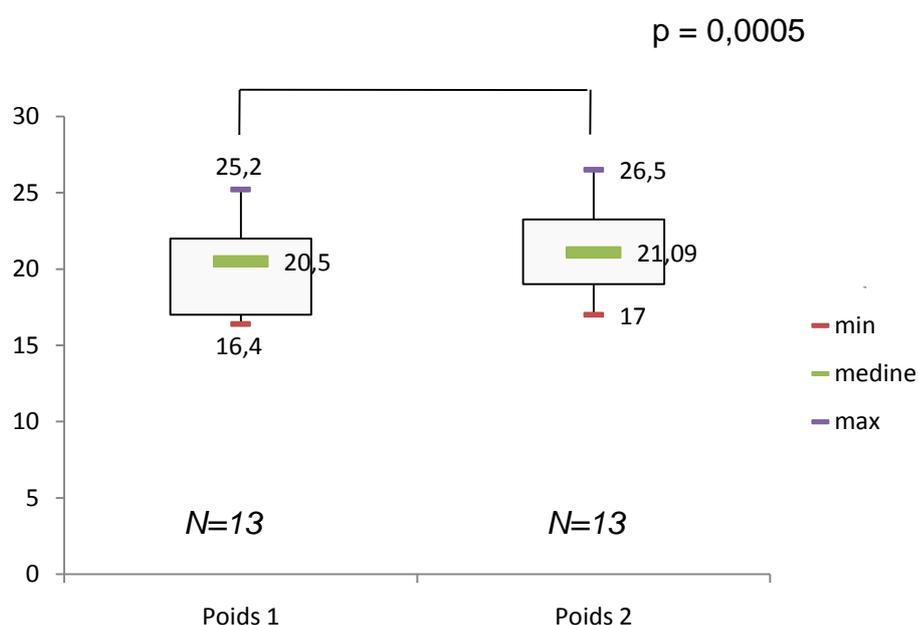


Figure 28 : Poids médian à la première et à la deuxième évaluation chez les patients avec OTCD et avec ASLD.

B. Evaluation des marqueurs nutritionnels chez les patients UCD symptomatiques.

1. Albumine et pré-albumine

Les taux d'albuminémie et de pré-albuminémie sont normaux pour l'ensemble des patients en dehors d'un patient pour lequel la pré-albumine est basse à 0,12 g/l (norme : 0,21-0,41) en regard d'une albuminémie normale à 38 g/l (norme : 32-50) et d'un IMC bas à 17 kg/m² (figure 29 et 30).

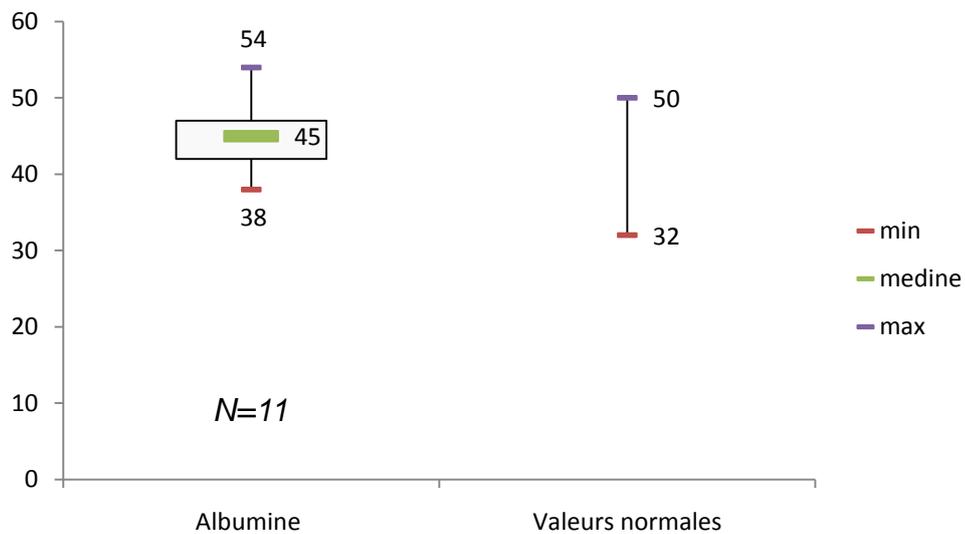


Figure 29 : médiane du taux d'albumine chez les patients avec ASLD et OTCD.

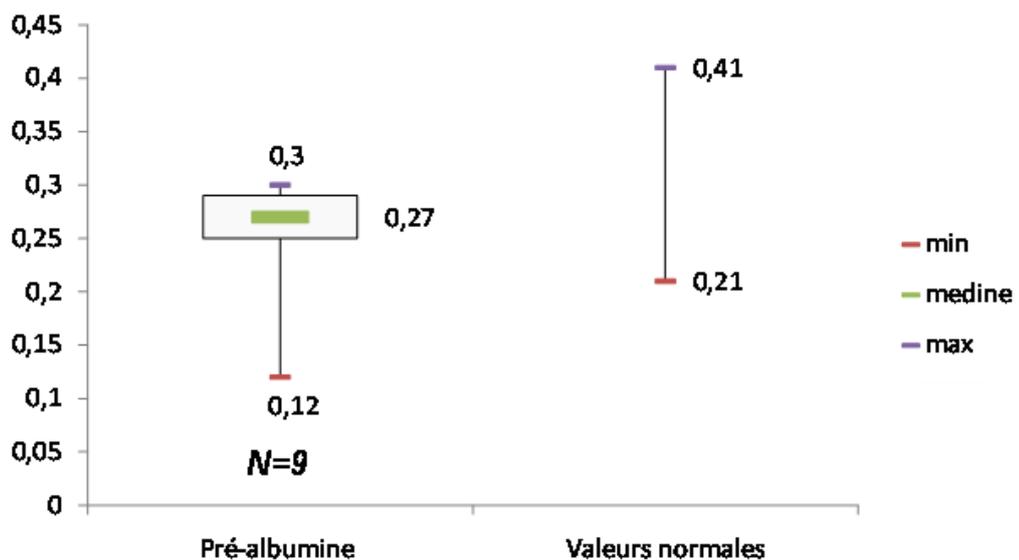


Figure 30 : médiane du taux de préalbumine chez les patients avec ASLD et OTCD.

2. Acides aminés ramifiés

Concernant les acides aminés ramifiés (tableau 34, figure 32), nous constatons que les patients soumis à un régime protéique inférieur à 0,80 g/kg/jour ont :

- des taux moyens de leucine et d'isoleucine plasmatique plus bas en comparaison à ceux dont les apports protéiques sont plus élevés, sans qu'une significativité puisse être retrouvée au vu des effectifs patients.
- un taux moyen de valine normal à 175 $\mu\text{mol/l}$ pour une norme inférieure à 170 $\mu\text{mol/l}$ (écart-type : 43,2) mais qui est toutefois plus faible que chez les patients dont les apports protéiques sont supérieurs à 0,80 g/kg/jour.
- Seuls 2 patients reçoivent des acides aminés en mélange.

AA ramifiés	Apport protéique <0.8g/kg/j			Apport protéique >0.8g/kg/j		
	n	Moyenne	Ecart-type	n	Moyenne	Ecart-type
Valine ($\mu\text{mol/l}$) (norme : 172-298)	7	175	43	6	227	39
Leucine ($\mu\text{mol/l}$) (norme : 73-141)	7	52.5	22	6	92.5	29
Isoleucine ($\mu\text{mol/l}$) (norme : 41-76)	7	32	10.5	6	51	17

Tableau 34 : Moyenne des différents acides aminés ramifiés ($\mu\text{mol/l}$) en fonction des apports protéiques > ou < 0.8 g/kg/jour chez les patients OTCD et ASLD. n= nombre de patients totales ; AA : acides aminés ; n : nombre total de patients.

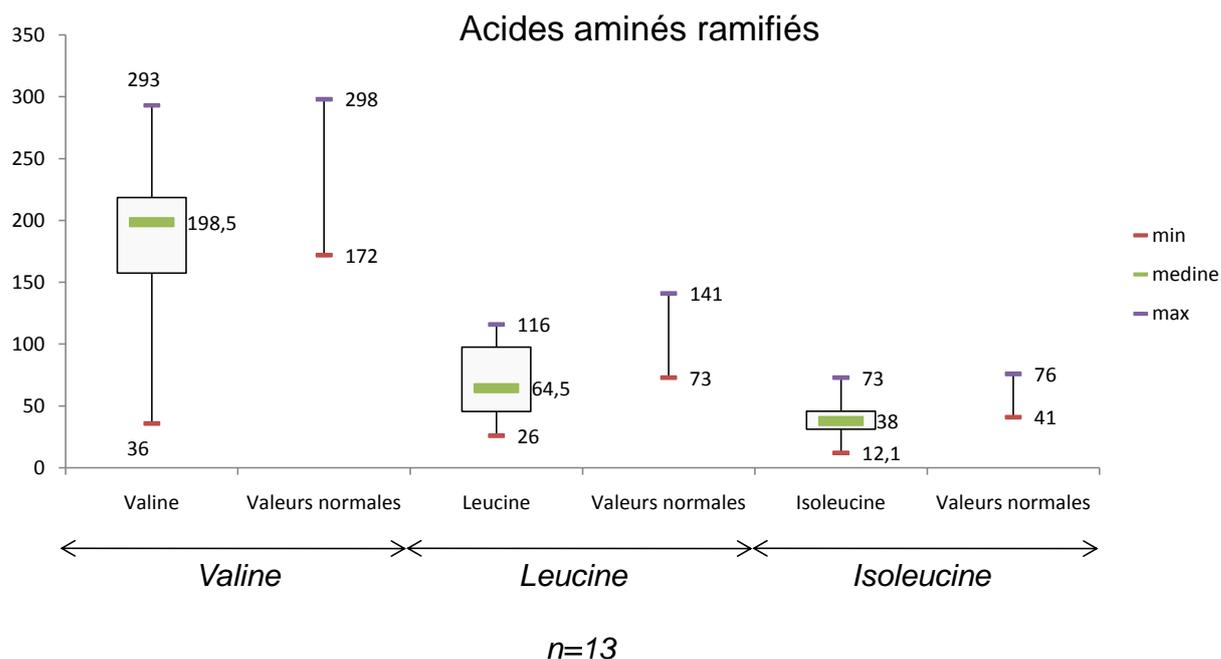


Figure 31 : médiane des acides aminés ramifiés chez tous les patients ASLD et OTCD ; n : effectif total.

Une recherche des carences vitaminiques (A, B1, B6, B9, B12, C, D, E) et des carences en oligo-éléments (cuivre, sélénium, magnésium, zinc plasmatique) a été effectuée chez les patients soumis à un régime hypoprotidique.

C. Evaluation des carences vitaminiques

Les carences vitaminiques vous sont présentées dans la figure 32. Dans le cadre de notre étude, nous remarquons que :

- Tous les patients (n=11/13, données manquantes = 2) sont carencés en 25 hydroxy-vitamine D lors de la première évaluation à l'âge adulte (même si la plupart étaient sous supplémentation) et sont désormais sous supplémentation et seulement 5 d'entre eux présentent une normalisation de la 25 hydroxy-vitamine D. La prise de certains traitements anti-épileptiques inducteurs enzymatiques a conduit à l'incrémentation de la supplémentation en vitamine D naturelle ou à la supplémentation de la vitamine D en forme mono-hydroxylée.

- La carence la plus fréquente, après celle en 25 hydroxy-vitamine D, est celle en vitamine B12. Sur les 8 patients carencés en vitamine B12, seul un patient présente une macrocytose (VGM à 107,3). Malgré la supplémentation orale systématique (1 mg/j) en cas de carence (supposée être en lien avec l'apport protidique restreint), 3 patients ont un taux de vitamine B12 à 0,2 ng/ml (norme : 0,2 à 1ng/ml) et 1 patient garde un taux de vitamine B12 à 0,1 ng/ml, conduisant à un doublement de la supplémentation orale (bilan de malabsorption biologique et la fibroscopie haute avec histologie revenue normale).

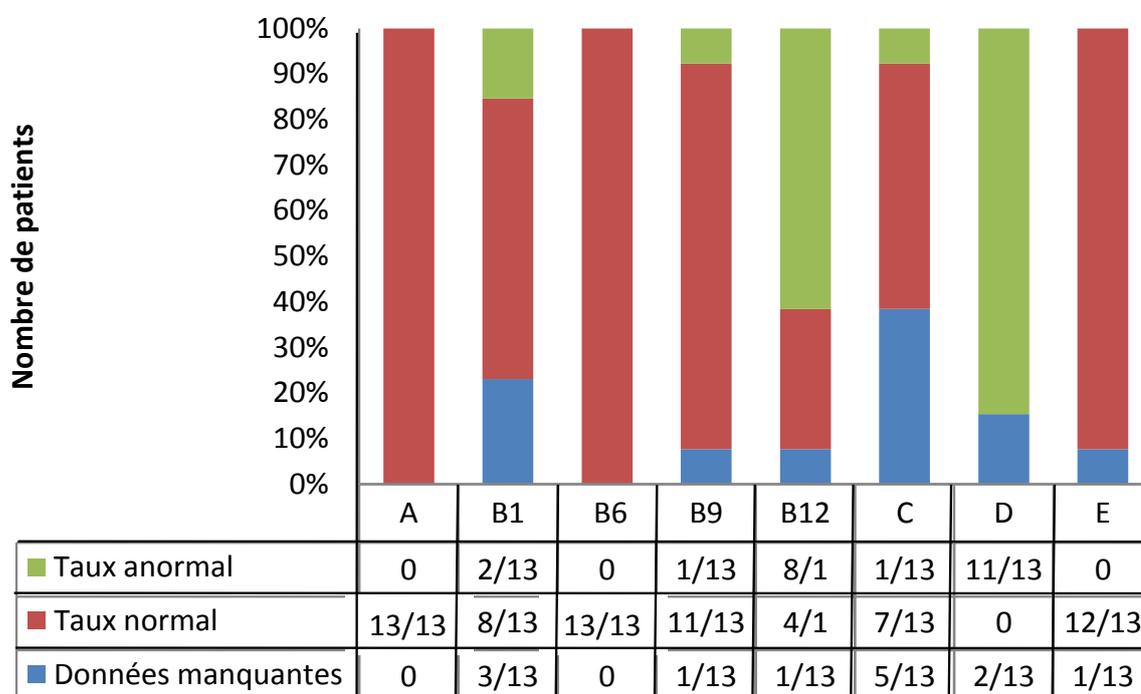


Figure 32 : nombre de patients carencé en vitamine A, B1, B6, B9, B12, C, D, E.

D. Evaluation des carences en oligo-éléments

Le nombre de patients carencé en fonction du type d'oligo-éléments est présenté dans la figure 33. Le dosage de certains minéraux n'a pas pu être effectué chez tous les patients. Les carences les plus fréquentes sont celles en fer (46%), en zinc plasmatique (6/7 patients soit 86%).

Carences en minéraux

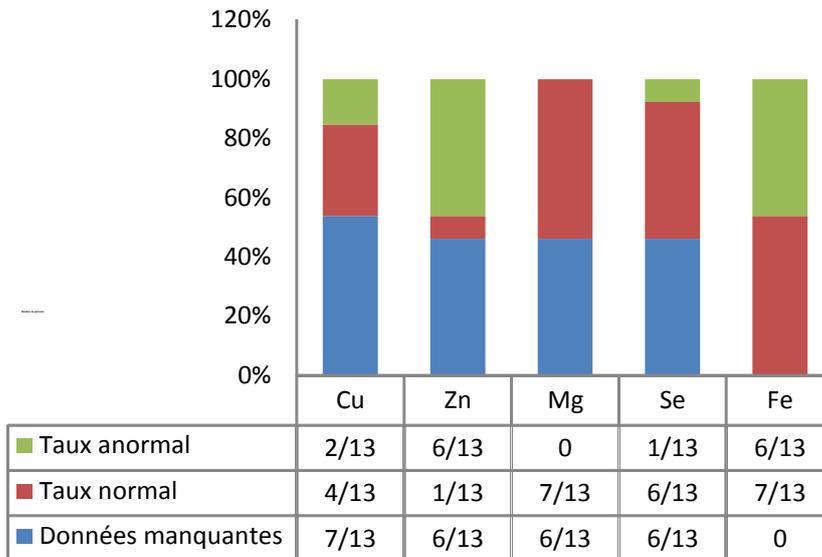


Figure 33 : nombre de patients carencé en cuivre (Cu), en sélénium (Se), en fer (Fe), en magnésium (Mg) et zinc plasmatique (Zn).

Nous constatons que le nombre de patients carencés en fer ou zinc plasmatique ne diffère quasiment pas entre ceux dont les apports protidiqes sont supérieurs ou inférieurs à 0,8 g/kg/jour : 2 patients sur 6 carencés en zinc plasmatique et 3 patients sur 6 carencés en fer ont des apports protéiques < 0,8 g/kg/jour.

Au total, **les carences les plus fréquentes** concernent :

- 25 OH VITAMINE D
- VITAMINE B12
- ZINC
- FER

VII. Retentissement sur le plan osseux

Aucun patient ne présentait une petite taille pathologique en dehors d'une patiente grabataire (position debout impossible) qui ne présente pas de déficit hormonal. Le retentissement du régime hypoprotidique sur le plan osseux a été évalué de façon directe par la réalisation d'une ostéodensitométrie (DMO) et de façon indirecte par le dosage des paramètres phosphocalciques. Les apports calciques alimentaires de chaque patient n'ont été évalués qu'au cas par cas et pas de manière systématique.

Seuls 8 patients sur 13 ont bénéficié d'une ostéodensitométrie. Nous constatons que **6 patients sur 8** ont une densité minérale osseuse basse (T-score < - 1) pour l'âge correspondant. L'âge moyen des patients au moment auquel la DMO a été effectuée est de 27 ans \pm 7.6. Le T-score moyen au niveau du col fémoral (CF) est de -1.85 (minimum : - 4.2 ; maximum : + 1.6); le T-score moyen au niveau vertébral (V) est de -1.5 (minimum : -3.5 ; maximum : +1.7).

On note que :

- tous les patients présentant une déminéralisation osseuse (couleur orangée) correspondent à des formes révélés au cours de l'enfance et soumis à un régime contrôlé en protéine (tableau 34). L'un des 2 patients non déminéralisé a cependant également été diagnostiqué dans l'enfance.
- la substitution en vitamine D suffit à normaliser la 25 OH vitamine D seulement dans 3 cas/8. La moyenne de la calciurie des 24h reste d'ailleurs basse chez les patients explorés, malgré la substitution vitamino-calcique.
- qu'il n'a pas été répertorié dans ce travail l'existence éventuelle de période de nutrition entérale continue dans l'enfance et qui aurait pu influencer sur la minéralisation osseuse.

Age	Déficit n=8	Régime Hypoprot.	T-s (V)	T-s (CF)	25 OH vit. D (ng/ml) (30-60)	Calcium (mg/l) (88-105)	Phosphore (mg/l) (25-45)	Ca _u (140-300 mg/24h) (< 4 mg/kg/j)	PTH (pg/ml) (11-55)	Traitements Vit D/Ca
20 ans	OTC	Non	+1.7	+1.6	19	88	23	153	*	Vit D, Ca
21 ans	OTC	Oui	-1	+ 0.3	9	90	22	99	58	Vit. D
20 ans	OTC	Oui	-1.8	-2.2	26	93	29	120	dm	Vit D, Ca
26 ans	OTC	Oui	-0.3	-2	15	91	26	99	60	Vit. D
31 ans	OTC	Oui	-2.5	-1.8	29	92	27	156	48	Vit. D, Ca
23 ans	OTC	Oui	-2.1	-4.2	30	90	28	157	dm	Vit. D, Ca
34 ans	ASL	Oui	-2.5	-3	33	88	22	*	71	Vit. D, Ca
41 ans	ASL	Oui	-3.5	-3.5	38	90	24	*	dm	Vit. D
Moy±DS					24±9	90±1.75	25±2.74	130±28	59±9	

Figure 34 : T-score au niveau vertébral et au niveau du col fémoral, bilan phosphocalcique et traitements vitamino-calcique chez 8 patients symptomatiques (2 ASLD et 6 OTCD). * : données manquantes ; n : effectif total ; régime hypoprot. : régime hypoprotidique ; T-s (V) : T-score au niveau vertébral ; T-s (CF) : T-score au niveau du col fémoral; 25 OH vit. D : 25 hydroxy-vitamine D. Ca_u : calciurie des 24 heures ; PTH : parathormone ; traitements Vit. D/Ca : traitements par vitamine D et/ou Calcium ; moy. : moyenne ; DS : déviation standard.

VIII. Retentissement sur le plan néphrologique

Aucun patient avec OTCD ou ASLD ne présente d'insuffisance rénale. La médiane du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD est à 119 ml/min/1.73 m² (tableau 35).

	DFG-MDRD ml/mn/1.73 m ² (> 90)	Protéinurie (g) /créat. des 24h (g) (< 0.2)	Microalbuminurie (mg) /créat. des 24h (g) (30-300)
	moyenne ± DS	moyenne ± DS	moyenne ± DS
OTC+ASL n=13	119 ± 19	0.11 ± 0.06	19 ± 4
ASL n = 3	144 ± 33	0.09 ± 0.07	6 ± 5

Tableau 35 : paramètres rénaux des patients OTCD et ASLD ; n : effectif total ; DS : déviation standard ; créat. : créatinine.

On constate donc qu'il n'y a pas de cas d'insuffisance rénale, ni de protéinurie significative, en particulier chez les patients ASLD que nous avons volontairement isolés ici pour l'étude de la fonction rénale.

IX. Retentissement sur le plan cardio-vasculaire

Aucun patient ne présente d'anomalies au niveau des chiffres tensionnels y compris chez les patients avec ASLD. La tension artérielle systolique est en moyenne de 110 mmHg (écart-type 14,8; n=13) ; la tension artérielle diastolique est en moyenne de 67,5 mmHg (écart-type 9,6; n=13).

Seul un patient avec OTCD présente une bicuspidie avec un rétrécissement aortique modéré, comme c'est le cas chez sa sœur non hétérozygote pour un OTCD.

X. Retentissement sur le plan lipido-glucidique

Aucun patient n'est diabétique. La glycémie veineuse à jeun est en moyenne de 0,92 g/l (écart-type 0,12; n=13) (tableau 36).

Parmi les 12 patients explorés, 2 ont un taux de cholestérol < à 1,4 g/l. Cette baisse du taux de cholestérol total est associée à un IMC bas dans les deux cas.

	Chol. Total (<2.5 g/l)	LDL-C (<2.2 g/l)	HDL-C (0.45-0.95 g/l)	TG (0.30-1.30 g/l)
	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS
Patients				
OTC+ASL	1.62 ± 0.36	0.98 ± 0.22	0.47 ± 0.14	0.86 ± 0.42
n=12/13				

Tableau 36 : paramètres lipidiques patients OTCD et ASLD. n : effectif total ; DS : déviation standard ; Chol. Total : cholestérol total.

XI. Retentissement sur le plan endocrinologique (tableau 37)

Sur les 13 patients, 8/13 ont exprimé à un moment ou à un autre un certain degré **d'asthénie**, fluctuante avec le temps, de type physique dans un cas (un homme de 23 ans) et la plupart du temps soit psychique (une femme de 50 ans) soit mixte physique et psychique (n=6). Dans le cadre de cette asthénie, les 8 patients ont bénéficié d'un bilan hormonal ainsi que certains patients de manière systématique.

- 1- Aucune dysthyroïdie n'a été mise en évidence (n = 11/13).
- 2- Un patient a un cortisol discrètement abaissé à 8,4 µg/100 ml en regard d'une ACTH à 8 pg/ml, ce qui n'a pas entraîné d'investigation.
- 3- Un patient présente une baisse du taux d'IGF-1 à 61 ng/ml (normes : 115-342), en regard d'un IMC bas (17,6 kg/m²). La fonction corticotrope en regard est normale.

Concernant la fonction gonadique :

1-Sur les 3 femmes symptomatiques de notre étude (1 ASLD, 2 OTCD), 2 d'entre elles sont sous traitement hormonal à visée contraceptive (l'un est de type oestroprogestatif et l'autre de type progestatif). La 3^{ème} patiente a été ménopausée à l'âge de 48 ans (G1P2, grossesse gémellaire).

2-Il n'y a pas de point d'appel clinique pour une insuffisance gonadique chez les 10 patients masculins de notre étude et le bilan gonadique n'a pas mis en évidence un hypogonadisme, en particulier chez 4 d'entre eux qui présentent une déminéralisation.

3- A noter qu'il n'a pas été signalé de problème d'infertilité chez les 3 patients ayant formulé un projet parental, projet qui a abouti à chaque fois.

	Normes*	n	Moyenne ± DS
TSH	0.4-3.6 µUI/ml	11	1.80 ± 0.8
T4 libre	8.6-16.6 pmol/l	10	10.8±1.4
Cortisol 8h	9-22 µg/100 ml	10	14.2 ± 5
ACTH 8h	< 46 pg/ml	9	23 ± 9.8
IGF-1	115-342 ng/ml	9	184 ± 70
Testostérone/SBP *	28-78	7	57.6 ± 18.6
FSH*	1.2-7.8 UI/L	6	3 ± 2,5
LH*	0.95-5.6 UI/L	6	2.3 ± 0.85

Tableau 37 : Paramètres hormonaux des patients OTCD et ASLD. DS : déviation standard ; n : effectif total. * : normes chez l'homme.

XII. Retentissement sur le plan social

- Sur les 13 patients symptomatiques, 9 (69%) sont célibataires : parmi eux, 6/9 ont un retentissement neurologique central (dont 3 patients ASLD), 3/9 n'ont pas de retentissement neurologique et sont âgés de moins de 24 ans. Parmi les 4 patients en couple (31%), 3 ont au moins un enfant.
- 6 patients sur 13 n'ont pas pu intégrer le cursus scolaire classique en raison des troubles du neurodéveloppement. Parmi ces 6 patients, 2 vivent en foyer médicalisé, 4 vivent à domicile avec prise en charge diurne en institution et seuls 2 d'entre eux exercent une activité professionnelle en tant que travailleurs handicapés.
- Concernant les 7 patients qui ont eu un cursus scolaire classique, 3 patients ont une activité professionnelle (1 de niveau cadre supérieur, 2 de catégories « employés »), 2 sont en études supérieures, 2 sont sans activité professionnelle (dont un patient ancien cadre supérieur jusqu'à la révélation brutale de sa maladie par un coma hyperammonémique dont il garde des séquelles majeures).

XIII. Patients asymptomatiques avec déficit en OTC

A. Caractéristiques cliniques (tableau 38)

Dans le cadre de notre étude, 11 patients (52%) sont asymptomatiques parmi les 21 patients avec OTCD. Ce groupe est constitué de 3 hommes et de 8 femmes, au sein de 6 familles différentes.

Une majorité de femmes :

Tous ces patients ont été diagnostiqués suite à un dépistage familial faisant suite à une décompensation hyperammonémique d'un membre de la famille. Parmi les 8 femmes, 5 ont été dépistées suite à un coma hyperammonémique chez l'un de leurs enfants. Le mode de révélation (classiquement dans l'enfance) et le caractère lié à l'X de la pathologie OTCD explique que les femmes soient majoritairement représentées dans ce groupe de patients « asymptomatiques » ou OTCD_AS (« OTC Deficit Asymptomatic »).

L'âge de diagnostic médian du dépistage de la maladie est de 25 ans, allant de 3 jours (cas princeps chez un frère aîné) à 73 ans (mère d'un patient ayant révélé la pathologie à 49 ans).

Paramètres	Age (ans)	Age Diag. (ans)	IMC (kg/m²)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
	médiane (min-max)	médiane (min-max)	moy ± DS	moy ± DS	moy ± DS
OTCD_AS n = 11	40 (22-81)	25 (3 j- 73 ans)	26.5±7.8	114 ± 18	64 ± 12

Tableau 38 : Paramètres anthropométriques patients OTCD asymptomatiques (OTC_AS). Age diag. : âge au diagnostic ; IMC : indice de masse corporelle ; TAS : tension artérielle systolique ; TAD : tension artérielle diastolique.

Patients « asymptomatiques » mais ...

- 4 patientes présentent des céphalées chroniques d'allure migraineuse et dont 2 à recrudescence vespérale, sans avoir mis en évidence d'hyperammoniémie vespérale au moment d'un cycle NH3 réalisé en cours d'hospitalisation.

- **Sur le plan psychologique et social** : 7 des 8 femmes présentent des troubles étiquetés anxieux chroniques ou dépressifs, rapportés dans 6 cas à la gestion du décès ou de la maladie chronique d'un membre de la famille.

- **Insertion sociale et professionnelle** : 9 patients/11 ont une activité professionnelle (5 cadres, 3 employés, 1 artisan), un patient est en étude supérieure, une patiente est retraitée ancienne employée.

B. Retentissement hépatique

1. Paramètres biologiques

Tous les patients ont un bilan hépatique normal (TGO, TGP, Gamma GT, Bilirubine totale, TP).

2. Paramètres morphologiques (tableau 39)

Par ailleurs, comme chez les patients symptomatiques, nous avons exploré la morphologie du foie des patients asymptomatiques. Seuls 8 patients ont pu bénéficier d'une échographie hépatique :

- **1 cas : normale**
- **2 cas : hépatomégalie**
- **2 cas : stéatose « discrète »**
- **3 cas : stéatose associée à une hépatomégalie.**

La stéatose n'a pas été quantifiée. Parmi les 5 cas de stéatose, 3 patients ont un IMC < 26 kg/m² et 2 patients ont un IMC > 30 kg/m². Les triglycérides ont été retrouvés discrètement élevés à 2.52 g/l chez une seule patiente et avec poids normal.

Il est intéressant de noter que les patients OTCD du groupe asymptomatique présentent une anomalie descriptive du foie dans la grande majorité des cas et plus souvent que chez les patients OTCD symptomatiques.

	Foie normal	Stéatose et/ou HMG
OTCD n = 8 échographies	5	3
OTCD_AS n = 8 échographies	1	7

Tableau 39 : aspect échographique du foie des patients OTCD et OTCD_AS. HMG : hépatomégalie.

C. Caractéristiques métaboliques (tableau 40)

- l'ammoniémie à jeun des patients OTCD_AS est normale à 28.5 $\mu\text{mol/l}$.
- l'ammoniémie à jeun des patients OTCD AS est significativement plus basse que celle des patients OTCD symptomatiques, même si les valeurs à jeun de ces derniers hors décompensation sont normales (figure 35, page 140).
- Le taux moyen de glutamine plasmatique est légèrement inférieur chez les femmes asymptomatiques seules.
- La glutamine des patients OTCD_AS est élevée par rapport à la norme mais reste significativement plus basse que celle des patients OTCD symptomatiques.
- Si on isole les femmes au sein du groupe asymptomatique, on souligne que la moyenne de la glutamine est élevée.
- Il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'acide orotique urinaire entre le groupe asymptomatique et symptomatique.

Bilan à jeun	OTC symptomatiques (hommes et femmes)	OTC_AS (Hommes et femmes)	p	OTC asymptomatiques Femmes
n	10	11		8
	Moy ± DS	Moy ± DS		Moy ± DS
NH₃ (<55 µmol/l)	43,2 ± 13	28,5 ± 5,9	0.04	27 ± 4
Glutamine (428-656 µmol/l)	899 ± 220	784 ± 103	0.049	709 ± 58
Ac. orot. ur. (0.35-3.5 mmol/mol de créatinine	2,2 ± 1,4 (n=8)	1,1 ± 0,45 (n=10)	0.062	1,2 ± 0,7 (n=5)

Tableau 40 : paramètres métaboliques principaux chez les patients OTCD asymptomatiques et comparaison avec les patients symptomatiques. NH₃ : ammoniac plasmatique ; Ac. Orot. ur. : acide orotique urinaire ; moy. : moyenne ; DS : déviation standard.

Taux d'ammoniémie plasmatique à jeun ($\mu\text{mol/l}$)

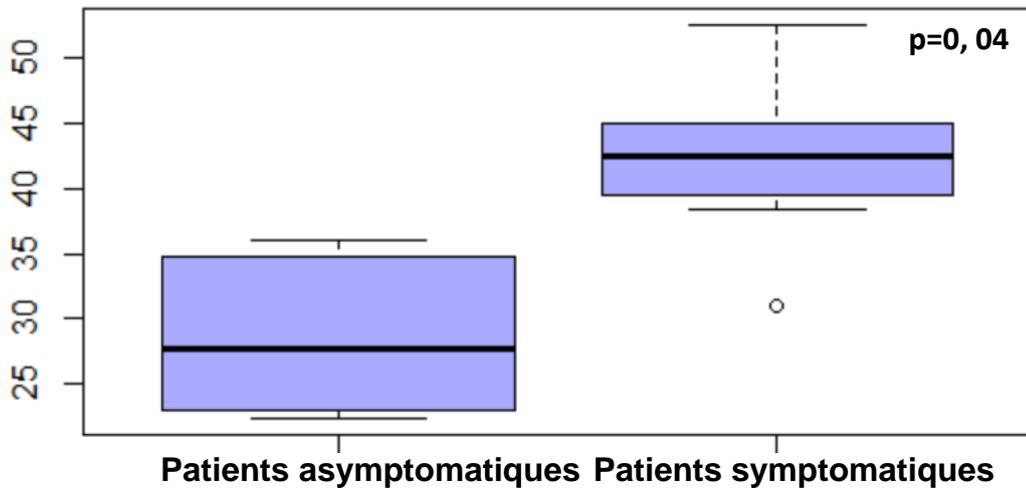


Figure 35 : Taux d'ammoniémie à jeun chez les patients OTCD asymptomatiques et symptomatiques. Normes $\text{NH}_3 < 55 \mu\text{mol/l}$ (homme) et $48 \mu\text{mol/l}$ (femmes) ; $n = 8$.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude a été de caractériser le spectre clinique, biochimique et morphologique des patients adultes atteints d'un déficit de cycle de l'urée (UCD), quelque soit l'âge de sa révélation.

Sur plan épidémiologique

Dans notre population de 24 patients, c'est le déficit en OTC (OTCD) qui est le plus représenté, comme attendu compte tenu des données épidémiologiques. On est surpris de constater que l'âge de révélation des UCD est essentiellement « tardif », c'est à dire après 28 jours puisqu'il n'y a qu'un seul patient diagnostiqué en période néonatale (ASLD). Ceci ne corrobore pas les données publiées des cohortes ou registres des patients dans lesquelles les révélations classiques (période néonatale) sont prédominantes (2). Il est probable que la prévalence soit sous-estimée par absence de diagnostic concernant certains comas précoces avec décès. Cependant, cette répartition de l'âge de révélation s'explique aussi sans doute du fait de notre population qui ne comporte que 2 types d'UCD, majoritairement des OTCD. En effet, si dans l'étude de Nassogne et al. portant sur 219 déficits en UCD (100), 121 ont été révélés en période néonatale, les OTCD ont toutefois majoritairement été diagnostiqués après 28 jours. Kolker et al. dans son registre constatent également que la médiane de l'âge au diagnostic des patients masculins OTCD est de 390 jours (2). Comme attendu dans une maladie de transmission liée à l'X, la grande majorité des patients présentant des formes graves et de révélation plus précoce sont des garçons. Pour les hommes avec déficit en OTC, la symptomatologie apparaît essentiellement dans 70 % des cas avant l'âge de 16 ans et dans seulement 30% des cas après l'âge de 16 ans dans le cadre de notre étude. Dans les travaux de Brassier et al. (n : 90 patients) (205), plus de la moitié des formes néonatales sont des garçons (81%) et seulement 10% d'entre eux ont un diagnostic fait après l'âge de 16 ans (contre 13% après l'âge de 12 ans dans la cohorte des 142 patients de Summar (206)). Dans notre cohorte, deux patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte. La révélation d'un UCD à l'âge adulte est considérée comme rarissime. Cependant, les diagnostics sont certainement sous-estimés avec parfois des comas dits « hépatiques », avec hyperammoniémie rapportée à une cirrhose ... même si

l'entourage ne rapporte pas une consommation œnologique concordante avec ce diagnostic. Si, l'ammoniémie est désormais couramment mesurée devant tout coma non expliqué chez l'enfant, elle est encore insuffisamment mesurée chez un patient adulte, même si le coma hyperammonémique fait parti des urgences métaboliques « traitables ». Parmi les données de la littérature et sur les 10 dernières années, 16 cas de coma révélateurs d'un UCD chez un homme (dont 14 déficits en OTC) ont été rapportés. En France, 6 cas ont été décrits sur les 4 dernières années (non encore publiés). En fait, le nombre de cas de déficit en cycle de l'urée et en particulier en OTC ne cesse d'augmenter, depuis que les pédiatres métaboliciens ont œuvré à faire connaître ce cadre nosologique aux médecins des patients adultes.

Notons que parmi les 13 patients symptomatiques de notre population de patients, 3 sont des femmes, l'une avec un déficit en ASL, les deux autres avec un déficit en OTC. Parmi ces deux dernières, l'une d'elles présente une forme grave révélée à l'âge de 9 mois par un coma ; l'autre patiente, dépistée conductrice dans un cadre familial, a été considérée symptomatique lorsque ses symptômes chroniques ont été rapportés à une hyperammoniémie modérée. Parmi les 11 patients avec déficit en OTC et asymptomatiques, 8 sont des femmes. Cette hétérogénéité de présentation de la pathologie chez les femmes s'intègre parfaitement avec le caractère lié à l'X de la transmission, mais de nature non récessive et avec des degrés de sévérité variable en fonction du phénomène de lyonisation.

Ces femmes hétérozygotes pour la mutation et parfois dites « conductrices » deviennent plus rarement symptomatiques que les hommes mais peuvent tout à fait présenter des décompensations aiguës et d'issue fatale (95),(96). Les femmes peuvent rester ainsi asymptomatiques toute leur vie ou au contraire devenir symptomatiques et parfois très gravement à l'occasion d'un évènement catabolique (insuffisance calorique pendant le début de grossesse en cas de nausées ou vomissements gravidiques ou période du post-partum avec involution rapide utérine et libération d'un pool d'acides aminés). Parfois, aucun évènement catabolique est formellement identifié mais une symptomatologie chronique peut s'installer (céphalées à tendance vespérale par exemple) et le bilan métabolique révèle alors une hyperammoniémie modérée. C'est le cas de notre 2^{ième} patiente OTCD devenue symptomatique après l'âge de 30 ans, sans que ses deux grossesses au préalable n'aient posé problème. La probabilité est faible pour une femme d'être

symptomatique sévère avec une mutation de sévérité modérée (forme de révélation tardive) mais en revanche la présentation est tout à fait variable avec les mutations « sévères » (forme néonatale dans la famille), en raison de la lyonisation liée à l'X. En 1986, on estimait à 19% le pourcentage de femmes symptomatiques (145) alors que les dernières études portent ce chiffre à 40 % (88) ! Environ jusqu'à 20% des femmes hétérozygotes peuvent présenter des encéphalopathies graves (88).

Par ailleurs, si nous avons constaté que l'ammoniémie à jeun et la glutamine des patients OTCD asymptomatiques sont significativement plus basses que celles des patients OTCD symptomatiques, la glutamine des patients asymptomatiques est élevée par rapport à la norme. Des résultats similaires constatant une glutamine un peu plus élevée (et une citrulline un peu plus basse) que les valeurs d'un groupe témoin sain ont déjà été rapporté, notamment par Maestri et al. (149). Notons enfin que parmi les femmes asymptomatiques, 4 d'entre elles présentent des céphalées chroniques d'allure migraineuse et dont 2 à recrudescence vespérale, sans avoir mis en évidence d'hyperammoniémie au moment d'un cycle NH₃. Des cas de migraines ont également été rapportées chez les patientes asymptomatiques dans plusieurs études (150), (151). Nagasaka et al. (151) ont supposé que la baisse du monoxyde d'azote mise en évidence dans les UCD (152), (153), serait partiellement responsable de ces céphalées chez les femmes OTCD étiquetées asymptomatiques. Enfin, une évaluation neurocognitive de ces femmes dites « asymptomatiques » serait idéalement à prévoir.

Sur le plan neurologique

Le coma hyperammoniémique est le mode classique de révélation dans les formes tardives UCD. Les signes neurologiques, le plus souvent séquellaires des crises hyperammoniémiques graves sont fréquents : 4 patients OTCD avec signes neurologiques graves, 6 patients OTCD sans signes neurologiques graves (dont 4 sans aucun signe) dans notre groupe de patients. Dans les séries de la littérature, les signes neurologiques sont également fréquents atteignant 85% des patients symptomatiques mais ils sont intégrés généralement aux signes psychiatriques ce qui forme un cadre plus large dit « neuropsychiatrique » (206).

Dans le cadre de notre étude, 30% des patients symptomatiques avec OTCD présentent des troubles du neurodéveloppement, un retard mental ou psychomoteur, seul 10% des patients OCTD présentent des signes neurologiques centraux acquis graves. Les patients avec OTCD (et tout particulièrement les formes néonatales) présentent le plus haut risque de lésions cérébrales aiguës lié à l'importance du pic d'ammoniémie et ceci malgré un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique optimale (59), (60), (126), (127), (99).

En revanche, l'atteinte neurologique chez les patients ASLD ne semble pas seulement liée aux effets néfastes de l'hyperammoniémie. Concernant ces patients avec ASLD, ils manifestent tous des troubles du neurodéveloppement graves associés à des crises d'épilepsies. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Il a été en effet rapporté que parmi les UCD, l'incidence des troubles du développement intellectuel, des troubles psycho-moteurs, des troubles du langage et des troubles du comportement était élevée pour les patients ASLD (49). Dans l'étude de Martinez- Hernandez et al. (50), 80% des patients ALSLD présentent des troubles neurologiques vs 44.6% chez les patients OTCD, ce que confirme Tuchman et al. (49). Ce phénotype complexe des ASLD est caractérisé par une atteinte multi-systémique avec des troubles : neurologiques ou neurocognitifs, hépatiques, vasculaires, rénaux, ainsi que des anomalies dermatologiques. Les atteintes neurologiques et hépatiques ne seraient pas corrélées à la sévérité et à la durée de l'intoxication par l'ammoniaque. Il a été montré en effet que ces troubles survenaient en l'absence d'hyperammoniémie malgré une prise en charge thérapeutique optimale notamment par supplémentation en arginine (161). La toxicité de l'argininosuccinique ou l'implication de l'altération du métabolisme du NO été évoquées. Selon plusieurs études, chez les patients ASLD, le déficit en arginine et donc en NO contribuerait au développement des troubles neurocognitifs des patients avec ASLD. Dans une étude récente, il a été montré qu'une supplémentation en NO permettait une régression des troubles du comportement, une amélioration de la mémoire verbale et de la capacité à résoudre des problèmes (175).

Comme dans la plupart des études, le pic d'ammoniémie, de glutamine plasmatique et la durée d'exposition à l'ammoniac sont élevés au cours de la crise inaugurale chez les patients avec OTCD et ASLD (61), (129), (207). Récemment, il a

été rapporté que le pic d'ammoniémie plasmatique au cours de la crise inaugurale et l'âge d'apparition de la maladie étaient d'importants facteurs pronostiques sur le plan neurologique (61). En effet, les patients qui ont décompensé en période néonatale et dont le pic d'ammoniémie plasmatique est supérieur à 500 $\mu\text{mol/l}$ sont ceux dont le pronostic neurologique était le plus sombre (61). La durée d'exposition à l'ammoniaque plasmatique au cours de la crise inaugurale et la durée du coma avant la mise en route d'une épuration extra-rénale seraient aussi d'importants facteurs pronostiques neurologiques (130). Il a été rapporté que la durée du coma (et non pas la crise d'hyperammoniémie) influait sur le quotient intellectuel (128).

Dans le cadre de notre étude, les patients présentant des signes neurologiques graves ont un pic d'ammoniac particulièrement élevé lors de la crise inaugurale mais on ne peut faire de comparaison avec les patients sans signes neurologiques en raison des données manquantes lors de cette crise inaugurale. En revanche, en reprenant la totalité des crises métaboliques qu'ont présenté les patients OTCD, il n'a pas été retrouvé de lien statistique entre le statut neurologique grave / non grave et le nombre de crise, la sévérité de la crise (pic d'ammoniémie, glutamine plasmatique, durée de décroissance de l'ammoniémie). La faiblesse de nos effectifs peut probablement expliquer ce résultat. Par ailleurs, nous constatons qu'en dehors des crises, il n'y a pas de stigmates de déséquilibre chronique majeur. Toutefois, la glutamine reste en moyenne élevée atteignant même parfois sur le bilan de routine une valeur maximale à 1300 $\mu\text{mol/l}$.

Enfin, parmi nos patients, il est intéressant de noter que 7 patients symptomatiques sur 13 ont présenté des signes chroniques avant le diagnostic de la maladie, que celui-ci ait été réalisé par la suite au moment d'une crise métabolique inaugurale ou dans les suites du dépistage génétique. Les principaux signes cliniques chroniques précédant la maladie étaient de types digestif et/ou neurologique, troubles du développement psychomoteur, retard des acquisitions. L'ensemble de ces symptômes hétérogènes et aspécifiques explique l'errance diagnostique dont pâtissent certains patients, avec des conséquences parfois fatales (102). Le diagnostic n'est souvent posé que dans les suites d'une encéphalopathie avec trouble de conscience et signes neurologiques.

Sur le plan hépatique

Jusqu'à la fin des années 90, aucune étude n'avait mis en évidence d'association entre les OTCD et le dysfonctionnement hépatique chronique (une insuffisance hépatique aigue peut émailler en revanche les décompensations aiguës) (134) ; depuis, de nombreux travaux (104), (113), (135), (136) ont décrit des cas d'hépatomégalie. Sur le plan histologique, dans les formes tardives des OTCD (enfance), de la fibrose, de la stéatose ainsi qu'une anomalie de la répartition du glycogène au sein des hépatocytes a été mise en évidence (137). Ces résultats constatés par d'autres auteurs (135), (138), (139), (140), (141) ont été également rapportés dans d'autres déficits du cycle de l'urée tels que les déficits en CPS-1 (139), (140), (142), en ASS (140), et en ASL (137), (143), (144). Notons que ces anomalies surviennent également dans un contexte de régime alimentaire avec un apport glucido-lipidique du fait de la pathologie.

Il est difficile d'estimer la fréquence des atteintes hépatiques dans les déficits en OTC. Dans une étude rétrospective récente, il a été montré que sur 71 patients plus de la moitié des patients (57%) avec déficit en OTC étaient atteints d'un dysfonctionnement hépatique. Selon Batshow et al., la gravité du dysfonctionnement hépatique est liée à l'importance du déficit enzymatique ; en effet, les patients atteints de formes sévères de déficit en OTC sont plus à risque de développer des insuffisances hépatocellulaires aiguës (73) lors des décompensation aiguës.

Dans le cadre de notre étude, contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature, aucun patient OTCD (symptomatiques et asymptomatiques) ou ASLD ne présente de cytolysse hépatique ou autre perturbation du bilan hépatique en dehors des épisodes de décompensation aigue (des cas d'insuffisances hépatocellulaires ont également été décrits chez les patients OTCD dans ce contexte (104)). A ce jour, les ASLD sont les déficits susceptibles de présenter le plus fréquemment une atteinte hépatique (144), (2), (1). Des cas de cytolyses et de cirrhose ont été rapportés dans les formes néonatales et tardives des patients ASLD (49), (144), (143), (139). Parmi les déficits en OTCD, seuls les patients symptomatiques peuvent présenter des épisodes d'insuffisance hépatocellulaire aigue lors des décompensations hyperammoniémiques jusqu'à 40% d'entre eux (208). Parmi les patients symptomatiques OTCD, ce sont 25% des femmes qui dans le registre de

Kolker présentent une atteinte hépatique (simples perturbations biologiques la plupart du temps) contre seulement moins de 5% des hommes (2).

Concernant cette fois-ci, les femmes asymptomatiques OTCD, quelques données de la littérature commencent à émerger mais restent encore anecdotique. Récemment, Gallagher et al. ont rapporté un dysfonctionnement hépatique (cytolyse hépatique minime) chez les femmes conductrices asymptomatiques (2 femmes asymptomatiques sur 22) (104).

Concernant nos patients, environ un patient sur deux symptomatiques a un foie de morphologie anormale à l'échographie (stéatose hépatique et/ou hépatomégalie) ; les patients OTCD asymptomatiques (7/8 patients) présentent une anomalie descriptive du foie plus souvent que chez les patients OTCD symptomatiques. De plus, les femmes de notre cohorte (OTCD symptomatiques, asymptomatiques et ASLD) sont celles qui présentent le plus d'hépatomégalies et/ou de stéatoses hépatiques à l'échographie (89% des femmes versus 50% des hommes). Ces données sont concordantes avec celles de la littérature. Des cas d'hépatomégalies, stéatoses hépatiques ont également été mis en évidence chez les patients OTCD symptomatiques, ASLD, y compris chez les patientes asymptomatiques (104), (1). Dans l'étude de Kolker et al. (2), il a été rapporté que les manifestations hépatiques étaient plus fréquentes chez les femmes OTCD (asymptomatiques + asymptomatiques ; n : 17/114) que chez les hommes OTCD (symptomatique + asymptomatiques ; n : 2/82). L'ensemble de ces résultats suggère ainsi que les femmes OTCD sont plus à risque de développer un dysfonctionnement hépatique.

Un lien entre le poids et l'anomalie morphologique du foie a ensuite été recherchée dans le cadre de notre travail mais la plupart de nos patients (symptomatiques et asymptomatiques) dont le foie est de morphologie anormale ont un IMC inférieure à 25 kg/m².

Le mécanisme physiopathologique du dysfonctionnement hépatique dans les OTCD et ASLD reste inconnu à ce jour ; toutefois, il a été suggéré dans les OTCD que l'atteinte hépatique pouvait être secondaire à une toxicité directe de différents métabolites tels que la glutamine (104); de l'ammoniaque ou encore du

carbamoylphosphate dans les OTCD (134), (104). Dans les ASLD, il a été suggéré que l'accumulation d'acide argininosuccinique majorée par la prise d'arginine (164) et le déficit en NO (166) pouvait induire un dysfonctionnement hépatique. Sur le plan anatomopathologique, de nombreux auteurs ont décrit, dans les formes tardives OTCD et ASLD symptomatiques, des hépatocytes de plus grande taille contenant des dépôts de glycogène, répartis de façon anormale (139), (144). Miles et al. (140) ont supposé que cette accumulation de glycogène dans les hépatocytes était induite par le régime alimentaire hypoprotidique hyperlipidoglucidique. Certains auteurs expliquent cette accumulation excessive de glycogène dans les hépatocytes par une élévation d'alanine et de glutamine présente chez tous les patients UCD (137).

Enfin, pour clore sur les perturbations hépatiques, nous avons signalé que 2 patients (une ASLD et un OTCD) ont un taux d'alphafoetoprotéine (AFP) anormalement élevé (environ 2,5 la normale supérieure), reconstrôlé à plusieurs reprises chez l'un d'entre eux et parfaitement stable. Le bilan morphologique est négatif. L'alphafoetoprotéine décrite pour la première fois en 1963 dans les carcinomes hépato-cellulaires (CHC) a été pendant très longtemps utilisée comme marqueur de dépistage et de pronostic tumoral des CHC (209), (210). Toutefois, grâce aux avancées de l'imagerie médicale, la fiabilité de ce marqueur a régressé (211), (212). Surtout, des taux extrêmement élevés d'AFP sont observés dans les situations de régénération hépatique majeure (exemple : hépatite fulminante). Une élévation de l'alphafoetoprotéine, même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives (212), (213). Une enquête morphologique est en cours chez notre 2^{ième} patient.

Autres symptômes

Les signes gastro-intestinaux au moment des crises aiguës sont constatés chez tous nos patients symptomatiques dans le cadre de notre étude contre seulement 33% dans la cohorte de Summar (206). D'autres modes d'expression rarement révélateurs de la maladie sont décrits dans la littérature, en particulier la possibilité d'une atteinte du cheveu par déficit en arginine. Aucun de nos 3 patients ne présente clairement une atteinte du cheveu mais quand même une tendance à l'alopecie chez

l'un d'eux.

Traitements au long cours

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le traitement au long cours des déficits en OTC et ASL repose sur un régime hypoprotidique adapté sur la tolérance de chaque patient et éventuellement une supplémentation en arginine et/ou en citrulline et un traitement épurateur (phénylbutyrate de sodium et/ou benzoate de sodium).

Dans notre étude, 54 % des patients symptomatiques (50% des OTCD et des 67% ASLD) sont sous régime hypoprotidique restreint (apport < 0.8 g/kg/jour). Le nombre de patients bénéficiant d'un régime hypoprotidique est plus élevé dans les séries européennes (82% des patients symptomatiques) et américaines (63% des patients symptomatiques et asymptomatiques). Notons parmi certains de nos patients que l'apport protidique a pu être augmenté sous couverture d'un traitement épurateur. Dans les dernières recommandations européennes de la prise en charge des UCD publiées en 2012, il a été suggéré de suivre les recommandations FAO/WHO/UNU qui conseillent des apports protéiques de sécurité compris entre 0.84-0.87 g/kg/jour au delà de 16 ans (33), (214). Dans notre étude, parmi les 7 patients sous apport protidique inférieur à 0,8 g/kg/j, seuls 2 patients (soit 28%) bénéficient d'une supplémentation en acides aminés régulière, couvrant 20-30% des apports protéiques totaux. La reprise des mélanges d'acides aminés à l'âge adulte est souvent très difficile à envisager (contrainte, goût..). Aux Royaume Unis, 30% des patients sont supplémentés en acides aminés et en moyenne 38% dans le reste de l'Europe avec toutefois des variations entre les différents pays (100% en Suède, 64-67% en Allemagne et Portugal et 24-29% en France, Danemark et Italie) (50), (215). La supplémentation en AA (plus pauvre en azote que les protéines naturelles) permet de limiter considérablement l'hyperammoniémie. Par ailleurs, elle a aussi un rôle bénéfique sur le plan neurologique en situation d'hyperammoniémie (50). En effet, dans les situations de crises métaboliques aiguës, l'hyperammoniémie entraîne une stimulation des transports des acides aminés neutres dont le tryptophane à travers la barrière hémato-encéphalique (augmentation du tryptophane dans le liquide céphalo-rachidien des patients OTCD). Il n'existe pas de phénomène de saturation de la tryptophane hydroxylase cérébrale. Il y a ainsi, une augmentation de l'hydroxylation

du tryptophane en sérotonine puis en acide quinolinique (excitotoxine), activateur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) responsables de lésions neuronales irréversibles. Les AA pauvres en tryptophane permettent ainsi de diminuer la disponibilité et donc la sécrétion de sérotonine via une baisse du tryptophane dans le système nerveux central (en cas d'hyperammoniémie).

Dans le cadre de notre étude, le phénylbutyrate de sodium est plus fréquemment utilisé (46%) que le benzoate de sodium (8%) ou l'association des 2 traitements chélateurs (31%). Ceci rejoint la répartition des traitements des patients décrit dans les registres américains. Le phénylbutyrate de sodium reste le traitement le plus fréquemment utilisé dans les traitements au long cours des patients avec déficit du cycle de l'urée (216), (49), sans doute compte tenu de sa rentabilité épuratrice plus importante que le benzoate mais aussi parce qu'il chélate et neutralise directement la glutamine.

Retentissement du régime hypoprotidique sur le plan nutritionnel

Une évaluation du bilan nutritionnel a été réalisée sur le plan clinique et biologique afin d'estimer l'impact du régime hypoprotidique (< 0,80 g/kg/jour). 54% des patients symptomatiques ont une tolérance limitée avec des apports protéiques bas inférieurs ou égaux à 0,80 g/kg par jour. Cette alimentation contraint à une alimentation glucidolipidique prépondérante. L'ensemble des patients a pris en moyenne 1,3 kg de façon significative entre la prise en charge initiale en médecine adulte et la dernière évaluation, tout en restant à un IMC normal. Notons d'ailleurs que les taux d'albumine et de préalbumine (reflet de l'état nutritionnel) sont normaux.

Sous régime hypoprotidique, les carences les plus fréquemment rencontrées sont celles en 25 hydroxy-vitamine D (25 OH vitamine D), en vitamine B12, en zinc et en fer. Ces observations sont confirmées dans d'autres travaux (75), (33). La carence en 25 OH vitamine D est chez certains patients majorée par la prise d'un traitement anti-épileptique inducteur enzymatique (carbamazépine).

Sur l'ensemble des carences, celle en zinc a tout particulièrement attirée notre attention dans le cadre des déficits du cycle de l'urée. En effet, il a été rapporté que

des rats déficitaires en zinc présentaient une hyperammoniémie par un dysfonctionnement du cycle de l'urée. Selon certaines études, la restriction en zinc entraînerait une hyperammoniémie (217). Rabbani et Prasad ont observé une baisse de l'activité enzymatique de l'OTC ainsi qu'une hyperammoniémie chez les rats déficitaires en zinc (217). Par ailleurs, il a été rapporté que les patients cirrhotiques chroniques présentaient des taux de zinc plasmatique bas (218) et qu'en cas d'encéphalopathies hépatiques, la supplémentation en zinc permettait d'améliorer l'ammoniémie de ces patients (219), (220). Récemment, plusieurs travaux ont rapporté quelques cas de déficit du cycle de l'urée révélés suite à une encéphalopathie hyperammonémique après chirurgie bariatrique. L'hyperammoniémie post-chirurgie bariatrique s'expliquerait par un hypercatabolisme protéique secondaire à une diminution des apports protéiques (causée la chirurgie bariatrique) mais aussi par une carence en zinc (fréquente dans les suites de la chirurgie). En effet, il a été rapporté que l'activité enzymatique de l'OTC était dépendante du zinc (43), (44), (45).

L'ensemble de ces résultats suggère ainsi que les carences en zinc observés dans les déficits en OTC pourraient majorer l'hyperammoniémie en diminuant l'activité enzymatique de l'OTC.

Retentissement du régime hypoprotidique sur le plan osseux

Le retentissement du régime hypoprotidique sur le plan osseux a été également évalué de façon directe par la réalisation d'une ostéodensitométrie (DMO) et de façon indirecte par le dosage des paramètres phosphocalciques. La densité minérale osseuse de ces patients soumis à un régime contrôlé en protéine est basse pour l'âge correspondant. La plupart de ces patients correspondent à des formes révélées au cours de l'enfance. Ces résultats sont concordants avec ceux décrits de la littérature (221), (222). De plus, la carence en vitamine D n'est pas toujours bien corrigée par la supplémentation, ce qui doit faire ajuster au plus près les posologies et faire discuter d'une manière générale au cas par cas le traitement anti-ostéoporotique.

Sur le plan néphrologique

Dans le registre de Kolker (1), les auteurs ont constaté chez les patients avec ASLD, des cas d'insuffisance rénale chronique dont le nombre augmenterait de façon significative avec l'âge. Parmi nos patients, nous n'observons aucun cas d'insuffisance rénale, ni de protéinurie significative, en particulier chez les patients ASLD. La toxicité notamment tubulaire de l'acide argininosuccinique a été évoquée mais le mécanisme de l'atteinte n'est pas connu.

Sur le plan endocrinologique

Dans le cadre de nos travaux, aucun patient ne présente de point d'appel pour une pathologie endocrinienne. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature (1). En effet, Kolker et al. ont rapporté dans leur cohorte de patients UCD (n=343) quelques cas de pathologies endocriniennes dont la fréquence est comparable à celle trouvée en population générale. Dans leur cohorte, l'hypothyroïdie est l'atteinte la plus fréquemment rencontrée ; seuls 1 cas d'hyperthyroïdisme, 3 cas de dysfonction surrénalienne, 1 cas d'hypopituitarisme et 1 syndrome des ovaires polykystiques ont été rapportés de façon sporadique dans leur population. Dans le cadre de notre étude, seul un patient présente un cortisol et ACTH plasmatique de 8 heures discrètement abaissés ce qui n'a pas entraîné pour l'instant d'investigation. Notons que ce patient n'est pas dénutri et ne présente pas d'hypoprotidémie qui pourrait engendrer une baisse de la transcortine et donc de la valeur du dosage du cortisol plasmatique total.

Par ailleurs, nous avons constaté qu'un de nos patients symptomatiques présentait une baisse du taux d'IGF-1. Ceci pourrait s'expliquer soit par un IMC bas et soit par un taux de zinc plasmatique diminué. En effet, il a été décrit que l'apport en zinc était également indispensable à la synthèse de l'IGF1(223).

Conclusion

Les déficits du cycle de l'urée sont des pathologies métaboliques héréditaires rares et potentiellement graves. Elles se révèlent essentiellement dans l'enfance mais également à l'âge adulte. L'enjeu de la médecine adulte est de savoir évoquer ce diagnostic simple (l'ammoniémie !) et le traiter (urgence métabolique traitable !). L'autre enjeu est celui de la prise en charge des patients diagnostiqués dans l'enfance, et de relayer ainsi la médecine métabolique pédiatrique. Le retentissement neurologique, hépatique, osseux et nutritionnel n'est pas rare ce qui impose une évaluation régulière des patients et une coordination des soins, notamment grâce à la coopération étroite avec l'équipe de diététique métabolique. Une attitude préventive est également d'emblée à prévoir pour chaque patient pour éduquer au repérage des situations à risque de décompensation et la mise en route en grande urgence des premiers soins si nécessaire. En effet, la description phénotypique des patients souligne, de part leur anamnèse, que le pronostic neurologique dépend de la gravité initiale du coma révélateur de la maladie ou de celles des comas répétés. Les mesures préventives et éducatives pour le patient et les mesures d'enseignement pour les soignants devraient permettre d'optimiser la prise en charge de ces pathologies. Par ailleurs, il est important également au travers de ce travail de souligner l'impact osseux des mesures nutritionnelles nécessairement strictes depuis l'enfance et des mesures curatives et préventives à mettre en œuvre.

Enfin, le « vieillissement » de ces pathologies à l'âge adulte commence tout juste à être décrit dans la littérature et le suivi prospectif des patients de notre étude pourrait faire l'objet d'un travail à long terme pour contribuer à mieux caractériser le phénotype des patients et repérer l'éventuelle émergence de pathologies d'organes.

Références bibliographiques

1. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* nov 2015;38(6):1059-74.
2. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* nov 2015;38(6):1041-57.
3. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* janv 2001;138(1 Suppl):S56-60-61.
4. Bernadette et Philippe Hecketsweiler. *Voyage en biochimie.*
5. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8 th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 1909-63.
6. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr.* janv 2011;170(1):21-34.
7. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Arch Biochem Biophys.* déc 1975;171(2):662-72.
8. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1982;53:201-37.
9. Walser M, Bodenlos LJ. Urea metabolism in man. *J Clin Invest.* sept 1959;38:1617-26.
10. Long CL, Jeevanandam M, Kinney JM. Metabolism and recycling of urea in man. *Am J Clin Nutr.* août 1978;31(8):1367-82.
11. Felig P. Amino acid metabolism in man. *Annu Rev Biochem.* 1975;44:933-55.
12. Katz A, Sahlin K, Henriksson J. Muscle ammonia metabolism during isometric contraction in humans. *Am J Physiol.* juin 1986;250(6 Pt 1):C834-840.
13. Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev.* avr 1972;52(2):382-414.
14. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr.* 1996;43:127-70.
15. Maillot F, Crenn P. [Urea cycle disorders in adult patients]. *Rev Neurol (Paris).* oct 2007;163(10):897-903.
16. van de Poll MCG, Siroen MPC, van Leeuwen PAM, Soeters PB, Melis GC, Boelens PG, et al. Interorgan amino acid exchange in humans: consequences for arginine and citrulline metabolism. *Am J Clin Nutr.* janv 2007;85(1):167-72.
17. Haüssinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem J.* 15 avr 1990;267(2):281-90.

18. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases. In: 4ième édition. (Springer).
19. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.
20. Watford M. The urea cycle: a two-compartment system. *Essays Biochem.* 1991;26:49-58.
21. Cheung CW, Cohen NS, Raijman L. Channeling of urea cycle intermediates in situ in permeabilized hepatocytes. *J Biol Chem.* 5 mars 1989;264(7):4038-44.
22. Castillo L, Beaumier L, Ajami AM, Young VR. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from [15N] arginine-to-[15N]citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 oct 1996;93(21):11460-5.
23. Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem J.* 15 avr 1990;267(2):281-90.
24. Guder WG, Häussinger D, Gerok W. Renal and hepatic nitrogen metabolism in systemic acid base regulation. *J Clin Chem Clin Biochem Z Für Klin Chem Klin Biochem.* août 1987;25(8):457-66.
25. Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman RJ. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol.* sept 1991;261(3 Pt 2):H825-829.
26. Coulter DL, Allen RJ. Hyperammonemia with valproic acid therapy. *J Pediatr.* août 1981;99(2):317-9.
27. Rawat S, Borkowski WJ, Swick HM. Valproic acid and secondary hyperammonemia. *Neurology.* sept 1981;31(9):1173-4.
28. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother.* mai 2000;34(5):630-8.
29. Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology.* mars 1992;42(3 Pt 1):666-8.
30. Ellaway CJ, Bennetts B, Tuck RR, Wilcken B. Clumsiness, confusion, coma, and valproate. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 1999;353(9162):1408.
31. Leonard JV, Kay JD. Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase. *Lancet Lond Engl.* 18 janv 1986;1(8473):162-3.
32. Mitchell RB, Wagner JE, Karp JE, Watson AJ, Brusilow SW, Przepiorka D, et al. Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases. *Am J Med.* nov 1988;85(5):662-7.
33. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.

34. Fitzpatrick E, Mayne P, Gill D. A confused child. Diagnosis: urinary tract infection, dilated urinary system and associated hyperammonaemic encephalopathy. *Pediatr Nephrol Berl Ger. mars* 2007;22(3):355-7.
35. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk Res. oct* 2013;37(10):1229-32.
36. Lora-Tamayo J, Palom X, Sarrá J, Gasch O, Isern V, Fernández de Sevilla A, et al. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma. déc* 2008;8(6):363-9.
37. Howman R, Thakerer A, Pitman M, Ding N, Thompson PA, Khot A, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone: highly effective for rapid reversal of myeloma-associated hyperammonemic encephalopathy. *Leuk Lymphoma. déc* 2010;51(12):2299-302.
38. Holahan JR. Hyperammonemia: elevated ammonia levels in multiple myeloma. *Am J Med. 1 févr* 2004;116(3):210-1.
39. Takimoto Y, Imanaka F, Hayashi Y, Morioka S. A patient with ammonia-producing multiple myeloma showing hyperammonemic encephalopathy. *Leukemia. mai* 1996;10(5):918-9.
40. Weng T-I, Shih FF-Y, Chen W-J. Unusual causes of hyperammonemia in the ED. *Am J Emerg Med. mars* 2004;22(2):105-7.
41. Matsuzaki H, Hata H, Sonoki T, Matsuno F, Kuribayashi N, Yoshida M, et al. Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia. *Int J Hematol. avr* 1995;61(3):131-7.
42. Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, Ichiki T, Kouguchi K, Wada H, et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia. juill* 1998;12(7):1149-58.
43. Kromas ML, Mousa OY, John S. Hyperammonemia-induced encephalopathy: A rare devastating complication of bariatric surgery. *World J Hepatol. 8 mai* 2015;7(7):1007-11.
44. Fenves AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity. 1 avr* 2015;23(4):746-9.
45. Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL, McGrann P, Dyck PJB, Lucchinetti CF, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol. janv* 2007;64(1):126-8.
46. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr. 1996;43:127-70.*
47. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis. mars* 2009;24(1):95-102.
48. Rügger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis. janv* 2014;37(1):21-30.

49. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* août 2008;94(4):397-402.
50. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:187.
51. Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab.* janv 2008;93(1):7-14.
52. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee H-S, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(0):179-80.
53. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(3):407-14.
54. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* sept 2012;35(5):777-85.
55. Wraith J. Ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child.* janv 2001;84(1):84-8.
56. Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev.* nov 2007;56(1):183-97.
57. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med.* 7 juin 1984;310(23):1500-5.
58. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21 Suppl 1:151-9.
59. Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia. *Clin Chem Lab Med.* juill 2002;40(7):653-62.
60. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* juin 2003;162(6):410-6.
61. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 22 avr 2016;
62. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 31 mai 2007;356(22):2282-92.
63. Blans MJ, Vos PE, Faber HJ, Boers GH. Coma in a young anorexic woman. *Lancet Lond Engl.* 16 juin 2001;357(9272):1944.
64. Legras A, Labarthe F, Maillot F, Garrigue M-A, Kouatchet A, Ogier de Baulny H. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients:

- polymorphic presentations. *Crit Care Med.* janv 2002;30(1):241-4.
65. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore).* nov 1998;77(6):389-97.
 66. Ben-Ari Z, Dalal A, Morry A, Pitlik S, Zinger P, Cohen J, et al. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *J Hepatol.* févr 2010;52(2):292-5.
 67. Panlaqui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* oct 2008;34(10):1922-4.
 68. Bogdanovic MD, Kidd D, Briddon A, Duncan JS, Land JM. Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2000;69(6):813-5.
 69. Felig DM, Brusilow SW, Boyer JL. Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology.* juill 1995;109(1):282-4.
 70. Perpoint T, Argaud L, Blanc Q, Robert D. Fatal hyperammonemic coma caused by ornithine transcarbamylase deficiency in a woman. *Intensive Care Med.* déc 2001;27(12):1962.
 71. Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum « psychosis » in mild argininosuccinate synthetase deficiency. *Obstet Gynecol.* mai 2005;105(5 Pt 2):1244-6.
 72. Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, Rigoldi M, Jara F, Vecchio I, et al. First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2010;149(2):228-9.
 73. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* oct 2014;113(1-2):127-30.
 74. Mitani H, Mochizuki T, Otani N, Tanaka H, Ishimatsu S. Ornithine transcarbamylase deficiency that developed at the age of 19 years with acute brain edema. *Acute Med Surg.* 1 mai 2016;n/a-n/a.
 75. Wells DL, Thomas JB, Sacks GS, Zouhary LA. Late-onset urea cycle disorder in adulthood unmasked by severe malnutrition. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* août 2014;30(7-8):943-7.
 76. Cavicchi C, Donati M, Parini R, Rigoldi M, Bernardi M, Orfei F, et al. Sudden unexpected fatal encephalopathy in adults with OTC gene mutations-Clues for early diagnosis and timely treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:105.
 77. Pillai U, Kahlon R, Sondheimer J, Cadnapaphornchai P, Bhat Z. A rare case of hyperammonemia complication of high-protein parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* janv 2013;37(1):134-7.
 78. Iyer H, Sen M, Prasad C, Rupa CA, Lindsay RM. Coma, hyperammonemia, metabolic

- acidosis, and mutation: lessons learned in the acute management of late onset urea cycle disorders. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* janv 2012;16(1):95-100.
79. Choi DE, Lee KW, Shin YT, Na KR. Hyperammonemia in a patient with late-onset ornithine carbamoyltransferase deficiency. *J Korean Med Sci.* mai 2012;27(5):556-9.
 80. Thurlow VR, Asafu-Adjaye M, Agalou S, Rahman Y. Fatal ammonia toxicity in an adult due to an undiagnosed urea cycle defect: under-recognition of ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Clin Biochem.* mai 2010;47(Pt 3):279-81.
 81. Bezinover D, Douthitt L, McQuillan PM, Khan A, Dalal P, Stene J, et al. Fatal hyperammonemia after renal transplant due to late-onset urea cycle deficiency: a case report. *Transplant Proc.* juin 2010;42(5):1982-5.
 82. Chan JS, Harding CO, Blanke CD. Postchemotherapy hyperammonemic encephalopathy emulating ornithine transcarbamoylase (OTC) deficiency. *South Med J.* mai 2008;101(5):543-5.
 83. Klein OD, Kostiner DR, Weisiger K, Moffatt E, Lindeman N, Goodman S, et al. Acute fatal presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a previously healthy male. *Hepatol Int.* sept 2008;2(3):390-4.
 84. Chiong MA, Bennetts BH, Strasser SI, Wilcken B. Fatal late-onset ornithine transcarbamylase deficiency after coronary artery bypass surgery. *Med J Aust.* 16 avr 2007;186(8):418-9.
 85. Lien J, Nyhan WL, Barshop BA. Fatal initial adult-onset presentation of urea cycle defect. *Arch Neurol.* déc 2007;64(12):1777-9.
 86. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* oct 2005;21(4 Suppl):S1-8.
 87. Rimbaux S, Hommet C, Perrier D, Cottier JP, Legras A, Labarthe F, et al. Adult onset ornithine transcarbamylase deficiency: an unusual cause of semantic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2004;75(7):1073-5.
 88. Gaspari R, Arcangeli A, Mensi S, Wismayer DS, Tartaglione T, Antuzzi D, et al. Late-onset presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a young woman with hyperammonemic coma. *Ann Emerg Med.* janv 2003;41(1):104-9.
 89. Felig DM, Brusilow SW, Boyer JL. Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology.* juill 1995;109(1):282-4.
 90. von Wendt L, Similä S, Ruokonen A, Puukka M. Argininosuccinic aciduria in a Finnish woman presenting with psychosis and mental retardation. *Ann Clin Res.* juin 1982;14(3):145-7.
 91. Schimanski U, Krieger D, Horn M, Stremmel W, Wermuth B, Theilmann L. A novel two-nucleotide deletion in the ornithine transcarbamylase gene causing fatal hyperammonia in early pregnancy. *Hepatol Baltim Md.* déc 1996;24(6):1413-5.
 92. Celik O, Buyuktas D, Aydin A, Acbay O. Ornithine transcarbamylase deficiency diagnosed in pregnancy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* déc

2011;27(12):1052-4.

93. Bailly P, Noury J-B, Timsit S, Ben Salem D. Teaching NeuroImages: Ornithine transcarbamylase deficiency revealed by a coma in a pregnant woman. *Neurology*. 17 nov 2015;85(20):e146-147.
94. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med*. 7 juin 1990;322(23):1652-5.
95. Peterson DE. Acute postpartum mental status change and coma caused by previously undiagnosed ornithine transcarbamylase deficiency. *Obstet Gynecol*. nov 2003;102(5 Pt 2):1212-5.
96. Tihtonen K, Uotila J, Lähde J, Salo M, Keskinen P. Risk of hyperammonemic coma in the puerperium: two cases of women with diagnosed and undiagnosed deficiency of urea cycle enzymes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mars 2010;89(3):404-6.
97. Kotani Y, Shiota M, Umemoto M, Tsuritani M, Hoshiai H. Carbamyl phosphate synthetase deficiency and postpartum hyperammonemia. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2010;203(1):e10-11.
98. Haberle J. Current approach to Hyperammonemia. In. (Future medicine).
99. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin*. oct 2005;21(4 Suppl):S9-17.
100. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):407-14.
101. Sprouse C, King J, Helman G, Pacheco-Colón I, Shattuck K, Breeden A, et al. Investigating neurological deficits in carriers and affected patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. oct 2014;113(1-2):136-41.
102. Legras A, Labarthe F, Maillot F, Garrigue M-A, Kouatchet A, Ogier de Baulny H. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med*. janv 2002;30(1):241-4.
103. DiMugno EP, Lowe JE, Snodgrass PJ, Jones JD. Ornithine transcarbamylase deficiency--a cause of bizarre behavior in a man. *N Engl J Med*. 18 sept 1986;315(12):744-7.
104. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ. Significant Hepatic Involvement in patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *J Pediatr*. avr 2014;164(4):720-725.e6.
105. Heringlake S, Böker K, Manns M. Fatal clinical course of ornithine transcarbamylase deficiency in an adult heterozygous female patient. *Digestion*. 1997;58(1):83-6.
106. Fassier T, Guffon N, Acquaviva C, D'Amato T, Durand DV, Domenech P. Misdiagnosed postpartum psychosis revealing a late-onset urea cycle disorder. *Am J Psychiatry*. juin 2011;168(6):576-80.
107. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2:

- homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol.* févr 2010;67(2):148-53.
108. Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr.* mars 1993;122(3):423-5.
 109. Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2012;14(5):501-7.
 110. Lindgren V, de Martinville B, Horwich AL, Rosenberg LE, Francke U. Human ornithine transcarbamylase locus mapped to band Xp21.1 near the Duchenne muscular dystrophy locus. *Science.* 9 nov 1984;226(4675):698-700.
 111. Horwich AL, Fenton WA, Williams KR, Kalousek F, Kraus JP, Doolittle RF, et al. Structure and expression of a complementary DNA for the nuclear coded precursor of human mitochondrial ornithine transcarbamylase. *Science.* 8 juin 1984;224(4653):1068-74.
 112. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype–Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao.* 20 mai 2015;42(5):181-94.
 113. Choi J-H, Lee BH, Kim JH, Kim G-H, Kim Y-M, Cho J, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Hum Genet.* sept 2015;60(9):501-7.
 114. Gao J, Gao F, Hong F, Yu H, Jiang P. Hyperammonemic encephalopathy in a child with ornithine transcarbamylase deficiency due to a novel combined heterozygous mutations. *Am J Emerg Med.* mars 2015;33(3):474.e1-3.
 115. Mohamed S, Hamad MH, Kondkar AA, Abu-Amero KK. A novel mutation in ornithine transcarbamylase gene causing mild intermittent hyperammonemia. *Saudi Med J.* oct 2015;36(10):1229-32.
 116. Gilchrist JM, Coleman RA. Ornithine transcarbamylase deficiency: adult onset of severe symptoms. *Ann Intern Med.* avr 1987;106(4):556-8.
 117. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* juill 2006;27(7):626-32.
 118. Kraus JP, Conboy JG, Rosenberg LE. Pre-ornithine transcarbamylase. Properties of the cytoplasmic precursor of a mitochondrial matrix enzyme. *J Biol Chem.* 10 nov 1981;256(21):10739-42.
 119. Conboy JG, Fenton WA, Rosenberg LE. Processing of pre-ornithine transcarbamylase requires a zinc-dependent protease localized to the mitochondrial matrix. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 mars 1982;105(1):1-7.
 120. Kalousek F, Hendrick JP, Rosenberg LE. Two mitochondrial matrix proteases act sequentially in the processing of mammalian matrix enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* oct 1988;85(20):7536-40.
 121. Sztul ES, Hendrick JP, Kraus JP, Wall D, Kalousek F, Rosenberg LE. Import of rat ornithine transcarbamylase precursor into mitochondria: two-step processing of the

- leader peptide. *J Cell Biol.* déc 1987;105(6 Pt 1):2631-9.
122. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med.* 19 sept 1996;335(12):855-9.
 123. Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM. The biochemical and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21 Suppl 1:40-58.
 124. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet.* 14 août 2000;93(4):313-9.
 125. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr.* déc 2003;162 Suppl 1:S29-33.
 126. Bachmann C. Long-term outcome of urea cycle disorders. *Acta Gastro-Enterol Belg.* déc 2005;68(4):466-8.
 127. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* nov 2007;30(6):865-79.
 128. Lee B, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Feigenbaum A, Berry SA, et al. BLOOD AMMONIA AND GLUTAMINE AS PREDICTORS OF HYPERAMMONEMIC CRISES IN UREA CYCLE DISORDER PATIENTS. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* juill 2015;17(7):561-8.
 129. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2015;30(5):839-47.
 130. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med.* 27 févr 1986;314(9):541-7.
 131. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol.* janv 2004;55(1):80-6.
 132. Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* mars 2016;39(2):231-41.
 133. Wilson JM, Shchelochkov OA, Gallagher RC, Batshaw ML. Hepatocellular carcinoma in a research subject with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* févr 2012;105(2):263-5.
 134. Teufel U, Weitz J, Flechtenmacher C, Prietsch V, Schmidt J, Hoffmann GF, et al. High urgency liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute liver failure. *Pediatr Transplant.* sept 2011;15(6):E110-115.
 135. Mustafa A, Clarke JTR. Ornithine transcarbamoylase deficiency presenting with acute liver failure. *J Inherit Metab Dis.* août 2006;29(4):586.
 136. Yaplito-Lee J, Chow C-W, Boneh A. Histopathological findings in livers of patients with

- urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* mars 2013;108(3):161-5.
137. Capistrano-Estrada S, Marsden DL, Nyhan WL, Newbury RO, Krous HF, Tuchman M. Histopathological findings in a male with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* avr 1994;14(2):235-43.
 138. LaBrecque DR, Latham PS, Riely CA, Hsia YE, Klatskin G. Heritable urea cycle enzyme deficiency-liver disease in 16 patients. *J Pediatr.* avr 1979;94(4):580-7.
 139. Miles L, Heubi JE, Bove KE. Hepatocyte glycogen accumulation in patients undergoing dietary management of urea cycle defects mimics storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2005;40(4):471-6.
 140. Tallan HH, Schaffner F, Taffet SL, Schneidman K, Gaull GE. Ornithine carbamoyltransferase deficiency in an adult male patient: significance of hepatic ultrastructure in clinical diagnosis. *Pediatrics.* févr 1983;71(2):224-32.
 141. Zimmermann A, Moll C, Bachmann C. Liver fibrosis in carbamoylphosphate synthetase deficiency. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* 1987;7(2):191-200.
 142. Zimmermann A, Bachmann C, Baumgartner R. Severe liver fibrosis in argininosuccinic aciduria. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1986;110(2):136-40.
 143. Mori T, Nagai K, Mori M, Nagao M, Imamura M, Iijima M, et al. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* déc 2002;5(6):597-601.
 144. Batshaw ML, Msall M, Beaudet AL, Trojak J. Risk of serious illness in heterozygotes for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr.* févr 1986;108(2):236-41.
 145. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M, et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:58.
 146. Tuchman M, Holzkecht RA. Heterogeneity of patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Investig Med Médecine Clin Exp.* août 1991;14(4):320-4.
 147. Vella S, Steiner F, Schlumbom V, Zurbrugg R, Wiesmann UN, Schaffner T, et al. Mutation of ornithine transcarbamylase (H136R) in a girl with severe intermittent orotic aciduria but normal enzyme activity. *J Inherit Metab Dis.* août 1997;20(4):517-24.
 148. Staudt M, Wermuth B, Freisinger P, Hässler A, Pontz BF. Symptomatic ornithine carbamoyltransferase deficiency (point mutation H202P) with normal in vitro activity. *J Inherit Metab Dis.* févr 1998;21(1):71-2.
 149. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore).* nov 1998;77(6):389-97.
 150. Ng WG, Oizumi J, Koch R, Shaw KN, McLaren J, Donnel GN, et al. Carrier detection of urea cycle disorders. *Pediatrics.* sept 1981;68(3):448-52.
 151. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, et al. Characteristics

- of NO cycle coupling with urea cycle in non-hyperammonemic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* juill 2013;109(3):251-4.
152. Nagasaka H, Komatsu H, Ohura T, Sogo T, Inui A, Yorifuji T, et al. Nitric oxide synthesis in ornithine transcarbamylase deficiency: possible involvement of low no synthesis in clinical manifestations of urea cycle defect. *J Pediatr.* août 2004;145(2):259-62.
 153. Nagasaka H, Tsukahara H, Yorifuji T, Miida T, Murayama K, Tsuruoka T, et al. Evaluation of endogenous nitric oxide synthesis in congenital urea cycle enzyme defects. *Metab - Clin Exp.* 1 mars 2009;58(3):278-82.
 154. Edwards TM, Rickard NS. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(3):413-25.
 155. Nagasaka H, Tsukahara H, Yorifuji T, Miida T, Murayama K, Tsuruoka T, et al. Evaluation of endogenous nitric oxide synthesis in congenital urea cycle enzyme defects. *Metabolism.* mars 2009;58(3):278-82.
 156. Brajon D, Carassou P, Pruna L, Feillet F, Kaminsky P. [Ornithine transcarbamylase deficiency in adult]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* oct 2010;31(10):709-11.
 157. Nagata N, Matsuda I, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K, et al. Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 2. Neurological outcome in forty-nine Japanese patients with urea cycle enzymopathies. *Am J Med Genet.* 15 sept 1991;40(4):477-81.
 158. Gropman AL, Shattuck K, Prust MJ, Seltzer RR, Breeden AL, Hailu A, et al. Altered neural activation in ornithine transcarbamylase deficiency during executive cognition: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* avr 2013;34(4):753-61.
 159. Balmer C, Pandey AV, Rüfenacht V, Nuoffer J-M, Fang P, Wong L-J, et al. Mutations and Polymorphisms in the Human Argininosuccinate Lyase (ASL) Gene. *Hum Mutat.* 1 janv 2014;35(1):27-35.
 160. Erez A, Sreenath Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency – Argininosuccinic Aciduria and Beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 févr 2011;157(1):45-53.
 161. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol.* févr 2016;15(1):7-16.
 162. Ficicioglu C, Mandell R, Shih V. ARGININOSUCCINATE LYASE DEFICIENCY: LONGTERM OUTCOME OF 13 PATIENTS DETECTED BY NEWBORN SCREENING. *Mol Genet Metab.* nov 2009;98(3):273-7.
 163. Long-term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/gate2.inist.fr/science/article/pii/S1096719210000429>
 164. Nagamani SCS, Shchelochkov OA, Mullins MA, Carter S, Lanpher BC, Sun Q, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high-dose versus low-dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab.* nov 2012;107(3):315-21.

165. Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, Hashimoto E, Takei Y, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* nov 2008;49(5):810- 20.
166. Erez A, Nagamani SCS, Shchelochkov OA, Premkumar MH, Campeau PM, Chen Y, et al. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nat Med.* déc 2011;17(12):1619- 26.
167. Mori M, Gotoh T. Arginine metabolic enzymes, nitric oxide and infection. *J Nutr.* oct 2004;134(10 Suppl):2820S- 2825S; discussion 2853S.
168. Iwakiri Y, Kim MY. NITRIC OXIDE IN LIVER DISEASES. *Trends Pharmacol Sci.* août 2015;36(8):524- 36.
169. Nagamani SCS, Lee B, Erez A. Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab.* sept 2012;107(1- 2):10- 4.
170. Ou J, Carlos TM, Watkins SC, Saavedra JE, Keefer LK, Kim YM, et al. Differential effects of nonselective nitric oxide synthase (NOS) and selective inducible NOS inhibition on hepatic necrosis, apoptosis, ICAM-1 expression, and neutrophil accumulation during endotoxemia. *Nitric Oxide Biol Chem Off J Nitric Oxide Soc.* oct 1997;1(5):404- 16.
171. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler J, Demetris AJ, Ochoa JB, Curran RD, et al. Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. *Crit Care Med.* nov 1992;20(11):1568- 74.
172. Harbrecht BG, Stadler J, Demetris AJ, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide and prostaglandins interact to prevent hepatic damage during murine endotoxemia. *Am J Physiol.* juin 1994;266(6 Pt 1):G1004-1010.
173. Nishida J, McCuskey RS, McDonnell D, Fox ES. Protective role of NO in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia. *Am J Physiol.* déc 1994;267(6 Pt 1):G1135-1141.
174. REQUIREMENT OF ARGININOSUCCINATE LYASE FOR SYSTEMIC NITRIC OXIDE PRODUCTION [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3348956/>
175. Nagamani SCS, Campeau PM, Shchelochkov OA, Premkumar MH, Guse K, Brunetti-Pierrri N, et al. Nitric-oxide supplementation for treatment of long-term complications in argininosuccinic aciduria. *Am J Hum Genet.* 4 mai 2012;90(5):836- 46.
176. Pignitter M, Gorren ACF, Nedeianu S, Schmidt K, Mayer B. Inefficient spin trapping of superoxide in the presence of nitric-oxide: implications for studies on nitric-oxide synthase uncoupling. *Free Radic Biol Med.* 1 août 2006;41(3):455- 63.
177. Lin MI, Fulton D, Babbitt R, Fleming I, Busse R, Pritchard KA, et al. Phosphorylation of threonine 497 in endothelial nitric-oxide synthase coordinates the coupling of L-arginine metabolism to efficient nitric oxide production. *J Biol Chem.* 7 nov 2003;278(45):44719- 26.
178. Stuehr D, Pou S, Rosen GM. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem.* 4 mai 2001;276(18):14533- 6.
179. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem.*

nov 1992;59(5):1609- 23.

180. Aoyagi K. Inhibition of arginine synthesis by urea: a mechanism for arginine deficiency in renal failure which leads to increased hydroxyl radical generation. *Mol Cell Biochem.* févr 2003;244(1- 2):11- 5.
181. D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B, De Deyn PP. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci.* oct 1992;112(1- 2):96- 105.
182. Aoyagi K, Shahrzad S, Iida S, Tomida C, Hirayama A, Nagase S, et al. Role of nitric oxide in the synthesis of guanidinosuccinic acid, an activator of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Kidney Int Suppl.* févr 2001;78:S93-96.
183. Brunetti-Pierri N, Erez A, Shchelochkov O, Craigen W, Lee B. Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency: A result of nitric oxide deficiency? *Mol Genet Metab.* 2009;98(1- 2):195- 7.
184. Bachmann C, Colombo JP. Diagnostic value of orotic acid excretion in heritable disorders of the urea cycle and in hyperammonemia due to organic acidurias. *Eur J Pediatr.* août 1980;134(2):109- 13.
185. Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow SW. Allopurinol-induced orotidinuria. A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. *N Engl J Med.* 7 juin 1990;322(23):1641- 5.
186. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr.* mars 1999;134(3):268- 72.
187. Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, Blom W, Brubakk AM, Burton BK, et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N Engl J Med.* 10 juin 1982;306(23):1387- 92.
188. Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21 Suppl 1:101- 11.
189. Tremblay GC, Qureshi IA. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther.* oct 1993;60(1):63- 90.
190. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink J a. M, Bakker HD, de Klerk HBC, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab.* juin 2006;88(2):159- 65.
191. Sanjurjo P, Ruiz JI, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis.* nov 1997;20(6):783- 9.
192. Sakuma T. Alteration of urinary carnitine profile induced by benzoate administration. *Arch Dis Child.* juill 1991;66(7):873- 5.
193. Piscitelli SC, Thibault A, Figg WD, Tompkins A, Headlee D, Lieberman R, et al. Disposition of phenylbutyrate and its metabolites, phenylacetate and phenylacetylglutamine. *J Clin Pharmacol.* avr 1995;35(4):368- 73.
194. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment.* Springer-Verlage

Berlin Heidelberg, Germany. 2012. p. 297- 310.

195. Dixon M. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acidemias and urea cycle disorders. In Show, Lawsen; 2007. p. 357- 89. (Clinical Pediatric Dietetics).
196. Feoli-Fonseca JC, Lambert M, Mitchell G, Melançon SB, Dallaire L, Millington DS, et al. Chronic sodium benzoate therapy in children with inborn errors of urea synthesis: effect on carnitine metabolism and ammonia nitrogen removal. *Biochem Mol Med.* févr 1996;57(1):31- 6.
197. Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL, Gunning WT. Carnitine deficiency associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Neurol.* juin 1991;7(3):196- 9.
198. Ohtani Y, Ohyanagi K, Yamamoto S, Matsuda I. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr.* mars 1988;112(3):409- 14.
199. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2005;11(11):1332- 42.
200. Jorns C, Ellis EC, Nowak G, Fischler B, Nemeth A, Strom SC, et al. Hepatocyte transplantation for inherited metabolic diseases of the liver. *J Intern Med.* sept 2012;272(3):201- 23.
201. Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.* sept 2013;59(3):595- 612.
202. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2005;11(11):1332- 42.
203. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, McBride K, Karpen S, Goss J, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab.* 2010;100 Suppl 1:S84-87.
204. Shneider BL, Vockley J, Mazariegos GV. Trading places: liver transplantation as a treatment, not a cure, for metabolic liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juin 2011;17(6):628- 30.
205. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M, et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:58.
206. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2008;97(10):1420- 5.
207. Lee B, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Feigenbaum A, Berry SA, et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* janv 2016;117(1):27- 32.

208. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, Stricker T, Gautschi M, Nuoffer J-M, et al. Frequency and Pathophysiology of Acute Liver Failure in Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD). *PLoS One*. 2016;11(4):e0153358.
209. Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. août 2013;34(4):2075- 91.
210. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. nov 2005;42(5):1208- 36.
211. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. avr 2003;23(2C):1747- 53.
212. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020- 2.
213. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology*. avr 2012;56(4):908- 43.
214. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;(935):1 - 265, back cover.
215. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. nov 2007;30(6):880- 7.
216. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*. janv 2001;138(1 Suppl):S56-60-61.
217. Rabbani P, Prasad AS. Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol*. août 1978;235(2):E203-206.
218. Bartholomay AF, Robin ED, Vallee RL, Wacker WE. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. I. Serum zinc concentrations in Laënnec's cirrhosis and their validation by sequential analysis. *N Engl J Med*. 30 août 1956;255(9):403- 8.
219. Research scholar, Dept. of Biochemistry, Manipur University, Canchipur, Imphal, Devi CB, Nandakishore T, N S, Basar G, Devi NO, et al. Zinc in Human health. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(7):18- 23.
220. Zinc deficiency and hepatic encephalopathy: Results of a long-term follow-up on zinc supplementation - Grüngreiff - 2000 - *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(2000\)13:1%3C21::AID-JTRA4%3E3.0.CO;2-S/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1520-670X(2000)13:1%3C21::AID-JTRA4%3E3.0.CO;2-S/full)
221. Wilcox G, Strauss B, Francis D, Upton H, Boneh A. Body composition in young adults with inborn errors of protein metabolism--a pilot study. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(5):613- 26.
222. Lee PJ. Hyperammonaemia in adolescence and adulthood. In: *Pathophysiology and management of hyperammonaemia*. p93-99; 2006.
223. Devine A, Rosen C, Mohan S, Baylink D, Prince RL. Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding

proteins in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. juill 1998;68(1):200- 6.

AUTEUR : Nom : BENSMAÏNE

Prénom : FAÏZA

Date de Soutenance : 30 SEPTEMBRE 2016 à 14h

Titre de la Thèse : Etude descriptive d'une population de 24 patients adultes atteints d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée (ornithine transcarbamylyase et argininosuccinate lyase).

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Mots-clés : déficit du cycle de l'urée ; ornithine transcarbamylyase ; argininosuccinate lyase ; hyperammoniémie ; hépatomégalie ; carences vitaminiques et en oligo-éléments ; déminéralisation ; régime hypoprotidique

Résumé :

Contexte : Les déficits enzymatiques en OTC (OTCD) et en ASL (ASLD) sont les plus fréquents déficits du cycle de l'urée (UCD), révélés en période néonatale ou dans la petite enfance par un coma hyperammonémique. Ces maladies sont rares et potentiellement très graves si le diagnostic est fait tardivement. Pourtant, elles sont traitables et savoir les reconnaître représente donc un enjeu majeur.

Méthode : L'objectif de notre étude a été de caractériser de façon rétrospective le spectre clinique, biochimique et morphologique de 24 patients adultes atteints d'un déficit de cycle de l'urée (13 patients symptomatiques : 10 patients avec OTCD et 3 patients avec ASLD ; 11 patients asymptomatiques avec OTCD).

Résultats : Le médiane de l'âge des patients de notre cohorte est de 34,5 ans (minimum : 20 ans; maximum : 81 ans), avec un âge médian aux premiers symptômes de 21 ans. Le coma hyperammonémique est le mode typique de révélation de la maladie. A l'âge adulte, 6 patients/10 OTCD ne présentent pas de signes neurologiques graves, 3/10 des patients présentent des troubles du neurodéveloppement et 1/10 des signes neurologiques centraux acquis graves, essentiellement en lien avec les comas hyperammonémiques. Les patients avec ASLD manifestent tous des troubles du neurodéveloppement graves. Les signes neurologiques les plus graves sont plus souvent présents chez les patients ayant eu des comas avec un pic d'ammoniémie élevée au cours de la première crise. Les femmes ASLD et OTCD (symptomatiques, asymptomatiques) sont celles qui présentent le plus d'hépatomégalies et/ou de stéatoses hépatiques. Les carences les plus fréquemment rencontrées chez les patients symptomatiques sont celles en 25 OH vitamine D, en vitamine B12, en zinc et en fer. Enfin, la plupart de ces formes révélées au cours de l'enfance présentent une minéralisation osseuse basse pour l'âge.

Conclusion : A l'âge adulte, les manifestations cliniques des patients avec OTCD sont hétérogènes dans leur gravité (absence ou présence de séquelles neurologiques des comas hyperammonémiques graves). Les patients avec ASLD ont tous des signes neurologiques graves. Le suivi doit être spécialisé sur le plan métabolique et réalisé en multidisciplinarité.