

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée

Hyperammonemic encephalopathy due to urea cycle disorders

A. Kouatchet*, E. Lebas

Département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09, France

Disponible sur internet le 12 juin 2007

MOTS CLÉS

Coma ;
Hyperammonémie ;
Cycle de l'urée ;
Erreur innée
du métabolisme
des acides aminés ;
Adultes ;
Adolescents

Résumé Jusque récemment, les déficits enzymatiques du cycle de l'urée ne présentaient que peu d'intérêt pour les praticiens d'adulte car ils étaient considérés comme rares et survenant presque exclusivement dans la période néonatale. Il apparaît clair que cette pathologie est probablement sous-estimée chez l'adulte. Cette erreur innée du métabolisme est responsable d'une présentation caractérisée par la triade encéphalopathie, alcalose respiratoire et hyperammonémie. Ce défaut d'action enzymatique d'origine génétique sur la voie du cycle de l'urée est caractérisé par l'apparition des symptômes en période néonatale conduisant le plus fréquemment au décès dans les sept jours suivant la naissance. Toutefois, la révélation tardive de ces pathologies, à l'adolescence ou à l'âge adulte, est maintenant largement décrite. Sans traitement, cette encéphalopathie hyperammonémique peut conduire au décès par œdème cérébral irréversible. Une fois le diagnostic évoqué et posé, une stratégie thérapeutique spécifique et rapidement mise en œuvre doit permettre d'améliorer le pronostic encore effroyable de cette atteinte. La prise en charge de cette pathologie est une urgence vitale. Elle comprend l'élimination des déchets azotés accumulés et le maintien d'une homéostasie azotée pour prévenir l'accumulation d'ammoniaque. Elle pose ensuite le problème de la prise en charge au long cours afin d'éviter de nouveaux accès. Quel que soit l'âge, une encéphalopathie inexpliquée doit faire rechercher un déficit en enzyme du cycle de l'urée par erreur innée du métabolisme et faire réaliser un dosage de l'ammonémie.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Coma;
Hyperammonaemia;
Urea cycle;

Abstract Until recently, enzymatic deficits of the urea cycle presented only few interest for the adult practitioners since they were considered as rare and arising almost exclusively for the neonatal period. It seems clear that this pathology is probably underestimated in the adult patients. This inborn error of the metabolism is responsible for a display characterized by the set of three encephalopathy, respiratory alkalosis and hyperammonaemia. Without

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ackouatchet@chu-angers.fr (A. Kouatchet).

Amino acids
metabolism,
inborn error;
Adults;
Adolescents

treatment, this hyperammonemic encephalopathy can lead to the death by irreversible cerebral oedema. A specific and quickly implemented therapeutic strategy has to allow to improve the still terrible prognosis of this pathology. The treatment of this pathology must be organized in extreme urgency because any delay is going to engage the forecast. It includes the elimination of the accumulated nitrogenous waste and the preservation of a nitrogenous homeostasis to prevent the accumulation of ammonia. It raises then the problem of the long term management to avoid new accesses. It poses at first and especially the problem of the evocation of the diagnostic, the main obstacle being the misunderstanding of this diagnostic possibility at the adult. An unexplained encephalopathy has to make look for a deficit in enzyme of the urea cycle by inborn errors of the metabolism and make realize a dosage of the ammonemia.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'ammoniaque est toxique pour le système nerveux à partir d'un certain seuil de concentration. Cette molécule est produite à partir du catabolisme d'un grand nombre de composés azotés, en excès depuis l'alimentation ou à partir de la protéolyse endogène. L'incorporation de l'azote dans l'urée, molécule éliminée par voie urinaire, se fait à partir de l'ammoniaque. Cette molécule est produite dans les cellules intestinales et rénales à partir de la glutamine qui constitue avec l'alanine, un des substrats du métabolisme musculaire des acides aminés, principale source d'azote incorporée dans l'urée. La déamination intrahépatique de certains acides aminés contribue également à la production d'ammoniaque. La transformation de l'ammoniaque en urée se fait au niveau des hépatocytes par l'intermédiaire du cycle de l'urée. Cette activité n'est pas homogène dans le foie. Elle est prédominante dans la zone périportale et progressivement moins active dans la zone périverneuse. Une atteinte du cycle de l'urée est susceptible de provoquer une hyperammonémie. Parmi elles, les erreurs innées du métabolisme de l'urée sont caractérisées par un déficit enzymatique d'origine génétique sur le cycle de l'urée. La possibilité de déficits partiels avec persistance d'une activité enzymatique résiduelle conduit à des révélations tardi-

ves de cette atteinte conduisant classiquement au décès dans la période néonatale. Le principal écueil pour les patients est l'absence d'évocation diagnostique en cas d'encéphalopathie hyperammonémique liée à un déficit en enzymes du cycle de l'urée.

Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée peut se résumer à une série de six réactions biochimiques catalysées par six enzymes avec une étape de transport au niveau de la membrane mitochondriale. Son principal rôle est de prévenir l'accumulation de l'ammoniaque, produit du métabolisme intramusculaire des acides aminés et de la part venant de l'alimentation, en le transformant en urée. L'urée constitue le principal mode d'élimination de ces produits du métabolisme azoté [1]. Le cycle de l'urée permet aussi la synthèse de novo de l'arginine. Trois des enzymes qui interviennent dans ce cycle sont intramitochondriales, la N-acétylglutamate synthétase (NAGS), le carbamylphosphate synthétase (CPS), l'ornithine carbamyl transférase (OCT). Trois sont intracytosoliques, l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) et l'arginase I (ARG) (Fig. 1). La CPS catalyse la synthèse du carbamylphosphate à partir d'ammoniaque. La N-acétylglutamate synthétase (NAGS) (synthétisée à par-

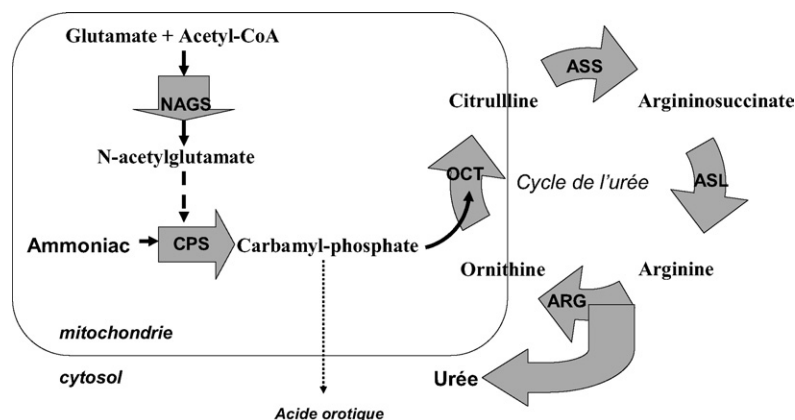


Figure 1 Le cycle de l'urée. NAGS : N-acétyl glutamate synthétase ; CPS : carbamylphosphate synthétase ; OCT : ornithine carbamyl transférase ; ASS : argininosuccinate synthétase ; ASL : argininosuccinate lyase ; ARG : arginase.

tir de glutamate et d'acétyl-CoA) est un cofacteur allostérique de la CPS. L'OCT catalyse la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamylphosphate. La citrulline est exportée vers le cytosol, où elle se lie à l'aspartate par l'ASS pour former l'arginosuccinate. Cette molécule est clivée par l'ASL en arginine et fumarate. L'arginine est secondairement hydrolysée par l'ARG pour former l'urée et l'ornithine qui réintègre le cycle sous forme de citrulline après transcarbamylation. L'ornithine et la citrulline, deux substrats clés du cycle, naviguent entre la matrice mitochondriale et le cytosol grâce à une protéine de transport localisée dans la membrane mitochondriale. La concentration intramitochondriale en acétyl-CoA est un facteur clé de la régulation du cycle en contrôlant la synthèse de NAGS, activateur allostérique de la CPS-I [2], et l'activité du pyruvate carboxylase par un effet d'activation allostérique. La concentration intramitochondriale d'acétyl-CoA est régulée par l'activité de la β -oxydation des acides gras (période de jeûne), par l'activité du pyruvate déshydrogénase (période postprandiale) et par la synthèse éventuelle d'autres acyl-CoA dans certaines situations pathologiques, c'est-à-dire par la disponibilité en coenzyme A libre.

Le foie, est le principal site de détoxification azotée. Toute atteinte à l'intégrité de ce tissu peut provoquer une hyperammoniémie (Tableau 1). L'encéphalopathie hyperammoniémique est une atteinte régulièrement observée par défaut de détoxification lié à une pathologie hépatique aiguë ou chronique acquise. Une étiologie classique est la cirrhose exogène décompensée. D'autres enzymopathies héréditaires peuvent être responsables d'une encéphalopathie hyperammoniémique. Cependant, ces pathologies ne rentrent pas dans le cadre nosologique des déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Les aciduries organiques telles que l'acidémie propionique, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie isovalérique, l'acidurie glutarique type II, se caractérisent par une accumulation intramitochondriale d'acyl-CoA. Il en résulte un déséquilibre entre la concentra-

tion de l'acétyl-CoA, substrat de la NAGS et activateur allostérique du pyruvate carboxylase, et celle de ces acyl-CoA. Les deux enzymes NAGS et pyruvate carboxylase sont inhibés, ce qui contribue à la diminution du flux métabolique dans le cycle. La concentration en acétyl-CoA sera d'autant plus basse que ces acyl-CoA sont également inhibiteurs de la β -oxydation des acides gras et du pyruvate déshydrogénase, principales sources de l'acétyl-CoA mitochondrial. Le déficit en pyruvate carboxylase est à l'origine d'une carence en aspartate, second substrat de l'ASS et donc d'un déficit fonctionnel de cet enzyme. Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras entraînent une diminution de la concentration matricielle de l'acétyl-CoA et donc une diminution des activités NAGS et pyruvate carboxylase. Il est probable que ces déficits induisent également une carence en ATP dont le cycle est gros consommateur (quatre équivalents ATP-molécule d'urée) [3]. Les déficits de transport des intermédiaires du cycle sont également responsables d'encéphalopathies hyperammoniémiques. Il existe sur la membrane basolatérale des cellules épithéliales intestinales et rénales, une protéine de transport permettant aux acides aminés dibasiques (lysine, ornithine, arginine) de passer du compartiment luminal dans le flux sanguin. Il semble que cette protéine existe également au niveau de la membrane plasmique des hépatocytes. Le déficit de ce transporteur entraîne une carence tissulaire en lysine, acide aminé essentiel, et en arginine, donc en ornithine. La carence en ornithine au niveau du foie résulte en un déficit fonctionnel en OTC avec hyperammoniémie. L'activité du cycle de l'urée est tributaire d'une autre protéine de transport localisée sur la membrane interne de la mitochondrie hépatique. Cette protéine permet l'échange équimolaire de la citrulline intramitochondriale avec l'ornithine extramitochondriale. Le déficit de ce transporteur crée une carence matricielle en ornithine et donc un déficit fonctionnel en OTC. La prise en charge de ces pathologies ne sera pas discutée ici.

Tableau 1 Étiologies des hyperammoniémies

<i>Hyperproduction d'ammoniac</i>	
Traitement par l'asparaginase	
Infection bactérienne uréase +	Infections intestinales, cutanées, urinaires
<i>Insuffisance de détoxication ammoniacale</i>	
Déficit enzymatique du cycle de l'urée	Déficit en NAGS, CPS, OTC, ASS, ASL, ARG
Déficit de transport des intermédiaires du cycle de l'urée	Intolérance protéique avec lysinurie
	Syndrome triple H
Aciduries organiques	Acidurie méthylmalonique, propionique et isovalérique
	Déficit en pyruvate carboxylase
	Acidurie glutarique de type II
	Troubles de la β -oxydation des acides gras
	Traitement par le valproate de sodium
Pathologies hépatiques	Malformation vasculaire, shunt portocave
	Cirrhose
	Insuffisance hépatique
	Hyperammoniémie transitoire du nouveau-né
	Syndrome de Reye idiopathique

Acidoses métaboliques sévères

NAGS : N-acétyl glutamate synthétase ; CPS : carbamylphosphate synthétase ; OTC : ornithine carbamyl transferase ; ASS : argininosuccinate synthétase ; ASL : argininosuccinate lyase ; ARG : arginase.

Déficits en enzyme du cycle de l'urée

Ces déficits enzymatiques sont de nature héréditaire et se révèlent classiquement dans la période néonatale avec un délai habituel de zéro à sept jours après la naissance. Un déficit est décrit pour chaque enzyme du cycle [1]. Les différents déficits ont une sémiologie commune. Le déficit en NAGS est le moins fréquent. Le déficit en OCT, le plus fréquent [4], est l'anomalie la mieux décrite à ce jour. Il est de transmission « partiellement dominante », liée à l'X [1]. Tous les garçons ayant reçu le chromosome muté seront hémizygotés pour l'anomalie et manifesteront des symptômes cliniques dont la gravité sera liée à l'importance du déficit enzymatique. Chez les filles hétérozygotes, dites « conductrices », 17 % ont une symptomatologie identique à celle de la forme tardive observée chez les garçons, du fait du phénomène de lyonisation. Ce phénomène obligatoire, purement aléatoire, variable d'un tissu à l'autre chez une même femme, est une inactivation au hasard d'un chromosome X dans chaque cellule [5]. Chez ces patientes, l'expression de la maladie peut donc être très différente pour une même famille avec des porteurs de la même mutation. Rarement, cette pathologie peut survenir après néomutation. La très grande variété des phénotypes observés correspond à la multiplicité des mutations de ce gène [6]. La plupart des sujets masculins ayant une révélation tardive sont porteurs de mutations de nature différente qui s'accompagnent d'une activité résiduelle très variable d'une mutation à l'autre. Il ne semble pas exister de relation entre l'âge de survenue des premiers signes cliniques et l'activité résiduelle de l'OCT [7]. Par ailleurs, les femmes symptomatiques sont le plus souvent porteuses des mutations identifiées chez les garçons atteints d'une forme néonatale sévère [8]. Les déficits en CPS, ASS, ASL et arginase sont de transmission autosomique récessive. On distingue, en fonction du degré du déficit enzymatique, des formes d'apparition néonatale où le déficit est généralement total, et des formes d'apparition tardive avec persistance d'une activité résiduelle, variant de 5 à 60 %. Pour le déficit en arginase, on ne connaît pas de forme néonatale. La possibilité d'une révélation tardive à l'adolescence ou à l'âge adulte doit donc être soulignée [6,9].

Diagnostic clinique

Les patients porteurs d'une révélation tardive d'un déficit du cycle de l'urée se présentent avec une encéphalopathie d'aggravation rapidement progressive. Le tableau clinique initial associe, invariablement, une léthargie, des vomissements, une anorexie et une irritabilité [10]. S'y associent, plutôt dans les révélations tardives, une ataxie, un comportement agressif et des troubles du comportement [11]. En l'absence de diagnostic et de prise en charge, la présentation s'aggrave avec un niveau variable de somnolence, une ophtalmoplégie, une rigidité de décortication et de décébration, une comitialité, une disparition du réflexe cornéen et le décès par engagement cérébral. Chez un certain nombre de ces patients, les signes cliniques de décompensation peuvent apparaître très tardivement à l'âge adulte. Cette variabilité explique des révélations très tardives à plus de 60 ans. La maladie peut tout autant apparaître sous forme

aiguë inaugurale ou sous forme d'une décompensation aiguë sur un terrain d'anomalies chroniques ayant déjà permis, ou non, de faire le diagnostic [12]. En effet, certaines décompensations modérées évoluent rapidement vers une amélioration spontanée. Le réanimateur est sollicité devant une présentation clinique grave ayant toutes les chances d'évoluer vers le décès notamment en l'absence de diagnostic rapide. Les admissions en soins intensifs se font au stade de la comitialité, d'un trouble de la conscience inexplicable, d'un œdème cérébral non expliqué constaté sur une imagerie cérébrale. L'histoire clinique ancienne et actuelle peut toutefois orienter vers ce diagnostic. La notion d'épisodes successifs matérialisés par une symptomatologie neuropsychiatrique et/ou digestive intermittente sans diagnostic retrouvé doit faire rechercher ce diagnostic [13]. Entre les accès, la présentation peut être parfaitement normale, mais certains patients présentent un retard mental ou un diagnostic de maladie psychiatrique [14,15], l'intensité des séquelles est corrélée au nombre et à la gravité des accès [16]. Une histoire familiale est un indicateur important mais rarement relié par la famille à une pathologie du cycle de l'urée. L'interrogatoire doit donc être orienté sur la mortalité infantile dans la famille. La recherche d'une sélection dans l'alimentation orientée vers une alimentation végétarienne est un critère important. En effet, ces patients rapportent fréquemment une intolérance ou un dégoût pour une alimentation riche en protéines car responsable d'accès d'hyperammonémie mal supportés [12, 17]. Le cas échéant l'anorexie consécutive à la déstabilisation de la maladie peut permettre un retour à la normale par une diète protidique involontaire. Cette adaptation peut contribuer au retard diagnostique et surtout à sa variabilité en longueur.

Certains facteurs de décompensation ont donc été clairement mis en évidence. Il s'agit d'apports protéiques inhabituels ou excessifs au cours d'un repas [18], d'un régime protidique ou hypocalorique draconien, d'une alimentation artificielle lors d'une hospitalisation [11]. Une hémorragie digestive peut constituer une charge protidique importante. Les processus protéolytiques tels que les infections bactériennes ou virales [19,14], les vaccinations, le post-partum [20,21], les traumatismes, les états de stress en général sont susceptibles de provoquer un accès hyperammonémique. Certains médicaments comme les glucocorticoïdes ou les chimiothérapies accroissent le catabolisme protidique. Dans un nombre important de cas, l'administration de valproate de sodium a été impliquée dans la survenue ou l'aggravation d'une décompensation [21,22,9,23]. En effet, la présentation neurologique et psychiatrique de la décompensation a fréquemment motivé la prescription de valproate de sodium à visée anticomitiale ou de valpromide [24] à visée thymorégulatrice. Ces médicaments favorisent l'aggravation du déficit du cycle de l'urée par un effet d'inhibition sur les enzymes du cycle de l'urée telle qu'elle est décrite pour les aciduries organiques. En effet, la configuration spatiale du valproate de sodium est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intramitochondrial et de son élimination. Il en résulte une inhibition du carbamylphosphate synthétase dose dépendante. Cet effet hyperammonémiant devient dramatique lorsque le

valproate de sodium est administré à des patients porteurs de déficits partiels en un des enzymes du cycle de l'urée.

Diagnostic biologique

En cas de symptômes aigus ou chroniques, la mise en évidence d'une hyperammoniémie doit faire évoquer l'hypothèse d'une maladie métabolique. La présence d'une alcalose respiratoire est en faveur d'une décompensation aiguë [4,11]. L'absence de cytolysé hépatique est en faveur d'une maladie métabolique. Outre les investigations classiques (ionogramme sanguin, pH sanguin, bilan hépatique, hémostase, hématologie), la démarche diagnostique des enzymopathies du cycle de l'urée nécessite la mise en œuvre d'investigations spécifiques. Le moment des prélèvements est différent selon le mode de décompensation.

En phase de décompensation aiguë, les prélèvements de sang et d'urine sont réalisés dès l'admission et si possible avant toute thérapeutique. En cas de décès du patient, il faut garder en mémoire que certains enzymes ne sont exprimés que dans le foie et qu'il faut réaliser impérativement et rapidement une biopsie hépatique. Dans une phase métabolique stable, les prélèvements se font le matin à jeun et les urines sont recueillies sur une période de 24 heures.

Les investigations biologiques spécifiques comprennent en plus du dosage de l'ammoniémie, la chromatographie des acides aminés, la chromatographie des acides organiques, le dosage de l'acide orotique urinaire et les dosages enzymatiques.

Dosage de l'ammoniémie

L'ammoniémie est déterminée sur le plasma [6]. Le sang doit être prélevé sur anticoagulant (proscrire l'héparinate d'ammonium). Le prélèvement doit être placé dans la glace, et porté dans les 15 minutes au laboratoire [25]. Il sera centrifugé entre 4 et 8 °C, et décanté le plus rapidement possible après la ponction. La mesure doit alors être effectuée dans la demi-heure qui suit le prélèvement, mais si le dosage est différé, le plasma peut être conservé deux heures à +4 °C, et 48 heures à -20 °C. Il existe deux types d'erreur dans le dosage de l'ammoniémie :

- la surestimation par prélèvement sur tube sec, un délai 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 cigarette) ;
- la sous-estimation par incompatibilité entre certains anticoagulants et certains kits de dosage.

Chez le sujet normal, l'ammoniémie déterminée sur sang veineux est comprise entre 20 et 50 $\mu\text{mol/l}$ le matin à jeun et ne varie pratiquement pas au cours de la journée. Le prélèvement peut être réalisé de façon répétée au cours du nyctémère avant et après les repas. Chez certains patients avec une forme à révélation tardive et ayant une ammoniémie normale le matin à jeun, le cycle d'ammoniémie permet de mettre en évidence une augmentation pro-

gressive au cours de la journée. Le cycle d'ammoniémie est particulièrement utile pour les patients ayant un déficit partiel d'un des trois enzymes mitochondriaux pour lesquels les diverses chromatographies peuvent être non spécifiques.

Chromatographie des acides aminés

Dans la démarche diagnostique les acides aminés seront analysés à deux niveaux, les acides aminés transporteurs de l'ammoniac : glutamine, proline, glycine, alanine ; les acides aminés spécifiques du cycle de l'urée : citrulline, ornithine, arginine, argininosuccinate, homocitrulline. En cas de déficit d'un des enzymes cytosoliques, la chromatographie met en évidence une augmentation des acides aminés en amont et un déficit de ceux d'aval [1]. Toutefois, certaines enzymopathies nécessitent des investigations complémentaires telles que le dosage de l'acide orotique urinaire ou la chromatographie des acides organiques urinaires.

Chromatographie des acides organiques

Elle est utilisée en seconde intention pour éliminer les aciduries organiques ou les déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Toutefois, elle peut permettre de corriger un diagnostic non suspecté en mettant en évidence un pic d'acide orotique et/ou d'uracile (visible essentiellement en spectrométrie de masse).

Dosage de l'acide orotique

Bien que cette molécule soit une base pyrimidique synthétisée dans le cytosol, l'acide orotique est un marqueur hautement spécifique des enzymopathies du cycle de l'urée. Il est synthétisé à partir du carbamylphosphate (CP) accumulé dans la mitochondrie à cause du déficit des enzymes en aval de la réaction catalysée par la CPS [26]. Le CP mitochondrial fuit vers le cytosol où il rejoint la voie de synthèse des pyrimidines. La réaction catalysée par l'orotidine monophosphate (OMP) (décarboxylase étant limitante), les produits en amont, orotate et orotidine s'accumulent et sont excrétés dans les urines. De l'uracile peut également être trouvé. Il existe trois méthodes de dosage. À cause de la plus ou moins grande spécificité de chacune de ces méthodes, les valeurs de références varieront en fonction de celles-ci.

Le dosage de l'acide orotique urinaire trouve toute son utilité dans le diagnostic différentiel des déficits en NAGS, CPS-I et OTC (enzymes mitochondriaux) puisque les chromatographies des acides aminés sont non spécifiques dans ces situations.

Dosages enzymatiques

Pour les trois enzymes cytosoliques, ASS, ASL et arginase, le diagnostic peut être réalisé sur la seule analyse des acides aminés plasmatiques et urinaires. Le déficit en OTC peut être dans la plupart des cas diagnostiqué après l'étude des acides aminés et de l'acide orotique, alors qu'il n'existe aucun marqueur spécifique pour la NAGS et la CPS-I. Le

diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique. Dans tous les cas, le dosage de l'activité enzymatique est utile pour confirmer le diagnostic, déterminer le niveau d'activité résiduelle dans les cas des déficits à révélation tardive. Cette information est indispensable dans le cas où un diagnostic prénatal par dosage enzymatique est nécessaire par la suite dans une famille.

Le foie est le tissu de choix pour ce type d'investigation puisqu'il contient les six enzymes. En cas de décès d'un patient hyperammonémique, ce tissu doit être prélevé impérativement pour pouvoir réaliser tous les diagnostics. Dans le cas d'un patient vivant, la biopsie hépatique est pratiquée à l'aiguille. Une biopsie jéjunale peut être utilisée pour le diagnostic de déficit en OCT. Le diagnostic d'hyperargininémie est facilement réalisé à partir des globules rouges. Les fibroblastes sont utilisés pour le diagnostic du déficit en ASS et ASL.

Tests spécialisés

Certains tests sont à notre disposition pour rechercher une anomalie du cycle de l'urée chez certains patients paucisymptomatiques avec déficit partiel et présentant des résultats biologiques normaux au moment de la recherche diagnostique. Il s'agit du test de charge protidique et du test à l'allopurinol. L'allopurinol, inhibiteur de l'OMP décarboxylase, amplifie l'accumulation de l'orotate synthétisé à partir du CP mitochondrial. Ces tests sont dangereux et doivent être encadrés par du personnel spécialisé. Ils peuvent déclencher une décompensation de la maladie [10].

Physiopathologie de l'œdème cérébral

Si nous nous intéressons à la physiopathologie de l'encéphalopathie hyperammonémique, l'accumulation de l'ammoniaque dans des concentrations excessives est la clé de cette pathologie. Toutefois, sa responsabilité dans la survenue de l'œdème cérébral n'est pas directe. L'œdème cérébral est dû à une augmentation de la concentration intra-astrocytaire de la glutamine [27] responsable d'un œdème astrocytaire d'origine osmotique [4]. L'ammoniaque active la synthèse de glutamine via la glutamine-synthétase astrocytaire. Il en résulte une augmentation de la glutamine dans l'ensemble du cerveau de 5 à 20 mmol/l [28]. La majeure partie de la glutamine est intracérébrale et intra-astrocytaire (site de l'enzyme responsable de sa synthèse dans le cerveau). Son accumulation est responsable d'un accroissement de l'osmolarité intra-astrocytaire de 30 mosm/l, qui entraîne un appel d'eau vers la cellule [4].

Prise en charge d'une hyperammonémie sévère

La prise en charge de l'encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée doit être mise en œuvre dès la suspicion diagnostique car la survenue de séquelles neurologiques est corrélée à l'intensité et à la durée de l'encéphalopathie [15,29]. La présence d'un œdème cérébral a fortiori avec hypertension intracrânienne rend la prise en charge plus aléatoire. Prises en charge thérapeutique et diagnostique doivent se dérouler simultanément

et sans attendre les résultats des explorations à visée diagnostique. Dans le cas où le dosage de l'ammonémie dépasse trois fois la normale supérieure du laboratoire, un deuxième dosage associé à la mesure du pH artériel, de la PaCO₂, de HCO₃⁻ doit être réalisé ainsi qu'un prélèvement sanguin pour une chromatographie des acides aminés plasmatiques. Avant le résultat de ces dosages et notamment du deuxième dosage de l'ammonémie, la stratégie thérapeutique doit être initiée. Cette prise en charge initiale a pour but d'éliminer rapidement les métabolites toxiques par des médicaments détournant l'azote du cycle de l'urée et par épuration extrarénale, de limiter la néoformation de ce métabolite en arrêtant tout apport de protides et en limitant le catabolisme endogène, de favoriser le fonctionnement résiduel du cycle en administrant certains de ses substrats. La stratégie thérapeutique associera ces différentes modalités en fonction de la gravité du tableau.

Élimination des métabolites toxiques

L'épuration extracorporelle est la technique de choix pour éliminer rapidement les métabolites toxiques en présence d'une hyperammonémie sévère [30]. Elle doit être mise en œuvre dans les plus brefs délais après l'admission hospitalière. L'hémodialyse est la technique de référence qui permet une épuration rapide des dérivés toxiques [31,32]. La clairance de l'ammoniaque est corrélée au débit sanguin et au débit de dialysat. En hémofiltration ou en hémodiafiltration, autres techniques d'épuration possibles, la clairance de l'ammoniaque est inférieure. Ces techniques nécessitent une hospitalisation en réanimation. L'épuration extrarénale doit être arrêtée progressivement en fonction de la cinétique de décroissance de l'ammonémie car un rebond est possible à l'arrêt du fait de l'absence ou du délai d'action des médicaments dérivant l'azote du cycle de l'urée et du catabolisme [11]. Une option est d'initier le traitement par une séance d'hémodialyse afin de permettre une clairance maximale des métabolites toxiques et de poursuivre par une hémodiafiltration ou une hémofiltration pour éviter le rebond.

Deux molécules, le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®, Orphan Europe) permettent une élimination de l'ammoniaque et de ses métabolites en les dérivant hors du cycle de l'urée [33]. Leur utilisation est validée dans certaines maladies du cycle de l'urée dont le déficit en OCT est le plus fréquent. Il est recommandé de faire appel à un médecin expérimenté dans le traitement des maladies métaboliques, pour leurs prescriptions. Le benzoate de sodium se lie avec la glycine pour former l'hippurate, rapidement excrété dans les urines [1,34]. Une molécule de benzoate de sodium permet l'élimination d'une molécule d'azote. La posologie en cas d'atteinte sévère peut aller jusqu'à 500 mg/kg par jour de benzoate de sodium par voie intraveineuse, la posologie usuelle étant de 250 mg/kg par jour en l'absence de critère de sévérité. Les effets secondaires décrits sont principalement des nausées, des vomissements, des troubles de la vision et des acouphènes. Le phénylbutyrate de sodium doit être associé au benzoate de sodium. C'est une prosubstance. Il est rapidement métabolisé en phénylacétate. Ce métabolite pharmacologiquement actif se conjugue par acétylation avec la

glutamine pour former la phénylacétylglutamine qui est directement excrétée par le rein [35]. Comme l'urée, une molécule de phénylacétylglutamine élimine deux atomes d'azote. La posologie peut atteindre 600 mg/kg par jour en cas d'atteinte sévère, la posologie usuelle étant plutôt entre de 250 et 300 mg/kg par jour en traitement au long cours. En France cette molécule est disponible en comprimés ou en granules (Ammonaps®, Orphan Europe) à administrer en quatre à six prises par jour avec une alimentation solide ou liquide. Pour une administration au moyen d'une sonde gastrique, ce médicament peut être dilué dans de l'eau (solubilité : 5 g pour 10 ml d'eau). L'efficacité de ces médicaments est conditionnée par la qualité de la fonction rénale. Logiquement, la prise en charge de l'hémodynamique doit être optimale.

L'acide carbaglumique (Carbaglu®, Orphan Europe) est un traitement spécifique des déficits en NAGS. C'est un analogue structural du N-acétylglutamate, activateur naturel de la CPS. Il n'est retenu que pour ce déficit.

Limitier la néoformation de métabolites toxiques

La prise en charge nutritionnelle est capitale et a pour objectif de limiter la quantité d'azote plasmatique en excès, autant en arrêtant l'apport alimentaire en protéines et donc en acides aminés à la phase toute initiale de la prise en charge, qu'en maintenant l'équilibre énergétique pour limiter le catabolisme. Cet équilibre énergétique est obtenu en augmentant les apports car une carence calorique augmente la protéolyse, source d'acides aminés d'origine endogène. L'alimentation initiale doit être hyper-énergétique et exclusivement glucidolipidique. Les protéines sont introduites progressivement au troisième jour sous surveillance métabolique stricte. Un diététicien habitué à ce type de pathologie sera d'une aide précieuse.

Dans le même esprit, la prise en charge respiratoire est primordiale, l'augmentation du travail respiratoire étant susceptible d'accroître le catabolisme. Le valproate de sodium est à proscrire, les glucocorticoïdes doivent être évités.

Favoriser le fonctionnement résiduel du cycle

Une supplémentation en arginine doit être réalisée. Le déficit enzymatique empêche la formation d'arginine. Cet acide aminé devient « essentiel » dans ces pathologies, sauf dans les déficits en arginase. L'absence de supplémentation accroît la concentration d'ammoniacque et de glutamine chez les patients atteints de désordres du cycle de l'urée [36]. La supplémentation en arginine permet la formation d'ornithine, de citrulline et d'acide argininosuccinique, molécule hydrosoluble pouvant être excrétée dans les urines. La posologie journalière est de 200 mg/kg par jour après une dose de charge de 600 mg/kg. Comme pour les médicaments épurateurs, un avis spécialisé est recommandé.

Prise en charge secondaire

Le but est le maintien de l'homéostasie azotée malgré le déficit. La prise en charge est nutritionnelle et pharmaco-

logique. Sur le plan nutritionnel, le régime doit être hypoprotidique. La tolérance des protides varie d'un patient à l'autre mais la poursuite d'un régime aprotidique aurait des effets délétères, un apport protéique minimal étant indispensable pour assurer la couverture des besoins liés à la synthèse endogène des protéines et aux fonctions spécifiques. Le benzoate de sodium est arrêté si l'apport protéique est toléré. Le phénylbutyrate de sodium est poursuivi. La posologie est discutée au cas par cas. La supplémentation en arginine est remplacée par une supplémentation en citrulline dans les déficits en OCT et CPS, les plus fréquents. Le maintien d'une supplémentation en arginine est nécessaire dans les déficits en ASS et ASL.

Transplantation hépatique

Le risque en termes de mortalité et de séquelles neurologiques fait que pour certains patients, une transplantation hépatique a pu être réalisée [37]. Les indications sont une maladie sévère avec un pronostic défavorable, une maladie plus progressive mais d'évolution défavorable conduisant à un pronostic sombre. Dans une série de 51 transplantations hépatiques dans cette indication, l'âge de découvert de l'enzymopathie s'étalait de 31 mois à 62 ans, le délai entre l'apparition de la maladie et le geste opératoire s'étalait entre 15 jours et 202 mois. La survie à cinq et dix ans était de 91 %. Chez l'ensemble des survivants, ce traitement a permis d'empêcher de nouveaux accès d'hyperammoniémie, d'arrêter les restrictions alimentaires et les traitements médicamenteux spécifiques [38]. Le pronostic de la transplantation hépatique est meilleur dans cette indication que dans les atteintes primitives hépatiques.

Conclusion

Le diagnostic d'encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée doit être évoqué devant toute encéphalopathie inexpliquée. Le dosage de l'ammonémie doit faire partie des premières investigations à visée diagnostique chez ces patients. Des arguments tels qu'une alcalose respiratoire, des marqueurs hépatiques peu perturbés associés à une hyperammoniémie supérieure à trois fois la normale supérieure du laboratoire, doivent conduire à une prise en charge spécifique ayant pour but d'éliminer les métabolites toxiques le plus rapidement possible par l'administration de médicaments détournant l'azote du cycle de l'urée et par l'épuration extrarénale si nécessaire, de limiter la production de métabolites toxiques en réduisant la prise de protides et en limitant le catabolisme endogène. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et intégrer des cliniciens et des diététiciens ayant l'expérience des déficits du cycle de l'urée. La réalisation d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques, d'une chromatographie des acides organiques urinaires dès le début de la prise en charge, et d'un dosage de l'acide orotique urinaire doit permettre de guider le diagnostic étiologique. La confirmation du diagnostic est d'autant plus importante qu'il s'agit d'une maladie familiale à expression variable. Une enquête familiale doit être réalisée. Un diagnostic prénatal peut être nécessaire étant donné le risque encouru en cas de transmission de la mutation. Les déficits en enzymes du cycle sont mal

connus et donc peu évoqués, notamment à l'âge adulte. La fréquence des révélations tardives à l'âge adulte est donc difficile à estimer. Le principal progrès à réaliser, dans cette pathologie réversible en cas de prise en charge adaptée, est d'évoquer le diagnostic dès que se présente une encéphalopathie d'étiologie indéterminée.

Références

- [1] Brusilow SW, Maestri N. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatr* 1996;43:127-70.
- [2] Meijer AJ. Regulation of carbamylphosphate synthetase (ammonia) in liver in relation to urea cycle activity. In: Ochs RS, Hanson RW, Hall Z, editors. *Metabolic regulation*. New York: Elsevier; 1985. p. 171.
- [3] Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol* 2002;7:65-74.
- [4] Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1909-63.
- [5] Maestri NE, Brusilow SW, Clissord DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335:855-9.
- [6] Gilchrist JM, Coleman RA. OTC deficiency. Adult onset of severe symptoms. *Ann Intern Med* 1987;106:556-8.
- [7] Tuchman M, Holzkecht RA. Heterogeneity of patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Invest Med* 1991;14:320-4.
- [8] Ellaway CJ, Bennets B, Tuck RR, Wilcken B. Clumsiness, confusion, coma and valproate. *Lancet* 1999;353:1408.
- [9] Bogdanovic MD, Kidd D, Bridson A, Duncan JS, Land JM. Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:813-5.
- [10] Legras A, Labarthe F, Maillot F, et al. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 2002;30:241-4.
- [11] Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005;28:407-14.
- [12] Blans MJ, Vos PE, Faber HJ, Boers GHJ. Coma in a young anorexic woman. *Lancet* 2001;357:1944.
- [13] Di Magno EP, Lowe JE, Snodgrass PJ, Jones JD. Ornithine transcarbamylase deficiency: a cause of bizarre behaviour in a man. *N Engl J Med* 1986;315:744-7.
- [14] Msall M, Monahan PS, Chapanis N, Batshaw ML. Cognitive development in children with inborn errors of urea synthesis. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:435-41.
- [15] Maestri NE, Lord C, Glynn M, et al. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine* 1998;77:389-97.
- [16] Herringlake S, Böker K, Mann M. Fatal course of ornithine transcarbamylase deficiency in an adult heterozygous female patient. *Digestion* 1997;58:83-6.
- [17] Chang MY, Fang JT, Chen YC, et al. Continuous venovenous haemofiltration in hyperammonaemic coma of an adult with non diagnosed partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1282-4.
- [18] Hawks-Arn P, Hauser ER, Thomas GH, et al. Hyperammonemia in women with a mutation at the OTC locus. *N Engl J Med* 1990;322:1652-5.
- [19] Peterson DE, Dirk E. Acute postpartum mental status change and coma caused by previously undiagnosed ornithine transcarbamylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003;102(5):S1212-5.
- [20] Kamoun PP, Rabier D. Valproate-induced inhibition of urea synthesis. *Lancet* 1987;1:48.
- [21] Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, et al. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1992;42:666-8.
- [22] Oeschner M, Steen C, Stürenbrüg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognized ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680-2.
- [23] Bourrier P, Varache N, Alquier P, et al. Œdème cérébral avec hyperammonémie au cours d'une intoxication par le valproate. *Presse Med* 1988;17:2063-6.
- [24] McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, et al. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet* 2000;93:313-9.
- [25] Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement form a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S1-5.
- [26] Bachmann C, Colombo JP. Diagnostic value of orotic acid excretion in heritable disorders of urea cycle and in hyperammonemia due to organic acidurias. *Eur J Pediatr* 1980;134:109-13.
- [27] Takahaschi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman RJ. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol* 1991;261:825-9.
- [28] Zwingmann C, Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR spectroscopy studies on NH4Cl-induced metabolic alterations and detoxification processes in primary astrocytes and glioma cells. *Dev Neurosci* 1998;20:417-26.
- [29] Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999;134:268-72.
- [30] Braun MC, Welch TR. Continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of acute hyperammonemia. *Am J Nephrol* 1998;18:531-3.
- [31] McBryde KD, Kudelka TL, Kershaw DB, Brophy PD, Gardner JJ, Smoyer WE. Clearance of amino acids by hemodialysis in argininosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr* 2004;144:536-40.
- [32] Mathias RS, Kostiner D, Pachman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1069-80.
- [33] Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):101-11.
- [34] Tremblay GC, Qureshi IA. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther* 1993;60:63-90.
- [35] Piscitelli SC, Thibault A, Figg WD, Tmpkins A, Headlee D, Liebermann R, et al. Disposition of phenylbutyrate and its metabolites, phenylacetate and phenylacetylglutamine. *J Clin Pharmacol* 1995;35:368-73.
- [36] Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984;74:2144-8.
- [37] Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Cell Metab* 2004;81:S74-8.
- [38] 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 Transpl* 2005;11:1332-42.