

## **26. Atrophie des gyrates (hyperornithinémie)**

### **Synonymes :**

Hyperornithinémie

Hyperornithinémie avec atrophie gyrate des choroïdes et de la rétine

HOGA

Ornithinémie avec atrophie gyrate

Déficiência en ornithine aminotransférase

Déficit en OAT

Déficiência en ornithine cétosique aminotransférase

Déficiência de l'OKT

Ornithinδ-aminotransferase deficiency

Atrophie gyrate des choroïdes et de la rétine

Nom le plus couramment utilisé :

Hyperornithinémie

### **Introduction**

L'hyperornithinémie 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**

L'hyperornithinémie a été décrite pour la première fois comme une maladie métabolique en 1973 par Simell et Takki. La maladie se caractérise par une rupture de la membrane vasculaire de l'œil, entraînant la cécité et la rupture des fibres musculaires de type II. Les caractéristiques spécifiques des problèmes oculaires dans l'hyperornithinémie ont déjà été décrites à la fin du XIXe siècle.

### *Protéines et acides aminés*

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

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

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

Toutes les différentes protéines sont composées d'un nombre limité d'éléments constitutifs, les acides aminés. Vous pourriez comparer les protéines aux chaînes de perles. Il existe vingt sortes de perles différentes (les acides aminés), avec lesquelles on peut enfile presque infiniment de chaînes différentes. Ainsi, toutes les protéines que l'organisme ingère avec les aliments sont d'abord décomposées en acides aminés, après quoi l'organisme "lie" de nouvelles protéines à partir de ceux-ci. Les acides aminés "résiduels" sont décomposés par les cellules en parties plus petites, après quoi ils servent de matériau de construction ou quittent le corps comme déchets.

En plus des vingt acides aminés à partir desquels les protéines sont construites, il y a aussi des acides aminés qui ne font pas partie des protéines. Ces acides aminés jouent un rôle dans d'autres processus de la cellule.

### *Ornithine*

L'ornithine est un acide aminé qui n'est pas utilisé pour fabriquer des protéines. Elle joue un rôle dans la formation de la créatine, une substance qui aide à transporter l'énergie vers les muscles, et dans le cycle de l'urée, la formation de l'urée à partir de l'ammoniac toxique pour l'organisme. L'ornithine est formée à partir de l'acide aminé arginine.

### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

L'hyperornithinémie est causée par une mutation du gène OAT. De ce fait, l'enzyme ornithine aminotransférase (OAT) n'est pas ou insuffisamment fabriquée. Cette enzyme est responsable de la conversion de l'ornithine et du  $\alpha$ -ketoglutarate en pyrroline-5-carboxylate (P5C) et en glutamate, un acide aminé. Une pénurie d'ornithine aminotransférase conduit à l'empilement de l'acide aminé ornithine.

### *Rareté*

Dans le monde, 200 cas d'hyperornithinémie ont été diagnostiqués. On ne sait pas exactement à quelle fréquence la maladie se manifeste. En Finlande, la maladie est la plus fréquente, à savoir dans 1 naissance sur 50 000.

### **Symptômes**

L'hyperornithinémie commence généralement par une myopie et une héméralopie dans l'enfance. La partie extérieure du champ de vision, où l'on voit "du coin de l'œil", est de plus en plus mauvaise. Cela s'accompagne de schémas spécifiques de rupture vasculaire, la partie de l'œil où passent les vaisseaux sanguins. Au cours de l'adolescence et des années vingt, ces zones deviennent plus vastes. À la fin de l'adolescence, la plupart des patients développent une cataracte, c'est-à-dire une opacification du cristallin. La progression de la maladie entraîne un rétrécissement du champ de vision, une vision tubulaire et finalement la cécité. Les patients deviennent complètement aveugles entre 40 et 50 ans. Mais chez la plupart des patients, cela se produit déjà avant l'âge de 40 ans.

La plupart des patients ont une intelligence normale, bien que certains soient légèrement retardés. Cependant, les scanners IRM du cerveau peuvent montrer des anomalies. L'hyperornithinémie peut endommager les nerfs qui relient les organes et les tissus à la moelle épinière et au cerveau (système nerveux périphérique). En conséquence, certains patients ressentent des picotements, des engourdissements ou des douleurs dans les mains ou les pieds.

Les fibres de type II dans les muscles sont décomposées. Les fibres musculaires de type II sont responsables d'une contraction musculaire courte et rapide, comme en sprint. Malgré l'atrophie des fibres musculaires de type II, la plupart des patients ne présentent aucun symptôme musculaire. Certains patients obtiennent de moins bons résultats lors d'un test de force et de vitesse. La progression de la maladie entraîne la perte complète des fibres musculaires de type II, mais cette progression est plus lente que celle des problèmes oculaires.

Dans de rares cas, un patient présente un taux élevé d'ammoniaque.

### **Diagnostic**

Les premiers symptômes de l'hyperornithinémie sont des problèmes oculaires. Les modèles spécifiques de la dégradation vasculaire sont visibles pour un ophtalmologue. Le diagnostic d'hyperornithinémie est établi sur la base d'une forte augmentation du taux d'ornithine dans le plasma sanguin et l'urine par rapport à d'autres acides aminés. Le niveau d'ornithine dans le liquide céphalorachidien et le liquide céphalorachidien de l'œil est également augmenté. Une activité enzymatique réduite de l'ATO dans le sang ou un morceau de peau confirme le diagnostic. Le diagnostic peut également être établi grâce à la recherche génétique. L'âge auquel le diagnostic est posé est très variable et va de 1 mois à plus de 40 ans.

La cystine, la lysine et les polyamines (les métabolites de l'ornithine et de la lysine) peuvent être élevées dans l'urine des patients atteints d'hyperornithine.

### **Traitement**

L'hyperornithinémie ne peut pas être guérie. Le traitement vise à soulager les symptômes et à ralentir la progression de la maladie.

Certains patients répondent bien à un supplément de vitamine B6. La vitamine B6 agit comme un cofacteur (excipient) pour l'enzyme OAT dans la conversion de l'ornithine en substance P5C. Le P5C est le précurseur des acides aminés proline et glutamate. Lorsqu'il y a une certaine activité résiduelle de l'ATO, la vitamine B6 aide la fonction enzymatique et réduit la concentration d'ornithine dans le plasma sanguin.

L'ornithine est fabriquée par le corps à partir de l'acide aminé arginine. Un régime alimentaire limité en protéines, et donc en arginine, associé à un supplément d'acides aminés sans arginine, peut contribuer à abaisser la concentration d'ornithine dans le plasma sanguin et si possible à ralentir la détérioration des yeux. La valeur cible de l'ornithine dans le plasma, mesurée 3-4 heures après les repas, est inférieure à 400-500 mmol/L (5,29-6,61 mg/dl). On trouve dans la littérature des descriptions de patients dont la valeur de l'ornithine dans le sang a diminué après une supplémentation en lysine. Dans le rein, l'ornithine et la lysine utilisent les mêmes transporteurs qui récupèrent ces acides aminés. L'augmentation de la lysine entraîne donc une réabsorption réduite de l'ornithine.

Un supplément de créatine ralentit la dégradation des muscles, mais n'a aucun effet sur les problèmes oculaires.

Les possibilités de la thérapie génique et de la thérapie des cellules souches sont à l'étude, mais ces thérapies ne sont pas encore applicables.

## **Hérédité**

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