

Anomalie du cycle de l'urée / Déficit en OTC

Qu'est-ce que c'est?

Les maladies du cycle de l'urée sont des maladies caractérisées par l'**accumulation anormale** dans l'organisme de **composés toxiques issus de la dégradation des protéines**. Elles peuvent se révéler à tout âge, principalement par des troubles neurologiques et des troubles digestifs. Leur traitement repose principalement sur un régime alimentaire extrêmement strict, qui doit être débuté le plus précocement possible et poursuivi à vie.

Pourquoi ?

La dégradation des protéines que nous mangeons libère de l'azote, qui circule dans notre sang sous forme d'ammoniaque, laquelle est ensuite transformée en urée pour être éliminée dans les urines. La transformation de l'ammoniaque en urée se fait au niveau des cellules du foie par l'intermédiaire d'un ensemble de six enzymes qui constituent le « cycle de l'urée ». Si l'une des enzymes est défectueuse, c'est-à-dire absente ou fonctionnellement inefficace, l'ammoniaque s'accumule et sa concentration augmente dans le sang. Les signes et les symptômes de la maladie apparaissent alors, soit de façon brutale soit de façon insidieuse.

Un déficit est décrit pour chaque enzyme du cycle de l'urée. Le plus fréquent est le déficit en **ornithine carbamyl-transférase (OTC)**.

Les maladies du cycle de l'urée sont des **maladies génétiques**. Le déficit en OTC est lié à la présence d'une mutation (anomalie) dans un gène situé sur le chromosome X et se transmet selon un mode récessif lié à l'X. Classiquement, cela signifie qu'une femme porteuse de la mutation sur l'un de ses deux chromosomes X ne sera pas atteinte de la maladie -ou dans une forme beaucoup plus modérée

qu'un homme-, mais qu'elle risque de transmettre cette mutation à :

- la moitié de ses garçons qui vont développer la maladie,
- la moitié de ses filles qui, comme elle, resteront asymptomatiques mais pourront à leur tour transmettre la maladie (dites « conductrices »).

Un homme atteint de la maladie n'a aucun risque d'avoir un garçon atteint ; en revanche, toutes ses filles seront conductrices.

Ceci étant, la réalité est plus complexe dans le cadre du déficit en OTC :

- d'une part certains garçons porteurs de la mutation peuvent n'avoir aucun symptôme bien au-delà de la période néonatale,
- d'autre part, certaines filles conductrices peuvent développer la maladie à un âge quelconque, avec des présentations extrêmement variables allant d'une simple aversion pour les protéines jusqu'à des manifestations neurologiques ou psychiatriques graves.

Les autres maladies du cycle de l'urée se transmettent selon un mode autosomique récessif : pour qu'un enfant soit atteint, il faut qu'il ait reçu un gène muté de chacun de ses parents. L'enfant est alors homozygote pour le gène. Ses parents qui possèdent une copie altérée du gène et une copie normale sont hétérozygotes ; ils ne développeront jamais la maladie mais peuvent avoir plusieurs enfants malades (1 risque sur 4 à chaque grossesse, indépendamment du sexe de l'enfant).

Quels symptômes et quelles conséquences ?

Dans les formes sévères, les symptômes apparaissent dès la période néonatale, après un intervalle de quelques heures à plusieurs jours après la naissance, chez un nouveau-né auparavant normal, né après une grossesse et un accouchement sans particularité. La maladie se révèle par une détérioration neurologique aiguë inaugurée par des troubles de conscience (léthargie) pouvant aller jusqu'au coma.

Dans les formes moins sévères, les symptômes apparaissent plus progressivement, dans les premiers mois ou années de vie et associent :

- des **troubles digestifs** : nausées, vomissements, perte d'appétit (anorexie), et parfois un retard de croissance ;
- des **signes neurologiques** : convulsions (crises d'épilepsie), ataxie (troubles de la coordination des mouvements volontaires), hypotonie, retard psychomoteur d'intensité extrêmement variable, troubles spécifiques des apprentissages

(dyslexie...), troubles des fonctions exécutives ;

- des **symptômes neuropsychiatriques** : confusion, déficit attentionnel, troubles du comportement (irritabilité, agitation...) ;
- une augmentation de la taille du foie.

En l'absence de traitement, l'aggravation va se poursuivre et peut aboutir au **coma** et même au décès.

Les maladies du cycle de l'urée peuvent parfois se révéler plus tardivement encore, à l'adolescence ou même à l'âge adulte, par des troubles digestifs chroniques (nausées, vomissements...), des signes neurologiques (épilepsie, troubles cognitifs), ou des symptômes psychiatriques (dépression, troubles de l'humeur, troubles du comportement), qui **évoluent souvent par accès**. Entre les accès, certains jeunes n'ont aucun signe, alors que d'autres présentent un retard mental ou une maladie psychiatrique. Les personnes ayant un trouble du cycle de l'urée relatent parfois une intolérance ou un dégoût pour les aliments riches en protéines, qui les amène à modifier progressivement leurs habitudes alimentaires et à adopter une alimentation de type végétarien.

Avec un traitement adapté, la plupart des symptômes vont régresser même si des **séquelles** sont possibles en particulier sur le plan cognitif. Mais des symptômes peuvent réapparaître par la suite à l'occasion de **décompensations de la maladie**, qui peuvent notamment être déclenchées par :

- un repas très riche en protéines ou un régime hyper protéiné ;
- un jeûne prolongé ;
- une fièvre, une infection, une vaccination ;
- des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements...) ;
- une intervention chirurgicale, un traumatisme ;
- certains médicaments...

Quelques chiffres

Les maladies du cycle de l'urée sont des maladies rares ; leur fréquence cumulée est estimée entre 1/25 000 et 1/45 000 naissances, selon les régions du monde. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'un déficit en OTC.

Traitement

La prise en charge vise à normaliser puis à maintenir dans la norme la concentration en ammoniacque dans le sang et à prévenir les décompensations, mais aussi à assurer à l'enfant une croissance staturo-pondérale et un développement psychomoteur normaux et à l'adulte, un état nutritionnel satisfaisant.

A. Le traitement en phase d'urgence, lors du diagnostic ou à l'occasion d'une décompensation de la maladie :

C'est une urgence vitale : un retard de prise en charge peut être soit à l'origine de séquelles cérébrales graves, soit fatal. Une **hospitalisation** de quelques jours est souvent nécessaire. Le traitement repose sur :

- des mesures diététiques strictes (« régime d'urgence ») avec une augmentation des apports caloriques lipidiques et glucidiques et la suppression de tout apport protéique ; en cas de troubles digestifs, il est parfois nécessaire d'alimenter l'enfant à l'aide d'une sonde posée directement dans l'estomac ;
- des médicaments épurateurs pour limiter l'accumulation d'ammoniacque (benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium) ;
- parfois le recours à d'autres techniques d'épuration, comme la dialyse ;
- une surveillance rapprochée clinique et biologique (en particulier du taux d'ammoniacque dans le sang ou ammoniémie).

Au décours, le traitement au long cours est progressivement repris.

B. Le traitement au long cours :

C'est un traitement à vie, qui associe un régime strict et des médicaments. Le régime alimentaire doit être réévalué régulièrement par un diététicien spécialisé ; des consultations médicales de surveillance et des bilans sanguins de contrôle sont nécessaires à intervalles réguliers.

1- **Mesures diététiques** : le régime vise à limiter drastiquement les apports en protéines animales et végétales (régime « hypoprotidique »), tout en couvrant les besoins en vitamines, minéraux, oligoéléments et en maintenant des apports caloriques suffisants. Certains aliments sont interdits, généralement à vie (viande, poissons, œufs, pain, certaines friandises...) alors que d'autres aliments sont autorisés en quantité limitée et doivent être pesés (légumes verts, produits laitiers, féculents) . Des aliments substitutifs spécifiques permettent de diversifier l'alimentation. Pour éviter les carences, une supplémentation en acides aminés est parfois apportée de façon complémentaire.

2- Des **médicaments épurateurs** (comme le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium) sont administrés avant chaque repas.

Dans les circonstances à risque (voir ci-dessus), ces mesures sont renforcées pour prévenir les décompensations : un régime hypercalorique et plus strictement hypoprotidique est débuté et les doses de médicaments épurateurs sont majorées. L'enfant doit être surveillé attentivement à domicile, par les parents.

C. **La prise en charge des troubles neurologiques, s'il y en a :**

En fonction de la nature et de l'intensité des éventuelles difficultés, des rééducations sont parfois nécessaires : une prise en charge en psychomotricité ou en kinésithérapie est souvent débutée en cas de difficultés motrices ou de troubles de la motricité fine. Elle peut être complétée par des séances d'ergothérapie, en particulier s'il existe d'importants troubles des praxies. La prise en charge des troubles du langage repose essentiellement sur l'orthophonie.

Conséquences sur la vie scolaire

Du fait des consultations de surveillance, des éventuelles séances de rééducation, de la nécessité de surveiller les enfants à domicile en cas d'épisode infectieux pour prévenir les décompensations et de possibles hospitalisations, les maladies du cycle de l'urée sont susceptibles de générer un absentéisme scolaire.

Pour limiter le risque de décompensation, **il est indispensable de permettre à l'élève de suivre son régime sans écart.** La rédaction d'un **Projet d'accueil individualisé (PAI)** s'avère donc nécessaire la plupart du temps.

Les **difficultés d'apprentissages sont inconstantes, et d'intensité extrêmement variable** d'un enfant à un autre. Certains enfants peuvent suivre une scolarité ordinaire. Pour d'autres, un accompagnement par une auxiliaire de vie scolaire (AVS), ou l'aménagement des horaires pour que les rééducations se déroulent sur le temps scolaire nécessitent l'élaboration d'un Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Il est parfois nécessaire d'envisager un dispositif d'inclusion de type ULIS, voire une orientation vers un établissement spécialisé.

Quand faire attention ?

A. Les repas, la cantine, les goûters, les collations

Toute prise de nourriture en milieu scolaire est un moment qui appelle à vigilance, surtout en maternelle et chez les enfants débutants l'école élémentaire. Si l'enfant reste déjeuner à l'école, les parents seront amenés le plus souvent à fournir son repas, préparé avec des aliments autorisés (« panier-repas »). L'élève ne doit pas être tenu à l'écart et peut manger à la même table que ses camarades car il a été éduqué dès son plus jeune âge au régime spécifique et doit être en mesure de refuser les aliments interdits. Il convient néanmoins de s'en assurer.

Pour les goûters d'anniversaire, le régime s'applique bien évidemment et l'élève ne devra manger aucun aliment apporté par un camarade (y compris les bonbons).

Néanmoins, pour qu'il puisse participer, ses parents pourront fournir à l'enseignant des gâteaux et friandises auxquels il a droit, ou préparer des aliments que l'ensemble de la classe pourra consommer. Un petit stock d'aliments autorisés pourra de même être conservé par l'enseignant pour les occasions imprévues.

B. Les épisodes infectieux et les troubles digestifs

Il est important de signaler sans délai aux parents l'apparition d'une fièvre, de troubles digestifs ainsi que toute modification inexplicquée du comportement (fatigabilité anormale...).

Comment améliorer la vie scolaire des enfants malades ?

Voir fiche pédagogique

La mise en place des aménagements pratiques concernant le régime sera favorisée par un partenariat étroit entre la famille et l'équipe enseignante. De la même façon, en cas de troubles des apprentissages, il est toujours souhaitable que l'équipe de soins et l'équipe enseignante travaillent en collaboration.

L'avenir

À l'âge adulte, il existe un large éventail de situations. Certaines personnes ont une bonne insertion sociale, affective et professionnelle. D'autres ont plus de difficultés

et sont amenées à travailler en milieu protégé.

Pour avoir des pistes pédagogiques plus détaillées, voir la [rubrique jaune](#).

Pour travailler en partenariat, voir la [rubrique rouge](#).

Pour connaître le point de vue des personnes concernées, voir la rubrique verte : [témoignages](#) ou [associations](#).

Pour voir d'autres documents complémentaires, cliquer sur les liens ci-dessous.

[S'informer sur les maladies et leurs conséquences](#)

[Anomalies du cycle de l'urée : BEP](#)

[Dyslexie et dysorthographe](#)

[Maladies rares : aspects médicaux, BEP](#)

[Associations](#)

[Les enfants du jardin](#)

[Les Feux Follets](#)

[Travailler ensemble](#)

[Bilan neuropsychologique](#)

[Projet Personnalisé de Scolarisation \(PPS\)](#)

[Psychomotricité](#)

[Liens](#)

[Le déficit en OTC](#)

Document destiné aux professionnels de santé, édité par le site orpha.net, portail d'information sur les maladies rares.

[Les déficits du cycle de l'urée Guide pour les patients, les parents et les familles](#)

Document édité par E-IMD (European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease), destiné à tout public, mis à disposition sur le site Orphanet.

[Vivre avec une maladie rare : aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches \(aidants familiaux/proches aidants\)](#)

Cahier Orphanet qui a pour objectif d'informer les malades atteints de maladies rares ainsi que leurs proches de leurs droits et de les guider dans le système de soins.

[Glossaire](#)

Acide aminé

Élément organique constituant l'entité élémentaire des protéines. Il existe 20 types différents d'acides aminés; certains sont apportés uniquement par l'alimentation (acides aminés dits essentiels), les autres peuvent être fabriqués par l'organisme.

Ataxie

Grec : *taxis* = ordre ; a-privatif.

Absence ou grandes difficultés d'équilibre. La démarche est titubante, l'équilibre debout, voire même assis, est fragile. La cause la plus fréquente est une atteinte cérébelleuse où s'ajoutent dans cette forme de paralysie cérébrale des gestes imprécis, mal coordonnés et des tremblements.

Ergothérapie

Grec : *ergon* = travail et *thérapie* = traitement.

C'est une technique de rééducation utilisant les travaux manuels et l'activité physique, qui cherche à donner (ou à rendre) au patient un maximum d'autonomie dans la vie quotidienne. Pour parfaire cette autonomie, l'ergothérapeute peut être amené à transformer l'environnement de la personne : l'habitat, les objets utiles à la vie quotidienne, les outils ou les conditions de travail.

Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des fonctions qui permettent de définir une stratégie pour résoudre une tâche et de s'adapter à un changement de consigne.

Hétérozygote

Grec : *heteros* = autre ; *zugon* = paire.

Une personne qui possède deux versions différentes d'un gène est dite hétérozygote pour ce gène.

Homozygote

Grec : *homos* = semblable ; *zugon* = paire.

Une personne qui possède deux versions identiques d'un gène est dite homozygote pour ce gène.

Métabolisme

Grec: *métabole* = transformation, changement

Transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent dans la cellule ou dans l'organisme vivant.

Orthophonie

Grec : *orthos* = droit et *phônê* = voix.

Rééducation des troubles de l'élocution et du langage écrit et parlé.

Praxie

Capacité d'exécuter sur ordre des gestes orientés vers un but déterminé.

Psychomotricité

Technique de rééducation qui fait appel aux facultés mentales et physiques du patient afin de l'aider à s'adapter ou à se réadapter à son environnement ; plus simplement, cette technique cherche à réconcilier corps et esprit pour vivre harmonieusement dans l'espace. Elle repose sur la relaxation et sur des techniques d'expressions variées qui sont réalisées à travers des jeux et des mobilisations.

Urée

L'urée est une substance azotée, qui est le produit de la dégradation des protéines dans l'organisme. Elle est éliminée par les reins, dans l'urine.

Enquête et partage

Enquête

[Enquête de satisfaction et d'audience](#)

Partage

[Envoyer par mail](#)