

## **18. Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)**

### **Synonymes :**

Déficience en ornithine transcarbamylase

Déficit / insuffisance d'ornithine transcarbamyl transférase

Déficit en OTC

Hyperammonémie causée par un déficit en OTC

Nom le plus couramment utilisé

Déficit en ornithine transcarbamoylase (OTC)

### **Introduction**

La carence en ornithine transcarbamoylase (OTC) est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit potentiellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

### **Contexte**

#### *Protéines et acides aminés*

Dans notre alimentation, nous pouvons distinguer trois types de nutriments différents : les graisses, les glucides (sucres) et les protéines. Il existe de nombreux types de protéines différentes. On les trouve, par exemple, dans la viande, les produits laitiers, le pain et d'autres produits céréaliers, et les légumineuses.

Les protéines sont utilisées dans toutes sortes d'endroits du corps. Tout d'abord, ils sont un matériau de construction pour les muscles et donnent de la fermeté à la peau et aux os. De nombreuses protéines sont impliquées dans l'absorption et le traitement d'autres substances dans l'organisme. Les hormones sont faites de protéines, tout comme les anticorps, qui sont fabriqués par le système immunitaire pour nettoyer les virus et les bactéries.

Toutes ces différentes fonctions nécessitent des protéines différentes. Nous ne les ingérons pas tous. Dans notre corps, les protéines que nous mangeons sont d'abord décomposées. Ensuite, l'organisme les transforme en protéines dont il a besoin.

Toutes les différentes protéines sont construites à partir d'un nombre limité d'éléments appelés les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines aux chaînes de perles. Il existe vingt sortes de perles différentes (les acides aminés), avec lesquelles on peut enfiler presque infiniment de chaînes différentes. Ainsi, toutes les protéines que l'organisme ingère avec les aliments sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi l'organisme "lie" de nouvelles protéines à partir de ceux-ci.

#### *Le cycle de l'urée*

Les acides aminés peuvent également être décomposés en composants plus petits. L'une de ces parties est l'ammoniac. En soi, c'est une substance toxique, mais en tant que partie d'un acide aminé, elle ne l'est pas. L'ammoniac est présent dans les acides aminés par le biais de

la nourriture, et parfois des médicaments. L'ammoniac est également formé dans le corps lui-même. Des bactéries dans les intestins le produisent et dans les cellules, l'ammoniac est produit dans diverses réactions au cours desquelles les acides aminés sont fabriqués ou traités. L'ammoniac est également un déchet des muscles lorsqu'ils font un effort important.

Tout l'ammoniac se retrouve dans le sang. Normalement, l'ammoniac est éliminé du sang par le foie. Cela se produit dans une série de réactions chimiques appelées le cycle de l'urée. L'ammoniac nocif est transformé en urée inoffensive, qui peut être éliminée par les urines. Un défaut dans l'une des enzymes du cycle de l'urée provoque l'arrêt de ce processus de nettoyage. Les concentrations élevées d'ammoniac dans le sang des patients atteints d'un tel défaut provoquent divers symptômes de maladie. Bien que chacune de ces maladies soit causée par une enzyme dysfonctionnante différente, elles sont très similaires en termes de symptômes.

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

En cas de carence en OTC, l'enzyme ornithine transcarbamylase est absente, ce qui entraîne un dysfonctionnement ou une défaillance du cycle de l'urée. Comme la désintoxication du corps est perturbée, toutes sortes de plaintes apparaissent, notamment au niveau du cerveau et du foie.

#### *Rareté*

La carence en OTC est une maladie métabolique rare. On ne sait pas exactement à quelle fréquence la maladie se manifeste.

#### *Autres défauts du cycle de l'urée*

De nombreux défauts du cycle de l'urée présentent les mêmes caractéristiques que la carence en OTC. Les noms des autres maladies de cette catégorie sont :

Carence en carbamoyl phosphate synthase (CPS)

Déficit en N-acétyl glutamate synthétase (NAGS)

Déficit en arginine succinate synthétase

Déficiencia en arginino succinate lyase

Déficiencia en arginase

#### **Symptômes**

Les symptômes des différentes anomalies du cycle de l'urée présentent de telles similitudes qu'il n'est pas possible de nommer la maladie sur la base des seuls symptômes. Cependant, la gravité des symptômes varie considérablement d'un patient à l'autre. On peut également faire une distinction entre les variantes précoces et tardives.

#### **Défauts du cycle de l'urée chez le nouveau-né**

Chez ces patients, les premiers symptômes de la maladie apparaissent déjà dans les premières heures ou les premiers jours suivant la naissance. Ils se retrouvent souvent dans l'unité de soins intensifs néonataux avec des problèmes aigus. Malheureusement, de nombreux patients ne survivent pas à ce premier trouble. Ceux qui survivent, courent le risque d'avoir un autre trouble à chaque rhume. Les symptômes décrits ci-dessous peuvent alors apparaître. Le régime alimentaire et les médicaments peuvent réduire le risque de troubles (voir "Traitement").

La déficience en OTC est un trouble lié au sexe (voir ci-dessous), ce qui signifie que les garçons en particulier ont des symptômes. La forme néonatale sévère n'apparaît donc que chez les garçons, tandis que les variantes plus tardives et les variantes légères peuvent également se produire chez les filles.

### **Variantes ultérieures**

Chez certains patients, les symptômes de maladie associés à un défaut du cycle de l'urée ne se manifestent qu'après un "stress métabolique", comme une infection ou une maladie accompagnée de fièvre ou d'un excès de protéines. Ils peuvent alors, eux aussi, présenter les symptômes décrits ci-dessous. Le traitement par un régime alimentaire peut réduire le risque d'autres troubles.

### **Variantes légères de la maladie**

Certains patients atteints d'une anomalie du cycle de l'urée présentent des symptômes si légers qu'ils ne se plaignent pratiquement pas lorsqu'ils suivent un régime.

### **Symptômes**

Les symptômes suivants peuvent apparaître dans une plus ou moins grande mesure. Même si les patients sont traités, la maladie (fièvre avec la grippe ou après les vaccinations) ou la tension (anniversaire, Saint Nicolas) peuvent être à l'origine d'un trouble avec une manifestation des symptômes de leur maladie.

#### *Manque d'appétit*

La perte d'appétit est caractéristique de l'apparition d'un trouble chez les patients présentant une anomalie du cycle de l'urée. Cela s'accompagne souvent de vomissements et de la somnolence mentionnée ci-dessous. En général, les patients ont également une aversion pour les aliments qui contiennent beaucoup de protéines. Cela peut entraîner des problèmes nutritionnels avec des crachats et des refus de nourriture, de la malnutrition et des retards de croissance. Si les enfants souffrant d'une carence en OTC sont "forcés" de manger des aliments riches en protéines, par exemple parce qu'il est considéré comme important que les enfants mangent bien, les symptômes augmentent et des troubles peuvent apparaître.

#### *Somnolence*

Les patients atteints de troubles sont souvent somnolents, ne veulent rien et réagissent à peine à leur environnement. Cette somnolence peut se transformer en coma et même conduire à une mort subite sans traitement. D'autres patients peuvent réagir par de l'irritabilité, des problèmes de comportement ou un comportement étrange.

#### *Crises et tensions musculaires*

Les jeunes enfants, en particulier, peuvent souffrir de crises (épileptiques). Ils peuvent également avoir des muscles très tendus ou être hyperlaxes. Souvent, les enfants sont irritables et souffrent d'un trouble de la coordination (ataxie).

#### *Effets mentaux et comportement*

Beaucoup de patients ont des lésions cérébrales dues aux troubles. En général, ils sont en retard dans leur développement mental. Il peut également y avoir des troubles du

comportement. Les enfants plus âgés, en particulier, peuvent souffrir de délires psychotiques et de comportements autistiques. Ils peuvent aussi avoir des hallucinations.

#### *Défaillance d'un organe*

Une forte concentration d'ammoniac peut affecter les organes de ces patients. Certains patients présentent une hypertrophie du foie. Des lésions hépatiques (aiguës ou chroniques/cirrhose), une insuffisance rénale et une hémorragie pulmonaire sont aussi possibles.

#### *Autres*

Les autres symptômes sont : des taches sombres dans le champ de vision, des troubles de la circulation sanguine et des cheveux fragiles et des taches chauves (surtout dans la macidurie arginique). Les (jeunes) enfants peuvent également souffrir d'hyperventilation en raison des toxines.

### **Diagnostic**

Les symptômes sont une première indication pour le diagnostic. Dès qu'un enfant présentant ces symptômes est admis à l'hôpital, un traitement lourd commence. Au cours de ce traitement, les analyses sanguines doivent rapidement révéler s'il s'agit d'un défaut du cycle de l'urée ou d'une acidurie organique. En cas de défaillance du cycle de l'urée, le taux d'ammoniaque dans le sang est très élevé. Souvent, il y a aussi une augmentation de la quantité de glutamine et d'alanine dans les cellules. Si le premier examen montre que le patient présente une anomalie du cycle de l'urée, l'anomalie sera examinée plus en détail. Le diagnostic peut être établi sur la base du schéma précis des acides aminés dans le sang et de la quantité d'acide orotique trouvée dans l'urine. Par la suite, ce diagnostic devra souvent être confirmé par l'analyse des mutations. Il s'agit de déterminer quelle est l'anomalie génétique exacte du patient.

La recherche sur les acides aminés fait partie des tests métaboliques sanguins standards dans la plupart des laboratoires. Certains patients se présentent chez le pédiatre avec des symptômes moins évidents ou plus légers. On les trouve souvent grâce à un test standard de ce type.

#### *Diagnostic prénatal*

Dans certains cas, chez un enfant à naître, la déficience en MTC peut être diagnostiquée par un diagnostic prénatal. Cela n'est généralement fait que si un enfant de la famille a déjà été diagnostiqué avec la maladie. Une biopsie du foie du fœtus est possible, mais pas sans risque. Lorsque l'enfant à naître est une fille, le test n'a aucune valeur prédictive, les filles peuvent n'avoir aucun symptôme ou des symptômes modérés à légers.

### **Traitement**

Le traitement des défauts du cycle de l'urée est composé de deux parties. Si un enfant entre à l'hôpital dans un état qui met sa vie en danger, un traitement lourd est nécessaire. Il est important que le diagnostic soit fait le plus tôt possible afin que le traitement correct puisse être mis en place.

#### *Traitement lourd*

En cas de traitement aigu, la préoccupation première est de s'assurer que l'enfant n'ingère plus ou ne produit plus de protéines nocives. L'enfant reçoit une perfusion de glucose (sucre) pour une énergie suffisante et l'acide aminé essentiel arginine (via la perfusion) ou citrulline (via une sonde s'il peut tolérer l'administration orale), que les enfants atteints de troubles du cycle de l'urée ne peuvent pas fabriquer eux-mêmes. Jusqu'à ce qu'il soit certain que l'enfant ne présente pas d'acidurie organique, il reçoit également de la carnitine.

Afin de débarrasser le plus rapidement possible l'organisme d'un patient des substances nocives, il peut être nécessaire de lui administrer un traitement de dialyse et d'autres médicaments pour éliminer l'ammoniac, par exemple le benzoate de sodium, le phénylacétate ou le phénylbutyrate.

Le traitement aigu d'une restriction protéique sévère doit être rapidement transformé en traitement d'entretien, car une carence protéique prolongée a également des effets néfastes sur la santé.

#### *Traitement d'entretien*

Le traitement à long terme consiste en un régime alimentaire pauvre en protéines. Afin d'obtenir suffisamment d'acides aminés pour une bonne croissance, les patients reçoivent une préparation d'acides aminés contenant de l'arginine et quelques autres acides aminés, en quantités appropriées. Il est souvent nécessaire d'utiliser des médicaments qui favorisent l'élimination de l'ammoniac du corps, comme le phénylbutyrate ou le benzoate de sodium. On leur donne aussi souvent des vitamines et de la carnitine en complément. Les patients doivent puiser leur énergie dans un régime alimentaire pauvre en protéines. Cela peut signifier qu'ils doivent être nourris d'aliments riches en glucides.

Dans l'alimentation, un équilibre continu doit être recherché entre la prévention des effets néfastes d'un excès de protéines et la prévention des problèmes de croissance et de santé causés par un manque de protéines. La quantité de protéines qu'un patient peut tolérer est différente pour chacun. De plus, l'âge du patient est important : les bébés et les adolescents ont besoin de plus de protéines par kilogramme de poids corporel en raison de leur croissance rapide. Le régime est donc parfaitement adapté au patient et ne peut être comparé au régime d'autres patients.

Le traitement doit être contrôlé régulièrement au moyen d'analyses sanguines et de contrôles de la croissance de la taille et du poids. La pratique a montré qu'il est difficile de "mettre" correctement au régime les patients présentant un défaut du cycle de l'urée.

#### *Alimentation par sonde*

Il est parfois nécessaire de passer (partiellement) à l'alimentation par sonde, par exemple si le patient ne reçoit pas suffisamment de nutriments par le biais de l'alimentation normale. Dans ce cas, une alimentation nocturne par sonde peut éliminer la pression de "devoir manger". Même si l'enfant doit prendre beaucoup de médicaments au goût désagréable, il peut être possible de lui administrer une solution par sonde. Souvent, dans le cas de défauts du cycle de l'urée, il ne sera pas nécessaire de passer entièrement à l'alimentation par sonde.

#### **Hérédité**

Les maladies métaboliques sont des maladies héréditaires. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas la guérir. Cela signifie généralement que les

parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Le déficit en OTC est un trouble récessif lié au sexe ou à l'X. Dans l'héritage récessif lié au chromosome X, le défaut est situé sur le chromosome X de la mère. Dans la plupart des cas, elle ne souffre de rien. Elle est un "porteur sain" d'un gène anormal et elle possède également le gène normal (voir ci-dessous). Le gène normal veille à ce que l'enzyme nécessaire soit suffisamment produite chez elle. Un enfant (garçon) atteint de la maladie a le gène anormal sur son chromosome X. Il n'y a pas de gène sur son chromosome Y qui compense la maladie. Par conséquent, l'enzyme n'est pas ou pas suffisamment produite.

### *Récessif lié à l'X*

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et est divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique héréditaire est "récessive liée au sexe (liée à l'X)". Spécifique au sexe signifie que le gène anormal se trouve sur un chromosome sexuel, presque toujours sur le chromosome X. Ces maladies touchent presque exclusivement les garçons et les hommes, car ils n'ont qu'un seul chromosome X. Si leur mère a un gène anormal sur un de ses chromosomes X, elle n'est généralement pas malade elle-même, car sur son autre chromosome X a toujours le gène normal. Le gène normal veille à ce que l'enzyme nécessaire soit suffisamment produite chez elle. Ses fils ont 50% de chances d'hériter de la maladie. Ses filles sont en bonne santé, mais elles ont 50% de chances d'être porteuses du gène anormal. Ils peuvent également transmettre la maladie à leurs fils. Là encore, on ignore souvent que les femmes sont porteuses jusqu'à la naissance d'un fils atteint d'une maladie métabolique. L'homme malade ne transmet le gène anormal qu'à ses filles, qui seront toutes porteuses. Le risque que l'homme malade transmette la maladie à ses enfants est très faible, car son partenaire doit alors être porteur du même défaut génétique. Lorsque le partenaire n'est pas apparenté, la probabilité qu'elle présente la même anomalie génétique est très faible.

Certains patients atteints d'une forme légère de déficience en MTC deviennent des adultes "normaux" et peuvent avoir leurs propres enfants. Lorsqu'un homme souffrant d'une déficience en OTC a des enfants, la maladie de ses enfants dépendra de sa femme. Lorsque la femme n'est pas porteuse, tous les enfants seront en bonne santé. Cependant, toutes les filles sont porteuses du gène anormal.

Si la femme est porteuse, il y a 50% de chances que tous les enfants contractent la maladie. Lorsque le partenaire n'est pas apparenté, la probabilité qu'elle ait le même défaut génétique est très faible.

Bien que les femmes qui ont un déficit en OTC portent 2 chromosomes X et ont donc toujours un X sain pour compenser le "X porteur de maladie", en pratique elles peuvent avoir des symptômes légers. Dans les cellules du corps, seul un chromosome X est utilisé et l'autre est désactivé. En général, dans la moitié des cas, le X malade est éteint. Il reste suffisamment d'activité (50 %) dans le X sain. Si, par hasard, le X sain est désactivé, les femmes expriment des plaintes.