

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 144

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. de Pédiatrie

par

Magali REYNOLD DE SERESIN

née le 22 Janvier 1988 à Bagnols sur Cèze

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2017

**PRISE EN CHARGE ETIOLOGIQUE D'UNE OROTICURIE : ETABLIR UNE
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE A PARTIR D'UNE COHORTE D'ENFANTS
PRESENTANT UNE EXCRETION URINAIRE D'ACIDE OROTIQUE.**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directrice de thèse : Docteur Alice KUSTER

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	8
I.1. Acide orotique	8
I.1.1. Historique	8
I.1.2. Biochimie de l'acide orotique	8
I.2. Physiologie de l'orotate	9
I.2.1. Métabolisme protéique : le cycle de l'urée	9
I.2.2. Métabolisme des pyrimidines	10
I.2.3. Métabolisme hépatique	12
I.2.3.1. Métabolisme lipidique	12
I.2.3.2. Métabolisme glucidique	13
II. ETIOLOGIE D'UNE OROTICURIE	16
II.1. Déficit du cycle de l'urée	16
II.1.1. Déficiences du cycle de l'urée primaires	18
II.1.1.1. Déficit en ornithine transcarbamylase	18
II.1.1.2. Citrullinémie de type I : déficit en argininosuccinate synthétase	21
II.1.1.3. Acidurie argininosuccinique : déficit en argininosuccinate lyase	23
II.1.1.4. Déficit en arginase	24
II.1.1.5. Déficit en ornithine translocase ou syndrome triple H	25
II.1.1.6. Déficit en citrine ou citrullinémie de type II	26
II.1.2. Déficiences du cycle de l'urée secondaires	27
II.1.2.1. Intolérance aux protéines dibasiques	27
II.1.2.1. Déficit en ornithine aminotransférase	29
II.2. Déficit sur la voie des pyrimidines	29
II.2.1. Déficit en uridine monophosphate synthétase	29
II.2.2. Déficit en dihydroorotate déshydrogénase ou syndrome de Miller	31
II.3. Objectifs de l'étude	34
III. MATERIELS ET METHODES	35
III.1. Population	35
III.2. Données cliniques et paracliniques	35
III.3. Méthodes d'explorations métaboliques	35

III.3.1. Cycle d'ammoniémie	36
III.3.2. Etude des acides aminés	36
III.3.3. Etude des acides organiques	37
III.3.4. Dosage de l'acide orotique	38
III.3.5. Epreuve de charge protéique	38
III.3.6. Dosage des purines et pyrimidines	39
III.3.7. Etudes enzymatiques	40
III.4. Explorations génétiques	41
IV. RESULTATS	43
IV.1. Population	43
IV.2. Présentations cliniques et paracliniques	43
IV.2.1. Premier cas	43
IV.2.2. Second cas	47
IV.2.3. Troisième cas	49
IV.2.4. Quatrième cas	52
IV.2.5. Cinquième cas	54
IV.2.6. Sixième et septième cas	56
IV.2.7. Huitième cas	59
IV.3. Suspensions diagnostiques et analyses génétiques	62
V. DISCUSSION	66
VI. ARBRE DIAGNOSTIQUE	72
VII. CONCLUSION	74
REFERENCES	75
SERMENT MEDICAL	81
SIGNATURES	82

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT, pour m'avoir fait découvrir et aimer la néonatalogie, toujours avec bienveillance et sérénité, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Damien MASSON, qui par son expérience en biochimie a accepté de venir juger mon travail de thèse, veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de mes remerciements.

A Madame le Docteur Alice KUSTER, pour m'avoir fait découvrir avec intérêt le monde du métabolisme, pour m'avoir incité à réaliser ce travail de thèse et pour toute l'attention et le temps passés sur toutes ces lignes, merci d'avoir accepté de superviser cette écriture de thèse.

A Madame le Docteur Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN, pour avoir analysé tous ces tubes et petits pots envoyés à Lyon, merci d'avoir agrémente ce travail de thèse de tous vos conseils avisés en biochimie et génétique, merci d'avoir accepté de venir juger ce travail.

Aux Docteurs BARATON, BOUVAGNET, BOSCHER, CAILLAUX, FRONDAS, MULLER, PELLERIN et SIMON, pour m'avoir fait découvrir la néonatalogie, merci pour toute votre gentillesse, en espérant bientôt pouvoir faire partie des vôtres.

Aux équipes médicales et paramédicales des CHU de Nantes et Rennes, pour avoir participé à ma formation médicale, merci de faire de moi chaque jour une meilleure personne, et je l'espère un meilleur médecin.

A mes co-internes, Cyrielle, Louis-Marie, Myriam, Pauline, Vanessa, Xavier et tous les autres, merci pour ces cinq années de partage malgré les efforts et les heures passées à l'hôpital.

Aux nîmoises, Aude, Cécile, Céline, Christine, Evie, Hynde, Justine et Marie, pour toutes ces bonnes années passées ensemble à découvrir le monde médical, merci d'être toujours présentes malgré la distance.

A ma cousine Bérengère, pour avoir su être un exemple pour moi, merci pour tous tes conseils pendant ces années d'études. Me voilà aussi devenue grande, ou presque.

A mes parents, pour m'avoir soutenue toutes ces années, merci d'être si fiers de moi et de m'avoir toujours fait grandir dans la joie et la bienveillance.

A mes frères et sœur, beau-frère, belle-sœur, et à tous mes petits neveux et nièces chéris, merci d'être ma bouffée d'air frais et de bonheur en famille.

A mon Chou, Pierre, pour avoir supporté toutes ces soirées-ordi, pour m'avoir réconfortée et motivée, merci pour ta bienveillance, ton soutien, ta présence et ton amour.

« Faites que le rêve dévore votre vie, afin que la vie ne dévore pas votre rêve »

Antoine de Saint-Exupéry

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Acide gras

AGCL : Acide gras à chaîne longue

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messager

ASL : Argininosuccinate lyase

ASS : Argininosuccinate synthétase

ATCase : Aspartate transcarbamylase

CAA : Chromatographie des acides aminés

CAD : Carbamyl-phosphate synthétase 2 + Aspartate transcarbamylase + Dihydroorotase

CAO : Chromatographie des acides organiques

CPK : Créatine phosphokinase

CPS1 : Carbamyl-phosphate synthétase 1

CPS2 : Carbamyl-phosphate synthétase 2

CPT1 : Carnitine palmityltransférase cytosolique

CPT2 : Carnitine palmityltransférase mitochondriale

DHO : Dihydroorotate

DHOase : Dihydroorotase

DHODH : Dihydroorotate déshydrogénase

EEG : Electroencéphalogramme

ETF : Echographie transfontanellaire

GCMS : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

HHH : Hyperornithinémie + hyperammoniémie + homocitrullinurie

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

HTIC : Hypertension intracrânienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

LDL : Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)

MLPA : Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation)

NAGS : N-acétylglutamate synthétase

NH₃ : Ammoniaque

OAT : Ornithine aminotransférase

OMP : Orotidine monophosphate

OMPase : Orotidine monophosphate décarboxylase

OPRT : Orotate phosphoribosyl transférase

ORNT : Ornithine translocase, transporteur de l'ornithine

OTC : Ornithine transcarbamylyase

PC : Périmètre crânien

PES : Potentiels évoqués sensitifs

PRPP : Phosphoribosyl pyrophosphate

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase par transcriptase inverse)

SA : Semaine d'aménorrhées

SAICAR : succinyl aminoimidazole carboxamide ribotide

UDP : Uridine diphosphates

UDP-GlcUA : UDP-glucuronate

UMP : Uridine monophosphate

UMPS : Uridine monophosphate synthétase

UTP : Uridine triphosphates

UQ : Ubiquinone

VLDL: Very low density lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)

I. INTRODUCTION

I.1. Acide orotique

I.1.1. Historique

L'acide orotique ou orotate est un dérivé pyrimidique précurseur des nucléotides pyrimidiques. Découvert en 1905 dans le lait par Biscaro et Belloni, son nom dérive du grec « orós gálaktos » qui signifie « petit lait » (1). En effet, cet acide entre dans la composition du lait des mammifères et il joue donc un rôle important dans l'allaitement, en particulier en protégeant la flore intestinale du nouveau-né (2). En 1947, Mitchell et Houlahan émettent l'hypothèse que l'acide orotique serait un intermédiaire de la synthèse des pyrimidines (3), ce qui sera confirmé par Arvidson et al. en 1949 (4). Identifié en tant que vitamine B13 par Novak et Hauge en 1948 en raison de son effet stimulateur de croissance dans le cadre de son utilisation industrielle et agricole (5), c'est en 1953 que Manna et Hauge confirment qu'il s'agit d'une seule et même molécule (6).

I.1.2. Biochimie de l'acide orotique

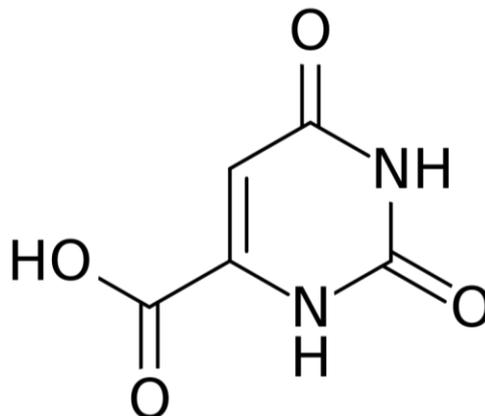


Figure 1: Formule chimique de l'acide orotique.

Métabolite intermédiaire des nucléotides pyrimidiques, l'acide orotique (Figure 1) est synthétisé à partir du carbamyl-phosphate, dans le cytosol, de façon ubiquitaire, avant d'être

métabolisé en uridine monophosphate (UMP) puis en composés cytidine ou thymidine. En excès, il est éliminé par voie rénale. Son dosage se réalise dans les urines, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GCMS), avec une norme inférieure à 1,3 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine urinaire chez l'adulte (7).

I.2. Physiologie de l'orotate

I.2.1. Métabolisme protéique : le cycle de l'urée

Les protéines constituent un apport majeur énergétique et constitutionnel pour l'organisme. Elles sont continuellement synthétisées puis dégradées. Les produits de cette dégradation, les acides aminés, ne sont pour autant pas ou peu réutilisés pour la synthèse de nouvelles protéines. Le catabolisme protéique conduit ainsi à la formation de l'ammoniaque (NH_3) qui est toxique pour l'organisme. Il est donc éliminé principalement par sa conversion en urée par les hépatocytes, au sein d'un cycle de réactions enzymatiques mitochondriales puis cytosoliques : le cycle de Krebs-Henseleit ou cycle de l'urée (Figure 2).

En amont du cycle de l'urée, l'ammoniaque et le bicarbonate sont condensés en carbamyl-phosphate par l'action de la carbamyl-phosphate synthétase 1 (CPS1) présente dans la mitochondrie des hépatocytes, elle-même activée par le N-acétylglutamate qui est synthétisé à partir du glutamate par la N-acétylglutamate synthétase (NAGS). Le carbamyl-phosphate se lie ensuite à l'ornithine sous l'action de l'ornithine transcarbamylase (OTC) pour former la citrulline qui est conduite par l'ornithine translocase (ORNT) en dehors de la mitochondrie. La suite du cycle est cytosolique : la citrulline se lie à l'aspartate sous l'action de l'argininosuccinate synthétase (ASS) pour former l'argininosuccinate, lui-même scindé en arginine et fumarate par l'argininosuccinate lyase (ASL). L'arginine est finalement divisée par l'arginase en urée et ornithine. L'urée est alors excrétée dans les urines, permettant l'élimination

de deux atomes d'azote sous forme non toxique. L'ornithine peut alors entrer dans la mitochondrie grâce à son transporteur ORNT, pour se lier de nouveau à une molécule de carbamyl-phosphate (8).

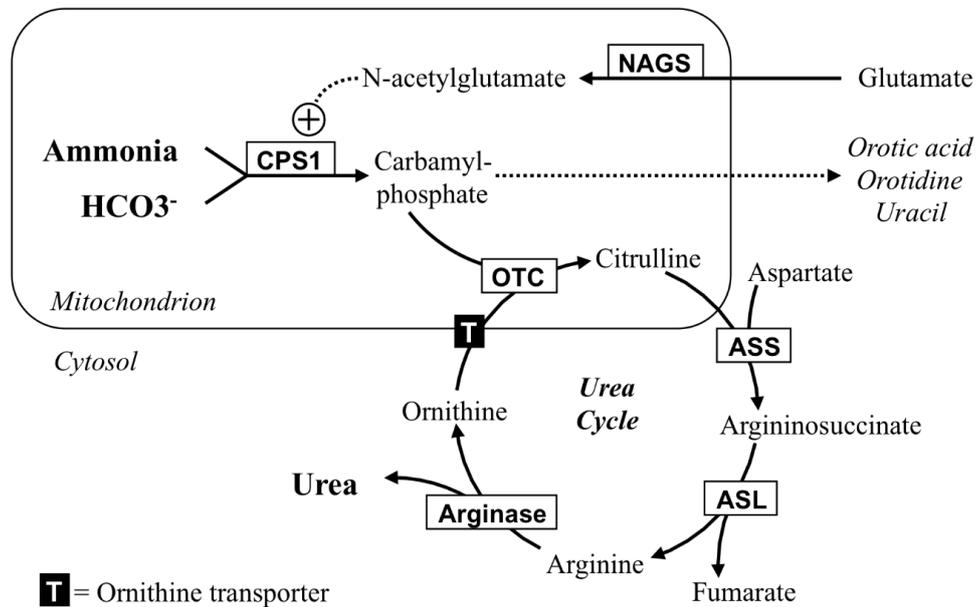


Figure 2: Le cycle de l'urée, d'après *Vademecum Metabolicum*, J. Zschocke et G.F. Hoffmann (8);
 ASL : Argininosuccinate lyase, ASS : Argininosuccinate synthétase, CPS1 : Carbamyl-phosphate synthétase de type 1, OTC : Ornithine transcarbamylase, NAGS : N-Acétyleglutamate synthétase, T : ornithine translocase.

1.2.2. Métabolisme des pyrimidines

Les nucléotides thymine, uracile et cytosine, indispensables à la constitution des molécules d'acides ribonucléique (ARN) et désoxyribonucléique (ADN), sont des dérivés pyrimidiques. L'acide orotique est ainsi un des précurseurs de ces nucléotides (Figure 3).

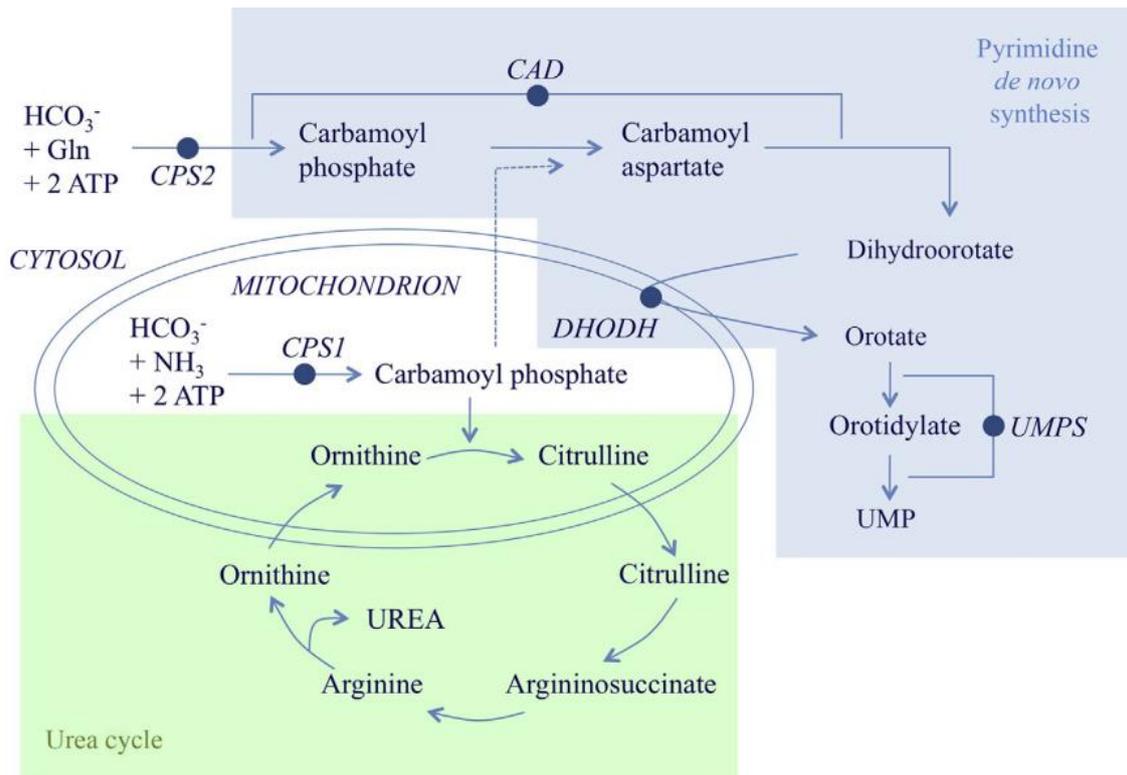


Figure 3: Synthèse de novo des pyrimidines et cycle de l'urée, d'après M. Löffler et al.: Orotic acid, more than just an intermediate of pyrimidine de novo synthesis, *Journal of Genetics and Genomics* 42 (2015) 207-219 (2); CAD : Carbamyl-phosphate synthétase 2 + Aspartate transcarbamylase + Dihydroorotase, CPS1 : Carbamyl phosphate synthétase de type 1, CPS2 : Carbamyl phosphate synthétase de type 2, DHODH : Dihydroorotate déshydrogénase, UMP : Uridine monophosphate, UMPS : Uridine monophosphate synthétase.

En effet l'orotate est synthétisé à partir du carbamyl-phosphate par action d'un polypeptide tri-fonctionnel : le CAD – association du carbamyl-phosphate synthétase 2 (CPS2), de l'aspartate transcarbamylase (ATCase) et de la dihydroorotase (DHOase) – qui permet la formation du dihydroorotate (DHO) ensuite transformé en orotate par la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) (Figure 4). La synthèse des pyrimidines est cytosolique, à l'exception de l'action de la DHODH qui a lieu au niveau de la membrane interne mitochondriale. L'orotate est ensuite métabolisé en UMP par l'uridine monophosphate synthétase (UMPS), composée de deux sous-unités : l'orotate phosphoribosyltransférase (OPRT) et l'orotidine monophosphate (OMP) décarboxylase (9). A partir de l'UMP sont synthétisés les dérivés uridine, cytidine et thymidine.

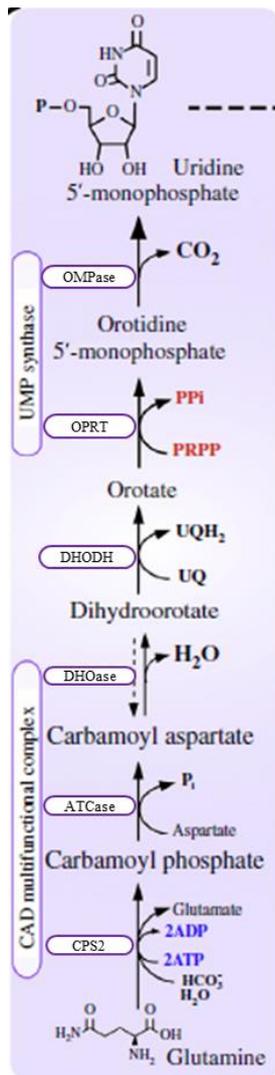


Figure 4: Biosynthèse de novo des pyrimidines, d'après M.F. Garavito et al. Pyrimidine Metabolism: Dynamic and Versatile Pathways in Pathogens and Cellular Development. J Genet Genomics (2015); 42(5):195-205 (10) ; CAD : Carbamyl-phosphate synthétase 2 (CPS2) + Aspartate transcarbamylase (ATCase) + Dihydroorotase (DHOase), DHODH : Dihydroorotate déshydrogénase, OMPase: Orotidine monophosphate decarboxylase, OPRT: Orotate phosphoribosyltransférase, PRPP: Phosphoribosyl pyrophosphate, UMP : Uridine monophosphate, UMPS : Uridine monophosphate synthétase, UQ: Ubiquinone.

1.2.3. Métabolisme hépatique

1.2.3.1. Métabolisme lipidique

En excès, l'acide orotique peut perturber le métabolisme lipidique hépatique. En effet, plusieurs études chez le rat ont montré qu'un régime enrichi en orotate pouvait induire une accumulation hépatique de triglycérides associée à une diminution de l'activité mitochondriale d'oxydation des acides gras ainsi qu'une diminution de la sécrétion de VLDL et LDL (10,11). L'oxydation mitochondriale des acides gras (AG) est l'une des sources principales d'énergie cellulaire en période de jeûne. Le cerveau n'ayant pas la possibilité d'oxyder complètement les AG, la β -oxydation des AG a lieu principalement dans les mitochondries hépatiques (ou

musculaires), aboutissant à la création puis à la libération systémique de corps cétoniques, qui seront ensuite catabolisés par les autres organes, dont le cerveau, pour fournir l'énergie cellulaire. Dans le contexte des régimes enrichis en acide orotique, la diminution de l'oxydation des acides gras résulterait d'une dépression induite par l'orotate de l'activité et de la concentration d'ARN messenger (ARNm) de la carnitine palmityltransférase mitochondriale (CPT2), indispensable au transport de l'acyl-CoA issu des AG à chaîne longue (AGCL) du cytosol vers la mitochondrie, via la navette carnitine (Figure 5) (12).

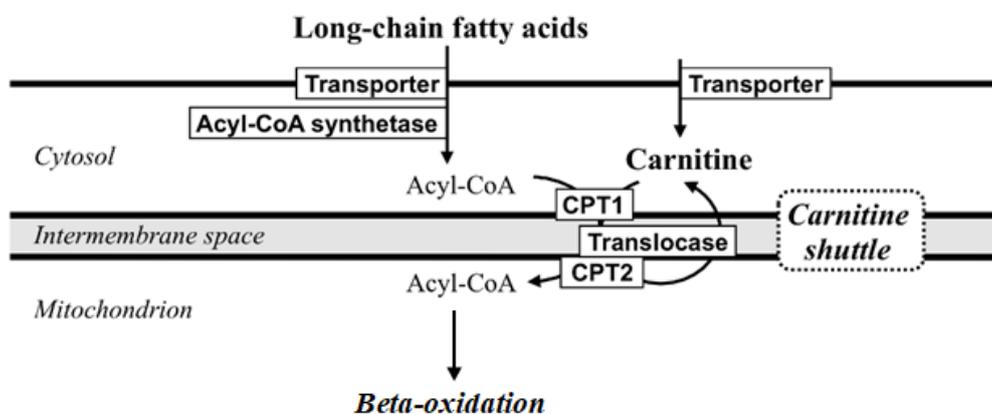


Figure 5: Transport de l'acyl-CoA dans la mitochondrie, d'après *Vademecum Metabolicum*, J. Zschocke et G.F. Hoffmann (8); CPT1 : carnitine palmityltransférase cytosolique, CPT2 : carnitine palmityltransférase mitochondriale.

1.2.3.2. Métabolisme glucidique

Par ailleurs, le régime enrichi en acide orotique a prouvé dans les années 1970 son utilité thérapeutique dans l'ictère à bilirubine non conjuguée (ou libre) du nouveau-né et du prématuré (13,14). En effet l'orotate étant un précurseur des pyrimidines, son administration orale permet une augmentation de la production d'uridine diphosphate (UDP), nécessaire à la formation des sucres-UDP. L'ictère du nouveau-né est lié au déficit hépatique physiologique transitoire de conjugaison de la bilirubine libre. La bilirubine non conjuguée est le principal produit de la dégradation de l'hème, lui-même issu de la destruction des hématies, mais n'est pas

hydrosoluble. Elle est donc transportée vers le foie par l'albumine, pour ensuite être conjuguée et ainsi devenir hydrosoluble, permettant son excrétion biliaire et sa filtration rénale.

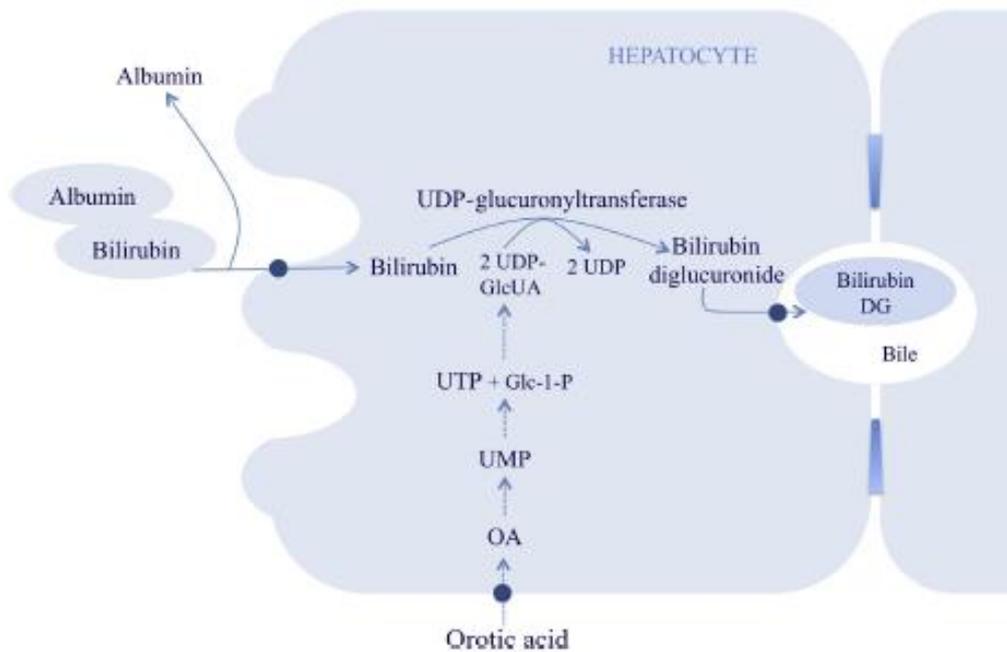


Figure 6: Détoxification de la bilirubine dans les hépatocytes, d'après M. Löffler et al.: *Orotic acid, more than just an intermediate of pyrimidine de novo synthesis, Journal of Genetics and Genomics 42 (2015) 207-219 (2);* OA : Acide orotique, UDP : Uridine diphosphates, UDP-GlcUA : UDP-glucuronate, UMP :Uridine monophosphate, UTP : Uridine triphosphates.

La conjugaison hépatique se fait principalement avec l'acide glucuronique, la réaction étant catalysée par une enzyme du réticulum endoplasmique : la bilirubine-UDP-glucuronyl transférase qui fait partie de la famille des UDP-glucuronyl transférase. Chez le nouveau-né, la capacité de conjugaison de cette enzyme est déficitaire. Il en résulte une accumulation plasmatique de bilirubine libre provenant du catabolisme néonatal de l'hémoglobine fœtale, et un risque vers sa complication majeure : l'ictère nucléaire, par toxicité cérébrale de la bilirubine non conjuguée. Dans ce contexte, les chercheurs ont proposé dans les années 1970 un traitement par acide orotique pour stimuler la glucurono-conjugaison hépatique via la formation accrue d'UDP-glucuronate (UDP-GlcUA), permettant une meilleure saturation de la glucuronyl

transférase puis une augmentation de l'élimination de la bilirubine (Figure 6) (13,14). Ce traitement a ensuite été remplacé par la photothérapie pour réduire l'hyperbilirubinémie.

II. ETIOLOGIE D'UNE OROTICURIE

II.1. Déficit du cycle de l'urée

Les troubles du cycle de l'urée sont des erreurs innées du métabolisme de la détoxification de l'ammoniaque et de la synthèse de l'arginine, résultant d'une carence enzymatique affectant les catalyseurs du cycle de Krebs-Henseleit. Leur incidence est estimée entre 1/35 000 à 1/63 000 naissances vivantes (15,16). Les déficits enzymatiques du cycle de l'urée se manifestent cliniquement à des âges variables, de la période néonatale à l'âge adulte, par des crises hyperammonémiques pouvant conduire à un handicap neurologique sévère ou même jusqu'au décès, pouvant atteindre un taux de mortalité de 24 % en période néonatal et de 11 % en cas de début tardif des symptômes (16). Il existe des traitements épurateurs de l'ammonium, mais le diagnostic d'hyperammonémie est souvent retardé en raison de signes cliniques peu spécifiques tels que les céphalées, les vomissements, les crises convulsives, l'anorexie (Tableau 1). Les crises hyperammonémiques sont souvent induites par des facteurs précipitants tels que les infections, la fièvre, les vomissements, les pathologies gastro-intestinales, les médicaments : chimiothérapies, glucocorticoïdes, valproate, phénytoïne, furosémide et L-asparaginase (17).

Il existe deux types de déficit affectant le cycle de l'urée : d'une part les déficits primaires par défaut d'une enzyme qui catalyse directement au sein du cycle, parmi l'OTC, l'ASS, l'ASL et l'arginase, ou par défaut du transporteur d'un métabolite dans le cycle, tels que l'ORNT qui transporte l'ornithine au sein de la mitochondrie et la citrine qui permet l'échange aspartate contre glutamate entre le cytosol et la mitochondrie (Figure 7); d'autre part les déficits secondaires dues à de multiples causes extérieures au cycle de l'urée qui peuvent perturber celui-ci : l'inhibition peut être liée à l'accumulation de métabolites de d'autres voies déficitaires avec une action inhibitrice sur la fonction de NAGS et/ou CPS1 ce qui est particulièrement

observé dans les aciduries organiques. D'autres causes sont le défaut d'enrichissement en métabolites du cycle, tels que l'enzyme OAT qui permet la synthèse de l'ornithine, ou encore l'intolérance aux protéines dibasiques qui engendre la fuite urinaire d'ornithine et d'arginine, entravant l'enrichissement de ces deux acides aminés dans le cycle de l'urée. Enfin, le déficit en pyruvate carboxylase, qui engendre une diminution de l'oxaloacétate nécessaire à la synthèse de l'aspartate, enrayant ainsi le fonctionnement du cycle de l'urée (18).

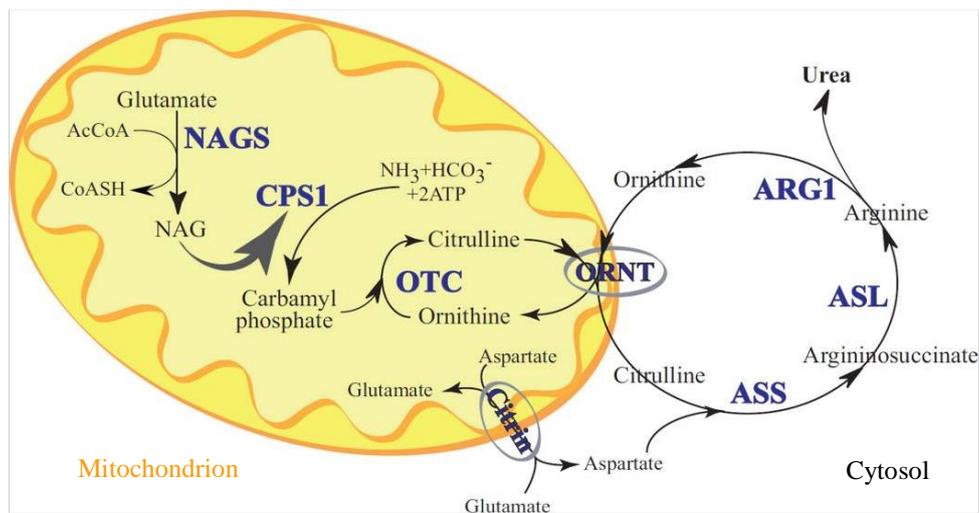


Figure 7: Schéma d'un hépatocytes, mise en évidence des métabolites, enzymes et transporteurs du cycle de l'urée, d'après Caldovic L et al., *Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. Journal of genetics and genomics.* (2015); 42(5):181-194. (19) ARG1 : Arginase, ASL : Argininosuccinate lyase, ASS : Argininosuccinate synthétase, CPS1 : Carbamyl-phosphate synthétase de type 1, OTC : Ornithine transcarbamylase, ORNT : Ornithine translocase, NAGS : N-Acétyleglutamate synthétase.

C'est un blocage du cycle de l'urée en aval du carbamyl-phosphate qui va provoquer une augmentation de la synthèse d'orotate, puis une élévation de son excrétion urinaire. C'est pourquoi nous ne traiterons pas les déficits en NAGS et CPS1, qui se traduisent biologiquement par une hyperammoniémie, sans oroticurie.

Tableau 1 : Signes cliniques des présentations aiguë et chronique des déficits du cycle de l'urée,
d'après Häberle et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32 (17)

<i>Présentation aiguë</i>	<i>Présentation chronique</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Signes neurologiques : Altération de la conscience (sommolence, léthargie, coma), encéphalopathie aiguë, convulsion, ataxie, cécité transitoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes neurologiques : Confusion, léthargie, étourdissement, dysarthrie, ataxie, tremblements, céphalées de type migraine, troubles des apprentissages, retard mental, retard du développement psychomoteur, paralysie cérébrale, troubles visuels corticaux, diplégie ou quadriplégie spastique
<ul style="list-style-type: none"> • Signes digestifs et abdominaux : Insuffisance hépatocellulaire, vomissements, anorexie 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes digestifs et abdominaux : Aversion pour les aliments protéiques, douleurs abdominales, vomissements, hépatomégalie, cytolyse hépatique,
<ul style="list-style-type: none"> • Signes cardio-vasculaires : Insuffisance circulatoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cutanés et atteintes des phanères : Dermatite, cheveux cassants
<ul style="list-style-type: none"> • Autre : Défaillance d'organe 	<ul style="list-style-type: none"> • Autre : Retard de croissance
<ul style="list-style-type: none"> • Signes psychiatriques : Psychose du post-partum, hallucinations, paranoïa, troubles de la personnalité, troubles maniaques 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes psychiatriques : Symptômes autistiques, hyperactivité, hétéro et auto-agressivité, troubles du comportement, troubles de l'humeur, agitation, désinhibition, délire
<ul style="list-style-type: none"> • En période néonatale : Trouble de la régulation thermique, sepsis, détresse respiratoire, polypnée 	

II.1.1. Déficits du cycle de l'urée primaires

II.1.1.1. Déficit en ornithine transcarbamylase

L'ornithine transcarbamylase est une enzyme du cycle de l'urée qui permet la liaison entre le carbamyl-phosphate et l'ornithine pour former la citrulline. Le déficit en OTC (OMIM #311250) est le plus commun des déficits du cycle de l'urée, puisque sa prévalence est évaluée à 1/63 000 (16). Il se traduit par un blocage précoce du cycle de l'urée, engendrant une accumulation de l'ornithine et du carbamyl-phosphate en amont du cycle, puis une hyperammoniémie par défaut de détoxification de l'ammoniaque. Le carbamyl-phosphate en

excès est alors dévié vers la voie des pyrimidines, pour formation d'orotate qui s'accumule, puis est excrété dans les urines.

Le gène de l'OTC est porté par le chromosome X, en Xp11. Il s'agit du seul déficit enzymatique du cycle de l'urée lié à l'X. La transmission familiale se fait donc par les mères, porteuses hétérozygotes, dont la symptomatologie peut être variable selon le degré d'inactivation du chromosome X dans les hépatocytes (phénomène de lyonisation). Un conseil génétique peut être proposé aux femmes porteuses d'un déficit en OTC en âge de procréer, puisqu'elles auront 50 % de risque de transmettre le variant pathogène. Ainsi, l'expression de la maladie chez leurs filles dépendra à leur tour de leur lyonisation, alors que leurs garçons (qui ont 50% de risque d'hériter de l'X malade) vont exprimer la maladie en fonction de la sévérité du déficit enzymatique en lien avec la pathogénicité de la mutation.

Cliniquement la carence en OTC peut se manifester dès la période néonatale s'il existe un déficit sévère, en particulier chez les petits garçons qui sont hémizygotés pour ce gène. La naissance et les premiers jours de vie sont sans particularités, puis apparaît un tableau neurologique associant trouble de la conscience, convulsions, hypotonie, avec difficultés d'alimentation et alcalose respiratoire (20,21). L'évolution peut se poursuivre vers un coma hyperammonémique, nécessitant le plus souvent une prise en charge réanimatoire associant chélateurs et épurateurs de l'ammoniaque, jusqu'à l'épuration extra-rénale. La maladie peut se manifester ensuite par des crises d'hyperammonémie malgré un traitement adapté, le plus souvent favorisées par des infections intercurrentes (16,22). Le suivi nécessite un contrôle régulier du taux d'ammonium plasmatique, et plus particulièrement du taux de glutamine plasmatique, puisqu'il a été montré que son élévation était associée à une diminution des performances neurocognitives (16). Chez les filles hétérozygotes et les garçons ayant un déficit partiel, la carence en OTC peut se manifester plus tardivement pendant l'enfance, l'adolescence, ou à l'âge adulte, par des épisodes paroxystiques de crise hyperammonémique,

ou par une symptomatologie plus insidieuse associant des éléments neurologiques, psychiatriques ou gastro-intestinaux (Tableau 1) (23).

Le diagnostic est réalisé par le profil biochimique montrant une élévation de la glutamine avec hypocitrullinémie et excrétion urinaire d'acide orotique, puis se confirme par l'étude moléculaire du gène *OTC* (19,24), ou par mesure de l'activité enzymatique sur du tissu hépatique ou comme récemment décrit sur prélèvement sanguin (25).

Le traitement d'un déficit en OTC comprend dans un premier temps la prise en charge de l'hyperammoniémie en phase aiguë, au sein d'un service de soins intensifs ou de réanimation. Cette prise en charge, identique pour les autres situations de déficit enzymatique responsable d'hyperammoniémie, nécessite un arrêt transitoire des apports protéiques et la mise en place d'apports caloriques glucido-lipidiques pour bloquer le catabolisme protéique et la production d'ammoniaque, en stimulant l'organisme à reprendre un anabolisme. S'y ajoute l'introduction de traitements médicamenteux épurateurs d'ammoniaque permettant l'excrétion de l'azote par des voies alternatives au cycle de l'urée, ainsi qu'une supplémentation en citrulline et arginine pour relancer la synthèse protéique et le cycle de l'urée (22,26,27). Enfin, si les traitements médicamenteux ne sont pas efficaces, l'épuration extra-rénale est recommandée dans le cadre d'une ammoniémie $> 500 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né et l'enfant, ou si la situation clinique ou métabolique ne s'améliore pas après quatre heures de traitement médicamenteux (17,27). La décroissance de l'ammoniémie permet une amélioration clinique neurologique si la prise en charge est débutée suffisamment rapidement, et une reprise progressive des apports protéiques.

Si le déficit en OTC est confirmé sur le plan biologique, le traitement médicamenteux au long cours est maintenu selon les mêmes principes : restriction protéique avec éventuelle supplémentation en acides aminés essentiels, épurateurs médicamenteux de l'azote et

supplémentation orale par arginine et citrulline. Le suivi biologique comprend un contrôle plasmatique de l'ammoniémie, de la chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatique et de la chromatographie des acides organiques (CAO) urinaire. Le suivi clinique surveille en particulier les acquisitions du développement psychomoteur et la croissance staturo-pondérale.

La sévérité de cette maladie réside dans le fait qu'une crise hyperammoniémique peut survenir à n'importe quel âge et dans n'importe quelle situation, avec un pronostic neurologique péjoratif du fait de sa toxicité cérébrale pouvant mener jusqu'au décès, quelle que soit l'importance du déficit enzymatique (16,28). Un traitement par transplantation hépatique peut ainsi être proposé, pour permettre à la fois une réduction de la fréquence des crises hyperammoniémiques, mais aussi améliorer le pronostic neurologique à long terme (26,29,30). Ce traitement est proposé particulièrement dans les formes néonatales, ou les formes avec hyperammoniémie difficilement contrôlée par un traitement médicamenteux. Le meilleur moyen pour limiter la fréquence de crises hyperammoniémiques reste le contrôle des facteurs déclenchants, principalement les infections (16,22).

II.1.1.2. Citrullinémie de type I : déficit en argininosuccinate synthétase

L'argininosuccinate synthétase est l'enzyme du cycle de l'urée qui catalyse l'argininosuccinate à partir de l'aspartate et de la citrulline. Son déficit (OMIM #215700) résulte d'une mutation du gène *ASS1* sur le chromosome 9 en 9q34. La transmission est autosomique récessive. Il en résulte une accumulation en amont de la citrulline, d'où son autre dénomination : citrullinémie de type 1. La forme classique se révèle le plus souvent en période néonatale ou dans les premiers mois de vie, par une hyperammoniémie sévère responsable de troubles neurologiques (21). Le bilan biologique met alors en évidence une forte élévation de la glutamine associée à une augmentation de la citrulline plasmatique (Tableau 2). Comme pour le déficit en OTC, l'arginine plasmatique est basse par défaut de production. La CAO urinaire

retrouve une augmentation de l'excrétion d'orotate, secondaire au blocage du cycle de l'urée et à l'accumulation de carbamyl-phosphate. La confirmation diagnostique est génétique par mise en évidence d'une mutation homozygote ou hétérozygote du gène *ASS1* (31,32).

De même que dans le cadre du déficit en OTC, le pronostic global et neurologique dépend de la rapidité diagnostique et thérapeutique de la crise hyperammonémique (33). A la suite de la prise en charge initiale en urgence, le traitement associe des épurateurs de l'ammoniaque (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium), une supplémentation en L-arginine, ainsi qu'un régime hypoprotidique. Un traitement par acide carglumique (Carbaglu®), analogue structurel du N-acétylglutamate habituellement utilisé pour le traitement des déficits en NAGS, certains déficits en CPS1 ou d'hyperammonémie liée à des aciduries organiques, a été rapporté en association au traitement épurateur habituel, permettant un meilleur contrôle des taux d'ammonium plasmatique (34). La transplantation hépatique permet de restaurer une partie de l'activité enzymatique de l'argininosuccinate synthétase, améliorant la fréquence des crises hyperammonémiques. De nouvelles études ont également montré l'utilité de cellules souches hépatiques pour rétablir la fonction enzymatique (35).

Outre l'évolution liée aux épisodes d'hyperammonémie, le pronostic de la citrullinémie de type 1 est grevé par une atteinte hépatique avec cytolyse, pouvant s'aggraver jusqu'à un tableau d'hépatite fulminante nécessitant une transplantation en urgence (36), ou à un tableau chronique de cirrhose (37).

D'autres phénotypes ont été rapportés, en particulier des formes exemptes d'hyperammonémie. L'atteinte du déficit en argininosuccinate est alors prédominante au foie, pouvant mener au tableau de cirrhose (38,39).

II.1.1.3. Acidurie argininosuccinique : déficit en argininosuccinate lyase

Troisième enzyme du cycle de l'urée, l'argininosuccinate lyase permet de scinder l'argininosuccinate en arginine plus fumarate. L'arginine poursuit alors le cycle pour former l'urée, alors que le fumarate est recyclé en malate au sein du cycle de l'aspartate, permettant un réassort du cycle en aspartate. Le déficit en ASL (OMIM #207900), secondaire à une mutation homozygote ou hétérozygote du gène *ASL* porté par le chromosome 7, se traduit par l'absence du clivage donc une accumulation de l'argininosuccinate plasmatique, ensuite éliminé dans les urines.

Il existe deux formes phénotypiques de la maladie (40). La première a une expression néonatale, typique des déficits du cycle de l'urée, avec hyperammoniémie responsable de troubles neurologiques et de vomissements (21). L'évolution sans traitement se fait vers un coma hyperammoniémique avec convulsions, jusqu'au décès. La seconde forme est à début plus tardif, allant des épisodes paroxystiques hyperammoniémiques secondaires à des facteurs déclenchants tels que les infections et le stress, jusqu'au tableau neurologique sans anomalie de l'ammonium documentée (Tableau 2). Ce tableau comprend des troubles cognitifs, des troubles des apprentissages, un retard du développement psychomoteur, des convulsions ou encore des troubles de l'attention avec hyperactivité. Il peut s'y associer un tableau hépatique avec cytolyse jusqu'à un tableau de cirrhose, une hypertension artérielle, une atteinte des phanères de type trichorrhexis nodosa (41).

Le bilan métabolique retrouve une élévation plasmatique et urinaire de l'acide argininosuccinique, pathognomonique du déficit en ASL. Par ailleurs on retrouve une hyperammoniémie, une élévation de la glutamine et de la citrulline plasmatiques, tandis que l'arginine est basse (Tableau 2). L'oroticurie est augmentée par blocage du cycle de l'urée en aval du carbamyl-phosphate. La prise en charge thérapeutique comprend le traitement aigu de

l'hyperammoniémie par épurateurs (22), puis la prise en charge au long cours associe un régime hypoprotidique, un épurateur de l'ammonium, une supplémentation en L-arginine. Malgré un bon contrôle des taux d'ammonium plasmatique, l'évolution est marquée par une dégradation progressive de la fonction neurologique, suggérant une toxicité cérébrale de l'acide argininosuccinique en excès, mais aussi une dégradation progressive des fonctions hépatiques et rénales, argumentant l'importance d'un suivi à long terme (42). De même que pour les autres déficits primitifs du cycle de l'urée, une transplantation hépatique peut être proposée, afin de réduire la fréquence et l'impact sur le développement neurologique des crises d'hyperammoniémie (40).

Dans le cas d'un doute diagnostique, une confirmation peut être faite par recherche de mutation génique ou par mesure de l'activité enzymatique de l'ASL (17,41). Mais le bilan biologique retrouvant une augmentation de l'argininosuccinate suffit au diagnostic de déficit en ASL. Seulement, l'analyse génétique est recommandée dans le cadre d'un conseil génétique, en vue d'un diagnostic prénatal. La transmission est autosomique récessive avec un risque de récurrence d'enfant malade de 25% pour un couple porteur du déficit. Dans un contexte de diagnostic prénatal, une analyse du liquide amniotique peut également être proposée pour mesure de l'acide argininosuccinique (43).

II.1.1.4. Déficit en arginase

A la différence des trois premiers déficits du cycle de l'urée, le déficit en arginase (OMIM #207800) ne se révèle que très rarement par une hyperammoniémie en période néonatale, mais plutôt plus tardivement après 2 ans, par un tableau neurologique d'évolution progressive comprenant une spasticité (diplégie, paraplégie ou tétraplégie spastiques), des convulsions, un retard psychomoteur et un retard mental. Néanmoins, des tableaux néonataux ont plus récemment été décrits se caractérisant par une cholestase néonatale et une cirrhose

hépatique précoce (44). L'argininémie est secondaire à une mutation biallélique du gène *ARG1* porté par le chromosome 6. Il s'agit d'un déficit rare puisque sa prévalence est estimée inférieure à 1/1 000 000 (16).

Sur le plan biologique, on identifie une élévation de l'arginine plasmatique qui peut cependant être modérée. S'y associe une augmentation de l'oroticurie. Le diagnostic est confirmé par mesure de l'activité enzymatique de l'arginase, facilement réalisable sur les érythrocytes. Un diagnostic génétique peut également être établi par mise en évidence de mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène *ARG1*.

Devant la toxicité de l'arginine, l'objectif du traitement réside en un régime hypoprotidique pour diminuer les apports en arginine, afin d'obtenir un taux plasmatique inférieur à 200 $\mu\text{mol/L}$ (17). La diminution drastique des apports protéiques alimentaires nécessite le plus souvent d'enrichir en acides aminés essentiels. Un traitement épurateur de l'ammonium par benzoate de sodium ou par phenylacétate de sodium est également prescrit.

II.1.1.5. Déficit en ornithine translocase ou syndrome triple H

Le syndrome hyperornithinémie – hyperammoniémie – homocitrullinurie ou syndrome triple H (OMIM #238970) est secondaire à une mutation homozygote du gène *SCL25A15*, sur le chromosome 13, responsable d'une altération de la fonctionnalité de l'ornithine translocase, transporteur de l'ornithine et de la citrulline à travers la membrane mitochondriale (45,46). Il en résulte un déficit fonctionnel en OTC par défaut d'apport mitochondrial en ornithine ainsi qu'un déficit fonctionnel en OAT par ce même défaut d'apport. L'ornithine s'accumule dans le compartiment cytosolique, menant à une hyperornithinémie. Le blocage de cycle de l'urée conduit à l'hyperammoniémie. L'homocitrullinurie résulte de la transcarbamylation de la lysine.

Le tableau clinique du syndrome HHH est variable et se présente souvent plus tardivement au cours de l'enfance ou de l'adolescence, par une encéphalopathie de sévérité variable, par une insuffisance hépato-cellulaire ou par une coagulopathie (47,48). L'hyperammoniémie est le plus souvent peu ou asymptomatique. Le diagnostic biologique se fait par identification d'une hyperornithinémie sur la CAA plasmatique, associée à une hyperammoniémie, et une homocitrullinurie sur la CAA urinaire.

Le traitement associe un régime hypoprotidique et des épurateurs de l'ammoniaque tel que le benzoate de sodium. Le suivi métabolique inclue des dosages réguliers d'ammoniémie, de CAA plasmatique et d'oroticurie, en particulier la surveillance avant et après repas.

L'évolution est marquée par l'atteinte hépatique souvent limitée à des désordres biologiques asymptomatiques (élévation des transaminases et coagulopathies), ainsi que par l'atteinte neurologique avec convulsions, retard psychomoteur, syndrome pyramidal et spasticité. La croissance staturo-pondérale est normale (47).

II.1.1.6. Déficit en citrine ou citrullinémie de type II

La citrine est le transporteur mitochondrial échangeant l'aspartate contre le glutamate. Son déficit est ainsi responsable d'un défaut d'enrichissement du cycle de l'urée en aspartate. Il en résulte un blocage de l'uréogénèse par déficit fonctionnel de l'activité de l'ASS, avec accumulation du métabolite en amont : la citrulline, d'où le terme de citrullinémie de type 2 (OMIM #605814 et #603471).

Il existe deux formes décrites du déficit en citrine : une forme néonatale marquée par une cholestase intrahépatique spontanément résolutive ou évoluant vers une forme infantile avec dyslipidémie et retard de croissance, et une forme de l'adulte, marquée par des épisodes paroxystiques d'hyperammoniémie avec des manifestations neuropsychiatriques associées,

pouvant mener jusqu'au coma (49). La prise en charge thérapeutique reste semblable aux autres déficits primaires du cycle de l'urée, avec un contrôle du risque d'hyperammoniémie par épurateurs, une supplémentation en arginine et un régime pauvre en galactose (15,16).

Ce déficit est secondaire à une mutation homozygote ou hétérozygote du gène *SLC25A13*, porté par le chromosome 7 en région q21. La transmission est autosomique récessive.

II.1.2. Déficiences du cycle de l'urée secondaires

II.1.2.1. Intolérance aux protéines dibasiques

L'intolérance aux protéines dibasiques (OMIM #222700) n'est pas dû à un déficit enzymatique mais au défaut d'un transporteur d'acides aminés cationiques au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales rénales et intestinales. Il en résulte une réduction de l'absorption digestive et une fuite rénale des acides aminés dibasiques dénommés lysine, arginine et ornithine. La diminution des taux plasmatiques d'arginine et d'ornithine entraîne une interruption du fonctionnement du cycle de l'urée, responsable d'une accumulation de carbamyl-phosphate dans un premier temps, avec augmentation de l'excrétion d'orotate urinaire, puis un tableau d'hyperammoniémie par défaut de détoxification de l'ammoniaque.

Cette pathologie est secondaire à une mutation biallélique homozygote ou hétérozygote du gène *SLC7A7*, porté par le chromosome 14. Ce déficit est particulièrement fréquent en Finlande ainsi qu'au Japon (50). De nombreuses mutations du gène *SLC7A7* ont été décrites, sans retrouver de corrélation entre génotype et phénotype (51). La transmission est autosomique récessive.

La présentation clinique est assez hétérogène puisqu'elle peut associer une aversion protéique alimentaire, un retard de croissance, une hypotonie musculaire, un retard mental, un

tableau d'encéphalite sur hyperammoniémie, une hépatosplénomégalie, des signes gastro-intestinaux avec diarrhées et vomissements (52,53).

Sur le plan biologique plasmatique on retrouve une hyperammoniémie, une élévation de la ferritinémie, associée à l'augmentation des lactates déshydrogénases (50). Le diagnostic se fait sur la CAA plasmatique et urinaire, qui met en évidence une augmentation de l'excrétion urinaire de lysine, arginine et ornithine, avec une diminution concomitante plasmatique de ces trois mêmes acides aminés avec augmentation de la citrullinémie. La CAO urinaire retrouve une élévation de l'excrétion d'orotate secondaire au blocage du cycle de l'urée.

Le traitement associe un régime hypoprotidique avec une supplémentation par citrulline, ainsi qu'un traitement épurateur de l'ammoniaque. Certains patients nécessitent une supplémentation par arginine, lysine ou carnitine (53).

Outre les signes neurologiques avec difficultés de développement liés aux épisodes d'hyperammoniémie, l'évolution au long cours retrouve une altération de la fonction rénale pouvant mener jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, principalement sur une dysfonction tubulaire proximale, pouvant être associée à une protéinurie. Les lésions histologiques associées sont tubulaires interstitielles, glomérulaires ou de néphrocalcinose, mais des lésions de capillarite péri-tubulaire ont également été rapportées (52,54).

De plus il existe un tableau de dégradation de la fonction respiratoire principalement sur protéinose alvéolaire pulmonaire, plus rarement sur pneumopathie interstitielle. Le traitement de la protéinose alvéolaire pulmonaire associe corticostéroïdes et lavages broncho-alvéolaires, mais cette atteinte se greève d'un pronostic défavorable (53). Cependant des améliorations thérapeutiques sont proposées, telle que l'utilisation d'un GM-CSF recombinant (sargramostim, Leukine®) en inhalation, avec des résultats prometteurs (55). Un risque cardiovasculaire et pancréatique est également décrit. Peuvent aussi survenir des tableaux hématologiques et auto-

immuns, tels que le syndrome d'activation macrophagique, une lymphohistiocytose macrophagocytaire ou une cytopénie.

II.1.2.1. Déficit en ornithine aminotransférase

L'OAT est une enzyme mitochondriale principalement exprimée dans le foie, l'intestin, le cerveau et le rein. En général, l'OAT sert à former du glutamate à partir de l'ornithine, à l'exception notable de l'intestin, où citrulline ou arginine sont les produits terminaux. Sa fonction principale est de contrôler la production de métabolites, tels que le glutamate, la citrulline, l'arginine (56). Il est également impliqué dans la synthèse de la proline. Le déficit en OAT (OMIM #258870) secondaire à une mutation biallélique sur le gène de l'OAT porté en 10q26, provoque une élévation de l'ornithinémie, responsable d'un tableau clinique essentiellement fonctionnel par atteinte ophtalmologique. En effet il existe une atrophie gyrée de la rétine et de la choroïde, responsable d'une myopie dans l'enfance, puis d'une altération en vision nocturne jusqu'à la cécité à l'âge adulte. Cette atteinte ophtalmologique est liée à la toxicité de l'ornithine sur les cellules rétinienne.

Le diagnostic biologique retrouve une élévation de l'ornithinémie, pouvant être associée à une hyperammoniémie en particulier en période néonatale, et une oroticurie (17,57). Le traitement associe un régime pauvre en arginine, et une supplémentation en pyridoxine.

II.2. Déficit sur la voie des pyrimidines

II.2.1. Déficit en uridine monophosphate synthétase

L'UMPS est une enzyme du métabolisme de la synthèse de novo des pyrimidines, composée de deux sous-unités fonctionnelles : l'orotate phosphoribosyltransférase et l'orotidine monophosphate décarboxylase. Ces deux sous-unités permettent la formation de l'UMP à partir de l'orotate. Le déficit en UMPS (OMIM #258900) est également appelé

acidurie orotique héréditaire puisque le défaut de synthèse de l'UMP s'accompagne d'une accumulation en amont d'orotate.

Décrite pour la première fois par Huguley et al., le déficit en UMPS est initialement associé à une anémie mégaloblastique hypochrome ne répondant pas au traitement par fer, ni par vitamine B12 ou acide folique, de survenue précoce au premier mois de vie (58). D'autres formes ont ensuite été décrites, en particulier l'acidurie orotique héréditaire sans anémie mégaloblastique (59,60). Sont maintenant bien décrites trois formes de déficit en UMPS (61) : le type 1 est lié à un déficit en OPRT, responsable d'une anémie mégaloblastique, d'un retard de croissance et d'un retard mental (62). L'évolution est marquée par un risque infectieux accru lié à un déficit immunitaire cellulaire. Le type 2 est lié au déficit fonctionnel de la seconde sous-unité de l'UMPS, l'OMP décarboxylase. Le phénotype est le même que le type 1, avec la possibilité d'association à des malformations congénitales. Enfin le troisième type est défini par l'acidurie orotique héréditaire sans anémie.

Sur le plan biologique, les trois formes de déficit en UMPS sont marquées par une excrétion urinaire d'orotate fortement élevée. Le dosage de l'orotidine urinaire permet ensuite de différencier une forme liée au déficit en OPRT pour laquelle la concentration du métabolite va être abaissée, d'une forme liée à celui en OMP décarboxylase pour laquelle l'orotidine va s'accumuler par défaut de transformation en UMP (59). La prise en charge thérapeutique s'effectue par une supplémentation orale en uridine, permettant une conversion en UMP par l'action de l'uridine kinase en contournant l'UMPS et diminuant ainsi l'accumulation d'orotate urinaire, mais aussi une correction de l'anémie.

La confirmation diagnostique se fait par recherche de mutation génétique biallélique par séquençage du gène de l'UMPS, porté en région 3q21 (63). La transmission est autosomique récessive.

Cependant, Wortmann et al. a mis en évidence de façon récente une nouvelle forme de déficit en UMPS, marquée également par une élévation de l'oroticurie, bien qu'à des degrés bien inférieurs que ceux retrouvés dans les déficits en UMPS « classiques ». Cette oroticurie était constante et ne fluctuait pas autant que dans les déficits en OTC. Les phénotypes cliniques de 11 individus décrits étaient variables retrouvant souvent un retard du développement psychomoteur ou d'autres signes neurologiques (hypotonie, convulsions). Sur le plan biologique aucun des patients suivis n'a présenté de cytopénie, d'hyperammoniémie ou d'anomalie des aminogrammes. Les analyses moléculaires ont révélé une hétérozygotie avec des variants pathogènes responsables d'une perte de fonction du gène. Les enquêtes familiales ont permis de révéler le caractère dominant de la transmission de ces variants pathogènes, devant l'élévation de l'oroticurie dans un contexte clinique asymptomatique chez les apparentés, malgré l'hétérozygotie (64). Ce déficit partiel en UMPS peut donc s'inclure dans les diagnostics différentiels à évoquer devant une oroticurie, d'autant plus s'il est retrouvé une excrétion pathologique d'orotate chez les apparentés.

II.2.2. Déficit en dihydroorotate déshydrogénase ou syndrome de Miller

La DHODH catalyse la quatrième étape de la synthèse de novo des pyrimidines en synthétisant l'orotate à partir du dihydroorotate. La DHODH est une enzyme de la membrane mitochondriale, et une mutation biallélique du gène de cette enzyme est responsable du syndrome de Miller, marqué par une dysostose acrofaciale postaxiale (65). Les malformations ressemblent à celles retrouvées en cas d'exposition fœtale au méthotrexate, inhibiteur de la synthèse de novo des purines. La transmission de cette pathologie est autosomique récessive, le gène de la DHODH étant porté par le chromosome 16 (66).

Il paraît surprenant que cette pathologie, secondaire à une mutation de l'enzyme qui catalyse la formation de l'acide orotique, soit décrite avec une élévation de l'excrétion urinaire

d'orotate plutôt que du dihydrooorotate. Cette oroticurie paradoxale pourrait être le produit d'une synthèse d'orotate au niveau rénal, devant l'accumulation du dihydrooorotate plasmatique, mais le mécanisme biochimique reste encore à déterminer (67).

Tableau 2: Profils phénotypiques et biochimiques des déficits enzymatiques avec oroticurie

Déficit	Phénotype	Biochimie plasmatique	Biochimie urinaire
<i>DCU primitif</i>			
Ornithine transcarbamylase	Garçon: atteinte néonatale sévère, encéphalopathie ± coma, Fille: variable : vomissements, aversion protéique	↑NH ₃ , ↑Gln, ↓Cit, ↓Arg	↑↑AO,
Argininosuccinate Synthétase (Citrullinémie type 1)	Vomissements, RM, convulsions, troubles du sommeil, troubles du comportement	↑NH ₃ , ↑↑Cit, ↓Arg, cytolysé hépatique	↑AO
Argininosuccinate Lyase	Forme néonatale: encéphalopathie, coma Forme tardive: RM, RPM, encéphalopathie, convulsions, RC	↑NH ₃ , IHC, ↑Cit, ↓Arg, ↑↑acide argininosuccinique	↑AO, ↑↑acide argininosuccinique
Arginase	RM, RPM, spasticité, convulsions	↑NH ₃ , ↑↑Arg	↑↑AO
Ornithine translocase (Sd HHH)	Encéphalopathie, trouble de la coagulation	↑NH ₃ , ↑Orn,	↑AO, ↑Orn, ↑homocitrulline
Citrine (Citrullinémie type 2)	Forme néonatale: cholestase intrahépatique ; Forme adulte: troubles du comportement, convulsions, coma	↑NH ₃ , cholestase intrahépatique	↑AO
<i>DCU secondaire</i>			
Intolérance aux protéines dibasiques	RC, diarrhée, pneumopathie interstitielle, ostéoporose	Hémolyse, IR, ↑NH ₃ , ↑Cit, ↓Lys, ↓Orn, ↓Arg, ↑LDH, ↑ferritine	↑AO, ↑Lys, ↑Orn, ↑Arg
Ornithine aminotransférase	Atrophie gyrée chorioretinienne, myopie, cécité	↑Orn, ↓créatinine, ±↑NH ₃ en néonatal	↑AO
Pyruvate carboxylase	RPM, encéphalopathie, ataxie, Sd de Leigh, convulsions, coma, hypotonie	Acidocétose lactique, hypoglycémie, ↑NH ₃ , ↑Cit, ↑Lys, ↑Ala, ↑Pro, ↑lactate/pyruvate	↑AO, ↑corps cétoniques, ↑acide 2-cétoglutarique
<i>Déficit du métabolisme pyrimidique</i>			
Uridine monophosphate synthétase	Forme biallélique: RM, RC Forme monoallélique: asymptomatique ou signes neurologiques	Forme biallélique : anémie mégaloblastique	↑↑AO,
Dihydroorotate déshydrogénase (Syndrome de Miller)	Dysostose acrofaciale postaxiale, fente labio-palatine, micrognathie, hypoplasie malaire, anomalies de membres	Dihydroorotate	↑AO Dihydroorotate
<i>Déficit du métabolisme purique</i>			
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (Sd de Lesch-Nyhan)	RM, paralysie cérébrale spastique, dystonie, hypotonie musculaire, choréoathétose, automutilation, calculs d'urate, goutte	Anémie mégaloblastique, ↑acide urique, IR	↑AO, ↑↑urate, ↑hypoxanthine.

Légendes : AO: acide orotique, Arg: arginine, DCU: déficit du cycle de l'urée, Gln: glutamine, IHC : insuffisance hépatocellulaire, IR: insuffisance rénale, NH₃: ammoniémie, Orn: ornithine, LDH : lactate déshydrogénase, Lys: lysine, RC : retard de croissance RM : retard mental, RPM : retard psychomoteur, Sd: syndrome.

II.3. Objectifs de l'étude

L'acide orotique est un composé essentiel à l'organisme, qui peut être à la fois synthétisé par les cellules mais aussi apporté par l'alimentation. Il est essentiel pour la bonne fonctionnalité de l'organisme, en particulier du fait de sa participation à la synthèse des pyrimidines. Cependant son accumulation plasmatique va entraîner une augmentation de son excrétion rénale, qui peut être dosée. Cet excès d'acidurie orotique serait alors le reflet d'un blocage enzymatique d'un des cycles métaboliques faisant participer l'orotate.

L'objectif de ce travail était d'étudier les profils biochimiques de huit cas d'enfants présentant un excès d'excrétion urinaire d'orotate, afin d'établir d'une part un diagnostic de déficit enzymatique et d'y associer le traitement approprié, puis de définir d'autre part un pas à pas diagnostique devant une acidurie orotique.

III. MATERIELS ET METHODES

III.1. Population

Cette étude prospective, monocentrique, menée sur le centre hospitalier universitaire de Nantes, a suivi des enfants âgés de moins de 18 ans. Le critère d'inclusion était une élévation de l'excrétion urinaire d'orotate découverte sur la chromatographie des acides organiques (CAO), traduisant un possible blocage enzymatique soit sur la voie du cycle de l'urée, soit sur le métabolisme de la synthèse des pyrimidines, nécessitant ainsi d'autres explorations métaboliques afin de confirmer d'une part cette augmentation de l'oroticurie, puis de définir d'autre part le diagnostic étiologique afin de déterminer l'intérêt de la mise en place et du maintien d'un traitement épurateur de l'ammoniaque et d'un régime hypoprotidique.

III.2. Données cliniques et paracliniques

Nous avons collecté des données cliniques, notamment le contexte clinico-biologique initial présenté par le patient ayant mené au premier bilan métabolique, en particulier sur l'évaluation neurologique. Nous avons également évalué le développement psychomoteur et les acquisitions de chaque enfant. Les données sur le plan ophtalmologique et auditif étaient collectées si un suivi spécialisé était initié. Nous avons collecté les données paracliniques radiologiques tels que l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), l'échographie transfontanellaire (ETF), et les explorations fonctionnelles tel que l'électroencéphalogramme (EEG).

III.3. Méthodes d'explorations métaboliques

Le bilan métabolique initial ayant mené au constat d'élévation de l'oroticurie comprenait au minimum un dosage de l'ammoniémie, une chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatique et/ou urinaire, une CAO urinaire. Afin de déterminer l'origine du trouble

menant à l'augmentation de l'excrétion urinaire d'orotate, nous avons effectué pour chaque cas des explorations métaboliques complémentaires tels que le cycle d'ammoniémie, l'épreuve de charge protidique alimentaire, le dosage de l'excrétion urinaire des pyrimidines.

III.3.1. Cycle d'ammoniémie

Du fait de la neurotoxicité de l'ammoniaque, une hyperammoniémie s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Il est donc essentiel de pouvoir dépister les patients à risque de décompenser d'une maladie héréditaire du métabolisme par crise hyperammoniémique. Dans le cadre d'une suspicion de déficit partiel enzymatique du cycle de l'urée, il est alors indiqué de réaliser un cycle d'ammoniémie.

Tableau 3: Norme de l'ammoniémie en fonction de l'âge

<i>Age</i>	<i>Norme de l'ammoniémie (en $\mu\text{mol/L}$)</i>
Naissance – 1 mois	37-63
>1 mois	10-50

Le cycle d'ammoniémie se réalise sur 24 heures, comprenant un premier dosage (T0) de l'ammonium plasmatique le matin à jeun, puis les prélèvements sont renouvelés avant et après chaque repas : le petit déjeuner, le déjeuner, le goûter, le dîner. L'objectif est de vérifier l'absence d'hyperammoniémie malgré l'apport protéique alimentaire (Tableau 3). Un contrôle de l'ammonium plasmatique est enfin réalisé au matin à 24 heures du premier dosage. Par ailleurs, sont également réalisés à T0 une CAA plasmatique, des gaz du sang veineux avec mesure du pH sanguin et des lactates plasmatiques, ainsi qu'un bilan urinaire avec un dosage de l'acide orotique et une CAO.

III.3.2. Etude des acides aminés

Le dosage des acides aminés est important à réaliser dans un contexte d'hyperammoniémie, afin de déterminer le cycle métabolique atteint selon les quantifications

de chaque acide aminé, mais aussi de définir le niveau de blocage enzymatique du cycle. Cette analyse peut être réalisée au niveau plasmatique, sur le liquide céphalorachidien (LCR) ou dans les urines par chromatographie échangeuse d'ions ou par spectrométrie de masse en tandem.

L'analyse sur le plasma nécessite 0,5 mL de sang sur tube EDTA ou hépariné. En dehors du contexte d'urgence sur crise hyperammonémique, le prélèvement est réalisé le matin à jeun ou 4 à 6 heures après le dernier repas. L'analyse urinaire nécessite 5 mL d'urines congelées. L'analyse sur le LCR se réalise sur 0,5 mL en prenant soin de limiter la contamination sanguine du prélèvement, ou en effectuant une centrifugation le cas échéant.

L'objectif d'un dosage plasmatique ou urinaire des acides aminés est d'évaluer la fonctionnalité des cycles métaboliques protéiques selon l'accumulation ou la diminution d'un acide aminé, en particulier pour l'étude du cycle de l'urée. Un blocage enzymatique du cycle de l'urée aura pour conséquence l'augmentation de la glutamine en amont du cycle, et la diminution d'autres acides aminés en aval, par exemple la citrulline et l'arginine dans le cadre d'un déficit en OTC.

III.3.3. Etude des acides organiques

Les acides organiques sont analysés dans les urines par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. L'étude des acides organiques urinaires est indiquée dans un contexte de suspicion de trouble héréditaire du métabolisme, tels que les aminoacidopathies, les aciduries organiques, ou encore devant des signes d'intoxication.

Le prélèvement s'effectue idéalement lors d'un épisode de décompensation ou le matin à jeun, en collectant 10 à 20 mL d'urines. L'envoi au laboratoire s'effectue après congélation dans la carboglace. Une mesure de la concentration en créatinine est réalisée pour exprimer le résultat de l'acidurie organique en fonction de la filtration rénale.

III.3.4. Dosage de l'acide orotique

L'acide orotique se dose dans les urines, sur échantillon d'une miction. Les urines doivent être recueillies au moment de l'épisode d'hyperammoniémie. Si ce recueil n'a pas pu être fait, il est possible de recueillir les urines de fin de journée après repas riches en protéines (mais moins sensible que lors de l'épisode aigu). Les urines doivent être congelées dans l'heure qui suit le prélèvement pour être acheminées vers le laboratoire. La mesure de l'orotate urinaire se fait par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le dosage de l'orotate est ensuite rapporté à l'excrétion urinaire de la créatinine de l'échantillon, pour être exprimé en mmol par mol de créatinine. Les normes varient en fonction de l'âge (Tableau 4).

Une élévation de l'acidurie orotique traduit l'augmentation de la production de carbamyl-phosphate, soit par blocage du cycle de l'urée en aval, soit par anomalie du métabolisme des pyrimidines. L'étude des acides aminés plasmatiques d'une part et des pyrimidines urinaires d'autre part permet de déterminer l'étiologie du trouble.

Tableau 4: Normes de l'excrétion urinaire d'orotate en fonction de l'âge

<i>Age</i>	<i>Orotate urinaire (en mmol/mol de créatinine)</i>
Naissance – 3 mois	0,5-4,1
3 mois – 10 ans	0,5-3,7
Plus de 10 ans	0,5-1,3

III.3.5. Epreuve de charge protéique

Il s'agit d'une exploration fonctionnelle du cycle de l'urée. L'objectif est de dépister un déficit partiel du cycle de l'urée en augmentant l'apport protéique, faisant croître ainsi le taux d'ammoniaque à détoxifier. Avant de procéder au test, il est important de réaliser une enquête alimentaire afin de quantifier les apports protéiques du patient, pour que la charge protéique soit supérieure aux apports habituels, puis de vérifier un taux d'ammoniémie normal en dehors

du test. Le patient est alimenté par un repas comprenant 1 à 1,5 g/kg de protéines à T0. Les prélèvements sanguins de surveillance comprennent le dosage de l'ammoniémie et la CAA plasmatique (Tableau 5). Des recueils d'urine sont réalisés de façon itérative pour dosage de l'acide orotique et de la créatinine urinaire.

Tableau 5: Surveillance biologique du test de charge protidique (X : réalisation du prélèvement)

<i>Temps d'épreuve (en heures)</i>	<i>A l'arrivée A jeun</i>	<i>T0 Si NH3 <50mmol/L</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T6</i>	<i>T12</i>	<i>T24</i>
<i>Temps réel</i>									
<i>Bilan plasmatique</i>									
Ammoniémie	X	X	X	X	X	X	X		X
CAA	X	X		X		X	X		X
Acyl carnitine + carnitine	X								X
<i>Bilan urinaire</i>									
Volume (en mL)	X (recueil urines du matin à domicile)		X			X		X	X (recueil urines du matin)
Acide orotique	X	X sur échantillon			X sur échantillon	X sur échantillon	X sur échantillon		X
Urée, créatinine	X	X sur échantillon			X sur échantillon	X sur échantillon	X sur échantillon		X
Stock congélation	X	X sur échantillon			X sur échantillon	X sur échantillon	X sur échantillon		X
Pyrimidines	X								X
CAO	X								X

Le test est positif en cas d'hyperammoniémie et d'augmentation de l'orotate urinaire après charge protidique, traduisant une carence enzymatique du cycle de l'urée responsable d'une accumulation de carbamyl-phosphate alors dérivé en orotate. La CAA permet d'affiner le diagnostic en précisant l'étage du blocage enzymatique en fonction du dosage de citrulline, d'arginine et d'ornithine.

III.3.6. Dosage des purines et pyrimidines

L'étude des purines et pyrimidines se réalise au niveau urinaire, par HPLC, par GCMS ou encore par spectrométrie de masse en tandem. Les urines sont prélevées le matin à jeun

(l'excrétion des purines et pyrimidines est influencée par l'alimentation) ou sur 24 heures, en prenant soin d'exclure un diagnostic d'infection urinaire, et d'éviter les apports en méthylxanthine contenu dans le café, thé, cacao, réglisse dans les 24 heures précédant le dosage et pendant toute la durée du recueil. Le prélèvement est ensuite congelé ou conservé avec 2 à 3 gouttes de chloroforme par 10 mL d'urine pour envoi au laboratoire.

Les dérivés puriques dosés sont l'acide urique, la xanthine, l'hypoxanthine, la succinyladénosine et le succinyl aminoimidazole carboxamide ribotide (SAICAR). Les dérivés pyrimidiques dosés comprennent l'uracile, l'uridine, la thymidine et la deoxyuridine.

L'objectif du dosage des purines et des pyrimidines est de déterminer le niveau de blocage enzymatique de la voie métabolique selon l'accumulation ou le défaut de synthèse des dérivés puriques et pyrimidiques. L'accumulation d'orotate peut traduire un blocage en aval, par exemple au niveau d'une sous-unité de l'UMPS.

III.3.7. Etudes enzymatiques

Lorsque les dosages biochimiques ne permettent pas d'établir un diagnostic précis, le bilan étiologique peut être complété par une étude de l'activité enzymatique au sein même du tissu dans lequel l'enzyme s'exprime. En ce qui concerne les déficits primaires du cycle de l'urée, la mesure de l'activité enzymatique se réalise sur hépatocytes pour toutes les enzymes, sur globules rouges pour les déficits en ASL et ARG1, ou sur fibroblastes pour les déficits en ASL, ASS et le syndrome HHH. L'étude sur hépatocytes nécessite une biopsie hépatique avec congélation immédiate du prélèvement dans l'azote liquide. Cette exploration métabolique étant très invasive, la plupart des études enzymatiques ne sont réalisées que dans une minorité de cas où l'analyse génétique moléculaire n'a pas pu apporter de diagnostic.

III.4. Explorations génétiques

Les objectifs d'une analyse génétique sont multiples. En effet il peut s'agir d'un but diagnostique pour confirmation devant un profil phénotypique ou métabolique favorable. De plus l'analyse génétique peut être réalisée à visée pronostique, lorsqu'il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype, sur une pathologie ayant plusieurs niveaux de sévérité. Enfin l'analyse peut être établie dans le cadre d'un conseil génétique avec diagnostic prénatal.

Les demandes d'analyses moléculaires sont orientées en fonction d'une part du profil phénotypique du patient ainsi que de son examen clinique, puis d'autre part selon les résultats des bilans d'exploration métabolique (Tableau 2). La plupart des gènes responsables des déficits enzymatiques avec oroticurie sont connus et sont présentés dans le tableau 6. L'étude moléculaire se porte initialement sur les régions exons et jonctions exons-introns, mais peut être secondairement complétée par l'analyse des régions introniques, ou des promoteurs de gène. Il n'existe pratiquement aucun cas de maladie métabolique pour lequel toutes les mutations génétiques sont identifiées. Aussi un résultat moléculaire négatif n'élimine pas de façon certaine une pathologie.

Tableau 6: Déficiences enzymatiques avec oroticurie : localisation génique et mode de transmission

<i>Déficit</i>	<i>OMIM</i>	<i>Gène</i>	<i>Locus</i>	<i>Transmission</i>
<i>Déficit primitif du cycle de l'urée</i>				
Ornithine transcarbamylase	#311250	OTC	Xp11.4	XLR
Argininosuccinate Synthétase (Citrullinémie type 1)	#215700	ASS1	9q34.11	AR
Argininosuccinate Lyase	#207900	ASL	7q11.21	AR
Arginase	#207800	ARG1	6q23.2	AR
Ornithine translocase (HHH)	#238970	SLC25A15	13q14.11	AR
Citrine (Citrullinémie type 2)	#603471 #605814	SLC25A13	7q21.3	AR
<i>Déficit secondaire du cycle de l'urée</i>				
Intolérance aux protéines dibasiques	#222700	SLC7A7	14q11.2	AR
Ornithine aminotransférase	#258870	OAT	10q26.13	AR
Pyruvate carboxylase	#266150	PC	11q13.2	AR
<i>Déficit du métabolisme pyrimidique</i>				
Uridine monophosphate synthétase	#258900	UMPS	3q21.2	AR ou AD
Dihydroorotate déshydrogénase (Syndrome de Miller)	#263750	DHODH	16q22.2	AR
<i>Déficit du métabolisme purique</i>				
Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan)	#300322	HPRT1	Xq26.2-26.3	XLR

Légendes : AR: autosomique récessif; AD: autosomique dominant; XLR: récessif lié à l'X

IV. RESULTATS

IV.1. Population

Nous avons inclus huit patients, âgés actuellement de 28 mois à 7 ans. L'âge au diagnostic d'oroticurie est compris entre 8 jours et 5 ans. Les données démographiques sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7: Données démographiques et cliniques des cas

	<i>Sexe</i>	<i>Âge</i>	<i>Âge au diagnostic d'oroticurie</i>	<i>Contexte clinique initial</i>	<i>Antécédents familiaux</i>	<i>Mère excrétrice d'orotate</i>
<i>Cas 1</i>	M	3 ans	8 jours	Coma hyperammonémique	Maternel : frère décédé à 6 mois, suspicion de déficit en OTC	(+)
<i>Cas 2</i>	F	28 mois	6 mois	HSD, HTIC	Aucun	(+)
<i>Cas 3</i>	M	30 mois	1 mois	Hyperlactacidémie néonatale	Aucun	(+)
<i>Cas 4</i>	F	7 ans	5 ans	Déficit en GLUT1, introduction régime cétogène	Maternel : maladie de Crohn ; Paternel : sarcome	(-)
<i>Cas 5</i>	M	7 ans	3 ans	Gastro-entérite	Aucun	(+)
<i>Cas 6</i>	M	5 ans	25 mois	RPM, convulsions	Hypercholestérolémie familiale	(-)
<i>Cas 7</i>	M	5 ans	25 mois	RPM, convulsions	Hypercholestérolémie familiale	(-)
<i>Cas 8</i>	M	4 ans	30 mois	RPM	Maternel : difficultés scolaires ; Paternel : acquisition de la marche à 2 ans	(-)

Légendes : HSD: hématome sous dural, HTIC: hypertension intracrânienne, RPM: retard psychomoteur, (+): présence, (-): absence

IV.2. Présentations cliniques et paracliniques

IV.2.1. Premier cas

Il s'agit d'un petit garçon âgé de 3 ans. Il est né par voie basse, au terme d'une première grossesse spontanée sans particularité, de parents non consanguins, à 39 semaines d'aménorrhées (SA) + 2 jours. L'enfant s'est bien adapté à la vie extra-utérine, avec un poids de naissance à 2790 g au 7^{ème} percentile. Il est alimenté dès la naissance par un allaitement maternel exclusif à la demande. Son histoire clinique débute au 7^{ème} jour de vie par une

diminution des prises de tétées et une hypo-réactivité, puis une hypothermie à 33°C qui incite les parents à une consultation médicale. Devant l'hypotonie globale de l'enfant et l'hypothermie persistante, il est adressé vers les urgences pédiatriques au 8^{ème} jour de vie. L'évaluation clinico-biologique aux urgences retrouve un enfant globalement hypotonique avec un score de Glasgow à 8 sur 15, une hémodynamique et une fonction ventilatoire stables, une hypothermie à 35,1°C, une glycémie capillaire à 3,4 mmol/L et la découverte d'une hyperammoniémie à 346 µmol/L (N : 37-63).

L'enfant est alors pris en charge dans le service de réanimation pédiatrique pour mise en place en urgence d'un traitement épurateur par benzoate de sodium et phénylacétate de sodium (Ammonul®), associé à un traitement par acide carglumique (Carbaglu®) puis phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®), ainsi qu'une supplémentation en citrulline et arginine, et une vitaminothérapie comprenant biotine et vitamines B1, B2, B6, B12. Un soutien ventilatoire mécanique est mis en place pendant 48 heures pour protection neurologique et respiratoire sur le coma. L'alimentation est initialement parentérale exclusive à 120 kcal/kg par jour, avec exclusion protéique. Malgré le traitement épurateur initié, l'hyperammoniémie s'aggrave au-delà de 800 µmol/L, nécessitant la mise en place d'une épuration extra-rénale par hémodiafiltration pendant 24 heures, permettant une diminution de l'hyperammoniémie puis une normalisation à 49 µmol/L à 48 heures de la prise en charge initiale avec reprise des apports protéiques à 0,5 g/kg par jour.

L'évaluation neurologique à son arrivée en réanimation retrouve un enfant en coma calme avec score de Glasgow à 5 sur 15. L'EEG montre un tracé monomorphe aréactif, sans pointes ni activité périodique. Le tracé réévalué après 4 jours de traitement s'améliore malgré la présence de pointes centrales d'abondance moyenne sans crise. Une IRM cérébrale est réalisée à 19 jours de vie : elle retrouve une atteinte en hypersignal T1 du ruban cortical pariétal gauche et des régions rolandiques, associé à un hypersignal T2 sous-cortical en regard,

compatible avec une atteinte métabolique, sans anomalie des noyaux gris centraux ni œdème, ni hémorragie cérébrale. Le comportement neurologique s'améliore progressivement avec la correction de l'hyperammoniémie.

L'évaluation biologique retrouve une hyperlactacidémie à 9,1 mmol/L (N : 0,6-2,4) dans un contexte d'acidose métabolique avec un pH plasmatique à 7,26 (N : 7,35-7,39) et des bicarbonates abaissés à 11,7 mmol/L (N : 17-23). Il n'existe pas de trouble ionique en dehors d'une hypocalcémie à 1,00 mmol/L (N : 1,17-1,29), ni insuffisance rénale, ni insuffisance hépato-cellulaire. Le bilan martial est normal avec une ferritinémie à 325 µg/L (N : 50-400). L'acide urique est normal, de même que les créatines phosphokinases (CPK). La CAA plasmatique est en faveur d'un déficit du cycle de l'urée par augmentation franche de la glutamine à 2639 µmol/L, confirmé par la CAO urinaire qui retrouve un orotate fortement augmenté à 29,2 µmol/L soit 73 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-4,1). La CAA plasmatique est en faveur d'un blocage enzymatique précoce du cycle de l'urée de type carence en OTC sur diminution de la citrulline et de l'arginine (Tableaux 8 et 9).

A la suite de la prise en charge initiale réanimatoire, l'enfant retrouve un examen clinique normal, et poursuit un régime hypoprotidique associé à un traitement par benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium, citrulline et arginine. L'augmentation progressive des apports protéiques est réalisée sous contrôle de l'ammoniémie et de la CAA plasmatique. Le suivi est marqué par de nombreuses hospitalisations itératives pour crise d'hyperammoniémie avec altération de l'état général et vomissements, en particulier la première année de vie, dans des contextes principalement infectieux, résolutive sous régime sans protéine. Avec la croissance et la diminution des épisodes infectieux intercurrents, les crises d'hyperammoniémie tendent à s'amender. Mais le traitement par régime et médicaments reste lourd, une greffe hépatique est alors discutée, non réalisée pour le moment.

Le développement psychomoteur au décours de cet épisode néonatal est normal, puisque l'enfant présente un éveil normal, acquiert la tenue assise à 9 mois, la marche avant à 18 mois et un développement du langage normal. La scolarité sera débutée à 3 ans et demi. L'enfant est suivi sur le plan sensoriel avec un examen ophtalmologique normal, et un examen auditif subnormal sur une audiométrie vocale à 25 dB de façon bilatérale.

Sur le plan génétique, l'enquête familiale retrouve du côté maternel plusieurs cas pathologiques dont le décès du frère de la mère à 6 mois de vie sur suspicion de déficit en OTC, et une excrétion urinaire d'orotate chez la mère pathologique à 25,2 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3), ainsi que chez une des deux tantes maternelles ayant un petit garçon qui n'excrète pas d'acide orotique (Figure 8).

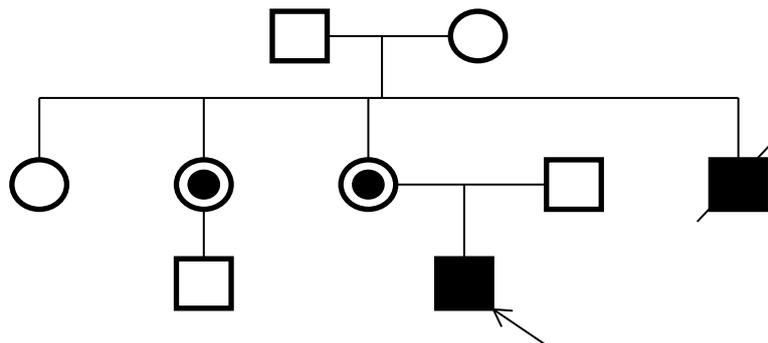


Figure 8: Arbre généalogique du premier cas

Ce premier cas d'excrétion d'acide orotique dans un contexte d'hyperammoniémie néonatale, avec chute de la citrulline et de l'arginine plasmatique, illustre un blocage très probable du cycle de l'urée, en amont de la citrulline. Devant l'histoire familiale retrouvant des femmes porteuses mais non malades et une atteinte des garçons sur plusieurs générations, il s'agit très probablement d'un déficit lié au chromosome X, tel que le déficit en OTC.

IV.2.2. Second cas

Il s'agit d'une petite fille de 28 mois, premier enfant d'un couple non consanguin. Elle est née au terme d'une grossesse sans particularités, l'accouchement a été eutocique. Cette petite fille a été hospitalisée en urgence à l'âge de 6 mois pour des hématomes sous-duraux bilatéraux responsables d'une hypertension intracrânienne (HTIC), associés à des hémorragies rétiniennes superficielles et profondes prédominantes à gauche, et à trois ecchymoses cutanées faisant suspecter un traumatisme crânien infligé par secouements. L'EEG réalisé au diagnostic conclut à un tracé lent sans activité paroxystique. Après une prise en charge initiale antalgique par morphine dans le service de soins intensifs, l'évolution clinique neurologique est favorable avec une régression de l'œdème cérébral.

L'évaluation neurologique précoce au décours de l'accident hémorragique retrouve un comportement adapté avec un éveil et un contact normaux pour l'âge, une préhension volontaire, une gesticulation symétrique des quatre membres. La poursuite oculaire est normale. L'IRM cérébrale réalisée à trois jours du diagnostic confirme la présence de collections sous-durales hémisphériques bilatérales sus et sous-tentorielles, sans atteinte médullaire ni atteinte parenchymateuse. L'évaluation neurologique à distance du traumatisme crânien est rassurante avec une station assise acquise à 8 mois, une préhension volontaire avec pince pouce-index bilatérale très efficace à 11 mois, une acquisition de la marche à 14 mois. Il n'existe pas de trouble des interactions, ni d'asymétrie d'utilisation des membres. L'évaluation neuropsychomotrice à 24 mois est normale, tant sur le plan moteur que sur le langage et les interactions.

Sur le plan sensoriel, l'examen ophtalmologique est contrôlé normal à deux mois du diagnostic d'hémorragie intracrânienne. Son suivi ophtalmologique au décours est sans particularités.

Sur le plan biologique, une CAO urinaire est réalisée dans le contexte d'atteinte encéphalique qui élimine une acidurie glutarique de type 1. Cependant cet examen révèle une augmentation pathologique de l'excrétion d'orotate à 15,1 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-3,7). Il est alors réalisé un cycle d'ammoniémie et un test de charge protidique alimentaire afin de rechercher un trouble de métabolisme du cycle de l'urée (Tableau 8). Le cycle d'ammoniémie sur quatre repas ne retrouve pas d'hyperammoniémie, avec des dosages allant de 26 $\mu\text{mol/L}$ à jeun, à 49 $\mu\text{mol/L}$ après le quatrième repas. Les gaz du sang veineux sont normaux avec un pH à 7,38 (N : 7,35-7,39) et des lactates veineux normaux à 1,3 mmol/L (N : 0,6-2,4). La CAA plasmatique est également normale (Tableau 9). On effectue ensuite une épreuve de charge protidique alimentaire : l'ammoniémie reste normale entre 18 et 34 $\mu\text{mol/L}$, cependant on retrouve une élévation de l'excrétion urinaire de l'acide orotique post-charge à 24,7 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-3,7). Le dosage des pyrimidines urinaires est en revanche normal.

Par ailleurs il a également été prélevé chez la mère de l'enfant une CAA urinaire évaluée normale, et un dosage de l'orotate urinaire retrouvant de nouveau une élévation de l'excrétion à 8,8 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3).

Le diagnostic de déficit en OTC de forme hétérozygote sur transmission maternelle est alors suspecté pour ce second cas devant une élévation de l'excrétion urinaire d'acide orotique (Figure 9). Cependant devant l'absence d'hyperammoniémie malgré une charge protidique, et des sujets parfaitement asymptomatiques sur le plan neurologique, le diagnostic de déficit en UMPS de forme dominante hétérozygote peut également être envisagé.

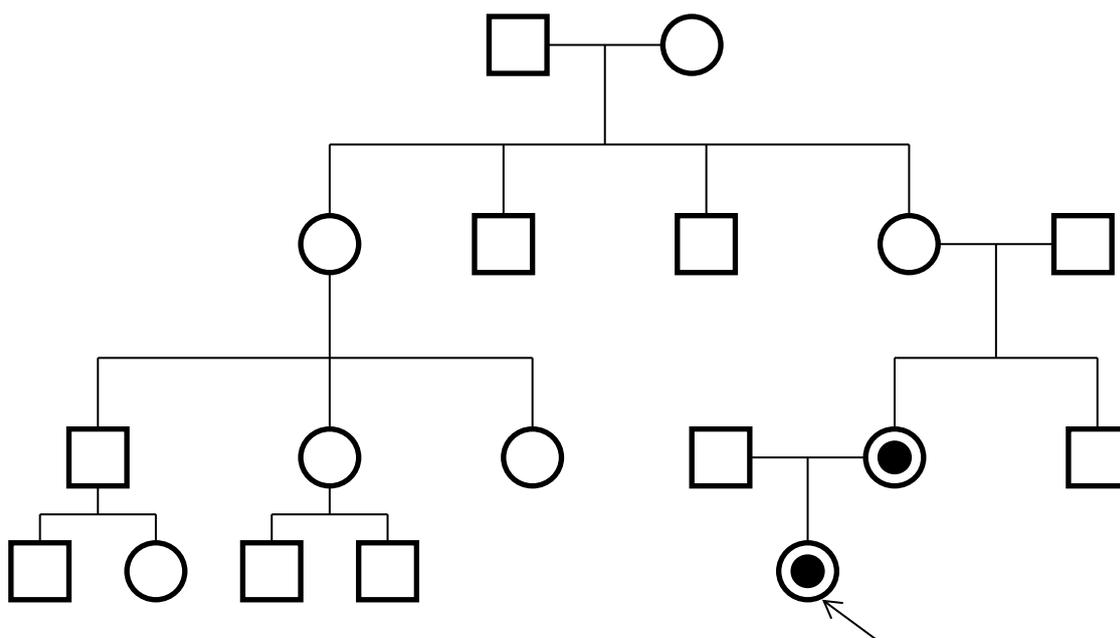


Figure 9: Arbre généalogique du second cas

IV.2.3. Troisième cas

Le troisième cas est un petit garçon âgé de 30 mois, premier enfant d'un couple non consanguin, d'une mère coréenne et d'un père français. Il est né au terme d'une grossesse marquée par un retard de croissance intra-utérin diagnostiqué tardivement à 37 SA. L'accouchement a eu lieu à 37 SA par voie basse, instrumentalisé par forceps sur anomalies du rythme cardiaque fœtal secondaire à une circulaire serrée du cordon ombilical. L'enfant s'est bien adapté à la vie extra-utérine. Ses mensurations de naissance retrouvent un poids à 2500 g soit au 13^{ème} percentile, une taille à 47 cm au 27^{ème} percentile et un périmètre crânien (PC) à 30 cm soit au 1^{er} percentile.

L'histoire clinico-biologique débute dès la période néonatale avec un dosage du lactate au cordon à 12 mmol/L dans le contexte de circulaire du cordon. L'enfant est alors hospitalisé en néonatalogie pour surveillance de l'hyperlactacidémie. Cependant devant la décroissance lente des lactates veineux en post-natal, un bilan biologique étiologique est réalisé, permettant d'éliminer une anoxo-ischémie périnatale mais révélant dans un premier temps une élévation

de l'excrétion urinaire d'orotate à 7 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-4,1) en période néonatale, puis dans un second temps l'association d'une acidurie orotique à 22 mmol/mol de créatinine et d'une hyperammoniémie à 193 $\mu\text{mol/L}$ à un mois de vie. Par ailleurs la CAA plasmatique retrouve une élévation de la glutamine à 676 $\mu\text{mol/L}$ (N < 470) et de l'ornithine à 570 $\mu\text{mol/L}$ (N : 10-110), et une citrulline discrètement augmentée à 36 $\mu\text{mol/L}$ (N : 10-30). Un traitement de l'hyperammoniémie par benzoate de sodium est alors débuté.

Sur le plan radiologique, une ETF réalisée au premier jour de vie retrouvait une hémorragie intra-ventriculaire de grade 2, confirmée par une IRM cérébrale au deuxième jour sans autre anomalies. Une seconde IRM cérébrale est contrôlée normale à 5 mois de vie.

Sur le plan neurologique, il existe une hypotonie modérée associée à une tenue de tête fatigable à l'examen du quatrième mois, une hypotonie périphérique sans préhension au contact ou à la vue. La poursuite oculaire est normale. Une prise en charge psychomotrice est débutée devant le retard d'acquisition motrice constaté au quatrième mois. L'examen au neuvième s'améliore avec une tenue assise stable acquise, des déplacements en rampant, et un langage bisyllabique qui se met en place. L'évaluation à 24 mois retrouve un développement moteur normal, mais des difficultés de langage sur le plan lexical et syntaxique, sans trouble de la compréhension.

Un bilan métabolique complémentaire est réalisé à 4 mois à visée étiologique : le cycle d'ammoniémie ne retrouve pas d'augmentation pathologique sous apport normoprotidique, ni hyperlactacidémie (Tableau 8). La CAA plasmatique met en évidence une élévation de l'alanine et une glutamine à la limite supérieure de la normale, un taux normal de citrulline et d'ornithine (Tableau 9). La CAA urinaire est normale en dehors d'une augmentation de l'excrétion de la glutamine. La CAO urinaire confirme l'augmentation de l'excrétion d'orotate à 43,1 mmol/mol

de créatinine (N : 0,5-4,1) associée à l'élévation de l'excrétion d'uracile. Le dosage des pyrimidines urinaires est normal.

Ce bilan étiologique permet donc d'exclure le diagnostic d'intolérance aux protéines dibasiques devant une CAA urinaire normale (absence d'élévation de l'excrétion de lysine, ni d'arginine, ni d'ornithine). Il n'y a pas non plus d'arguments pour un syndrome hyperornithinémie – hyperammoniémie – homocitrullinurie (HHH), devant l'absence d'homocitrulline dans les urines et un dosage plasmatique d'ornithine normal, ce qui n'est pas non plus en faveur pour un déficit en ornithine aminotransférase (OAT). L'oroticurie pourrait alors être secondaire à une carence enzymatique du cycle de l'urée telle que l'OTC, argumentée par une glutamine dans les limites de la normale associée à une hyperammoniémie au premier mois de vie, ou secondaire à un trouble du métabolisme des pyrimidines. Par ailleurs il a également été retrouvé une forte élévation de l'excrétion urinaire d'orotate à 180 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3) chez la mère de l'enfant, ce résultat plaidant en faveur d'une carence en OTC, de transmission maternelle. Un dosage de l'oroticurie est également réalisé chez le père de l'enfant, qui se révèle normal à 1 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3).

L'enfant poursuit son traitement par benzoate de sodium, d'une bonne efficacité puisque le suivi ne met pas en évidence d'hyperammoniémie. On y associe dès la diversification alimentaire un régime hypoprotidique bien toléré, sans nécessité d'un complément oral d'acides aminés devant la normalité des CAA plasmatique et urinaire. L'apport protidique alimentaire est progressivement augmenté, en rapport avec la croissance pondérale, sous contrôle biologique de l'absence d'hyperammoniémie. Il n'est pas noté au cours de son suivi d'épisode de crise hyperammonémique.

IV.2.4. Quatrième cas

Le quatrième cas est une petite fille âgée de 7 ans, troisième enfant d'une fratrie de quatre, issue de parents sans lien de parenté connu. Sa mère est caucasienne, présentant pour principal antécédent une maladie de Crohn. Son père est d'origine turque, ayant eu comme antécédent médical un sarcome à l'âge de 21 ans, guéri. Il n'existe pas d'antécédent notable dans les familles respectives. Les trois autres frères et sœurs sont en bonne santé. L'enfant est né prématurément au terme de 32 SA, nécessitant une hospitalisation en néonatalogie avec des suites simples et un suivi médical ultérieur rapproché. Les mensurations de naissance sont normales pour l'âge gestationnel avec un poids mesuré à 2370 g soit au 97^{ème} percentile, une taille à 43,5 cm au 75^{ème} percentile et un PC à 30,5 cm au 69^{ème} percentile.

Sur le plan neurologique, le développement psychomoteur a été légèrement décalé en ce qui concerne la motricité, avec un sourire-réponse obtenu à 6 mois seulement, et une marche acquise à 18 mois, mais a surtout été marqué par un retard de langage en particulier sur le plan syntaxique, avec des phrases complètes acquises à seulement 4 ans. Elle est suivie sur le plan orthophonique pour des difficultés de prononciation. L'enfant a par ailleurs présenté deux épisodes convulsifs généralisés à 9 et 18 mois, dans des contextes infectieux, sans anomalie à l'EEG. L'IRM cérébrale à 2 ans est normale. Des chutes répétées et des épisodes de dystonie des membres qui limitent sur le plan graphique, notamment par difficulté de préhension de l'objet scripteur, amènent à consulter lorsque l'enfant est âgée de 4 ans. Les parents rapportent également des troubles du comportement en particulier des troubles attentionnels et une certaine brusquerie. L'examen clinique identifie des réflexes ostéo-tendineux vifs et une spasticité des chevilles sans autre signe de syndrome pyramidal. Il n'existe ni syndrome cérébelleux ni trouble de la coordination. L'examen ophtalmologique révèle un strabisme convergent de l'œil gauche et une poursuite oculaire difficile. L'examen des potentiels évoqués sensitifs (PES) met en

évidence la quasi-absence des PES corticaux, en faveur d'une atteinte lemniscale. A noter que les vitesses de conduction neuro-motrice et neuro-sensitive sont normales.

Les explorations biologiques réalisées à l'âge de 5 ans chez cette petite fille révèlent une hypoglycorachie à 1,8 mmol/L pour une glycémie à jeun à 4,9 mmol/L (N : 3,3-5,6) soit un rapport glycosé LCR/plasma à 0,37 (N > 0,5). Devant un contexte d'épisodes paroxystiques de dystonie et de trouble de l'équilibre, dont les parents font remarquer une fréquence majorée en période de jeûne, le diagnostic de déficit en GLUT1 ou syndrome de De Vivo est suspecté, confirmé par l'analyse génétique qui met en évidence une mutation de novo pathogène faux-sens de l'exon 2 du gène SLC2A1. La prise en charge thérapeutique de cette maladie nécessite la mise en place d'un régime cétogène, qui permet une franche amélioration de la symptomatologie avec disparition des épisodes dystoniques et l'absence de récurrence de crise convulsive.

Cependant au cours des bilans biologiques, il est également retrouvé une augmentation de l'acidurie orotique, malgré une ammoniémie normale à 41 $\mu\text{mol/L}$. Cette élévation de l'orotate urinaire n'ayant a priori aucun lien avec le déficit en GLUT1 de l'enfant, les explorations métaboliques sont poursuivies avant la mise en place du régime cétogène. Les CAA plasmatique et urinaire à jeun sont normales, en particulier les valeurs plasmatiques de la glutamine, de la citrulline et de l'ornithine. L'ammoniémie est contrôlée à 31 $\mu\text{mol/L}$ (N : 10-50). Le pic d'orotate urinaire à jeun est quantifié à 6 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-3,7). L'enfant bénéficie d'une épreuve de charge protidique alimentaire à 1,5 g/kg (Tableau 8). Le cycle ammoniémique au décours est normal, avec des valeurs d'ammonium oscillant entre 22 et 50 $\mu\text{mol/L}$. La CAA plasmatique révèle une hyperaminoacidémie globale en post-charge protéique immédiate, puis une normalisation du bilan au-delà des 6 heures suivant l'apport protidique (Tableau 9). En revanche, le pic d'acide orotique est augmenté à 15,6 mmol/mol de créatinine après charge protéique.

Sur le plan étiologique, il n'est pas retrouvé d'excrétion urinaire pathologique d'orotate chez la mère de l'enfant (résultat à 0,5 mmol/mol de créatinine pour une norme allant de 0,5 à 1,3). Dans ce contexte, associé à l'absence d'hyperammoniémie, il est peu probable que l'orotocurie de ce quatrième cas soit secondaire à un déficit en OTC. De plus la normalité de la CAA urinaire n'est pas en faveur d'une intolérance aux protéines dibasiques. La valeur de l'ornithine plasmatique étant normale, nous n'avons pas d'arguments pour un déficit en OAT, ni pour un syndrome HHH. Il reste donc à éliminer une anomalie sur la voie des pyrimidines, tel que le déficit en UMPS.

IV.2.5. Cinquième cas

Le cinquième patient est un petit garçon âgé de 7 ans. Il est né à 38 SA par césarienne, au terme d'une grossesse sans anomalies. Il est le premier enfant d'un couple portugais sans lien de parenté connu. Dès les premières semaines de vie, il est remarqué des nausées et des vomissements engendrant des refus des biberons, puis compliqué d'un retard de croissance. Son suivi est initié au Portugal, pays où il est né et où il réside pendant la petite enfance.

A 3 ans, il présente un tableau de gastro-entérite nécessitant une hospitalisation. Les bilans biologiques réalisés à cette occasion révèlent une discrète hyperammoniémie à 58 $\mu\text{mol/L}$ (N : 10-50), avec la présence d'une élévation de l'excrétion d'acide orotique urinaire, associée à une lysinurie augmentée à 641 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (N : 10-46) sur la CAA urinaire (Tableau 9), et dans une moindre mesure une augmentation de l'ornithinurie à 12 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (N : 0-7) et de l'argininurie à 13 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (N : 0-9). Cependant la CAA plasmatique retrouve des taux plasmatiques de lysine et d'arginine normaux, et une ornithinémie légèrement abaissée à 31 $\mu\text{mol/L}$ (N : 42-90). La glutamine est par ailleurs normale. Le reste du bilan biologique est normal, en particulier sur le plan hépatique et rénal. Il n'y a pas de contexte infectieux identifié. Ce bilan biologique est complété par une IRM

cérébrale qui se révèle normale. Par ailleurs l'examen clinique retrouve une macrocraînie à plus 2 déviations standards, ainsi qu'un retard de croissance staturo-pondéral. Le tonus est normal mais l'enfant présente une aréflexie ostéo-tendineuse, ainsi qu'une amyotrophie, sans autre anomalie neurologique associée. L'enfant a acquis la marche à l'âge de 18 mois. L'électromyogramme est normal, avec des réflexes ostéo-tendineux perçus au moment de l'examen.

Ce premier bilan métabolique qui a mis en évidence une hyperammoniémie associée à une lysinurie est en faveur principalement d'une intolérance aux protéines dibasiques, pour laquelle une recherche génétique a été entreprise. Une prise en charge diététique est également débutée, en conseillant un régime végétarien sans lactose, afin de diminuer les apports protéiques. Dans les suites de cet épisode digestif, l'enfant et sa famille déménage en France, où les explorations à visée étiologiques sont poursuivies.

L'enfant bénéficie à 3 ans et demi, d'un cycle ammoniémique qui est normal puisque l'ammonium plasmatique est dosé à jeun à 21 $\mu\text{mol/L}$, pour augmenter à 37 $\mu\text{mol/L}$ en post-prandial (Tableau 8). L'orotate urinaire est dosé à 6,4 mmol/mol de créatinine à jeun (N : 0,5-3,7), élevé à 15,4 mmol/mol de créatinine après repas. Il persiste sur la CAA urinaire une élévation de la lysine à deux fois la normale, mais une normalisation de l'excrétion de l'ornithine et de l'arginine. Un dosage des purines et des pyrimidines urinaires est également réalisé qui se trouve être normal. Il n'est pas réalisé d'épreuve de charge protéique devant l'indication du régime hypoprotidique, qui apporte 12 g de protéines par jour soit environ 1 g par kilo. De plus, le bilan métabolique est complété par une étude de l'oroturie des apparentés, qui révèle une discrète élévation de l'excrétion d'orotate urinaire chez la mère de l'enfant, mesurée à 1,6 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3). Le diagnostic différentiel de déficit en OTC est alors évoqué, et sa recherche génétique est débutée.

Par la suite, son suivi ne met pas en évidence de crise hyperammonémique, mais des écarts au régime hypoprotidique sont responsables d'épisodes de vomissements et d'inconfort sans trouble neurologique. L'enfant poursuit le régime pauvre en protéine, enrichi en arginine et citrulline dans le but d'optimiser la fonctionnalité du cycle de l'urée. Il n'est pas mis en place de traitement chélateur par benzoate, mais un certificat d'urgence est réalisé en cas de crise hyperammonémique qui pourrait survenir, principalement en cas de stress ou d'infection intercurrente. Par ailleurs, la scolarité est normale, l'enfant progresse dans ses acquisitions et son comportement est adapté, avec cependant quelques difficultés d'écriture et des troubles attentionnels. Le développement du langage est légèrement décalé du fait d'un bilinguisme. Le suivi diététique permet un rattrapage de la courbe de croissance staturo-pondérale.

IV.2.6. Sixième et septième cas

Il s'agit de jumeaux monozygotes âgés de 5 ans, nés au terme d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique spontanée non compliquée. L'accouchement fut eutocique à 37 SA, permettant une bonne adaptation à la vie extra-utérine des deux nouveau-nés. Les mensurations de naissance étaient normales pour le jumeau A : poids de naissance mesuré à 2960 g soit au 53^{ème} percentile, taille à 51 cm au 91^{ème} percentile et PC à 34 cm au 55^{ème} percentile ; ainsi que pour le jumeau B : poids de naissance mesuré à 2640 g soit au 23^{ème} percentile, taille à 50 cm au 81^{ème} percentile et PC à 33,5 cm au 42^{ème} percentile. Il s'agit des premiers enfants issus d'un couple sans lien de parenté connu. Les antécédents familiaux retrouvent du côté paternel une hypercholestérolémie familiale, compliquée de deux cas d'accident vasculaire cérébral précoce à 20 et 55 ans. A noter qu'il existe un lien de consanguinité chez les grands-parents paternels qui sont cousins germains.

L'évolution néonatale est marquée par des difficultés de succion et déglutition, compromettant l'allaitement maternel, et nécessitant un relais par une alimentation au biberon

qui reste difficile. S'y ajoute un contexte de reflux gastro-oesophagien sans conséquences, qui persistera jusqu'à 21 mois pour le jumeau B. De plus, l'évolution de ces jumeaux interpelle rapidement devant l'apparition d'un retard psychomoteur : le tonus était bon et l'éveil s'est fait normalement dans les premiers mois de vie, mais l'acquisition de la tenue assise se fait tardivement pour les deux jumeaux à l'âge d'un an, puis ils commencent la marche à quatre pattes à respectivement 13 et 18 mois. A 24 mois ils peuvent se mettre debout sans déplacement autonome. La marche autonome est acquise pour chacun vers 29 mois. Sur le plan de la motricité fine, la pince pouce-index est acquise vers 20 mois, mais les praxies manuelles restent limitées avec des difficultés à encastrer à l'évaluation à 30 mois. L'acquisition du langage est également retardée avec à 24 mois seulement une expression bisyllabique, et un babillage canonique. L'évaluation à 4 ans ne retrouve pas de langage en dehors de « papa » ou « maman », il n'y a pas non plus de pointage déclaratif. Les bilans sensoriels auditif et visuel sont normaux pour chacun des jumeaux. Ce retard psychomoteur global avec progression constante des deux garçons nécessite la mise en place d'un soutien psychomoteur et orthophonique, ainsi qu'une aide éducative. Sur le plan du langage et de la communication, les jumeaux bénéficient de l'apprentissage du Makaton. Une entrée des deux garçons en petite section de maternelle avec une auxiliaire de vie scolaire est possible à 4 ans et 4 mois, à temps partiel.

L'évolution neurologique est marquée, pour les deux jumeaux, par la survenue d'un état de mal convulsif. Pour le jumeau A, il s'agit d'une crise convulsive tonico-clonique généralisée, prolongée, d'une durée de trois heures, apparue à l'âge de 17 mois dans un contexte apyrétique, n'ayant cédé que sous phénytoïne. Un traitement par Micropakine® est donc initié à cette période et aucune crise convulsive n'a récidivé depuis. Les deux EEG au décours de l'épisode convulsif sont normaux, tout comme le scanner cérébral et l'IRM cérébrale, éliminant en particulier l'étiologie vasculaire liée à un syndrome transfuseur-transfusé in utero qui aurait pu

passer inaperçu. Pour le jumeau B, l'épisode survient à l'âge de 24 mois, avec une première crise convulsive généralisée de quelques minutes puis des récurrences à trois reprises avec atteinte de l'hémicorps et de l'hémiface gauche. La dernière crise cède sous phénytoïne, puis un traitement par Micropakine® est instauré. Le scanner cérébral réalisé en urgence est normal, de même que l'EEG réalisé après l'épisode convulsif. Cependant l'IRM cérébrale retrouve une hypoplasie de la partie antérieure du corps calleux, sans autre anomalie associée. Les bilans infectieux pour chacun des enfants s'avèrent négatifs.

Dans ce contexte d'épilepsie et de retard psychomoteur global avec progrès constants, un bilan métabolique est réalisé qui révèle un pic d'orotate urinaire chez les jumeaux A et B, respectivement à 21,3 et 17,4 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-3,7). Ils bénéficient d'un cycle ammoniémique à l'âge de 26 mois avec charge protidique alimentaire à 1 g/kg, qui ne révèle pas d'hyperammoniémie, ni pour le jumeau A puisque les valeurs d'ammonium plasmatique varient entre 42 µmol/L à jeun et 49 µmol/L après repas ; ni pour le jumeau B pour lequel les valeurs sont entre 36 µmol/L à jeun et 54 µmol/L en post-prandial (Tableau 8). L'oroticurie est contrôlée toujours élevée à 6,4 mmol/mol de créatinine pour le jumeau A et 7,3 mmol/mol de créatinine pour le jumeau B. Par ailleurs les CAA plasmatique et urinaire sont normales (Tableau 9). La CAO urinaire retrouve chez les deux jumeaux une élévation des acides dicarboxyliques en rapport avec leur traitement par valproate. Le bilan métabolique se poursuit par le dosage de l'oroticurie maternelle, qui n'est pas pathologique à 0,5 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-1,3).

L'absence d'hyperammoniémie, associée à la normalité du bilan maternel, n'est pas en faveur d'un déficit du cycle de l'urée tel que la carence en OTC, ni en faveur d'un syndrome HHH. Cependant l'oroticurie pourrait être secondaire à une anomalie du métabolisme des pyrimidines.

IV.2.7. Huitième cas

Le huitième cas est un petit garçon âgé de 4 ans, deuxième enfant d'une fratrie de deux, issu de parents sans lien de parenté connu. Le frère aîné est en bonne santé, sans trouble du développement psychomoteur. L'enquête familiale est sans particularité en dehors d'une acquisition de la marche tardive entre 2 et 3 ans chez le père, et des difficultés scolaires chez la mère. La grossesse pour ce deuxième enfant a été marquée par un diabète gestationnel. L'accouchement a eu lieu au terme de 39 SA et 6 jours, eutocique, et les mensurations de l'enfant étaient normales avec un poids mesuré à 3620 g au 73^{ème} percentile, une taille à 51 cm au 72^{ème} percentile et un PC à 34,5 cm au 43^{ème} percentile. La période néonatale a été sans particularité, notamment au niveau de l'alimentation.

L'évolution psychomotrice de l'enfant est rapidement marquée par un décalage des acquisitions, puisque la station assise sans appui n'est possible qu'à partir de 12 mois, et que l'évaluation à 24 mois retrouve des déplacements à quatre pattes sans mise debout ni marche. La marche autonome est finalement acquise à 3 ans et 8 mois. Il existe également un retard sur le plan du langage avec un enfant de 24 mois qui utilise le bisyllabisme, jargonne et dit « maman », sans autre apport lexical ni construction de phrase. Cependant il n'existe pas de trouble de la communication et l'enfant échange de bonnes interactions avec son entourage familial. Par ailleurs son évolution neurologique est marquée par une crise convulsive en contexte fébrile à 21 mois, avec un EEG interprété normal au décours de l'épisode, confirmé par un EEG de veille et de sommeil normal à 30 mois, ne nécessitant pas de traitement anticonvulsivant. Le bilan sensoriel auditif est normal.

Sur le plan morphologique, il existe une cassure de la courbe de croissance pondérale et de celle du PC depuis l'âge de 10 mois, malgré des apports caloriques et nutritionnels corrects. L'examen clinique suspecte une crâniosténose de type turricephalie, compliquée d'une

microcéphalie acquise à moins 2 déviations standards, qui ne sera pas confirmée par le scanner cérébral avec reconstruction osseuse. Par ailleurs il existe une hyperlaxité articulaire et une hypotonie globale prédominante en axial. De plus il est remarqué des accès de stéréotypies associées à des mouvements brusques de type dystonies.

Le bilan biologique, réalisé à visée étiologique sur le retard psychomoteur global avec microcéphalie post-natale, révèle une anémie microcytaire sans arguments pour une carence martiale. L'ionogramme sanguin et les CPK sont normaux, de même que l'ammoniémie et les lactates plasmatiques. La CAO urinaire ainsi que la CAA plasmatique sont normales, en dehors d'une glutamine plasmatique basse (Tableau 9). Cependant il est retrouvé une oroticurie discrètement augmentée à 3,8 mmol/mol de créatinine (N : 0,5-3,7). L'enfant bénéficie alors d'une épreuve de charge protidique pour explorer cette excrétion urinaire d'orotate (Tableau 8). Ce test ne provoque pas de franche hyperammoniémie puisque les valeurs sont comprises entre 26 $\mu\text{mol/L}$ à jeun à 49 $\mu\text{mol/L}$ après apports protéique alimentaires (N : 10-50), mais une valeur du cycle est retrouvée augmentée à 59 $\mu\text{mol/L}$ dans un contexte d'hémolyse importante du prélèvement. Cependant l'oroticurie est contrôlée normale passant de 0,7 mmol/mol de créatinine à jeun, à 3,1 mmol/mol de créatinine après charge protéique (N : 0,5-3,7). De plus le dosage des purines et pyrimidines urinaires est normal. La mère de l'enfant bénéficie également d'un dosage urinaire qui ne révèle pas d'excrétion d'orotate.

L'absence d'hyperammoniémie malgré une épreuve de charge protéique, associée à un aminogramme sans particularité, ainsi que la normalité de l'excrétion urinaire d'orotate ne sont pas en faveur d'une pathologie du cycle de l'urée, qu'elle soit primitive ou secondaire. De plus il n'a pas été retrouvé d'argument biochimique pour une anomalie du métabolisme des pyrimidines, ni des purines. La normalisation de l'excrétion orotate chez ce petit patient, retrouvée sur plusieurs bilans consécutifs, tend à penser que sa pathologie neuropsychomotrice n'est pas secondaire à une maladie héréditaire du métabolisme faisant intervenir l'orotate.

Tableau 8: Dosages biochimiques selon la charge protidique

	<i>Cas 1</i>	<i>Cas 2</i>	<i>Cas 3</i>	<i>Cas 4</i>	<i>Cas 5</i>	<i>Cas 6</i>	<i>Cas 7</i>	<i>Cas 8</i>
<i>Bilan plasmatique</i>								
NH3 à jeun	28	26	27	20	21	27	36	26
NH3 maximale	>800	65	193	50	58	49	54	59
NH3 après charge protéique	NR	34	NR	50	NR	42	54	49
Norme NH3 (µmol/L)	37-63	10-50	37-63	10-50	10-50	10-50	10-50	10-50
Lactates	9,3	6,1	1,8	1,2	3,1	4,4	2,9	1,4
Norme Lactates (mmol/L)	0,6-2,4	0,6-2,4	0,6-2,4	0,5-2,2	0,6-2,4	0,6-2,4	0,6-2,4	0,5-2,2
Hb	13,9	10,9	10,1	12,2	11,1	12	12,2	13,3
Norme Hb (g/dL)	13-21	9,7-13,1	9,7-13,1	11,1-13,9	11,5-13,5	10-13,5	10,3-13,7	10,3-13,7
VGM	96,4	76,2	78	76,7	76,5	77,7	76,9	74
Norme VGM (Femtol)	87-125	75-98	75-98	75-98	74-87	70-90	71-83	75-98
<i>Bilan urinaire</i>								
Orotate	73	15,1	43,1	6	15,4	21,3	17,4	3,8
Orotate après charge protéique	NR	24,7	NR	15,6	NR	6,4	7,3	3,1
Norme orotate (mmol/mol de créatinine)	0,5-4,1	0,5-3,7	0,5-4,1	0,5-3,7	0,5-3,7	0,5-3,7	0,5-3,7	0,5-3,7
Orotate maternel	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Pyrimidines	NR	NR	Normal	Normal	Normal			Normal

Légendes : Hb: hémoglobine, NH3: ammoniémie, NR: non recherché, VGM: volume globulaire moyen. Les cas 1, 3 et 5 sont sous régime hypoprotidique qui contre-indique la réalisation d'un test de charge protéique.

Tableau 9: Marqueurs métaboliques plasmatique et urinaire des cas

	<i>Bilan plasmatique</i>						<i>Bilan urinaire</i>					
	NH3	Gln	Cit	Lys	Arg	Orn	Ala	AO	Lys	Arg	Orn	Uracile
<i>Cas 1</i>	↑↑	↑↑	N	↑↑	↓	N	↑	↑	↑↑	↑	↑	(+)
<i>Cas 2</i>	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	(-)
<i>Cas 3</i>	↑	↑	N	N	N	N	↑	↑	N	N	N	(+)
<i>Cas 4</i>	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	(-)
<i>Cas 5</i>	↑	N	N	N	N	↓	N	↑	↑↑	↑	↑	(-)
<i>Cas 6</i>	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	↑	↑	(-)
<i>Cas 7</i>	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	↑	N	(-)
<i>Cas 8</i>	N	↓	N	↑	N	↑	N	N				(-)

Légendes : N: taux normal, ↑: augmentation, ↓: diminution, (+): présence, (-): absence ; Ala : alanine, AO : acide orotique, Arg: arginine, Cit : citrulline, Gln : glutamine, Lys : lysine, Orn : ornithine.

IV.3. Suspensions diagnostiques et analyses génétiques

Pour les cas 1, 2, 3 et 5, il existe une forte suspicion de déficit du cycle de l'urée, confortée par une hyperammoniémie pour les patients 1, 3 et 5, associée à une élévation de la glutamine et une excrétion urinaire d'uracile pour les cas 1 et 3, ainsi qu'à une oroticurie chez ces quatre patients, également retrouvée chez les mères de chaque enfant. Ce dernier élément argumente une possible carence en OTC du fait de la transmission liée à l'X du gène codant pour cette enzyme. Une étude du gène de l'OTC est ainsi réalisée pour ces quatre patients. Malheureusement l'étude génétique par séquençage des 10 exons et des jonctions intron-exon du gène *OTC* n'a pas permis de mettre en évidence de mutation dans les régions géniques explorées, chez aucun de ces quatre patients. Cependant devant la forte suspicion de déficit en OTC chez ces patients, il est important de poursuivre les investigations génétiques. En effet les analyses peuvent être approfondies par une recherche de mutations par séquençage au niveau de la région promotrice du gène ou des régions introniques, voire en testant les ARN messagers. L'analyse des introns du gène *OTC* chez le cas numéro 3 n'a pas permis de mettre en évidence de mutation (Tableau 10) et une amplification multiplexe de sondes dépendant d'une ligation (MLPA) a été réalisée afin de vérifier l'absence de délétions ou duplications. Une analyse complémentaire du gène *OTC* pour le cas 1 a permis d'isoler un variant dans la région 5'UTR :

c.-147_-146insTCTCTTC dont la pathogénicité est difficile à prévoir. Cette région est non traduite mais possiblement promotrice du gène. Un dosage de l'activité enzymatique de l'enzyme OTC pourrait aider au diagnostic en confirmant ou infirmant le déficit.

Pour autant, chez ces quatre patients (1,2, 3 et 5), les autres déficits primaires du cycle de l'urée comprenant les déficits des enzymes cytosoliques arginase, ASS et ASL, sont peu probables puisque malgré l'hyperammoniémie pour trois d'entre eux, l'aminogramme plasmatique ne retrouve pas d'anomalie de la citrulline, ni d'augmentation de l'arginine (ne plaidant pas pour le déficit en arginase).

Par ailleurs, il existe pour le cinquième cas un diagnostic différentiel au déficit en OTC : un déficit secondaire du cycle de l'urée par intolérance aux protéines dibasiques. En effet cette pathologie se caractérise par la fuite urinaire de trois acides aminés : la lysine, l'arginine et l'ornithine, qui ne sont pas réabsorbés par le tubule rénal. En découle une interruption du cycle de l'urée par défaut d'ornithine et d'arginine, et donc un risque d'hyperammoniémie. Chez le patient numéro cinq, la CAA urinaire met en effet en évidence une lysinurie importante, associée à une ornithinurie et une argininurie à moindre degré. La CAA plasmatique argumente d'autant plus ce diagnostic par un taux abaissé d'ornithine. Un séquençage des exons et des régions jonctionnelles exons-introns du gène *SLC7A7* est donc réalisé devant cette suspicion diagnostique, mais l'analyse moléculaire revient négative (Tableau 10).

En ce qui concerne les autres déficits du cycle de l'urée, les explorations métaboliques des huit patients ne mettent pas en évidence d'arguments pour un syndrome HHH puisqu'il n'existe pas d'homocitrullinurie, ni d'augmentation de l'ornithine plasmatique, ce qui n'est pas non plus en faveur d'un déficit en OAT, dont le tableau clinique ophtalmologique n'est pas identifié parmi les huit cas présentés.

Le séquençage du gène *OTC* est également réalisé chez les jumeaux, cas 6 et 7, malgré de faibles arguments biologiques pour un déficit du cycle de l'urée, en dehors de l'argument de fréquence chez les petits garçons : l'épreuve de charge protéique n'a pas mis en évidence d'hyperammoniémie, l'aminogramme plasmatique est sans particularité, en particulier la glutamine, la citrulline et l'arginine sont normales. De plus la CAO urinaire ne retrouve pas de lysinurie en excès. De surcroît, l'analyse maternelle n'a pas révélé d'élévation de l'oroticurie. L'analyse moléculaire à la recherche d'une mutation du gène de l'OTC revient négative (Tableau 10).

En revanche, chez les cas 4, 6 et 7, si le diagnostic de trouble du cycle de l'urée n'est pas prépondérant, une anomalie du métabolisme des pyrimidines serait probable, en particulier devant le tableau clinique. Cependant il n'a pas été retrouvé d'anémie mégalo-blastique pouvant conforter dans le diagnostic d'un déficit majeur en UMPS sur mutation bi-allélique. En outre, pour les cas 1, 2, 3 et 5 dont les mères sont également excrétrices en excès d'orotate urinaire, il est envisageable d'évoquer le diagnostic de déficit partiel en UMPS sur mutation hétérozygote, dont la transmission est à caractère dominant. Aussi le séquençage du gène *UMPS* est réalisé pour tous les cas à l'exception du troisième (pour lequel il doit être prochainement prévue). Cette analyse permet de mettre en évidence des mutations pour trois cas : les cas 2, 4 et 5 (Tableau 10). Chez les cas 2 et 5, dont les mères sont également excrétrices, il serait nécessaire de confirmer la transmission allélique maternelle par analyse moléculaire chez les mères. Le séquençage du gène *UMPS* est en cours chez le huitième cas.

Tableau 10: Analyses moléculaires des gènes associés à une oroticurie

Gène	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
<i>OTC (exons et jonctions introns-exons)</i>	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	
<i>OTC (introns)</i>			(-)					
<i>OTC (promoteur)</i>	EC							
<i>SLC7A7</i>					(-)			
<i>UMPS</i>	(-)	(+)		(+)	(+)	(-)	(-)	EC

Légendes : (+): mutation pathogène identifiée; (-): absence de mutation; EC: analyse en cours

Le transcrit du gène *UMPS* contient 6 exons codants. Le séquençage Sanger a permis de mettre en évidence pour le cas 2 la mutation c.768delA (p.Ser257Leufs*13) dans l'exon 3. Ce même séquençage a permis de mettre en évidence chez le cas 4 la mutation c.802C>T (p.Gln268*) dans l'exon 3 également. Enfin pour le cas 5 il s'agit de la mutation c.515C>T (p.Ser172Leu) dans l'exon 3. Ces trois mutations sont responsables de perte de fonctions sur l'allèle du gène *UMPS* sur lequel elles sont portées, expliquant un déficit partiel en UMPS, avec accumulation d'orotate en amont. Cette pathologie nouvellement décrite rapporte des phénotypes très variables, dont de nombreux cas asymptomatiques (64).

V. DISCUSSION

Les différents profils cliniques et biochimiques présentés dans notre cohorte prouvent la diversité diagnostique disponible devant une élévation de l'excrétion urinaire d'orotate. Cependant il existe une urgence diagnostique à éliminer devant la positivité de ce marqueur : un déficit du cycle de l'urée, compliqué d'une hyperammoniémie grevant le pronostic neurologique à court ou long terme (17). D'où la nécessité d'explorations métaboliques complémentaires afin d'éliminer un déficit du cycle de l'urée, et par ordre de fréquence éliminer un déficit en OTC.

Parmi nos cas, nous retrouvons deux profils biochimiques en faveur d'un déficit en OTC : les cas 1 et 3. En effet il s'agit des deux seuls cas pour lesquels nous ayons mis en évidence une hyperammoniémie franche supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$, associée à une augmentation de la glutamine. De surcroît le cas numéro 1 a présenté un tableau aigu typique de coma néonatal hyperammonémique, évoluant ensuite vers des crises hyperammonémiques paroxystiques favorisée par les infections. Aussi pour ces deux cas, il a été retrouvé de l'uracile dans la CAO urinaire, en faveur de ce diagnostic de déficit en OTC, et non en faveur d'un déficit complet ou partiel en UMPS, puisque la synthèse de l'uracile se fait en aval de la réaction catalysée par l'UMPS. Enfin, le fait de retrouver une excrétion urinaire pathologique également chez les mères des sujets est encore un argument en faveur d'un déficit en OTC.

Seulement l'analyse moléculaire des exons et des jonctions exons-introns du gène de l'OTC n'a pas permis de mettre en évidence de mutation. Pour autant, Yamagushi et al. a évalué un taux de détection des mutations dans les exons pour les déficits en OTC à 80% (24), il n'est donc pas toujours évident de prouver génétiquement le déficit enzymatique (68). En effet la mutation peut être portée par les domaines de régulations du gène comme le promoteur, ou encore peut se trouver au sein des introns, ces domaines constituant 98,5 % de la séquence

génomique. L'amélioration des techniques de séquençage permet de rechercher ainsi les mutations sur les régions introniques, aussi Ogino et al. a mis en évidence ce type de mutation en couplant la recherche génomique à une analyse par RT-PCR de l'ARNm de l'OTC dans le foie (69). L'analyse moléculaire utilisant l'ADN génomique et l'ARNm permet d'augmenter le taux de détection de mutation du gène *OTC* (70,71).

Mais comment prouver le diagnostic de déficit en OTC devant une forte suspicion diagnostique, comme celle que nous avons pour le cas numéro 1, sans confirmation génétique moléculaire ? En effet il paraît important d'arriver à la confirmation du diagnostic, d'une part dans l'intérêt du patient, afin de lui établir un diagnostic de certitude et d'ainsi mettre en place la prise en charge thérapeutique au long cours nécessitant un régime strict, des règles de vie contraignantes et une prise de médicaments régulière (17,27), mais d'autre part dans l'intérêt des autres membres de sa famille, puisque le diagnostic d'un déficit en OTC, ou d'un autre déficit du cycle de l'urée, peut mener à un conseil génétique et à un diagnostic prénatal (28).

Ainsi, l'analyse de l'activité enzymatique peut être proposée. Cependant à la différence des analyses génétiques moléculaires, ces techniques sont invasives. En effet les réactions du cycle de l'urée s'effectuent dans leur totalité uniquement dans les hépatocytes. Les mesures d'activité enzymatique sont donc tributaires, dans la plupart des cas, d'une biopsie hépatique, geste invasif et à risque de complication en particulier hémorragique. Même si les techniques de dosage de l'activité enzymatique s'améliorent (72), cette technique n'est pas dénuée de risques. Toutefois, Krijt et al. a nouvellement décrit une technique de mesure non invasive de l'activité enzymatique de l'OTC réalisée sur le plasma (25). Cette étude démontre que le dosage non invasif d'enzymes exprimées principalement dans le foie pourrait être utilisé comme une approche alternative pour diagnostiquer des erreurs innées de métabolisme tels que les déficits du cycle de l'urée. Aussi, devant la forte suspicion de déficit en OTC chez notre cas numéro 1, ce dosage d'activité de l'OTC sur plasma pourrait être proposé afin d'étayer ce diagnostic, à la

fois chez l'enfant mais aussi chez sa mère, de même pour notre troisième patient, bien que la sensibilité de ce test puisse être réduite en cas de variants moins sévères.

Au-delà de ces aspects, notre étude a permis de confirmer que l'orotate urinaire n'est pas uniquement un marqueur pathologique des déficits du cycle de l'urée, mais permet de diagnostiquer également les déficits sur la voie de synthèse de novo des pyrimidines. En effet, Wortmann et al. a tout récemment publié qu'il existait une seconde forme d'acidurie orotique liée au déficit en UMPS (64). En effet le déficit en UMPS ou acidurie orotique héréditaire, responsable d'une anémie mégalo-blastique dans le premier mois de vie, est lié à une mutation bi-allélique du gène *UMPS* (63). Bailey a ensuite montré que l'anémie mégalo-blastique n'était pas indispensable au diagnostic, confirmé par d'autres équipes par la suite (59,60,73). Wortmann et al. a finalement décrit une forme plus modérée d'acidurie orotique héréditaire, de transmission autosomique dominante, dont le phénotype est très variable puisqu'allant de l'asymptomatique à l'encéphalite néonatale. L'étude génomique alliant différentes techniques, dont le séquençage Sanger ou l'exome, a permis de déterminer une transmission dominante du variant. C'est dans ce contexte qu'il a été recherché des mutations chez les patients de notre propre étude, en particulier les patients ayant un apparenté dont l'excrétion urinaire d'orotate était élevée (patients 1, 2 et 5). L'étude génomique a également été réalisée chez les patients 4, 6, 7 et 8 devant la diversité phénotypique de ce déficit hétérozygote. Cela a permis d'isoler une mutation pathogène responsable de l'oroticurie chez trois patients (2,4 et 5). De même que pour les recherches génétiques de l'*OTC*, le séquençage du gène *UMPS* s'est limité aux exons et jonctions exons-introns. Cette étude moléculaire n'élimine donc pas avec certitude un diagnostic de déficit en UMPS, puisque des mutations pourraient exister dans les régions non codantes pouvant influencer le transcrit, l'expression du gène, l'épissage.

Cette confirmation diagnostique de déficit partiel en UMPS apporte un réel bénéfice thérapeutique pour les patients, en particulier le patient 5 qui jusqu'alors bénéficiait d'un régime

hypoprotidique contraignant. L'absence d'hyperammoniémie et la confirmation du déficit en UMPS vont ainsi permettre la levée de restriction protidique alimentaire. De même pour le cas 2, petite fille dont la maman était également excrétrice d'orotate urinaire en excès, cette confirmation diagnostique du déficit en UMPS, dans une forme asymptomatique, va permettre de limiter l'action thérapeutique et de rassurer la famille concernant un autre enfant à naître, en particulier pour les fœtus masculins.

Néanmoins, les analyses génomiques n'ont pas permis de déterminer un diagnostic pour chaque enfant. Les explorations métaboliques et génétiques sont alors à poursuivre, tant sur les explorations des déficits du cycle de l'urée que sur ceux du métabolisme des pyrimidines. Les méthodes de séquençage rapide telle que l'exome pourraient venir compléter les investigations. Ceci pourrait permettre la découverte de nouvelles mutations pathogènes dans des gènes codants pour des enzymes voisines de celles déjà explorées ou connues, avec la possibilité de trouver des déficits même à des étapes non suspectées des voies métaboliques en question (74–77). Ceci prend tout son sens si l'on se souvient que historiquement le déficit en DHDOH associé au syndrome malformatif de Miller, à l'origine duquel pendant longtemps des mutations de novo ont été suspectées par erreur, a été le premier diagnostic d'une maladie rare mendélienne mise en évidence par l'application du séquençage d'exome (66) et si on considère que malgré une localisation de ce déficit en amont de la production d'orotate, par un mécanisme non élucidé, ces malades excrètent de fortes concentrations d'acide orotique. Aussi, certaines enzymes déficitaires pourraient ne pas être suspectées en raison d'une variabilité phénotypique décrite de manière incomplète préalablement, comme l'illustre le déficit en UMPS (78).

L'ouverture des analyses vers l'exome voir le génome ont montré récemment que dans les tableaux neurométaboliques complexes, le pourcentage de causes génétiques multiples avec mise en évidence de deux différents loci responsables de pathologies mendéliennes peut atteindre plus de 10%, même dans les familles non consanguines (79). C'est le cas de notre

patiente 5, pour qui les explorations biochimiques et génétiques ont permis de mettre en évidence deux pathologies métaboliques distinctes : un déficit en GLUT1 et un déficit partiel en UMPS.

Se pose enfin la question du traitement des enfants pour lesquels un déficit partiel en UMPS a été mis en évidence : il y a-t-il un intérêt à instaurer un traitement par uridine, comme dans les déficits complets ? Pour le cas 4, son tableau neurologique est secondaire au déficit en GLUT1, avec une franche amélioration de sa symptomatologie depuis l'introduction du régime cétogène. De plus il n'existe pas d'anémie associée. Le déficit partiel en UMPS paraît ainsi asymptomatique chez cette petite fille. Il en est de même pour le cas numéro 2, dont la maman est également excrétrice d'orotate en excès sans symptomatologie décrite. Il ne paraît pas indispensable chez ces patients d'introduire un traitement par uridine. Cependant pour le cas 5, il n'a pas été mis en évidence d'étiologie pouvant expliquer ses troubles attentionnels ni ses difficultés graphiques et de langage. Un traitement d'épreuve par uridine pourrait être proposé afin d'évaluer l'évolution de ses symptômes.

A la suite des recherches métaboliques et génétiques déjà établies, quelques points étiologiques restent à élucider au sein de notre cohorte. Ainsi, les nouveaux moyens d'explorations métaboliques et d'analyses génétiques pourraient nous aider à avancer dans la démarche étiologique devant l'oroticurie de nos patients et de leurs familles (Tableau 11).

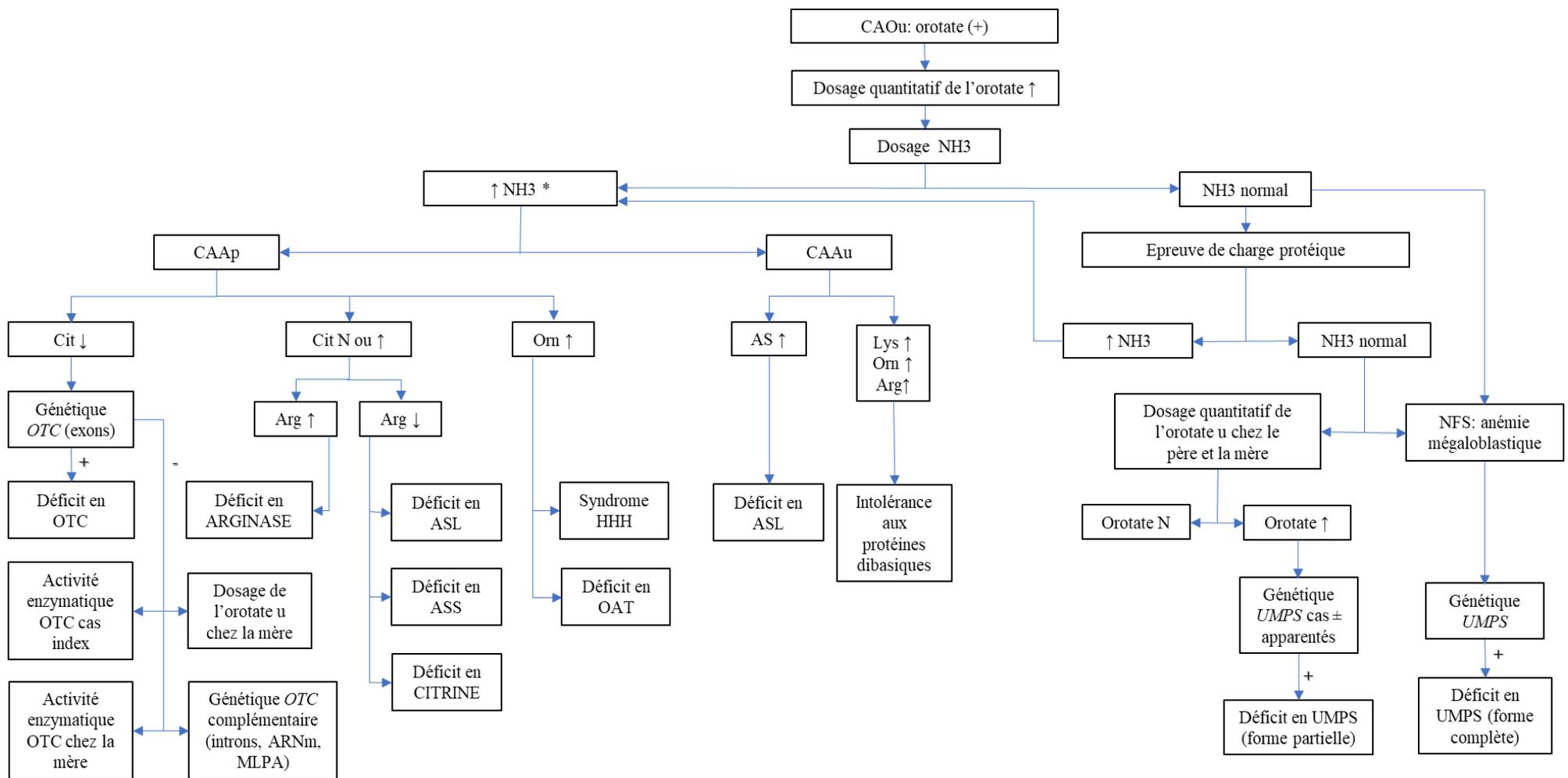
Tableau 11: Explorations étiologiques complémentaires

<i>Explorations complémentaires</i>	<i>Cas 1</i>	<i>Cas 2</i>	<i>Cas 3</i>	<i>Cas 4</i>	<i>Cas 5</i>	<i>Cas 6</i>	<i>Cas 7</i>	<i>Cas 8</i>
<i>Enzymatique</i>								
Activité de l'OTC (sur hépatocytes ou plasma) du cas	X		X			X	X	
Activité de l'OTC chez la mère	X		X					
<i>Métabolique</i>								
Dosage de l'orotate urinaire chez les apparentés		X		X	X	X	X	X
<i>Génétique</i>								
Séquençage <i>UMPS</i> chez les apparentés		X		X	X			
Séquençage <i>OTC</i> chez la mère et les apparentés	X		X					
MLPA	X		X					
Etude des transcrits par analyse de l'ARNm du cas	X		X					
Exome du cas						X	X	X

Légendes : ARNm : Acide ribonucléique messenger, MLPA : Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation), OTC : Ornithine transcarbamylyase, UMPS : Uridine monophosphate synthétase.

VI. ARBRE DIAGNOSTIQUE

Afin de faciliter la prise en charge étiologique et thérapeutique, nous proposons un pas à pas diagnostique des explorations métaboliques à envisager dans le cadre d'une acidurie orotique (Figure 10). Cette réflexion diagnostique est issue de notre propre démarche réalisée au cours de cette étude pour identifier au mieux l'origine de l'excrétion de l'acide orotique de nos huit patients.



Légendes: Arg: arginine; ARNm: Acide ribonucléique messager; AS: argininosuccinate; ASL: argininosuccinate lyase; ASS: argininosuccinate synthétase; CAA: chromatographie des acides aminés; CAO: chromatographie des acides organiques; Cit: citrulline; HHH; hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie; Lys: lysine; MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation); NH3: ammoniémie; OAT: ornithine aminotransférase; Orn: Ornithine; OTC: ornithine transcarbamylase; p: plasmatique; u: urinaire; * et/ou signes cliniques de déficit du cycle de l'urée, ou antécédents familiaux en faveur d'un déficit du cycle de l'urée (coma hyperammoniémique, aversion protéique...)

Figure 10: Algorithme diagnostique devant une élévation de l'oroturie

VII. CONCLUSION

L'orotate est un métabolite intermédiaire de la synthèse des pyrimidines. Son excrétion excessive urinaire est associée à des troubles métaboliques accessibles aux thérapeutiques, soit du cycle de l'urée, soit du métabolisme des pyrimidines. Etablir un diagnostic correct et opportun chez un patient atteint d'acidurie orotique est indispensable à la mise en place d'un traitement efficace et adapté, avant la survenue des complications liées à chaque étiologie.

Notre étude, qui a collecté les données cliniques, radiologiques, biochimiques et génétiques de huit enfants présentant une oroticurie, a permis de montrer la diversité des phénotypes associés à l'élévation de l'excrétion urinaire d'orotate. Cette étude illustre l'intérêt de la complémentarité des analyses biochimiques et génétiques. Les différentes explorations métaboliques effectuées au cours de notre étude nous ont permis de développer un arbre diagnostique pouvant aider à la prise en charge étiologique et thérapeutique ultérieure devant une oroticurie.

REMERCIEMENTS COMPLEMENTAIRES :

Nous tenions à remercier pour leurs participations :

Pour les analyses moléculaires génétiques : Dr J. Mayr à Salzburg, pour l'étude sur l'*UMPS* ; Dr C. Acquaviva-Bourdain aux hospices civils de Lyon et Dr J. Häberle à Zürich, pour les analyses sur l'*OTC* ; Dr S. Vuillaumier-Barrot à l'hôpital Bichat à Paris, pour l'analyse sur *SLC2A1* ; Dr L. Vilarinho à Porto pour l'analyse sur *SLC7A7*.

Pour leurs évaluations cliniques : le Dr D. Ballhausen à Lausanne ; le Dr H. Santos à Porto ; les médecins cliniciens du CHU de Nantes.

REFERENCES

1. Biscaro, G., and Belloni, E., *Ann. Sot. chim. Milano*, 11, Nos. 1, 2 (1905); *Chem. Zentr.*, 2, 64 (1905). In.
2. Löffler M, Carrey EA, Zameitat E. Orotic Acid, More Than Just an Intermediate of Pyrimidine de novo Synthesis. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao*. 20 mai 2015;42(5):207-19.
3. Mitchell HK, Houlahan MB. Investigations on the biosynthesis of pyrimidine nucleosides in *Neurospora*. *Fed Proc*. sept 1947;6(3):506-9.
4. Arvidson H, Eliasson NA. Orotic acid as a precursor of pyrimidines in the rat. *J Biol Chem*. mai 1949;179(1):169-73.
5. Novak AF, Hauge SM. Isolation of the unidentified growth factor, vitamin B13, in distillers' dried solubles. *J Biol Chem*. juin 1948;174(2):647-51.
6. Manna L, Hauge SM. A possible relationship of vitamin B13 to orotic acid. *J Biol Chem*. mai 1953;202(1):91-6.
7. van Kuilenburg ABP, van Lenthe H, Löffler M, van Gennip AH. Analysis of pyrimidine synthesis « de novo » intermediates in urine and dried urine filter- paper strips with HPLC-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. nov 2004;50(11):2117-24.
8. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum* [Internet]. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: <http://evm.health2media.com/#/start>
9. Jones ME. Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: genes, enzymes, and regulation of UMP biosynthesis. *Annu Rev Biochem*. 1980;49:253-79.
10. Buang Y. Dietary adenine alleviates fatty liver induced by orotic acid. *Indones J Chem*. 14 déc 2010;10(3):363-9.
11. Robinson JL. Adenine-induced orotic aciduria in rats fed diets with and without orotic acid. *Nutr Res*. 1 janv 1981;1(3):253-9.
12. Wang Y-M, Hu X-Q, Xue Y, Li Z-J, Yanagita T, Xue C-H. Study on possible mechanism of orotic acid-induced fatty liver in rats. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mai 2011;27(5):571-5.
13. Kintzel HW, Hinkel GK, Schwarze R. The decrease in the serum bilirubin level in premature infants by orotic acid. *Acta Paediatr Scand*. janv 1971;60(1):1-5.
14. Hinkel GK, Kintzel HW, Schwarze R. [Prevention of hyperbilirubinemia in premature and newborn infants using orotic acid]. *Dtsch Gesundheitswesen*. 21 déc 1972;27(51):2414-9.
15. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis*. 15 juin 2017;12(1):111.
16. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. oct 2014;113(1-2):127-30.

17. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 29 mai 2012;7:32.
18. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys.* 15 août 2013;536(2):101-8.
19. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao.* 20 mai 2015;42(5):181-94.
20. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr.* mars 1999;134(3):268-72.
21. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* nov 2015;38(6):1041-57.
22. Husson M-C, Schiff M, Fouilhoux A, Cano A, Dobbelaere D, Brassier A, et al. Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicentre retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 23 sept 2016;11(1):127.
23. Bigot A, Brunault P, Lavigne C, Feillet F, Odent S, Kaphan E, et al. Psychiatric adult-onset of urea cycle disorders: A case-series. *Mol Genet Metab Rep.* sept 2017;12:103-9.
24. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* juill 2006;27(7):626-32.
25. Krijt J, Sokolová J, Ješina P, Dvořáková L, Řeboun M, Brennerová K, et al. Activity of the liver enzyme ornithine carbamoyltransferase (OTC) in blood: LC-MS/MS assay for non-invasive diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Clin Chem Lab Med.* 26 juill 2017;55(8):1168-77.
26. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 19 août 2016;11(1):116.
27. de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0046-2>
28. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/>
29. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F, et al. Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high-risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* sept 2017;21(6).
30. Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* avr 2004;81 Suppl 1:S74-78.

31. Häberle J, Pauli S, Linnebank M, Kleijer WJ, Bakker HD, Wanders RJA, et al. Structure of the human argininosuccinate synthetase gene and an improved system for molecular diagnostics in patients with classical and mild citrullinemia. *Hum Genet.* avr 2002;110(4):327-33.
32. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Häberle J. Mutations in the Human Argininosuccinate Synthetase (ASS1) Gene, Impact on Patients, Common Changes, and Structural Considerations. *Hum Mutat.* mai 2017;38(5):471-84.
33. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* sept 2016;39(5):661-72.
34. Kose E, Kuyum P, Aksoy B, Häberle J, Arslan N, Ozturk Y. First report of carginic acid in a patient with citrullinemia type 1 (argininosuccinate synthetase deficiency). *J Clin Pharm Ther.* 25 juill 2017;
35. Herrera Sanchez MB, Previdi S, Bruno S, Fonsato V, Deregibus MC, Kholia S, et al. Extracellular vesicles from human liver stem cells restore argininosuccinate synthase deficiency. *Stem Cell Res Ther.* 27 juill 2017;8(1):176.
36. Faghfoury H, Baruteau J, de Baulny HO, Häberle J, Schulze A. Transient fulminant liver failure as an initial presentation in citrullinemia type I. *Mol Genet Metab.* avr 2011;102(4):413-7.
37. Güçer S, Aşan E, Atilla P, Tokatli A, Çağlar M. Early cirrhosis in a patient with type I citrullinaemia (CTLN1). *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(4):541-2.
38. Bindi V, Eiroa H. [Citrullinemia type I with recurrent liver failure in a child]. *Arch Argent Pediatr.* 01 2017;115(1):e39-42.
39. Ito S, Kurasawa G, Yamamoto K, Furuta I, Ishihara F, Kobayashi K, et al. A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase gene. *J Gastroenterol.* nov 2004;39(11):1115-7.
40. Yankol Y, Mecit N, Kanmaz T, Acarli K, Kalayoglu M. Argininosuccinic Aciduria-A Rare Indication for Liver Transplant: Report of Two Cases. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 14 2016;
41. Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/>
42. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* nov 2015;38(6):1059-74.
43. Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, Mooyer P, Huijmans JGM, Mustonen A, et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis.* sept 2002;25(5):399-410.

44. Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis.* déc 2010;33 Suppl 3:S503-506.
45. Gatfield PD, Taller E, Wolfe DM, Haust MD. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria associated with decreased carbamyl phosphate synthetase I activity. *Pediatr Res.* mai 1975;9(5):488-97.
46. Camacho JA, Obie C, Biery B, Goodman BK, Hu CA, Almashanu S, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet.* juin 1999;22(2):151-8.
47. Debray F-G, Lambert M, Lemieux B, Soucy JF, Drouin R, Fenyves D, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet.* nov 2008;45(11):759-64.
48. Lee HHC, Poon KH, Lai CK, Au KM, Siu TS, Lai JPS, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome: a treatable genetic liver disease warranting urgent diagnosis. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* févr 2014;20(1):63-6.
49. Saheki T, Song Y-Z. Citrin Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
50. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, et al. Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 2016;58(10):979-83.
51. Sperandio MP, Andria G, Sebastio G. Lysinuric protein intolerance: update and extended mutation analysis of the SLC7A7 gene. *Hum Mutat.* janv 2008;29(1):14-21.
52. Nicolas C, Bednarek N, Vuiblet V, Boyer O, Brassier A, De Lonlay P, et al. Renal Involvement in a French Paediatric Cohort of Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *JIMD Rep.* 2016;29:11-7.
53. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, et al. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 5 janv 2017;12(1):3.
54. Estève E, Krug P, Hummel A, Arnoux J-B, Boyer O, Brassier A, et al. Renal involvement in lysinuric protein intolerance: contribution of pathology to assessment of heterogeneity of renal lesions. *Hum Pathol.* avr 2017;62:160-9.
55. Tanner LM, Kurko J, Tringham M, Aho H, Mykkänen J, Nântö-Salonen K, et al. Inhaled Sargramostim Induces Resolution of Pulmonary Alveolar Proteinosis in Lysinuric Protein Intolerance. *JIMD Rep.* 2017;34:97-104.
56. Ginguay A, Cynober L, Curis E, Nicolis I. Ornithine Aminotransferase, an Important Glutamate-Metabolizing Enzyme at the Crossroads of Multiple Metabolic Pathways. *Biology.* 7 mars 2017;6(1).

57. Sivashanmugam M, J J, V U, K N S. Ornithine and its role in metabolic diseases: An appraisal. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* févr 2017;86:185-94.
58. Huguley CM, Bain JA, Rivers SL, Scoggins RB. Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid. *Blood.* juin 1959;14(6):615-34.
59. Bailey CJ. Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: a reappraisal. *J Inherit Metab Dis.* déc 2009;32 Suppl 1:S227-233.
60. Nyhan WL, Gangoiti JA. Hereditary Orotic Aciduria and the Excretion of Orotidine. *Neuropediatrics.* déc 2016;47(6):408-9.
61. Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis.* sept 2014;37(5):687-98.
62. Webster DR, Becroft DMO, Van Gennip AH, Van Kuilenburg ABP. Hereditary Orotic Aciduria and Other Disorders of Pyrimidine Metabolism | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMMBID | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cité 11 sept 2017]. Disponible sur: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62636333&jumpsectionID=62636337>
63. Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, Tsuboi T, Sumi S, Okajima K, et al. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. *Am J Hum Genet.* mars 1997;60(3):525-39.
64. Wortmann SB, Chen MA, Colombo R, Pontoglio A, Alhaddad B, Botto LD, et al. Mild orotic aciduria in UMPS heterozygotes: a metabolic finding without clinical consequences. *J Inherit Metab Dis.* mai 2017;40(3):423-31.
65. Miller M, Fineman R, Smith DW. Postaxial acrofacial dysostosis syndrome. *J Pediatr.* déc 1979;95(6):970-5.
66. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* janv 2010;42(1):30-5.
67. Duley JA, Henman MG, Carpenter KH, Bamshad MJ, Marshall GA, Ooi CY, et al. Elevated plasma dihydroorotate in Miller syndrome: Biochemical, diagnostic and clinical implications, and treatment with uridine. *Mol Genet Metab.* sept 2016;119(1-2):83-90.
68. Choi J-H, Lee BH, Kim JH, Kim G-H, Kim Y-M, Cho J, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Hum Genet.* sept 2015;60(9):501-7.
69. Ogino W, Takeshima Y, Nishiyama A, Okizuka Y, Yagi M, Tsuneishi S, et al. Mutation analysis of the ornithine transcarbamylase (OTC) gene in five Japanese OTC deficiency patients revealed two known and three novel mutations including a deep intronic mutation. *Kobe J Med Sci.* 2007;53(5):229-40.
70. Carstens RP, Fenton WA, Rosenberg LR. Identification of RNA splicing errors resulting in human ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Hum Genet.* juin 1991;48(6):1105-14.

71. Lopes-Marques M, Pereira-Castro I, Amorim A, Azevedo L. Characterization of the human ornithine transcarbamylase 3' untranslated regulatory region. *DNA Cell Biol.* avr 2012;31(4):427-33.
72. Moedas MF, Adam A a. A, Farelo MA, IJlst L, Chamuleau R a. FM, Hoekstra R, et al. Advances in methods for characterization of hepatic urea cycle enzymatic activity in HepaRG cells using UPLC-MS/MS. *Anal Biochem.* 15 oct 2017;535:47-55.
73. Grohmann K, Lauffer H, Lauenstein P, Hoffmann GF, Seidlitz G. Hereditary orotic aciduria with epilepsy and without megaloblastic anemia. *Neuropediatrics.* avr 2015;46(2):123-5.
74. Maher B. Human genetics: Genomes on prescription. *Nature.* 5 oct 2011;478(7367):22-4.
75. Roach JC, Glusman G, Smit AFA, Huff CD, Hubley R, Shannon PT, et al. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science.* 30 avr 2010;328(5978):636-9.
76. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature.* 10 sept 2009;461(7261):272-6.
77. Stranneheim H, Wedell A. Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *J Intern Med.* janv 2016;279(1):3-15.
78. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, van den Heuvel L, Rodenburg RJ. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *J Inherit Metab Dis.* mai 2015;38(3):437-43.
79. Tarailo-Graovac M, Shyr C, Ross CJ, Horvath GA, Salvarinova R, Ye XC, et al. Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. *N Engl J Med.* 9 juin 2016;374(23):2246-55.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

SIGNATURES

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Jean-Christophe ROZE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Alice KUSTER

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : PRISE EN CHARGE ETIOLOGIQUE D'UNE OROTICURIE: ETABLIR UNE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE A PARTIR D'UNE COHORTE D'ENFANTS PRESENTANT UNE EXCRETION URINAIRE D'ACIDE OROTIQUE.

RESUME

L'orotate est un métabolite intermédiaire de la synthèse des pyrimidines. Son excrétion excessive urinaire est associée à des troubles métaboliques accessibles aux thérapeutiques, soit du cycle de l'urée, soit du métabolisme des pyrimidines. Etablir un diagnostic correct et opportun chez un patient atteint d'acidurie orotique est indispensable à la mise en place d'un traitement efficace et adapté, avant la survenue des complications liées à chaque étiologie.

Notre étude, qui a collecté les données cliniques, radiologiques, biochimiques et génétiques de huit enfants présentant une oroticurie, a permis de montrer la diversité des phénotypes associés à l'élévation de l'excrétion urinaire d'orotate. Cette étude illustre l'intérêt de la complémentarité des analyses biochimiques et génétiques. Les différentes explorations métaboliques effectuées au cours de notre étude nous ont permis de développer un arbre diagnostique pouvant aider à la prise en charge étiologique et thérapeutique ultérieure devant une oroticurie.

MOTS-CLES

DEFICIT DU CYCLE DE L'UREE, HYPERAMMONIEMIE, OROTATE, OTC, PYRIMIDINES, UMPS