

Les déficits du cycle de l'urée
Guide pour les patients, les parents et les familles

Jane Gick



Sommaire

Introduction	3
Le rôle du métabolisme	4
Comment le corps utilise-t-il les protéines ?.....	4
Le cycle de l'urée.....	5
Quels sont les signes de la maladie ?	6
Traitement	7
Les objectifs du traitement	7
Le régime d'urgence lors d'une maladie aiguë	7
Le traitement à long terme	9
Le régime	9
La transplantation du foie.....	10
Les médicaments	11
Pourquoi mon enfant est-t-il atteint de cette maladie ? (ou pourquoi suis-je atteint(e) de cette maladie ?).....	12
Comment cela se passe-il ?	13
Une maladie liée au chromosome X.....	15
Quel est l'avenir de mon enfant ?	16
La grossesse.....	17
Les voyages	18
Glossaire	19

Introduction

Vous ou votre enfant souffrez ou avez été reconnu atteint d'un déficit du cycle de l'urée.

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

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



Le rôle du métabolisme

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

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

Comment le corps utilise-t-il les protéines ?

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



Ce qui commence à l'état de bon steak ou de verre de lait est ainsi décomposé en une vingtaine de «briques de construction» différentes que l'on appelle acides aminés. Ces acides aminés passent dans le sang et sont disponibles pour les cellules qui en ont besoin. En général, nous consommons beaucoup plus de protéines que ce dont notre corps a réellement besoin. Ainsi, ce que nous avons mangé en excès passe par un processus de transformation qui convertit les acides aminés en ammoniac et en acides organiques. Le corps est incapable de tolérer de

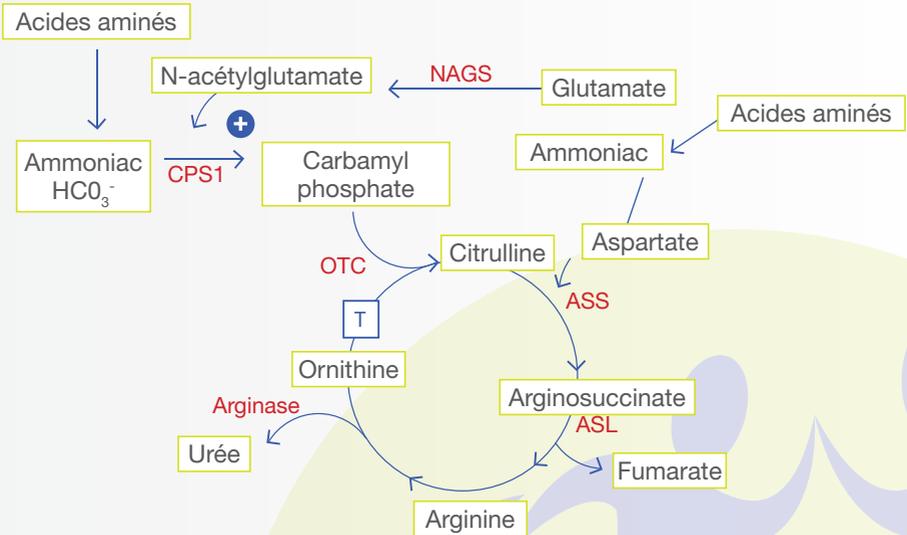
grandes quantités d'ammoniac ou d'acides organiques parce qu'ils se comportent comme des poisons, ils sont toxiques. Pour faire face à ce problème, il existe dans le foie des processus qui transforment ces toxiques en dérivés non toxiques qui sont finalement éliminés dans les urines.



Le cycle de l'urée

Après avoir expliqué le rôle du métabolisme des protéines, il est utile de mieux comprendre le cycle de l'urée. Comme nous l'avons déjà vu, le corps a besoin d'un mécanisme pour éliminer l'ammoniac. Celui-ci se déroule dans le foie par un processus continu appelé "cycle de l'urée". Le cycle convertit pas-à-pas le toxique « ammoniac » en urée qui est ensuite excrétée dans l'urine.

Le cycle de l'urée est assuré par une série d'enzymes. Dans les déficits du cycle de l'urée, l'une des six enzymes ne fonctionne pas correctement. Le nom de chaque maladie est lié au déficit de l'enzyme en cause.



Les déficits du cycle de l'urée sont :

- **NAGS** – déficit du N-acétylglutamate synthase
- **CPS1** – déficit en carbamyl phosphate synthétase
- **OTC** – déficit en ornithine carbamyl transférase
- **ASS** – déficit en argininosuccinate synthétase (citrullinémie de type I)
- **ALL** – déficit en argininosuccinate lyase (acidurie argininosuccinique)
- **Arginase** – déficit en arginase

Quels sont les signes de la maladie ?

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

Durant la première semaine de vie, un **bébé** peut rapidement devenir très malade puisqu'il ne dépend plus du placenta maternel pour assurer sa nutrition et l'élimination de ses déchets. Lors du sevrage et lorsque le rythme alimentaire est établi, la quantité de protéines ingérées augmente et peut dépasser la capacité du cycle de l'urée. Dans ce cas, le bébé développe souvent une somnolence progressive, une respiration rapide et des vomissements répétés. Il est probable qu'il devra être hospitalisé pour réduire son taux d'ammoniac et l'aider à respirer.



Les **enfants** plus âgés atteints d'un déficit du cycle de l'urée peuvent devenir très malades même s'ils ont été jusqu'alors normaux et s'ils n'ont jamais été particulièrement malades. Cette détérioration brutale appelée « décompensation », peut être déclenchée par une maladie infectieuse même banale comme un rhume. Dans d'autres circonstances, le facteur déclenchant peut être une consommation inhabituelle de protéines, comme cela peut se produire au cours de vacances ou de fêtes par exemple ou encore, une période d'anorexie inhabituelle. Quand le médecin interroge les parents sur les antécédents médicaux, ils soulignent fréquemment le comportement alimentaire

difficile voire capricieux de leur enfant sans réaliser que leur enfant a une anorexie sélective et qu'en fait, il refuse les aliments riches en protéines. C'est généralement l'apparition de signes cliniques aigus et/ou d'un coma qui, avec les antécédents alimentaires particuliers entraîne la réalisation des examens nécessaires au diagnostic .

Il y a aussi un groupe de patients plus âgés, souvent des **adolescents**, qui ont présenté des épisodes récurrents de vomissements, de somnolence ou de désorientation pour lesquels ils peuvent avoir été hospitalisés et perfusés à plusieurs reprises jusqu'à ce qu'un médecin évoque le diagnostic et réalise les examens nécessaires.



Traitement

Les objectifs du traitement

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



Le régime d'urgence lors d'une maladie aiguë

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

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



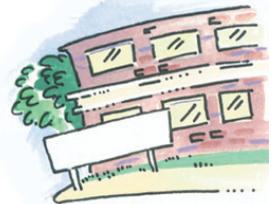
Le régime d'urgence est prescrit pour être adapté à la situation de votre enfant (ou à votre situation). Il est régulièrement réadapté en fonction de l'âge et du poids de l'enfant car, les besoins en calories augmentent progressivement. Lors de toutes maladies, il est important de bien suivre les instructions qui vous ont été données et de vérifier qu'il peut tolérer (que vous pouvez tolérer) la quantité de glucose prescrite. Cette solution devra être proposée à intervalles réguliers de jour comme de nuit. En cas de refus, il convient de prendre contact avec votre équipe médicale voire d'hospitaliser l'enfant (ou vous hospitaliser) en urgence.

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

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

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

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



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

Si, lors de l'hospitalisation, votre enfant ne répond pas (ou vous ne répondez pas) au traitement par perfusion de glucose, des traitements complémentaires seront nécessaires. Si on laisse le taux d'ammoniac devenir trop élevé, l'enfant deviendra (vous deviendrez) somnolent, irritable ou confus, ce qui signifie que le cerveau souffre. Dans le but d'empêcher cette évolution, il peut être nécessaire d'administrer des médicaments par voie intraveineuse. Il se peut que ces médicaments lui aient déjà été donnés par voie orale. Ce sont le phénylbutyrate de sodium, le benzoate de sodium et le N-carbamylglutamate (leur mode d'action sera décrit plus loin dans la brochure). L'arginine est un autre médicament qui augmente le fonctionnement du cycle de l'urée et l'élimination de l'ammoniac. Si malgré tous ces traitements, votre enfant reste (ou vous restez) très malade et que le taux d'ammoniac reste très élevé, il devra (vous devriez) être transféré aux soins intensifs pour faire une dialyse.



La dialyse consiste à faire passer le sang du patient à travers une machine qui contient un filtre. En passant à travers le filtre, l'ammoniac toxique est retiré du sang qui une fois filtré, retourne immédiatement dans le corps du patient.

Le traitement à long terme

Le régime

Les patients atteints de déficits du cycle de l'urée ont souvent un régime strictement contrôlé en protéines mais, pour certains, il leur a été seulement conseillé de limiter leur consommation de protéines.

La restriction en protéines est une part importante du traitement. Elle réduit la charge de travail du cycle de l'urée. Le but est double : - Fournir au minimum la quantité nécessaire de protéines pour assurer la croissance et le renouvellement tissulaire; donner au maximum la quantité que votre enfant peut (ou vous pouvez) tolérer. Parfois, la quantité tolérée a tendance à décroître avec le



temps car la croissance ralentit avec l'âge entraînant ainsi, une certaine diminution des besoins protidiques.

Votre diététicien(ne) vous apprendra à mesurer la quantité de protéines à l'aide d'un système d'échange pondéral. Ce système donne une relation entre le poids de différents aliments et une quantité donnée de protéines. En utilisant ce système, vous pourrez contrôler la quantité journalière de protéines à laquelle

vous avez droit dans le cadre du régime. Ce système concerne uniquement les aliments contenant des protéines, tous les autres aliments sont consommés librement, sans avoir besoin de les peser.

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

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

La transplantation du foie

Lorsque tous les moyens thérapeutiques classiques ne permettent pas d'obtenir un équilibre stable de la maladie, la transplantation du foie est de plus en plus utilisée. C'est une décision difficile que les progrès actuels dans le domaine de la transplantation, permettront sans doute d'aborder plus sereinement.

Les médicaments

Dans le but de maintenir les taux d'ammoniac à un niveau non dangereux en plus du régime, le traitement de base comporte aussi l'utilisation d'un certain nombre de médicaments. Ils peuvent être associés entre eux de façon variable selon un schéma propre aux besoins de chaque patient. A l'inverse, certains patients ne prennent aucun médicament.

L'ARGININE : c'est un acide aminé essentiel du cycle de l'urée. L'arginine n'est pas utilisée en cas de déficit en arginase. Prendre de l'arginine supplémentaire en tant que médicament, pourrait aider le cycle de l'urée à fonctionner plus efficacement.

L'utilisation de larges doses d'arginine et de citrulline est potentiellement toxique. En effet, l'hyperargininémie se traduit par une encéphalopathie dont l'origine n'est pas le NH_3 . Il en est de même pour les aciduries argininosucciniques que l'on n'améliore pas en donnant beaucoup d'arginine et pour les LPI que l'on aggrave en donnant trop de citrulline. L'arginine doit être donnée dans le but d'éviter la carence.

L'ACIDE CARGLUMIQUE ou N-CARBAMYLGLUTAMATE : est le traitement du déficit en N-acétylglutamate (NAGS). Il permet de réactiver le cycle car le N-carbamyl-glutamate est un équivalent du N-acétylglutamate .Il peut aussi être utilisé en cas de suspicion diagnostique, dans le cadre d'explorations fonctionnelles ou d'essais thérapeutiques.

LA CITRULLINE : elle pourrait remplacer l'arginine chez certains patients. Elle n'est pas utilisable en cas de citrullinémie ou de déficit en arginase.

LE PHENYLBUTYRATE DE SODIUM : ce médicament est utilisé pour réduire la quantité d'ammoniac dans le sang en coucircuitant le cycle de l'urée.

LE BENZOATE DE SODIUM : ce médicament réduit également la quantité d'ammoniac, selon le même mécanisme que celui du phénylbutyrate de sodium.

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



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

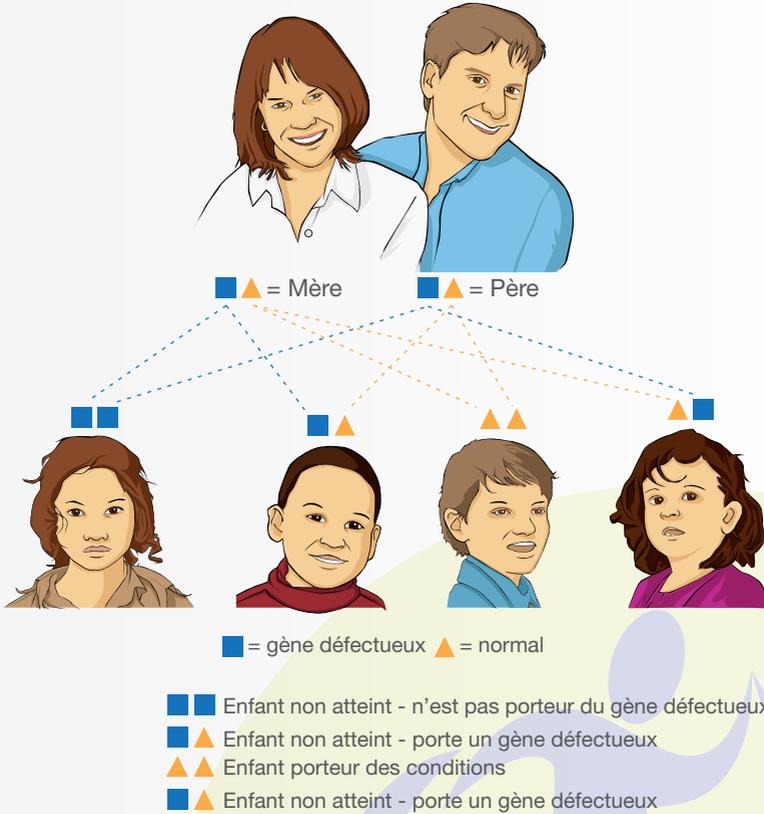
Les déficits du cycle de l'urée sont habituellement d'origine génétique. Cela signifie qu'ils ne sont pas dûs à des événements qui se seraient produits pendant la grossesse ou au cours de l'accouchement. Les maladies génétiques sont héréditaires et nous allons maintenant décrire par quels mécanismes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

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

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

Comment cela se passe-il ?

Ce schéma vous montre ce qui se passe.



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

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

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

Une maladie liée au chromosome X

Le sexe d'une personne est déterminé par les chromosomes sexuels. Il en existe deux types : les chromosomes X et les chromosomes Y. Une femme a 2 chromosomes X et un homme 1 chromosome X et un chromosome Y.

L'un des troubles les plus fréquents du cycle de l'urée est l'OCT, ce qui signifie déficit en ornithine carbamyl transférase ornithine carbamyl transférase. Il s'agit d'une maladie héréditaire liée au chromosome X. Ce type de maladie est transmis des parents au bébé par le chromosome X. Si le bébé est une fille, elle a deux chromosomes X. Le bon X contrebalancera, s'il en est besoin, le X défectueux. Si le bébé est un garçon il a un seul chromosome X qui s'il est défectueux, ne peut pas être contrebalancé. Ce phénomène explique que l'expression de la maladie est en général plus sévère chez les garçons que chez les filles.

Il arrive parfois qu'un enfant soit atteint d'un déficit du cycle de l'urée qui n'est pas héréditaire. Dans ce cas, le risque d'avoir d'autres enfants atteints est extrêmement faible. Il est important que toutes les familles identifiées profitent de l'avis d'un généticien pour établir si la maladie est ou non héréditaire.

Il vous sera toujours proposé de rencontrer un généticien pour discuter de l'anomalie de votre enfant.



Quel est l'avenir de mon enfant ?

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

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

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

La grossesse

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

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

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

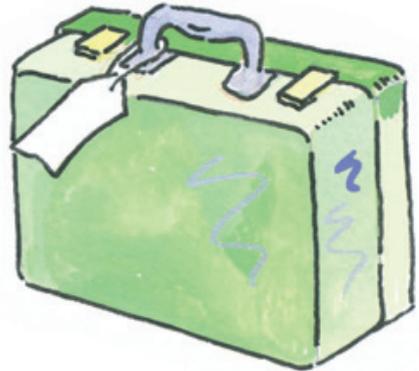


Les voyages



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

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



Glossaire

Aigüe : qui apparaît brutalement et qui est souvent sévère

Acide aminé : protéines briques de construction

Ammoniac : produit toxique, issu de la dégradation des protéines

Chronique : à long terme / au long cours

Décompensation : terme métabolique décrivant le déséquilibre de la maladie.

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

Enzyme : protéine qui permet les réactions chimiques

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

Intraveineuse : dans la veine

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

Par voie orale : par la bouche

Pédiatre : médecin qui soigne spécifiquement les enfants

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

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

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

Basé sur les écrits de Jane Gick.

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