

Le déficit en ornithine carbamyl transférase

Auteur: Professor Jean-Marie Saudubray^{1,2}

Date de création: août 1998

Mises à jour: mai 2002, mars 2004

¹membre du comité éditorial de l'encyclopédie Orphanet

²Département de pédiatrie clinique de génétique médicale, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France. Elisabeth.saudubray@nck.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

Résumé

Le déficit en ornithine carbamyl transférase est un déficit enzymatique très fréquent transmis sur le mode récessif ou dominant lié à l'X. Chez les filles, la gravité de la maladie est très variable en fonction du degré d'inactivation de l'X muté. Le déficit enzymatique complet s'exprime toujours chez les garçons hémizygotes par un coma hyperammonémique néonatal très grave, le plus souvent mortel. Chez les filles hétérozygotes, le déficit est soit asymptomatique, soit donne lieu à l'excrétion d'acide orotique (spontanément ou après charge en protéides), ce qui permet de reconnaître les conductrices, soit conduit à une maladie symptomatique de gravité variable allant du simple dégoût pour les protéines aux vomissements chroniques, retard de croissance, hypotonie, retard psychomoteur, ou accès de comas hyperammonémiques ou d'anomalies psychiatriques. Les mutations avec activité résiduelle donnent chez le garçon hémizygote des comas hyperammonémiques tardifs, mimant le syndrome de Reye, ou une encéphalite, parfois découvert très tard à l'âge adulte. Le diagnostic repose sur l'hyperammonémie et sur la chromatographie des acides aminés montrant l'hypocitrullinémie majeure associée à l'élévation de la glutamine, alanine et lysine. Il existe le plus souvent une excrétion élevée d'acide orotique au moment de l'accès au coma. Un arbre généalogique suggestif d'une affection liée à l'X est très évocateur. La confirmation du diagnostic nécessite le dosage enzymatique sur biopsie hépatique ou intestinale. L'analyse moléculaire du gène est indispensable pour l'enquête familiale y compris des adultes bien portants, de plus ce n'est que par cette technique que le diagnostic anténatal peut se faire. Le traitement repose sur le régime hypoprotidique strict ou adapté à la tolérance et la supplémentation en citrulline, arginine, benzoate et phénylbutyrate de sodium. Certaines formes sévères ont été traitées avec succès par transplantation hépatique.

Mots-clés

Ornithine transcarbamylase, acidurie orotique, transmission liée à l'X, hypocitrullinémie.

Nom de la maladie et ses synonymes

Déficit en ornithine-carbamyl-transférase

Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)

Critères diagnostiques / Définition

Le diagnostic est fortement orienté par l'arbre généalogique évocateur d'une affection liée au sexe, et par la mise en évidence d'une acidurie

orotique provenant du carbamyl phosphate accumulé en amont du bloc. Les garçons

présentent souvent des formes néonatales sévères et mortelles, correspondant à des déficits totaux. Cependant, il existe de nombreuses formes tardives révélées dans les deuxième enfance, voire à l'adolescence et même à l'âge adulte, par des comas hyperammonémiques mortels. Les mutations avec activité résiduelle donnent chez le garçon hémizygoté des comas hyperammonémiques tardifs, mimant le syndrome de Reye, parfois découvert très tard à l'âge adulte.

Ces formes correspondent toujours à des déficits partiels avec anomalie cinétique et activité résiduelle de 5 à 20%. Si le malade réchappe de son premier coma, le pronostic ultérieur est généralement excellent au prix d'un régime hypoprotidique très modéré et de simples précautions diététiques en cas de circonstances "à risques". Les filles hétérozygotes peuvent être asymptomatiques ou atteintes à des degrés divers en fonction de leur activité résiduelle (degré d'inactivation de l'X muté) qui peut aller de 80% à 10%. Le déficit donne lieu à l'excrétion d'acide orotique (spontanément ou après charge en protides), ce qui permet de reconnaître les conductrices, soit conduit à une maladie symptomatique de gravité variable allant du simple dégoût pour les protéines aux vomissements chroniques, retard de croissance, hypotonie, retard psychomoteur, ou accès de comas hyperammonémiques ou d'anomalies psychiatriques.

Mode de prise en charge incluant les traitements

Les affections graves des filles symptomatiques nécessitent la mise à une restriction protéique sévère et au traitement continu par le benzoate de sodium ou le phénylbutyrate, et la supplémentation en arginine ou citrulline (150 à 200 mg/kg).

La sévérité de certaines formes a conduit, dans quelques observations, à pratiquer une transplantation hépatique qui a apporté la guérison en dehors de la persistance de l'hypocitrullinémie.

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur l'hyperammonémie et sur la chromatographie des acides aminés montrant l'hypocitrullinémie majeure associée à l'élévation de la glutamine, alanine et lysine. Il existe le plus souvent une excrétion élevée d'acide orotique au moment de l'accès au coma. La certitude repose sur le dosage enzymatique sur biopsie hépatique ou intestinale. On peut identifier la majorité des filles conductrices par le dosage de l'acide orotique urinaire après charge orale en protides (1 g/kg).

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal du déficit en OTC est possible sur villosités chorales par l'étude des polymorphismes de restriction ou l'étude directe de la mutation quand elle a été étudiée préalablement.

Références

- Anadiotis**, G.; Ierardi-Curto, L.; Kaplan, P. B.; Berry, G. T. : Ornithine transcarbamylase deficiency and pancreatitis. *J. Pediat.* 138: 123-124, 2001.
- Batshaw**, M. L.; Roan, Y.; Jung, A. L.; Rosenberg, L. A.; Brusilow, S. W. : Cerebral dysfunction in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *New Eng. J. Med.* 302: 482-485, 1980.
- Bruton**, C. J.; Corsellia, J. A. N.; Russell, A. : Hereditary hyperammonemia. *Brain* 93: 423-434, 1970.
- Campbell**, A. G. M.; Rosenberg, L. E.; Snodgrass, P. J.; Nuzum, C. T. : Ornithine transcarbamylase deficiency: a cause of lethal neonatal hyperammonemia in males. *New Eng. J. Med.* 288: 1-6, 1973.
- Finkelstein**, J. E.; Hauser, E. R.; Leonard, C. O.; Brusilow, S. W. : Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J. Pediat.* 117: 897-902, 1990.
- Fox**, J. E.; Hack, A. M.; Fenton, W. A.; Golbus, M. S.; Winter, S.; Kalousek, F.; Rozen, R.; Brusilow, S. W.; Rosenberg, L. E. : Prenatal diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency with use of DNA polymorphisms. *New Eng. J. Med.* 315: 1205-1208, 1986.
- Gelehrter**, T. D.; Rosenberg, L. E. : Ornithine transcarbamylase deficiency: unsuccessful therapy of neonatal hyperammonemia with N-carbamyl-L-glutamate and L-arginine. *New Eng. J. Med.* 292: 351-352, 1975.
- Genet**, S.; Cranston, T.; Middleton-Price, H. R. : Mutation detection in 65 families with a possible diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency including 14 novel mutations. *J. Inher. Metab. Dis.* 23: 669-676, 2000.
- Glick**, T. H.; Likosky, W. H.; Levitt, L. P.; Mellin, H.; Reynolds, D. W. : Reye's syndrome: an epidemiologic approach. *Pediatrics* 46: 371-377, 1970.
- Hata**, A.; Tsuzuki, T.; Shimada, K.; Takiguchi, M.; Mori, M.; Matsuda, I. : Structure of the human ornithine transcarbamylase gene. *J. Biochem.* 103: 302-308, 1988.
- Kornfeld**, M.; Woodfin, B. M.; Papile, L.; Davis, L. E.; Bernard, L. R. : Neuropathology of ornithine carbamyl transferase deficiency. *Acta Neuropath.* 65: 261-264, 1985.
- Korson**, M. S.; Lillehei, C. W.; Vacanti, J. P.; Levy, H. L. : Liver transplantation for ornithine

transcarbamyase deficiency (OTCD). (Abstract) Am. J. Hum. Genet. 45 (suppl.): A8, 1989.

Lindgren, V.; de Martinville, B.; Horwich, A. L.; Rosenberg, L. E.; Francke, U. : Human ornithine transcarbamyase locus mapped to band Xp21.1 near Duchenne muscular dystrophy locus. Science 226: 698-700, 1984.

Michels, V. V.; Potts, E.; Walsler, M.; Beaudet, A. L. : Ornithine transcarbamyase deficiency: long-term survival. Clin. Genet. 22: 211-214, 1982.

Nussbaum, R. L.; Boggs, B. A.; Beaudet, A. L.; Doyle, S.; Potter, J. L.; O'Brien, W. E. : New mutation and prenatal diagnosis in ornithine transcarbamyase deficiency. Am. J. Hum. Genet. 38: 149-158, 1986.

Ploechl, E.; Ploechl, W.; Stoeckler-Ipsiroglu, S.; Pokorny, H.; Wermuth, B. : Late-onset ornithine transcarbamyase deficiency in two families with different mutations in the same codon. Clin. Genet. 59: 111-114, 2001.

Schwartz, M.; Christensen, E.; Christensen, N. C.; Skovby, F.; Davies, K. E.; Old, J. M. :

Detection and exclusion of carriers of ornithine transcarbamyase deficiency by RFLP analysis. Clin. Genet. 29: 449-452, 1986.

Short, E. M.; Conn, H. O.; Snodgrass, P. J.; Campbell, A. G. M.; Rosenberg, L. E. : Evidence for X-linked dominant inheritance of ornithine transcarbamyase deficiency. New Eng. J. Med. 288: 7-12, 1973.

Thaler, M. M.; Hoogenraad, N. J.; Boswell, M. : Reye's syndrome due to a novel protein-tolerant variant of ornithine-transcarbamyase deficiency. Lancet II: 438-440, 1974.

Tuchman, M.; Plante, R. J.; Garcia-Perez, M. A.; Rubio, V. : Relative frequency of mutations causing ornithine transcarbamyase deficiency in 78 families. Hum. Genet. 97: 274-276, 1996.