



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Déficits du cycle de l'urée**

**Filière de santé Maladies Rares G2M**

**Avril 2021**

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Les Déficiets du cycle de l'urée**

**Centre de référence promoteur<sup>1</sup>** : Le CR Maladies héréditaires du métabolisme – Hôpital Jeanne de Flandre – LILLE au sein de la filière maladies rares : Dr Dries DOBBELAERE

### **Centres de référence associés<sup>2</sup>** :

Le CR MHM – Hôpital Jean de Flandre – LILLE : Mme. Claire JONVEL (psychologue)/ Dr. Gustavo SOTO ARES (neuroradiologue)/Dr. Marie JONCQUEL (biochimiste)

Le CR MHM – Hôpital Necker – AP-HP : Pr Pascale DE LONLAY/Pr Jean-François BENOIST/Dr. Juliette BOUCHEREAU/ Dr. Jean-Baptiste ARNOUX/Dr. Apolline IMBARD/Dr Florence LACAILLE (hépatogastropédiatrie)/Mme Claire BELLOCHE (diététicienne)/Mme Valérie BARBIER (psychologue)/Mr. Laurent FRANCOIS (diététicien)/Dr.Samia PICHARD

Le CC MHM – Strasbourg : Dr. Esther NOEL

Le CC MHM – Bordeaux : Mr. William PERET (diététicien)

Le CC MHM - Reims : Dr. Roselyne GARNOTEL

**1** Centre de référence à l'origine du projet de PNDS et qui en assure la coordination

**2** Centres de référence qui participent à l'élaboration du PNDS

En annexe : liste des CR MHM et CC MHM

## Table des matières

Liste des abréviations .....	6
1. Synthèse destinée au médecin traitant.....	8
2. Introduction.....	10
2.1. Objectif .....	10
2.2. Les déficits du cycle de l'urée .....	11
2.3. Méthodes.....	12
2.4. Physiopathologie .....	12
3. Diagnostic .....	12
3.1. Tableau clinique - à tout âge .....	12
3.1.1. Présentation néonatale .....	13
3.1.2. Présentation infantile/juvénile.....	13
3.1.3. Présentation adulte .....	15
3.2. Données biologiques .....	15
3.3. Diagnostic différentiel .....	16
3.4. Confirmation diagnostique : dosages enzymatiques et biologie moléculaire .....	18
3.5. Diagnostic Prénatal.....	20
3.6. Dépistage néonatal (NBS).....	20
4. Prise en charge thérapeutique .....	21
4.1. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë.....	21
4.1.1. Objectifs.....	21
4.1.2. Prise en charge initiale d'une hyperammoniémie aiguë d'étiologie inconnue (cf tableau 5)..	22
4.1.3. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë des patients UCD connus.....	24
4.1.3.1. Médicaments et posologies dans les décompensations aiguës.....	26
4.1.3.1.1. Médicament.....	26
4.1.3.1.2. Posologies.....	27
4.1.3.2. Perfusion/NEDC.....	28
4.1.3.3. Epuration extracorporelle .....	29
4.1.3.4. Régime alimentaire dans les prises en charge des décompensations aiguës .....	30
4.1.3.5. Surveillance et évolution en phase postaiguë.....	31
4.2. Prise en charge à long terme des UCDs.....	32
4.2.1. Alimentation .....	32
4.2.1.1. Objectifs.....	32
4.2.1.2. Régime hypoprotidique : le régime de croisière .....	32
4.2.1.3. Aspects pratiques du contrôle du régime hypoprotidique .....	34
4.2.1.4. Recours à une nutrition entérale (sonde nasogastrique (SNG), gastrostomie) .....	36
4.2.2. Pharmacothérapie au long cours.....	36

4.2.2.1.	Objectifs.....	36
4.2.2.2.	Les chélateurs .....	37
4.2.2.3.	Stimulation.....	38
4.2.2.4.	Supplémentation .....	38
4.3.	Fiche d'urgence.....	39
4.4.	La transplantation hépatique .....	39
4.4.1.	Généralités.....	39
4.4.2.	Particularités techniques .....	40
4.4.3.	Complications .....	40
4.4.4.	Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques .....	40
4.4.5.	Bilan avant greffe.....	41
4.4.6.	Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi .....	41
4.4.7.	Pronostic après transplantation .....	42
5.	Suivi du patient.....	43
5.1.	Objectifs.....	43
5.2.	Suivi clinique .....	43
5.3.	Evaluation et suivi du traitement diététique.....	43
5.4.	Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique .....	44
5.5.	Grossesse chez les femmes porteuses d'un déficit du cycle de l'urée.....	45
5.6.	Suivi biologique.....	46
5.7.	Imagerie.....	47
6.	Impact cognitif et problématiques psychosociales .....	48
7.	Recommandations spécifiques à certaines pathologies .....	50
7.1.	Déficits en NAGS et CPS1.....	50
7.2.	Déficit en OTC .....	51
7.3.	Déficit en ASS (citrullinémie de type 1) .....	52
7.4.	Déficit en ASL (acidurie argininosuccinique) .....	52
7.5.	Déficit en Arginase (argininémie) .....	52
7.6.	Syndrome triple H.....	53
8.	Nouvelles approches potentielles et thérapies émergentes.....	53
9.	Education thérapeutique et adaptation du mode de vie/qualité de vie.....	54

Figure 1   Cycle de l'urée.....	11
Tableau 1   Signes et symptômes cliniques des présentations aiguës et chroniques des UCD, et facteurs déclenchants de l'hyperammoniémie chez les patients UCD .....	14
Tableau 2   Maladies métaboliques.....	17
Tableau 3   Dosages enzymatiques et biologie moléculaire.....	18
Tableau 4   Spécificités tissulaires .....	19
Tableau 5   Recommandations par consensus concernant les posologies à suivre dans l'hyperammoniémie aiguë et les décompensations aiguës des UCD .....	27
Tableau 6   Posologie des médicaments po dans le traitement au long court des UCDs .....	37
Annexe 1   Exemples de régimes d'urgence et de croisière .....	56
Annexe 2   Ordonnance d'aliments hypoprotidiques.....	61
Annexe 3   Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution .....	62
Annexe 4   Déficits associés au cycle de l'urée.....	63
Annexe 5   fiche d'urgence (rédigé sous l'égide de la filière G2M) .....	68
Annexe 6   Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	72
Annexe 7   Centres de référence des Maladies héréditaires du métabolisme .....	73
Annexe 8   Références .....	74

## Liste des abréviations

AAH : allocation aux adultes handicapés  
ACS : aide à la complémentaire santé  
AdoCbl : adénosylcobalamine  
AEEH : allocation d'éducation de l'enfant handicapé  
AESH : accompagnant d'élève en situation de handicap (anciennement AVS)  
AJPP : allocations journalières de présence parentale  
ALD : Affection de Longue Durée  
AMM : acidémie méthylmalonique  
ANC : apports nutritionnels conseillés  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AP : acidémie propionique  
AP-HP : Assistance Public Hôpitaux de Paris  
ARG1D : déficit en arginase 1  
ARNm : acide ribonucléique messenger  
ASLD : déficit en argininosuccinate lyase  
ASSD : déficit en argininosuccinate synthétase  
ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
AVS : auxiliaire de vie scolaire  
C3 : propionyl-carnitine  
CAVAD : déficit en anhydrase carbonique Va  
CCMR : centre de compétence maladies rares  
CDAPH : commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées  
CEAM : carte européenne d'assurance maladie  
CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés  
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal  
CPMR : cholangio-pancréatographie par résonance magnétique  
CPS1D : déficit en carbamyl phosphate synthétase 1  
CRM : centre de référence maladies rares  
CVVHDF : hémodiafiltration continue veino-veineuse  
DADFMS : denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales  
DCI : prescription en Dénomination Commune Internationale  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
DGP : diagnostic prénatal  
ESAT : établissement et service d'aide par le travail  
ETP : éducation thérapeutique du patient  
FAM : foyer d'accueil médicalisé  
G-CSF : « Granulocyte-Colony Stimulating Factor », facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain  
HD : hémodialyse  
HTA : hypertension artérielle  
i.m : intra-musculaire  
i.v : intra-veineux  
IGF-1 : « Insuline-like Growth Factor-1 », facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline  
IRC : insuffisance rénale chronique  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
KTC : cathéter central

MAS : maison d'accueil spécialisée  
MDPH : maison départementale des personnes handicapées  
MLPA : « multiplex ligation-dependent probe amplification », amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation  
MPR : médecine physique et de réadaptation  
MRC : maladie rénale chronique  
NAA : N-acétyl aspartate  
NAGSD : déficit en N-acétylglutamate synthase  
NE : nutrition entérale  
NEDC : nutrition entérale à débit continu  
NGS : « next-generation sequencing », le séquençage haut débit  
ORNT1 : antiport ornithine-citrulline mitochondrial  
OTCD : déficit en ornithine transcarbamylase  
PAI : projet d'accueil individualisé  
PCH : prestation de compensation du handicap  
PEAtc : potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral  
PEV : potentiels évoqués visuels  
PIRES : protocole inter régimes d'examens spéciaux  
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins  
PPS : projet personnalisé de scolarisation  
RNP : références nutritionnelles pour la population  
RQTH : reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé  
RT-PCR : « Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction », réaction en chaîne par polymérisation après transcription inverse de l'acide ribonucléique ARN  
SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile  
SMR : spectroscopie par résonance magnétique  
SNG : sonde naso-gastrique  
Syndrome triple H : syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie  
UCD : « Urea Cycle Disorders », Déficiences du Cycle de l'Urée  
VMO : vitamines, minéraux et oligo-éléments

## 1. Synthèse destinée au médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins PNDS disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Les troubles du cycle de l'urée (UCD, Urea Cycle Disorders) sont des anomalies héréditaires des voies de détoxification de l'ammoniac ainsi que de la synthèse de l'arginine. Elles sont dues à des déficits des protéines essentielles du cycle de Krebs-Henseleit (décrit en 1932) composées de 5 enzymes principales, 1 enzyme d'activation et 1 antiport ornithine-citrulline mitochondrial. L'incidence globale de ces déficits est estimée à 1 pour 35000.

La clinique est caractérisée par sa non-spécificité avec des symptômes soit neurologiques, soit psychiatriques, soit hépatiques/gastro-intestinaux, soit une combinaison de ces trois catégories. Les UCD se manifestent par une hyperammoniémie survenant peu après la naissance (environ 50% des cas) ou plus tard au cours de l'existence. En l'absence de traitement, ou en cas de retard diagnostique, ils entraînent le décès ou un handicap neurologique sévère. Des séquelles neurologiques sont cependant possibles malgré l'existence d'un traitement efficace. Ceci peut s'expliquer par une sous-identification des cas et un diagnostic tardif imputable à la présentation clinique non spécifique de la maladie et par une sensibilisation insuffisante des professionnels de santé à ces maladies rares. Les moyens thérapeutiques reposent sur un régime nutritionnel contrôlé en protéines (diminution de la charge azotée du cycle de l'urée déficitaire et supplémentation en acides aminés essentiels) associé à des chélateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium et phénylbutyrate), des stimulants (L-arginine et acide carglumique), des suppléments (L-citrulline et L-arginine), et au recours possible à la détoxification extracorporelle (en cas d'urgence) et/ou la greffe hépatique.

Le traitement s'est enrichi au cours des dernières années avec les données sur le dépistage néonatal, le renfort de l'arsenal en chélateurs de l'ammoniac et l'ouverture vers de nouvelles approches thérapeutiques comme la thérapie génique.

Tout patient UCD doit bénéficier d'un suivi régulier comprenant le contrôle biologique (ammoniémie, chromatographie des acides aminés sanguins, bilan hépatique) ainsi qu'un bilan nutritionnel. L'étude du statut osseux, l'évaluation neurologique (IRM cérébrale, EEG) et un bilan neuropsychologique doivent faire partie du suivi systématique de ces patients.

Les patients UCD doivent être suivis sur le plan médical et diététique dans des centres de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme et dans des centres régionaux en lien avec ces centres spécialisés.

Le médecin traitant joue un rôle primordial initial et dans le suivi :

- Suspicion diagnostic et orientation initiale
- Suivi de la croissance, du développement, d'éventuels signes de carences nutritionnelles
- Suivi et réalisation des vaccinations, qui sont toutes fortement recommandées, dont la vaccination annuelle anti-grippale
- Prise en charge des pathologies intercurrentes éventuelles, en l'absence d'indication d'hospitalisation.

- Contacter en urgence l'équipe spécialisée référente en cas de situation à risque de décompensation ou de décompensation avérée.
- Savoir reconnaître les situations à risque de décompensation : toute infection fébrile, écart alimentaire (excès d'apports en protéine), prise alimentaires insuffisantes (vomissements, diarrhée, anorexie), prise insuffisante du mélange d'acides aminés (moins que prescrit par l'équipe spécialisée). Toutes ces situations pourraient conduire à des signes d'intoxication aigue (troubles du comportement, ralentissement idéo moteur, troubles de vigilance, coma etc.) dans les 24h et nécessite une adaptation thérapeutique en urgence, à domicile ou à l'hôpital selon les cas : le service spécialisé doit être alerté en urgence.
- Savoir reconnaître les signes de décompensation : vomissements, anorexie, ralentissement idéo-moteur, troubles de vigilance (confusion, somnolence coma), hallucination, tout trouble neurologique aigu, etc
- Prise en charge globale de la famille, notamment sur le plan psychologique, soutien éducationnel, en relation si besoin avec la PMI, et les éventuelles rééducateurs (orthophonistes etc.).
- Coordination locale pour l'adaptation de la scolarisation pour les enfants / l'adaptation professionnelle pour les adultes si besoin
- Renouvellement du protocole de soins d'ALD pour les adultes, et des demandes MDPH si nécessaire

### **Informations utiles**

Ce PNDS est disponible sur le site internet : <http://www.has-sante.fr>.

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M

Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique déficit du cycle de l'urée

### **Association de patient**

Association de patients : « Les Enfants du Jardin »

Association de parents d'enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme et traités par régimes spéciaux

Site internet : [www.lesenfantsdujardin.fr](http://www.lesenfantsdujardin.fr)

## 2. Introduction

### 2.1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Ce protocole de soins pourra être rempli par le pédiatre hospitalier spécialiste jusqu'à l'âge de 16 ans. A partir de 16 ans, ce protocole (établi par le pédiatre ou médecin adulte spécialiste) devra toujours être signé par le médecin traitant. Ce protocole devra toujours être accompagné d'une aide au remplissage du PIREs remplie, document indispensable pour que l'ALD puisse être accordée par la CNAMTS.

#### **Ce PNDS est limité aux troubles du cycle de l'urée (UCD).**

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins (avec éventuel montage d'un dossier MDPH) conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité de conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'un déficit du cycle de l'urée basée sur une revue actualisée de la littérature scientifique et des bonnes pratiques cliniques des médecins spécialistes français. Le PNDS pour les troubles du cycle de l'urée a été rédigé selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014).

Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs. La rédaction s'est faite par chapitre, chaque chapitre ayant été attribué à un petit groupe d'experts. La validation des chapitres a été ensuite réalisée au cours de plusieurs téléconférences regroupant l'ensemble des rédacteurs experts.

#### **Liens d'intérêt**

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont, en tant qu'experts des maladies métaboliques, des relations avec l'industrie pharmaceutique (Invitations à des congrès, interventions comme orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par : 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS, 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail ou de relecture décrit ci-dessus, 3) la validation du document global exclusivement par les personnes impliquées dans le PNDS lors de réunions téléphoniques.

# Le cycle de l'urée

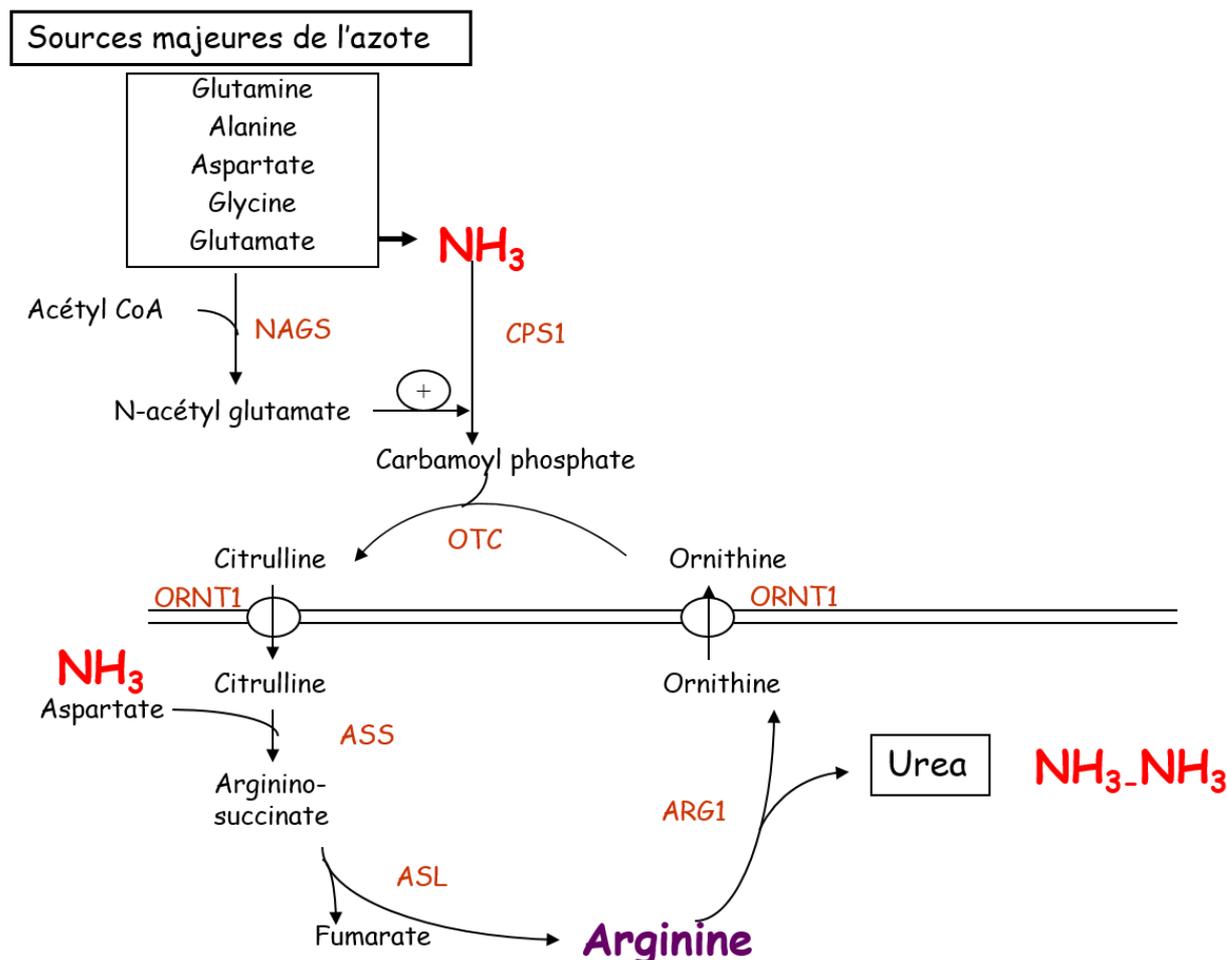


Figure 1 | Cycle de l'urée

Les maladies du cycle de l'urée (UCD) sont des anomalies héréditaires de la voie de détoxification de l'ammoniac/synthèse de l'arginine, dues à des déficits des enzymes du cycle de l'urée (Figure 1), à savoir la carbamyl phosphate synthétase 1 (CPS1), l'ornithine transcarbamylase (OTC), l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) ou l'arginase-1 (ARG1) (déficits respectivement abrégés comme suit : CPS1D, OTCD, ASSD, ASLD et ARG1D ; et portant les numéros MIM respectifs suivants : 237300, 311250, 215700, 207900, 207800).

Ces troubles comprennent également les déficits en N-acétylglutamate synthase (NAGS) (n° MIM 237310) associés au déficit en N-acétylglutamate (NAG), l'activateur principal de CPS1, et de l'antiporteur ornithine-citrulline mitochondrial (ORNT1), qui induit le syndrome d'hyperornithinémie-hyperammonémie-homocitrullinurie (syndrome triple H) (n° MIM 238970).

Il se pourrait que la prévalence de ces troubles soit supérieure aux estimations actuelles (1/35 000 – 1/69 000 naissances en considérant l'ensemble des UCD) en raison d'un manque de fiabilité dans le dépistage des nouveau-nés ainsi que d'un sous-diagnostic des cas décédés.

Le tableau clinique des cas de déficits complets est caractéristique, à savoir un coma hyperammonémique survenant quelques jours après la naissance avec un taux de mortalité de près de 50 %. Les survivants, quant à eux, présentent des retards de développement sévères et des crises d'hyperammonémies récurrentes. Même dans les cas de déficit partiel, dont la manifestation clinique est plus variable et d'apparition plus tardive (à tout âge), il existe un risque de séquelles neurologiques liées à l'hyperammonémie et un risque de décès. Il existe une forte corrélation entre la durée et la sévérité de l'hyperammonémie et les lésions cérébrales rendant un diagnostic rapide et un traitement adapté essentiels à l'optimisation du devenir des patients.

### 2.3. Méthodes

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et s'appuie en particulier sur le consensus européen publié en 2019 (Häberle et al, 2019).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

### 2.4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte neurologique/psychiatrique n'est pas tout à fait élucidée mais certains mécanismes ont été proposés impliquant à la fois une toxicité directe de l'ammoniac et indirecte via la production de glutamine. En effet, l'augmentation de l'ammoniac active la synthèse de glutamine par la glutamine synthétase astrocytaire entraînant un appel d'eau dans la cellule (brusilow et al, 1996) (A Kouatchet et al 2007). L'œdème cérébral est dû à l'augmentation de la concentration intra-astrocytaire de la glutamine pouvant atteindre 5 à 20 mmol/L qui, par phénomène osmotique, entraîne un œdème astrocytaire. Par ailleurs, l'ammoniac, sous ses deux formes  $\text{NH}_3$  et  $\text{NH}_4^+$  (cette dernière représente 98% de l'ammoniac à pH physiologique), peut pénétrer dans les cellules par différents mécanismes (diffusion passive, canaux de transport et transport actif) et influencer le pH intracellulaire. De plus, le  $\text{NH}_4^+$  pouvant entrer en compétition avec le potassium ( $\text{K}^+$ ), il peut aussi avoir un effet direct sur le potentiel membranaire. Enfin, l'ammoniac est à la fois produit et substrat de nombreuses réactions biochimiques intracérébrales (Bosoi et al, 2009), tout excès peut donc perturber l'homéostasie cellulaire.

## 3. Diagnostic

### 3.1. Tableau clinique - à tout âge

Les manifestations cliniques des UCD peuvent survenir à tout âge par des manifestations de type aigu ou chronique. La sévérité des symptômes est liée à l'activité enzymatique résiduelle et à la position de l'enzyme déficitaire dans le cycle de l'urée. Ainsi un déficit enzymatique sévère ou une absence totale d'activité enzymatique est responsable d'une accumulation d'ammoniac et des autres métabolites dès les premiers jours de vie, alors qu'un déficit partiel peut donner des hyperammonémies d'intensité variable souvent déclenchées par des événements cataboliques, une surcharge protéique ou certains médicaments, quel que soit l'âge.

Une vérification minutieuse des antécédents médicaux et familiaux doit être systématique. Elle doit notamment aborder les questions suivantes : décès inexpliqués ; présence de troubles psychiatriques ou neurologiques dans la famille ; consanguinité (fréquente dans tous les UCD, excepté l'OTCD, qui est lié au chromosome X) ; évitement spontané avéré des protéines par le patient et/ou les membres de sa famille ; prise médicamenteuse par le patient.

### 3.1.1. Présentation néonatale

Les nouveau-nés atteints n'ont habituellement aucun symptôme à la naissance. Après un intervalle libre de 24 heures à quelques jours, ils présenteront rapidement une somnolence avec une anorexie, un œdème cérébral se traduisant par une léthargie, une hyper ou hypoventilation, une hypothermie, une hypotonie ou une hypertonie, des convulsions et finalement un coma. Ces symptômes peuvent mimer un tableau de septicémie ce qui peut être source de retard au diagnostic.

A l'examen clinique, outre l'altération de la conscience, une hypotonie du tonus axial contraste avec une hypertonie périphérique.

Parfois ces symptômes surviennent alors que l'enfant est rentré à domicile après une surveillance habituelle en maternité sans particularités (en France, le suivi minimal est de 48 heures. Ce suivi est adapté ensuite en fonction de l'état clinique de l'enfant d'une part et de l'état de la mère d'autre part).

### 3.1.2. Présentation infantile/juvénile

Les symptômes initiaux d'une hyperammoniémie ne sont pas spécifiques : difficultés alimentaires, troubles de la thermorégulation, somnolence. Ces symptômes évoluent progressivement par la suite. Ils peuvent être discrets et chez certains patients, des épisodes symptomatiques peuvent s'atténuer voire se résoudre avec des interventions médicales non spécifiques.

Les symptômes d'hyperammoniémie les plus fréquents sont neurologiques et non spécifiques (troubles du tonus, encéphalopathie progressive, convulsions, hyperventilation..., Tableau 1) pouvant évoluer vers une hypoventilation puis un arrêt cardiorespiratoire secondaire à l'hypertension intracrânienne.

Les secondes manifestations d'hyperammoniémie les plus fréquentes sont hépatogastrointestinales ou psychiatriques et sont également non spécifiques (Tableau 1).

Une insuffisance hépatique aiguë a été rapportée comme manifestation de la maladie chez des patients atteints d'OTCD, d'ASSD et de syndrome triple H. D'autres manifestations d'hyperammoniémie plus rares et non spécifiques ont été décrites dans les UCD (des épisodes de pseudo-AVC, des chorées, des paralysies cérébrales, des cécités corticales prolongées ou épisodiques/transitoires, des dermatites (très vraisemblablement dues à une malnutrition liée au traitement), des symptômes pseudo-autistiques, des problèmes de comportement durant l'enfance et chez les patients post-pubères, des symptômes psychiatriques épisodiques isolés).

Ces symptômes, qui peuvent révéler une hyperammoniémie, sont détaillés dans le tableau 1.

Présentation aiguë	Présentation chronique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Altération du niveau de conscience (allant de la somnolence/léthargie au coma) rappelant une encéphalite ou une intoxication médicamenteuse</b></li> <li>• <b>Encéphalopathie aiguë</b></li> <li>• <b>Convulsions (généralement accompagnées d'une altération du niveau de conscience et non isolées)</b></li> <li>• Ataxie (généralement associée à une altération du niveau de conscience)</li> <li>• Épisodes de pseudo-AVC</li> <li>• Perte temporaire de la vue</li> <li>• <b>Vomissements et perte progressive de l'appétit</b></li> <li>• Insuffisance hépatique</li> <li>• <b>Défaillance de plusieurs organes</b></li> <li>• <b>Troubles de la circulation périphérique</b></li> <li>• Psychose du post-partum</li> <li>• <b>Symptômes psychiatriques (hallucinations, paranoïa, épisodes maniaques, troubles émotionnels et altération de la personnalité)</b></li> </ul> <p><b>Chez le nouveau-né :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tableau pseudo-septicémique, instabilité de la température</b></li> <li>• <b>Détresse respiratoire, hyperventilation</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Confusion, léthargie, étourdissements</b></li> <li>• <b>Céphalées pseudo-migraineuses, tremblements, ataxie, dysarthrie</b></li> <li>• Astérixis (chez l'adulte)</li> <li>• <b>Troubles de l'apprentissage, retard du neuro-développement, retard mental</b></li> <li>• Chorée, paralysie cérébrale</li> <li>• Cécité corticale prolongée</li> <li>• Diplégie ou quadriplégie spastique progressive (décrite dans l'ARGD1 ou le syndrome triple H)</li> <li>• <b>Aversion pour les protéines, régime hypoprotidique volontaire</b></li> <li>• <b>Douleurs abdominales, vomissements</b></li> <li>• <b>Retard de croissance</b></li> <li>• <b>Hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques</b></li> <li>• <b>Symptômes psychiatriques : hyperactivité, altération de l'humeur, altération du comportement, agressivité</b></li> <li>• Mise en danger de soi</li> <li>• Symptômes pseudo-autistiques</li> <li>• <b>Cheveux fragiles (caractéristique de l'ASLD)</b></li> <li>• Phénotype neuropsychologique spécifique chez les patientes OTC hétérozygotes</li> <li>• <b>Caractère épisodique des signes et symptômes</b></li> </ul>

#### Facteurs favorisant des crises hyperammoniémiques chez les patients UCD

- **Infections**
- **Fièvre**
- Vomissements, diarrhées
- Hémorragie interne ou gastro-intestinale
- Diminution des apports protéiques ou énergétiques (ex. : jeûne préopératoire, perte de poids majeure chez le nouveau-né)
- Catabolisme et involution de l'utérus durant la période post-partum (essentiellement chez les patientes OTC)
- Chimiothérapie, fortes doses de glucocorticoïdes
- Exercices physiques intenses ou prolongés
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- Apport excessif en protéines (ex. : aliments riches en protéines : viande, poisson, œufs, produits laitiers ; nutrition artificielle inadaptée)
- Médicaments : essentiellement le **valproate et la L-asparaginase/pégaspargase**. Le topiramate, la carbamazépine, la phénobarbitone, la phénytoïne, la primidone, le furosémide, l'hydrochlorothiazide et les salicylés ont également été associés à des décompensations hyperammoniémiques.
- Un peu plus spécifique pour les adultes : la perte de poids rapide (les régimes amaigrissants, la chirurgie bariatrique) l'anorexie, le *post-partum*

Les signes et symptômes les plus caractéristiques sont en caractères gras

Tableau 1| Signes et symptômes cliniques des présentations aiguës et chroniques des UCD, et facteurs déclenchants de l'hyperammoniémie chez les patients UCD

### 3.1.3. Présentation adulte

Les adultes (âge supérieur à 16 ans) atteints de déficit en UCD sont soit issus de la cohorte pédiatrique, soit diagnostiqués plus tardivement (tout âge possible, jeunesse comme vieillesse). Dans les deux cas, les manifestations cliniques sont les mêmes que celles de la forme infantile ou juvénile (Tableau 1).

Chez l'adulte, un dosage d'ammoniémie devrait être fait en première intention pour tout trouble de conscience non immédiatement expliqué (au même titre que la recherche de toxiques exogènes, d'une intoxication au CO...), ou survenant de manière inattendue au cours de la prise en charge bien conduite d'une condition catabolisante (ex. coma apparaissant au cours du traitement d'une pneumopathie).

Les facteurs déclenchants sont les mêmes que pour l'enfant auxquels on peut rajouter d'autres états de stress métabolique spécifiques de l'adulte tels que la perte de poids rapide (les régimes amaigrissants, la chirurgie bariatrique), l'anorexie, le *post-partum*.

Le diagnostic d'UCD à l'âge adulte est généralement fait lors d'une décompensation aiguë. Ce sont très majoritairement des déficits en OTC et plutôt des femmes. Les signes cliniques sont surtout neurologiques dominés par les troubles de la conscience et les symptômes psychiatriques. Seul un faible pourcentage de patients n'a jamais présenté de signes préalables évocateurs de décompensation et les deux tiers ont une aversion pour les protéines animales et une alimentation spontanément végétarienne. La variabilité de la sévérité de la maladie est caractéristique chez les femmes OTCD hétérozygotes en raison de l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X (ou lyonisation).

Le diagnostic peut se faire après enquête familiale chez des adultes considérés comme asymptomatiques mais dont pratiquement la moitié a présenté des symptômes épisodiques de décompensation aiguë et/ou des symptômes chroniques tels qu'ils sont résumés dans le tableau 1. Ce sont exclusivement des diagnostics de déficit en OTC.

Pendant la grossesse, bien que le déficit en enzymes du cycle de l'urée peut se manifester à tout moment, le risque d'hyperammoniémie prédomine en *post-partum* jusqu'à 14 jours après l'accouchement. Les symptômes sont de type neurologique aigu apparemment inexplicable (cas rapportés de CPS1D, OTCD, ASSD) ou miment une psychose puerpérale. Le déficit en cause pouvait être connu mais considéré comme asymptomatique, y compris pendant la grossesse. Les complications hépatiques de la grossesse (pré-éclampsie et insuffisance hépatique) ne sont pas plus fréquentes chez ces patientes.

## 3.2. Données biologiques

### Le dosage de l'ammoniémie

Il est essentiel de connaître les conditions de réalisation de cet examen (prendre contact avec le laboratoire pour les recommandations) car de mauvaises conditions de prélèvement, un délai d'acheminement du prélèvement trop long, un transport du prélèvement à température ambiante ou de nombreux autres facteurs préanalytiques peuvent faussement majorer

l'ammoniémie. Un prélèvement capillaire augmente faussement l'ammoniémie. Idéalement le résultat doit être obtenu dans la demi-heure suivant le prélèvement qui doit être acheminé au laboratoire à 4°C. Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 50 µmol/L (100 µmol/L dans les 24 à 48 premières heures de vie). Si elle est confirmée, l'hyperammoniémie doit entraîner rapidement la recherche de la cause de son augmentation et un traitement adapté.

Bien que non spécifique d'un déficit du cycle de l'urée, toute hyperammoniémie non expliquée doit être immédiatement contrôlée (contrôle des conditions pré-analytiques et de l'évolution spontanée). En effet, la toxicité de l'ammoniac et le pronostic neurologique sont liés à la concentration maximale et à la durée d'exposition. De plus, l'évolution des concentrations sanguines peut être très rapide.

Biologiquement, toutes maladies du cycle de l'urée peuvent présenter une hyperammoniémie d'importance variable :

- Dans les formes néonatales, l'hyperammoniémie apparaît après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours. Elle est rapidement évolutive en l'absence de prise en charge spécifique et peut atteindre des concentrations très élevées. La majorité des patients ont une ammoniémie > 500 µmol/L. Une ammoniémie normale au cours d'une détresse neurologique néonatale exclut un déficit du cycle de l'urée. Chez le nouveau-né, l'hyperammoniémie s'accompagne souvent d'une alcalose respiratoire transitoire laissant place secondairement à une acidose métabolique à trou anionique. C'est pourquoi l'alcalose respiratoire néonatale doit entraîner un dosage de l'ammoniac s'il n'est pas déjà documenté.
- Dans les présentations juvéniles, l'hyperammoniémie est d'importance variable.
- Dans les formes adultes, l'hyperammoniémie n'est souvent retrouvée qu'en situations d'hypercatabolisme ou de charge azotée importante.

### 3.3. Diagnostic différentiel

Il existe de nombreuses causes d'hyperammoniémie, la majorité est secondaire et il convient rapidement de les éliminer.

#### 1/ Causes secondaires

- Insuffisance hépatocellulaire
- Sepsis en période néonatale
- Pullulation ou infection à bactéries uréase positive (ex. chlamydie chez le transplanté pulmonaire...)
- Iatrogène : asparaginase, Valproate, 5FU, déférasirox, sunitimib, regorafenib,
- Intoxication exogène (amanite phalloïde)
- Shunt porto-cave, fistule uro-digestive (montage de Coffey)
- Persistance du canal d'Arantius chez le nouveau-né,
- Hyperammoniémie transitoire du nouveau-né
- Autres causes à l'âge adulte : dénutrition aiguë (post by-pass gastrique par exemple), certaines tumeurs (carcinome hépatique fibro-lamellaire, myélome ...)

## 2/Causes primitives (maladies métaboliques voir tableau 2)

- Déficits du cycle de l'urée et déficits associés (CAVA, LPI, OAT néonatale, citrullinémie de type II, cf annexe 4)
- Aciduries organiques
- Anomalies de la bêta-oxydation des acides gras mitochondriale
- Autres : déficits en PC, DLD, HIHA, HMG-CoA lyase, et cytopathies mitochondriales.

**Tableau 2 | Maladies métaboliques**

Pathologie	Acidose	Cétose	Hypoglycémie	Hyperlactatémie	Augmentation des transaminases	Augmentation des CPK	Cytopénies (leucopénie, anémie, thrombopénie)
Anomalies du cycle de l'urée	+/-	-	-	-	+/-	-	-
Aciduries organiques	++	++	+/-	+	-	-	+
Anomalies de la bêta-oxydation	+/-	Absent	+	+/-	+/-	+/-	-
Déficit en HMG-CoA lyase	+/-	-	+/-	+/-	- ??	-	-
Syndrome HIHA	-	-	+	-	-	-	-
Déficit en pyruvate carboxylase	++	++	+/-	++	+/-	-	-
Cytopathies mitochondriales	+	+	+/-	++	+/-	-	-

Toute hyperammoniémie doit être contrôlée immédiatement et doit entraîner la réalisation d'examens de routine et d'examens spécialisés afin d'en déterminer l'étiologie **sans pour autant attendre les résultats pour débiter le traitement :**

### Examen de routine :

Gaz du sang, lactate, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, glycémie, bilan hépatique complet, hémostase, créatine phosphokinase (CPK), BU pour recherche de corps cétoniques, CRP et bilan infectieux.

Examens spécialisés (prendre contact avec le laboratoire afin qu'il priorise ces examens dont les résultats devraient être obtenus sous 48 heures) :

- une chromatographie des acides aminés plasmatiques
- un profil des acylcarnitines plasmatiques
- une chromatographie des acides organiques urinaires
- /+ dosage d'acide orotique urinaire

En cas d'évolution dramatique il est important de prélever du sang sur EDTA pour extraction d'ADN, de congeler du plasma, du sérum et des urines et de réaliser une biopsie de peau (à conserver dans du sérum physiologique) pour mise en culture des fibroblastes afin de pouvoir réaliser les examens nécessaires au diagnostic différentiel.

### 3.4. Confirmation diagnostique : dosages enzymatiques et biologie moléculaire

Un nombre limité de déficits du cycle de l'urée présente un profil métabolique spécifique (cf tableau 3) conduisant au diagnostic. Cependant, cette première approche diagnostique, faite grâce à des méthodes biochimiques rapides, permet d'adapter rapidement le traitement.

**Tableau 3 | Dosages enzymatiques et biologie moléculaire**

	Pathologie	Acide orotique U	Glutamine P	Citrulline P	Autres marqueurs
Anomalies du cycle de l'urée	Déficit en N-acétylglutamate synthase	N	↗	↘	↘ arginine
	Déficit en carbamoyl phosphate synthétase 1	N	↗	↘	↘ arginine
	Déficit en ornithine transcarbamoylase	↗	↗	↘	↘ arginine
	Citrullinémie de type 1	↗	↗	↗ ↗ ↗ (>500µmol/L)	
	Acidurie argininosuccinique	↗	↗	↗ ↗	↗ Acide argininosuccinique (plasma, urines, LCR)
	Déficit en arginase	↗	↗	N ou ↗	↗ arginine
	Triple H syndrome	↗	↗	↘	↗ ornithine ↗ homocitrulline
Anomalies apparentées	Déficit en anhydrase carbonique	N	N ou ↗	N ou ↘	Acidose métabolique néonatale, hypoglycémie, hyperlactatémie
	LPI	↗	↗	N	↘ Ornithine, Arginine, Lysine plasmatique ↗ ↗ Ornithine, Arginine, Lysine urinaire
	Déficit en citrine	N	N	↗	↗ Thréonine Méthionine, Tyrosine, galactose
	OAT en période néonatale	N ou ↗	↗	N	↗ Ornithine

La confirmation du diagnostic doit être réalisée par l'étude génétique (prélèvement sanguin sur tube EDTA). La recherche de variants pathogènes et la confirmation du génotype par l'étude de la transmission est essentielle pour pouvoir proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire aux familles. Surtout dans le cas d'un déficit en OTC dont la transmission est liée à l'X, l'établissement d'un arbre généalogique familial est indispensable afin de dépister tous les autres membres de la famille potentiellement atteints. L'analyse moléculaire se fait le plus souvent par séquençage nouvelle génération (NGS) sur une puce ciblée comprenant les différents gènes impliqués dans les maladies du cycle de l'urée. Dans les cas les plus évidents,

le diagnostic peut également se faire par séquençage direct du gène cible par la méthode classique de Sanger. L'étude des séquences régulatrices des gènes, voire des séquences introniques, est parfois indispensable notamment dans les déficits en OTC. En effet, plusieurs variants introniques profonds ont été validés dans ce déficit et l'analyse standard ne retrouve pas de variant pathogène dans environ 10% à 20% des cas. Les variants identifiés sont recherchés dans les bases de données répertoriant les mutations décrites et leur caractère pathogène est estimé par analyse *in silico*. Si besoin, le séquençage peut être complété par la recherche de larges remaniements comprenant la délétion de gènes contigus (comme observé dans certains déficits en OTC).

Dans les situations où la génétique moléculaire ne permet pas de conclure sur le diagnostic, le recours à la mesure des activités enzymatiques peut alors être envisagé, cependant ce recours est limité par la spécificité tissulaire de certains enzymes (cf tableau 4) ce qui nécessite parfois des ponctions invasives.

**Tableau 4 | Spécificités tissulaires**

Pathologie	Gène	Transmission	DPN	Protéine (enzyme/transporteur)	Activité enzymatique/tissus
Déficit en N-acétylglutamate synthase	NAGS	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes	EC 2.3.1.1 - aminoacid N-acetyltransferase	Foie
Déficit en carbamoyl phosphate synthetase 1	CPS1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie hépatique fœtale	EC 6.3.4.16 - carbamoyl-phosphate synthase	Foie Biopsie intestinale
Déficit en ornithine transcarbamoylase	OTC	X	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Difficultés d'interprétation pour les fœtus de sexe féminin Activité enzymatique sur biopsie hépatique fœtale chez les garçons	EC 2.1.3.3 - ornithine carbamoyltransferase	Foie Biopsie intestinale
Citrullinémie de type 1	ASS1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes Métabolites dans le liquide amniotique (rapport citrulline/ornithine)	EC 6.3.4.5 - argininosuccinate synthase	Foie Fibroblastes
Acidurie argininosuccinique	ASL	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes Métabolites dans le liquide amniotique (acide argininosuccinique)	EC 4.3.2.1 - argininosuccinate lyase	Foie Globules rouges Fibroblastes
Déficit en arginase	ARG1	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Activité enzymatique sur erythrocytes fœtaux	EC 3.5.3.1 - arginase	Foie Globules rouges
Triple H syndrome	SLC25A15	AR	Recherche des mutations sur biopsie de trophoblastes ou amniocytes Test fonctionnel sur biopsie de trophoblaste ou amniocytes	ORNT1	Foie Fibroblastes

### 3.5. Diagnostic Prénatal

Avant d'envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire, il est nécessaire que les variants causaux aient été identifiés et confirmés par l'étude des ADN des parents. Le couple doit être informé des options possibles dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

Le diagnostic prénatal (biopsie de trophoblastes ou amniocytes) ou préimplantatoire par génétique moléculaire est réalisable pour toutes les maladies du cycle de l'urée. Ces maladies sont transmises sur le mode autosomique récessive avec un risque d' $\frac{1}{4}$  de récurrence à chaque grossesse à l'exception du déficit en OTC dont la transmission est liée à l'X avec un risque dépendant du sexe de l'enfant.

Dans le cas de l'OTC, alors que les garçons hémizygotés sont systématiquement malades, les conséquences d'un génotype hétérozygote chez un fœtus féminin sont peu prévisibles. En effet, chez les filles, l'activité enzymatique hépatique résiduelle dépend de l'inactivation aléatoire de l'X (lyonisation) dans ce tissu. Il est donc impossible de prédire le degré d'atteinte clinique attendu chez une fille ayant hérité l'allèle morbide maternel. Le plus souvent les filles ont un phénotype pauci- ou asymptomatique mais peuvent exceptionnellement avoir une forme aussi sévère que les garçons. La détermination du sexe du fœtus est donc systématiquement réalisée. Une réunion pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) s'impose en amont de ces grossesses afin d'optimiser leur prise en charge dans tous les cas de figure.

Pour tous les déficits, la recherche des variants délétères identifiés chez le cas index par séquençage est habituellement complétée par une méthode indirecte à l'aide de marqueurs génétiques au locus du gène candidat.

L'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel est une nouvelle technique en cours de développement car beaucoup moins invasive.

A défaut, si la/les mutation(s) causale(s) n'a/ont pas été identifiée(s) chez le cas index, le diagnostic prénatal peut être réalisé par la mesure de l'activité enzymatique sur les amniocytes ou sur les villosités chorales natives intactes ou après mise en culture (cf tableau 4). L'analyse des biomarqueurs dans le liquide amniotique pour le diagnostic prénatal n'est pertinente que pour le déficit en argininosuccinate synthétase (dosage de la citrulline et de l'ornithine et calcul du rapport citrulline/ornithine) et le déficit en argininosuccinate lyase (dosage de l'acide argininosuccinique) (Tableau 4).

### 3.6. Dépistage néonatal (NBS)

En France, à ce jour, aucun déficit du cycle de l'urée n'a été inclus dans le programme national de dépistage néonatal. Le déficit en OTC et la citrullinémie de type I seront réévalués d'ici à trois ans par la haute autorité de santé afin de statuer sur leur éventuelle inclusion dans le programme national.

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin métabolicien hospitalier d'un centre de référence ou de compétence coordonné par la filière G2M ([www.filiere-g2m.fr](http://www.filiere-g2m.fr)). Cette prise en charge implique :

- \* Les cliniciens métaboliciens pédiatres et adultes, réanimateurs, urgentistes, néonatalogistes, médecins internistes, néphrologues, cardiologues, neurologues, hépatogastro-entérologues, radiologues, hématologues, généticiens,
- \* Les biochimistes,
- \* Les diététiciens,
- \* L'équipe paramédicale,
- \* Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre généraliste),
- \* Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

La prise en charge des hyperammoniémies développée dans ce PNDS concerne exclusivement les hyperammoniémies en rapport avec une maladie héréditaire du métabolisme.

#### 4.1.1. Objectifs

**Les objectifs de la prise en charge des situations aiguës** sont

- i) en cas de situations à risque de décompensation hyperammoniémique : de prévenir les décompensations métaboliques, et
- ii) en cas d'hyperammoniémie : de traiter cette décompensation métabolique afin de limiter/éviter les risques de décès et de séquelles neurologiques.

**Les facteurs déclenchants** des décompensations métaboliques sont listés dans le tableau 1. Les décompensations métaboliques peuvent également survenir sans facteur déclenchant apparent, bien qu'il y en ait un : une décompensation survient toujours en lien avec un facteur déclenchant, même si ce dernier n'a pas été clairement identifié

Il est important que le patient atteint de déficit du cycle de l'urée ou ses parents apprennent à identifier ces facteurs déclenchants. Il faut être vigilant sur la perte d'appétit, source de décompensation (carence d'apport calorique, perte de poids).

Lors de toute infection, il est recommandé de consulter rapidement le médecin traitant pour traiter la cause de l'infection. Un traitement antipyrétique pour une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  doit être administré rapidement. L'apport protéique doit être d'emblée diminué de moitié (régime de semi-urgence) voire totalement (régime d'urgence) selon la situation après avis du médecin métabolicien référent. Ces régimes sont connus des parents et des patients et sont débutés à domicile (voir paragraphe 4.1.8.2.).

En cas de fièvre persistante, de vomissements/diarrhées ou d'anorexie, le patient devra consulter aux urgences avec son certificat d'urgence rédigé par son Centre de Référence ou de Compétence (paragraphe 4.3.). Il bénéficiera d'un suivi rapproché ou d'une hospitalisation selon l'avis du médecin métabolicien référent. Pour anticiper une prise en charge optimale à l'arrivée aux urgences, une consultation annuelle dans l'hôpital de proximité est conseillée pour préparer les hospitalisations en urgence (disponibilité des médicaments d'urgence dans la pharmacie...).

**Les signes cliniques de décompensations** diffèrent d'un patient à l'autre et sont essentiellement neurologiques, digestifs et/ou psychiatriques. (cf tableau 1) Il est important que le patient ou ses parents apprennent à reconnaître ces signes.

**L'ammoniémie doit pouvoir être dosée en urgence à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Ceci impacte le choix de l'hôpital de proximité du patient qui doit être en mesure d'assurer ce dosage avec rendu du résultat en moins d'une heure et d'initier le traitement adapté en concertation avec le centre de référence (certificat d'urgence).**

**Les signes biochimiques de décompensation** (cf paragraphe 3.2.) sont une hyperammoniémie > 100  $\mu\text{mol/L}$  chez le nouveau-né, > 50  $\mu\text{mol/L}$  chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte, et/ou une atteinte hépatique avec une cytolyse hépatique (élévation des AST, ALT), et/ou une diminution du TP, et/ou une diminution du facteur V. Des corps cétoniques dans les urines (bande urinaire dite positive) témoignent d'une situation de catabolisme.

Les signes cliniques liés à la décompensation apparaissent si les ammoniémies sont élevées, généralement > 100  $\mu\text{mol/L}$  chez l'adulte et 150  $\mu\text{mol/L}$  chez l'enfant. En effet, une hyperammoniémie n'a pas la même valeur de gravité selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte.

#### 4.1.2. Prise en charge initiale d'une hyperammoniémie aiguë d'étiologie inconnue (cf tableau 5)

Puisque le pronostic vital et neurologique à terme est fortement influencé par la durée, la profondeur du coma et la concentration sanguine maximale d'ammoniac, le traitement ne doit pas être retardé. Par conséquent, le bilan diagnostique et le traitement médical initial doivent être effectués simultanément. La prise en charge immédiate a pour but de :

- 1) Stabiliser le patient : réhydratation en lien avec un réanimateur expert,
- 2) Arrêter l'apport protéique et lipidique (ce dernier jusqu'à la preuve de l'absence d'un déficit de la bêta-oxydation). L'apport protéique ne peut pas être arrêté au-delà de 24 à 48 heures (induction du catabolisme protéique endogène),
- 3) Administrer du glucose polyionique par voie intraveineuse au moyen d'un soluté hyperosmolaire,
- 4) Demander l'avis de médecins experts en métabolisme,
- 5) Initier le traitement de première intention spécifique et symptomatique (cf. tableau 5),

- 6) Prélever des échantillons (sang sur carton Guthrie, plasma et urines) à des fins diagnostiques (voir ci-dessus).

### **Gestion générale en soins intensifs/réanimation**

L'évaluation de l'état de l'hydratation constitue une étape essentielle de la prise en charge et peut nécessiter une expansion volémique avec du chlorure de sodium isotonique si besoin. La restauration de la volémie ne doit pas engendrer de variations brutales de l'osmolarité plasmatique délétères dans les situations d'agressions cérébrales. En effet, une réhydratation agressive avec des solutions hypotoniques et une alcalinisation peuvent provoquer ou exacerber un œdème cérébral préexistant. La perfusion de bicarbonate n'est pas recommandée pour corriger l'acidose si le pH est > 7,10.

Le degré de gravité est évalué sur des paramètres cliniques (troubles hémodynamiques, coma profond, troubles de conscience, crises convulsives même infracliniques) et biologiques (acidose avec pH ≤ 7,10, hyperammoniémie, hyperlactatémie). Il est donc nécessaire d'évaluer la situation toutes les 3 à 6 heures, avec le suivi de l'acidose, de l'ammoniémie et de l'état neurologique.

### **Perfusion**

Après correction de la déshydratation, la prise en charge initiale comprend l'arrêt des apports protéiques et lipidiques et le début d'une perfusion hyperosmolaire à base d'un soluté glucosé avec électrolytes (perfusion riche en sodium pour éviter l'œdème cérébral). Ces apports doivent être adaptés à l'âge, à l'état de déshydratation et la présence ou non d'un œdème cérébral (cf. tableau 3). En cas d'hypertension intracrânienne, le débit volémique sera limité à 1,5 L/m<sup>2</sup>/j avec 6 g NaCl/L pour limiter l'œdème cérébral. Dès que le cathéter central sera mis en place, l'apport glucosé sera concentré sous forme de G30%. Les lipides ne seront rajoutés que si un déficit de la bêta-oxydation est formellement infirmé.

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	> 14 ans adulte	DEBIT MAX
<b>Polyionique G10%</b>	6 mL/kg/h (10 mg/kg/min)	5 mL/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 mL/kg/h (6 mg/kg/min)	2, 5 mL/kg/h (4 mg/kg/min)	<b>120 mL/h</b>

**Les médicaments** associés à la perfusion comprennent la L-carnitine parentérale, l'hydroxocobalamine (sera éventuellement efficace en cas d'anomalies du métabolisme de la vitamine B12), la biotine (rarement efficace en cas d'AP), le benzoate de sodium (iv ou per os) et le N-carbamylglutamate (par voie orale). Ces traitements sont administrés dès la suspicion diagnostique, sans attendre la confirmation biochimique.

Médicaments	Posologie	Indications
Benzoate de sodium IV ou po	Dose de charge 250 mg/Kg sur 2h puis 100 à 250 mg/kg/jour en IVC ou en 4x/jour	Si hyperammoniémie > 100 µmol/L
L Carnitine (Levocarnyl) IV ou po	50 à 100 mg/kg/jour en IVC ou en 3 X/jour	Dans tous les cas
Vitamine B12 : hydroxocobalamine ou cyanocobalamine	1 mg/jour en IM	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
Vitamine B8 (Biotine)	10 à 20 mg/jour po	Dans tous les cas jusqu'au diagnostic
N acétylglutamate (Carbaglu) po	Dose de charge de 100 mg/kg puis dose d'entretien 100 mg/kg/jour en 4 prises	Si hyperammoniémie > 100 µmol/L et jusqu'au diagnostic final

### **Place de l'épuration extracorporelle**

Il n'existe pas de critères stricts cliniques et biologiques pour la décision d'épuration extracorporelle parfois nécessaire dans les comas sévères et qui doit être discutée au cas par cas entre médecins réanimateur et expert des MHM. Une hyperammoniémie persistante (>500 µmol/L chez l'enfant et >200 µmol/L chez l'adulte), une acidose métabolique sévère et prolongée (pH<7,10), des déséquilibres électrolytiques sévères et un coma profond sont des critères défavorables et peuvent être des indications à une épuration extracorporelle. La situation doit donc être réévaluée toutes les 3 à 6 heures : c'est le temps estimé nécessaire à la préparation de l'épuration, y compris les accès vasculaires. Etant donné le risque important de développer un œdème cérébral sévère, la décision de la mise en place d'une épuration sera envisagée à des seuils inférieurs d'ammoniémie et en fonction de l'état clinique du patient.

La méthode de choix pour l'épuration extracorporelle est l'hémodiafiltration continue veino-veineuse (CVVHDF). La CVVHDF est une procédure continue avec une excellente clairance de l'ammoniac et elle est généralement bien tolérée chez les nourrissons. L'hémodialyse (HD) est une alternative selon la disponibilité des techniques. L'HD est une technique occasionnelle qui permet l'extraction de l'ammoniac la plus élevée mais son utilisation chez les nourrissons peut entraîner de graves complications techniques et hémodynamiques. La dialyse péritonéale n'est pas recommandée du fait de son action trop lente.

**Une fois ces premières mesures réalisées, le patient doit être adressé dans un centre spécialisé pour la poursuite de la prise en charge.**

Si la situation clinique et biologique est manifestement trop dégradée, avec des évidences de souffrance cérébrale majeure et irréversible, une décision de limitation de soins pourrait être proposée et impliquera de ne plus réaliser de techniques invasives supplémentaires, dont l'épuration extra-rénale.

#### 4.1.3. Prise en charge de l'hyperammoniémie aiguë des patients UCD connus

**Le traitement** vise à bloquer le catabolisme protéique chez ces patients, et à normaliser la concentration de l'ammoniac et donc à rétablir l'équilibre azoté (entrées = sorties) en cas de décompensation métabolique.

**Equilibre azoté** : les entrées sont constituées par les apports alimentaires et médicamenteux en azote. Les sorties sont constituées de la synthèse protéique endogène (anabolisme, la croissance pendant l'enfance et l'adolescence) et de l'excrétion résiduelle d'urée, des pertes

extrarénales d'azote (faibles), et, en cas de traitement, de l'excrétion d'azote grâce aux épurateurs médicamenteux. Pour obtenir cet équilibre, il faudra donc :

- diminuer les sources d'azote exogène (alimentaire) et endogène,
- rétablir une excrétion de l'azote excédentaire grâce à des chélateurs d'azote médicamenteux permettant une excrétion (hors urée) d'azote,
- maintenir une disponibilité en arginine suffisante (en apportant de l'arginine ou de la citrulline en fonction du déficit enzymatique) pour assurer les besoins de la synthèse protidique,
- instituer et maintenir un apport calorique suffisant pour bloquer le catabolisme protidique.

**Le traitement est donc à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux (épurateurs de l'ammoniac et arginine et/ou citrulline).** Un régime « de semi-urgence » ou « d'urgence », c'est à dire respectivement contrôlé en protéines ou aprotidique, connu du patient et/ou des parents, est mis en place dès l'apparition d'une situation à risque. Les épurateurs de l'ammoniac et l'arginine et/ou citrulline que le patient reçoit tous les jours sont poursuivis par voie orale. Les doses d'épurateurs peuvent être doublées. Les mélanges d'acides aminés, si le patient en reçoit, doivent être arrêtés pendant les premières 24-48 heures.

A l'arrivée dans un hôpital de proximité, les parents et/ou patients devront présenter leur certificat d'urgence (en annexe) à l'équipe médicale des urgences. Les différentes conduites à tenir initiales (apports glucido-lipidiques, épurateurs de l'ammoniac) y sont indiquées pour éviter tout retard à la prise en charge et guider les médecins.

Un bilan est prescrit : ammoniémie, ionogramme sanguin, TP, facteur V, AST, ALT, NFS plaquettes, bicarbonates, pH sanguin et est à compléter en fonction de l'état clinique

**Le traitement doit être débuté en parallèle des prélèvements sans attendre les résultats du bilan !!**

**Transfert en réanimation en cas de signes de gravité :** présence d'un coma ou aggravation de l'état clinique neurologique ou persistance des signes neurologiques 3 h après le début de la prise en charge et/ou hyperammoniémie sévère (Nouveau-né >250-300  $\mu$ M - Enfant et Adulte >150  $\mu$ M), et/ou signes d'insuffisance hépatique sévère : TP<50%, facteur V<30%.

En phase aiguë, il faut bien entendu mettre rapidement en route tout traitement symptomatique adapté (notamment traitement de l'infection, réhydratation), et, si l'ammoniémie est très élevée, il faut considérer l'épuration de l'ammoniac par épuration extracorporelle. En urgence, la complication majeure qu'il faut craindre en présence d'une hyperammoniémie est l'œdème cérébral.

Enfin, la prise en charge des hyperammoniémies aiguës est un exemple type de la médecine personnalisée et les patients doivent donc être traités au cas par cas, les mesures proposées étant en fonction du degré d'hyperammoniémie et la symptomatologie. Ce qui suit sont des généralités qui doivent être appliquées en concertation avec le médecin métabolicien référent.

#### 4.1.3.1. Médicaments et posologies dans les décompensations aiguës

##### 4.1.3.1.1. Médicament

Le traitement repose sur l'association de médicaments épurateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium, phénylbutyrate de glycérol) et d'acides aminés participant au cycle de l'urée (citrulline et/ou arginine en fonction du déficit enzymatique).

##### ***Epureurs de l'ammoniac :***

Ils éliminent l'azote excédentaire en court-circuitant le cycle de l'urée, par l'utilisation de voies métaboliques latentes (systèmes d'acylation et d'acétylation). L'apport de benzoate permet une épuration azotée par l'excrétion urinaire d'acide hippurique après acylation de la glycine. L'apport de phénylbutyrate permet, après acylation de la glutamine, une excrétion azotée sous forme de phénylacétylglutamine. L'utilisation de benzoate permet l'épuration d'un atome d'azote (provenant de la glycine) par molécule d'hippurate excrétée alors que l'utilisation de phénylbutyrate permet l'épuration de deux atomes d'azote (provenant de la glutamine) par molécule de phénylacétylglutamine excrétée ce qui, en théorie, en fait un composé deux fois plus efficace. Le benzoate de sodium ne peut être utilisé à de trop fortes doses en raison d'effets secondaires (convulsions, encombrement bronchique).

- 1 g de benzoate de sodium épure une concentration d'azote équivalente à 0,6 g de protéine (= 3,6 mmol d'urée = 7,2 mmol d'azote).
- 1 g de phénylbutyrate épure une quantité d'azote équivalente à 1 g de protéine (=12 mmol azote).

Les molécules disponibles sont les suivantes :

- Le Benzoate de sodium iv ou po : 1 ml = 100 mg ; en officine de ville, le pharmacien prépare les gélules en fonction de la posologie.
- Le Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps® ou Phéburane®) ou le Phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®) po en plusieurs prises, en pharmacie hospitalière.

On associe parfois les 2 médicaments en cas d'équilibration difficile.

L'Ammonul® peut être aussi utilisée, seulement en phase aigüe (en réanimation, sur KTC). Il est obtenu sous ATU. Il s'agit de l'association équimolaire de phénylacétate de sodium et benzoate de sodium, sous forme injectable, pouvant remplacer le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium prescrits séparément.

##### ***Arginine et/ou citrulline***

Le chlorhydrate d'arginine est donné à visée substitutive dans tous les déficits du cycle de l'urée sauf le déficit en arginase. Il permet de relancer la synthèse protéique en compensant le déficit en arginine associé au blocage du cycle de l'urée. L'arginine, via la production de citrulline, ou la citrulline elle-même dans certains cas, permettent de relancer le fonctionnement du cycle de l'urée, et ainsi d'épurer de l'azote. L'arginine étant un précurseur de NO, il peut être vasodilatateur et responsable d'hypotension à de trop fortes doses.

##### ***Le carbamylglutamate (Carbaglu®)***

Est efficace seulement en cas de déficit en NAGS, qui en est donc la seule indication. Le carbamylglutamate va stimuler la CPS1 et normaliser le fonctionnement du cycle de l'urée.

Il y a quelques rares formes de déficits en CPS1 qui sont également sensibles au carbamylglutamate, un régime hypoprotidique sera alors le plus souvent toujours nécessaire.

#### 4.1.3.1.2. Posologies

**Tableau 5 | Recommandations par consensus concernant les posologies à suivre dans l’hyperammoniémie aiguë et les décompensations aiguës des UCD**

Trouble	Benzoate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	PBA de sodium/Phénylacétate de sodium (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %)	Chlorhydrate de L-arginine <sup>a</sup> (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %) L-Citrulline*	N-carbamylglutamate (uniquement par voie orale/entérale)
Patient à maladie non diagnostiquée <sup>b</sup>	250 mg/kg en bolus/90-120 min (max 6 g/2h), puis en entretien : 250-500 mg/kg/j  (si poids > 20 kg : 5,5 g/m <sup>2</sup> /j) (max 12 g/24 h)	250 mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250-500 mg/kg/j (max 12 g/24h)	L-arginine : 250 (-400) mg/kg en bolus/90-120 min, puis en entretien : 250 mg/kg/j (max 12 g/24h)	Dose de charge de 100 mg/kg puis dose d’entretien 100-250 mg/kg/jour en 4 prises
NAGSD	Idem	Idem	Idem	Idem
CPS1D & OTCD	Idem	Idem	Idem	-
ASSD	Idem	Idem	Idem	-
ASLD <sup>d</sup>	Idem	Idem	Idem	-
ARG1D <sup>e</sup>	Idem	Idem	Non indiqué	-
Syndrome triple H	Idem	Idem	-	-

**\*La L-citrulline peut être utilisée à la place de la L-Arginine, sauf en cas de la citrullinémie de type 1 ou ASLD.** La L-citrulline n’est pas indiquée chez le patient dont le déficit n’est pas identifié.

Dans les formes sévères de décompensation aiguë, le benzoate de sodium et le PBA/phénylacétate de sodium doivent **tous deux** être administrés parallèlement en « dernier recours ». Dans les formes moins sévères, une approche progressive est préférée avec l’administration initiale de benzoate de sodium, puis, en cas de persistance ou d’aggravation de l’hyperammoniémie, l’ajout éventuel du PBA/phénylacétate de sodium. Les doses présentées peuvent être utilisées en début de traitement, mais doivent faire l’objet d’une adaptation en fonction des taux plasmatiques de l’ammoniac et des acides aminés. La dose journalière maximale de benzoate de sodium, de PBA de sodium et de L-arginine ne doit pas dépasser 12 g pour chaque médicament.

### **Aide pour l'utilisation de ces médicaments :**

- BENZOATE DE SODIUM IV : ampoule 1 g = 10 mL, à diluer volume à volume dans du G10%. Se passe sur une 2<sup>ème</sup> VVP. Attention contient 7 mol/L de sodium par gramme de benzoate !
- ARGININE IV (si per os impossible) : Arginine chlorhydrate poche 400 mL à 6.25% = 25 g d'arginine. Il existe également une concentration à 21%, 1 ampoule à 20 mL (bien vérifier donc ce que la pharmacie aura distribué). A administrer en Y de la perfusion, vitesse max 1 g/kg/h. Attention au risque de nécrose et d'alcalose hyperchlorémique.
- AMMONUL<sup>®</sup> : Uniquement en réa sur voie centrale. Utiliser un filtre 0,22 µm. Disponible en urgence sur ATU. Flacon 50 mL = 5 g de benzoate et 5 g de phenylacétate. Dilution volume à volume dans du G10%.

Il faut faire attention au surdosage en épurateur au cas où l'épuration extracorporelle n'est pas prévue, ainsi qu'à la surcharge en sodium, car la perfusion et les épurateurs (benzoate et phénylbutyrate de sodium) en contiennent une concentration importante (risque d'œdème cérébral majorée par la surcharge sodée).

#### **4.1.3.2. Perfusion/NEDC**

La prise en charge en urgence à l'hôpital consiste à assurer un apport énergétique suffisant pour relancer l'anabolisme (120% des RNP). Cet apport énergétique se fait : soit par la mise en place d'un régime d'urgence glucido-lipidique en NEDC 24h/24, qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement, en particulier chez le nourrisson difficile à perfuser, soit par une perfusion polyionique glucido-lipidique, notamment en cas d'intolérance digestive (diarrhée ou vomissement), ou chez l'adulte qui préférera une perfusion intraveineuse à une sonde nasogastrique. En cas d'apparition d'une intolérance digestive à l'hôpital, la NEDC doit être diminuée et l'apport énergétique doit être complété par voie intraveineuse.

La perfusion est composée de sérum glucosé (G10%) avec des électrolytes dont NaCl 6 g/L, KCl 2-3 g/L avec perfusion en Y de lipides 20% (ex. Médialipides, Intralipides), sur une voie périphérique. Les débits sont fonction de l'âge :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans/adulte	DEBIT MAX
<b>Polyionique</b>	6 mL/kg/h	5 mL/kg/h	3,5 mL/kg/h	2, 5 mL/kg/h	<b><u>120 mL/h</u></b>
<b>G10%</b>	(10 mg/kg/min)	(8 mg/kg/min)	(6 mg/kg/min)	(4 mg/kg/min)	
<b>Lipidique 20%</b>	0,4 mL/kg/h (2 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/j)	<b><u>20 mL/h</u></b>

**Si le patient est impossible à perfuser** et qu'il n'est pas en possession d'un régime d'urgence par NEDC, une sonde nasogastrique sera utilisée avec les mêmes débits de polyionique G10% et de lipides.

**Si des signes neurologiques sont présents, pour lutter contre l'œdème cérébral**, la perfusion sera limitée à 1,5 L/m<sup>2</sup>/j. La pose d'un cathéter sera envisagée pour concentrer les apports glucosés. L'évaluation de l'efficacité de la perfusion cérébrale sera effectuée par un échodoppler intra-crânien. L'utilisation du mannitol et ou de sérum salé hypertonique sera discutée avec le réanimateur. La surveillance inclura des bilans entrée sortie/3h, et ionogramme 4h après la mise en place de la perfusion.

#### 4.1.3.3. Epuration extracorporelle

La décision de la mise en œuvre de la détoxification nécessite une RCP rapide (équipes métabolique, biochimique, néphrologique, chirurgicale, réanimation néonatale/pédiatrique/adulte, nutritionnelle, psychologique...) ainsi que de suite, une évaluation clinique, paraclinique et technique continue.

L'indication de l'épuration extra-rénale (EER) doit être proposée en l'absence d'amélioration du traitement médical bien conduit devant une ammoniémie supérieure à 500 µmol/L chez un nouveau-né, 300 µmol/L chez un nourrisson et 150 µmol/L chez un grand enfant et adulte, et systématiquement si l'intoxication a été prolongée, en raison du risque d'hypertension intracrânienne et du risque d'engagement brutal. Elle sera ainsi facilement proposée chez le grand enfant et l'adulte en raison du faible risque d'iatrogénicité et du grand risque d'œdème cérébral conduisant au décès par engagement cérébral.

Elle doit être réalisée après correction d'une éventuelle hypovolémie, compte tenu de la difficulté de la pose des cathéters centraux et du risque de bas débit sanguin lors de la mise en place de l'épuration.

Les techniques d'épuration extra-rénale chez le nouveau-né sont l'hémofiltration (HF) ou l'hémodiafiltration veino-veineuse (HDF).

- L'hémo(dia)filtration veino-veineuse constitue une technique de référence du fait de la rapidité et du rendement élevé de l'épuration. La clairance de l'ammoniac est de 8 à 21 mL/min/m<sup>2</sup>. Cette technique nécessite une équipe entraînée, un matériel sophistiqué adapté à l'âge du patient et une capacité d'installation rapide et efficace.
- L'exanguino-transfusion (EST) et la dialyse péritonéale (DP) ne doivent plus être proposées chez le nouveau-né : l'EST n'est pas une technique d'épuration efficace et la DP a une efficacité limitée et est source de difficultés d'alimentation par iléus intestinal. Même si la DP présente certains avantages (plateau technique minimal, rapidité de l'installation et respect du capital vasculaire de l'enfant) le rendement d'épuration est beaucoup plus faible que celui de l'HF ou de l'HDF et permet une clairance de 6 à 12 mL/min/m<sup>2</sup> pour l'ammoniac

Chez le grand enfant et l'adulte, l'hémodialyse est recommandée, éventuellement avant le transfert vers un centre spécialisé.

La décision d'arrêt de l'hémofiltration dépendra des ammoniémies, idéalement une fois l'obtention de taux stables, et se fera avec prudence du fait d'un risque de rebond dans les suites immédiates de l'arrêt de l'éupration (re-augmentation de l'ammoniac).

#### 4.1.3.4. Régime alimentaire dans les prises en charge des décompensations aiguës

L'objectif est de normaliser l'ammoniémie en :

- Diminuant ou en supprimant les apports protidiques,
- Instituant ou maintenant un apport énergétique approprié pour freiner le catabolisme protidique endogène.

Selon la situation, deux régimes sont possibles :

**Le régime d'urgence** (cf : annexe 1) prescrit en cas de décompensation métabolique correspond à la suppression totale de toutes les protéines. L'apport énergétique habituel doit y être majoré selon l'importance du catabolisme. Il comportera 60 % des calories sous forme de polymère de glucose et 40 % sous forme de lipides pour l'enfant et l'adulte, 55 % de glucides et 45 % de lipides pour le nourrisson.

Le régime d'urgence est administré per os ou en NEDC.

Son utilisation doit se faire sur une courte durée (idéalement 48h maximum).

En cas d'intolérance digestive ou de refus de la nutrition entérale par le patient, une perfusion glucido-lipidique (sans oublier les électrolytes, les minéraux et vitamines) remplacera la nutrition entérale.

**Le régime de semi-urgence** peut être utilisé en prévention d'une décompensation aiguë (dans les situations à risque) ou après une décompensation pour une reprise progressive de l'apport protéique. L'apport en protéines est réduit de moitié par rapport à la tolérance journalière individuelle, tout en essayant de conserver une bonne répartition sur la journée.

Dans ces deux régimes, l'apport énergétique est majoré par rapport à celui du régime de croisière, de manière à se rapprocher des 120 à 130 % des RNP.

Ces régimes d'urgence et de semi-urgence doivent être régulièrement réactualisés par un(e) diététicien(ne) et un médecin spécialisé ; régimes auxquels les parents et les patients doivent être formés lors des séances d'ETP.

**Quelques points de rappel particuliers auxquels il faut porter attention !! :**

L'arrêt de l'apport protéique ne doit pas se prolonger plus que 48 heures sans l'avis d'un médecin métabolicien (risque majeur d'induction d'un catabolisme protéique endogène avec charge en azote supplémentaire si les apports protéiques sont arrêtés trop longtemps)
L'exsanguino-transfusion est déconseillée car elle provoque un catabolisme
Une surveillance de la perfusion d'une solution glucosée polyionique est recommandée car l'hyperglycémie induite peut être extrêmement dangereuse (hyperosmolarité)
Les solutions hypotoniques sont formellement contre-indiquées
Les apports de sodium et potassium se font sous guide du bilan électrolytique
Une surveillance des apports en sodium en cas d'utilisation de benzoate de sodium et/ou de phénylbutyrate de sodium est également recommandée
L'administration de L-Arginine est proscrite dans l'ARG1D pour des raisons évidentes
L'administration répétée de doses de charge de benzoate de sodium est déconseillée
Une surveillance des concentrations de phosphate et une éventuelle supplémentation précoce est nécessaire en particulier en cas d'épuration extracorporelle

**4.1.3.5. Surveillance et évolution en phase post aiguë**

La surveillance clinique est pluriquotidienne (état de conscience) tandis que l'ammoniémie est contrôlée régulièrement :

- L'ammoniémie est systématiquement contrôlée immédiatement après la dose de charge. Puis :
- Si ammoniémie < 100 µmol/L, contrôler à H6 ou H12 selon le contexte (si vomissements, fièvre).
- Si ammoniémie > 100 µmol/l : contrôler le bilan à H3/H4 ammoniémie/TP, dextro, ionogramme, glycémie.
- Lorsque l'ammoniémie est normalisée et que l'alimentation *per os* est reprise : l'ammoniémie est contrôlée après les repas lors de la réalimentation.

En cas de réaggravation clinique et/ou de l'hyperammoniémie, l'épuration extracorporelle doit se discuter après avis multidisciplinaire des experts en fonction du tableau clinique.

Si l'ammoniémie est de façon prolongée trop élevée (selon les seuils en fonction de l'âge du patient), le pronostic est sombre et la décision de poursuivre la réanimation doit faire l'objet d'une décision collégiale. Il faut également intégrer d'autres facteurs (surtout cliniques) de mauvais pronostic surajoutés (crise convulsive prolongée, signes d'hypertension intracrânienne, arrêt cardiaque, hypovolémie avec bas débit, ...) ; actuellement il n'existe pas de consensus quant aux critères de poursuite ou de limitation des soins de réanimation.

En cas d'amélioration, les protéines naturelles doivent être réintroduites le plus rapidement possible, dès l'amélioration de l'ammoniémie et de l'état clinique du patient, ou après idéalement 48 h de régime d'urgence (en concertation avec le médecin métabolicien référent). Les protéines peuvent être réintroduites progressivement sous forme d'un régime de semi-urgence ou en totalité par le régime de croisière en fonction de la sévérité de la décompensation et de la tolérance digestive. Les médicaments chélateurs de l'ammoniac, les mélanges des acides aminés et l'arginine et/ou citrulline sont repris par voie orale.

## 4.2. Prise en charge à long terme des UCDs

### 4.2.1. Alimentation

#### 4.2.1.1. Objectifs

Le but est de s'assurer d'un apport nutritionnel suffisant pour garantir une croissance staturopondérale correcte chez les enfants et les besoins d'entretien chez les adultes tout en prévenant les décompensations hyperammoniémiques.

Les objectifs du traitement diététique sont similaires pour tous les patients atteints de déficit en cycle de l'urée. Ils associent :

- Une limitation des apports en protéines, afin de garder ou maintenir les ammoniémies dans les limites fixées (cf suivi biologique 3.4). Si nécessaire, les besoins protidiques seront complétés par un mélange d'acides aminés essentiels.
- Un apport énergétique suffisant, adapté à l'âge, au poids, l'activité physique/sportive et à la situation clinique du patient, pour éviter les situations de catabolisme et favoriser un anabolisme permanent.
- Une supplémentation en vitamines, minéraux et oligoéléments, car les régimes hypoprotidiques peuvent engendrer des carences qu'il faudra identifier et corriger afin d'assurer la couverture des besoins en VMO (vitamines, minéraux et oligo-éléments).

#### 4.2.1.2. Régime hypoprotidique : le régime de croisière

(cf : annexe 1)

Il apporte le maximum de protéines totales tolérées par le patient (médecine personnalisée). L'évaluation de cette tolérance doit être réalisée par des équipes spécialisées et l'apport protidique quotidien fait partie intégrante de la prescription médicale. Il doit toujours être accompagné d'un apport énergétique suffisant et doit être réévalué régulièrement.

Cet apport en protéines dépend du blocage enzymatique, de la gravité de la maladie et variera en fonction de l'âge, de la croissance, et de la stabilité métabolique.

Il varie de très restreint dans les formes néo-natales sévères à quasi normo-protidique dans certaines formes tardives ou modérées.

Idéalement, l'objectif est de se rapprocher des références nutritionnelles conseillées pour la population (RNP), mais cela s'avère impossible pour la majorité des patients présentant une forme sévère pour lesquels la tolérance protidique est excessivement faible et chez lesquels il est parfois difficile d'atteindre les apports de sécurité en protéines.

On distinguera la quantité de protéines dites naturelles (apportées par les aliments couramment consommés) et les protéines de substitution (ou équivalent protidique) apportées par les mélanges d'acides aminés essentiels.

### ***Les protéines naturelles***

Il est conseillé de mettre 50% de cet apport sous forme de protéines d'origine animale, de meilleure qualité nutritionnelle (laits et dérivés laitiers permis...), et 50 % de l'apport sous forme de protéines végétales (pomme de terre, riz, légumes et fruits).

Cet apport protidique, aussi restreint soit-il, doit être réparti tout le long de la journée, pour éviter des pics d'ammoniémie et favoriser son utilisation dans des conditions physiologiques optimales.

### ***Les mélanges d'acides aminés***

En complément de l'apport en protéines naturelles et si les besoins minimums de sécurité ne sont pas atteints, un mélange d'acides aminés essentiels peut être utilisé. L'utilisation et la posologie de ces mélanges fait partie intégrante de la prescription médicale, et doivent être adaptées au cas par cas en fonction du patient et de son profil nutritionnel.

Les mélanges d'acides aminés sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) régies en France par l'arrêté européen du 20 septembre 2000 qui en fixe la composition, les indications et l'étiquetage. Un nouveau règlement (règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015) remplace l'arrêté du 20 septembre 2000 et est applicable depuis le 22 février 2019. En France, ces mélanges sont remboursés dans le cadre du dispositif pour l'ALD 17.

La composition nutritionnelle varie entre les produits et en fonction de l'indication d'âge ; ils peuvent aider à couvrir les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments mais ne pourront pas couvrir ces besoins en totalité. Leur prescription demande une connaissance de leur composition. La prise quotidienne est répartie dans la journée, au mieux en deux ou trois prises au moment des repas.

La liste des mélanges d'acides aminés remboursés par l'assurance maladie est déterminée chaque année par la commission d'alimentation.

### ***Les aliments hypoprotidiques***

Ce sont des aliments spéciaux permettant de compléter les apports énergétiques et d'améliorer la diversification alimentaire des patients. Visuellement, ils ressemblent à des produits courant de grande consommation, mais sont dépourvus de protéines. Il existe ainsi des substituts de boissons lactées, de pain, de farines, des substituts d'œufs en poudre, de

pâtes, de riz, de semoule, de biscuits salés et sucrés, etc. Le caractère hypoprotidique est règlementé et défini par une teneur en protéines inférieure à 10 % de la teneur en protéine d'un aliment courant de même catégorie. Ils sont essentiellement riches en glucides et lipides, et sont indispensables par cela même à couvrir les apports caloriques des patients. Ils ne contiennent pas ou peu de micronutriments.

Leur prescription doit être réalisée par des équipes spécialisées qui connaissent parfaitement leur composition et conseilleront sur leur utilisation.

### ***Produits énergétiques***

Ils sont utilisés pour l'enrichissement calorique des biberons, des préparations consommées per os et pour la préparation des mélanges nutritifs pour la nutrition entérale.

Il existe des produits énergétiques :

- Glucido-lipidiques (par exemple Energivit®, Duocal®, PFD1®...) avec ou sans ajout de VMO),
- Glucidique (par exemple la maltodextridine),
- Lipidique (huiles...).

### ***Vitamines, minéraux et oligoéléments.***

Des formules de compléments en vitamines, minéraux et oligoéléments, spécifiquement adaptées au traitement des MHM traitées par des régimes existents (exemples : Séravit pédiatrique®, FruitiVits®, PhlexyVits®). Leur posologie doit toujours faire l'objet d'un calcul pour chaque micronutriment. Elles sont indispensables en cas de non utilisation d'un mélange d'acides aminés et sont nécessaires pour assurer la couverture des RNP des patients.

Les mélanges d'acides aminés essentiels, les compléments vitaminiques et les aliments hypoprotidiques s'obtiennent sur prescription médicale (ordonnances spécifiques cf. ANNEXE 2). Ils sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'ALD 17.

Ils sont rétrocédés via l'AGEPS (pharmacie hospitalière des hôpitaux de Paris) ou bien par la pharmacie hospitalière proche du domicile du patient.

#### **4.2.1.3. Aspects pratiques du contrôle du régime hypoprotidique**

La mise en place du régime doit être réalisée par une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans les maladies métaboliques héréditaires (médecins et diététicien(ne)s spécialisés), et idéalement formée à l'éducation thérapeutique (ETP). La formation du patient et de sa famille débute au cours de l'hospitalisation initiale et se poursuit au fil des consultations.

Pour les patients dont la tolérance est très restreinte, on établira trois listes d'aliments courants, indexés sur leur apport protidique (cf. ANNEXE 3). Schématiquement, les trois catégories d'aliments naturels seront les suivantes :

- Les aliments interdits : de par leur teneur en protéines, Il s'agit par exemple des viandes, poissons, œufs, légumineuses et oléagineux, fromage à pâte dure et molle, certains féculents et produits céréaliers...
  - Les aliments à contrôler : ces aliments apportent la quantité tolérée de protéines indispensables pour le maintien de la synthèse protéique. Il s'agit principalement des fruits, légumes, pommes de terre, riz et laits. Ils devront être pesés. On peut utiliser des systèmes de parts en gramme de protéines pour faciliter le calcul des menus, en prenant comme référence le consensus national des parts pondérales des légumes et fruits établi par la SFEIM 2009.  
Ces aliments pourront être complétés, en fonction de l'âge, par des produits laitiers portionnables < à 3 à 4 g de protéines/portion (fromages à tartiner, yaourts...).
- Selon les équipes et l'âge du patient, on peut être amené à utiliser des poids moyens pour les fruits et les légumes.
- Leur consommation est obligatoire afin de ne pas devenir un facteur limitant à la croissance.
- Les aliments sans contrôle : du fait de l'absence ou du faible apport de protéines, inférieur ou égal à 0,5 g de protéine/100g de produit. Par exemples les matières grasses, les produits uniquement sucrés (sucre, sirop, sodas etc.), certains produits vegan autorisés et les aliments hypoprotidiques.

La constitution du régime se fait donc avec des aliments naturels en quantité contrôlée pour apporter la quantité de protéines prescrite qui pourra éventuellement être complétée par un mélange d'acides aminés.

Les apports énergétiques sont obligatoirement ensuite complétés par la prise d'aliments naturellement pauvres en protéines et d'aliments spéciaux hypoprotidiques. Toutefois, la consommation de ces derniers ne doit pas se faire au détriment des aliments à contrôler afin de limiter les risques d'une dénutrition. La couverture des RNP en VMO doit être contrôlée.

Pour les patients ayant une tolérance supérieure à 20 g de protéines, il pourrait s'envisager d'introduire des produits de biscuiteries individuels normaux intégrés dans leur ration protidique.

Pour les patients ayant une forme tardive ou modérée, et bénéficiant ainsi d'une tolérance protidique encore plus élevée, on pourra être plus souple sur les quantités de légumes, pomme de terre et riz, et les produits laitiers et y ajouter des aliments à base de céréales (biscuits, pain, pâtes et dérivés) dont l'apport protidique sera calculé.

Enfin pour les patients dont la tolérance protidique est quasi normale, seuls les aliments les plus riches en protéines (viande, poisson, œufs...) seront limités et des consignes seront données afin d'étaler les apports en protéines sur la journée.

#### 4.2.1.4. Recours à une nutrition entérale (sonde nasogastrique (SNG), gastrostomie)

Une nutrition entérale peut être mise en place en cas d'apports spontanés per os impossibles ou insuffisants (trouble de l'oralité ...) et ce, en l'absence de vomissements. Elle peut être exclusive, ou en complément de l'alimentation per os, afin d'atteindre les objectifs nutritionnels propres au patient. Selon les cas, la nutrition pourra être administrée la nuit ou fractionnée sous forme de bolus la journée, ou répartie entre le jour et la nuit.

Une nutrition entérale a plusieurs avantages car elle permet de :

- Maintenir un apport nutritionnel optimal (macro, micronutriments et hydratation),
- Aider à administrer les médicaments,
- Administrer le régime d'urgence si besoin au domicile ou en hospitalisation,
- Prendre en charge à domicile le traitement des maladies intercurrentes et de diminuer le nombre d'hospitalisations.

La composition de l'alimentation entérale, son volume et son débit seront adaptés aux besoins du patient et à sa tolérance digestive.

Une éducation thérapeutique initiale puis continue du patient et de son entourage, pour préparer et administrer l'alimentation par sonde et savoir gérer la pompe, est nécessaire pour sécuriser le traitement.

Un prestataire de santé à domicile ou une HAD peut accompagner la mise en place et le suivi de la nutrition entérale à domicile.

#### 4.2.2. Pharmacothérapie au long cours

##### 4.2.2.1. Objectifs

**Les objectifs de la prise en charge au long cours** sont i) de maintenir un équilibre métabolique correct afin d'éviter des décompensations aiguës et des complications chroniques et ii) d'assurer une croissance staturo-pondérale normale.

Les médicaments d'urgence utilisés en cas d'hyperammonémie, sont également utilisés dans le traitement au long cours, mais sous des formulations *per os*. Compte tenu de la multiplicité des préparations orales disponibles, la prescription ne doit présenter aucune ambiguïté (tableau 6).

Les patients doivent recevoir tous les vaccins obligatoires selon les recommandations du calendrier vaccinal, réalisés par leurs pédiatres, médecins traitants ou à la PMI. Ils doivent aussi être vaccinés contre la grippe et le vaccin contre le rotavirus est recommandé dans la population pédiatrique (la vaccination anti-varicelle peut se discuter).

**Tableau 6 | Posologie des médicaments per os dans le traitement au long cours des UCDs**

Trouble	Benzoate de sodium	PBA de sodium	L-arginine <sup>b</sup> (chlorhydrate ou base libre)	L-citrulline	Acide carginique
NAGSD	-	-	-	-	10-100 mg/kg/j
CPS1D	≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup> maximum : 12 g/j	< 20 kg : ≤ 250 mg/kg/j <sup>a</sup> > 20 kg : ≤ 5 g/m <sup>2</sup> /j maximum : 12 g/j	< 20 kg : 100-200 mg/kg/j > 20 kg : 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /j maximum : 10 g/j	100- 200 mg/kg /j	-
OTCD	Idem	Idem	Idem	Idem	-
ASSD	Idem	Idem	Idem	Non indiqué	-
ASLD	Idem	Idem	Idem	Non indiqué	-
ARG1D	Idem	Idem	Non indiqué		-
Syndrome triple H	Idem	Idem	Idem	Idem	-

<sup>a</sup> Selon certains experts, des doses plus élevées sont nécessaires chez certains patients. Concernant le PBA, les posologies autorisées par la FDA et l'EMA sont de 450-600 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 20 kg et de 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/jour chez l'enfant de plus de 20 kg.

<sup>b</sup> L'utilisation de citrulline peut être préférable

Pour tous les médicaments, la dose journalière totale doit être divisée en 3 à 4 prises quotidiennes égales, à prendre lors des repas avec des intervalles aussi longs que possible tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques d'arginine (concentrations ciblées à jeun : 70–120 µmol/L) doivent être surveillées en vue de l'adaptation de la dose et en cas d'utilisation de doses fortes ou répétées.

#### 4.2.2.2. Les chélateurs

Les doses du benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium (Ammonaps<sup>®</sup>, Phéburane<sup>®</sup>) et de phénylbutyrate de glycérol (Ravicti<sup>®</sup>) sont propres à chaque patient et doivent figurer sur leur protocole d'urgence personnalisé. Bien que le phénylbutyrate présente, en théorie, une capacité d'épuration de l'azote deux fois supérieure à celle du benzoate, la supériorité *in vivo* du PBA fait l'objet de débats.

Une formule PBA sous forme de granules masquant le goût du produit, a récemment été développé (Phéburane<sup>®</sup>).

Encore plus récemment, a été introduit une nouvelle forme estérifiée de PBA, le glycérol phénylbutyrate (Ravicti®) qui présente le grand avantage d'être liquide, très concentré, sans goût, sans odeur et exempt de sodium. Les derniers essais montrent des caractéristiques pharmacocinétiques plus intéressantes que les autres formulations de PBA.

Il n'existe pas de consensus international sur le choix préférentiel d'utilisation d'un épurateur plutôt qu'un autre. Ainsi, aux Etats-Unis les patients reçoivent uniquement le phénylbutyrate de sodium (par indisponibilité du benzoate de sodium) contrairement à l'Europe où la plupart des centres utilisent le benzoate de sodium en première ligne du fait d'un recul plus important de son utilisation et d'un coût moindre. En France et en Europe, le benzoate de sodium est disponible sous la forme d'une préparation magistrale par voie orale. Un système de pharmacovigilance n'existe que pour la préparation hospitalière intraveineuse de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP.

Il est rapporté, avec le phénylbutyrate de sodium, une aménorrhée ou des dysfonctionnements menstruels chez environ 25% des femmes ; les autres effets secondaires moins fréquents sont la baisse d'appétit, le changement de goût ou une odeur corporelle désagréable. Il peut également engendrer une déplétion des acides aminés ramifiés qui pourrait favoriser un catabolisme protidique endogène et la dénutrition.

Les deux molécules peuvent engendrer une déplétion de l'acétyl-CoA avec dysfonctionnement mitochondrial secondaire et production réduite du N-acétylglutamate. Les deux molécules peuvent également entraîner une mucite ou une gastrite et, à forte dose, provoquer une hypokaliémie ou une acidose métabolique.

En cas de grossesse, devant le peu de recul de l'utilisation du PBA, la préférence est donnée au benzoate de sodium bien qu'il ne soit pas exempt de risque. Il y a des données de toxicité chez l'animal pour le benzoate de sodium, résumées à l'époque (2000) par l'OMS. L'une des premières études (Minor and Becker, 1971) relatives aux effets toxiques pour la reproduction a montré qu'à la dose de 1000 mg/kg, ont été observés des effets fœtotoxiques et tératogènes. Cependant, les doses utilisées en France n'excèdent pas le 12g par jour chez l'adulte (cf tableau 6), donc largement en dessous de cette dose toxique.

#### 4.2.2.3. Stimulation

La L-arginine est l'activateur allostérique du premier enzyme du cycle de l'urée, la NAGS. Le N-Carbamyl-L-Glutamate (acide carginique ou carbamylglutamate ; Carbaglu®/Ucedane®) est un analogue de la N-acétylglutamate (NAG) résistant au déacylase et peut ainsi remplacer ce dernier dans l'activation de la CPS1 lui donnant un statut spécifique et substitutif dans le cas d'un NAGSD.

A noter que le Carbaglu® est également indiquée comme traitement d'urgence dans les hyperammoniémies d'étiologie indéterminée et les hyperammoniémies des acidémies organiques.

#### 4.2.2.4. Supplémentation

Dans les déficits du cycle de l'urée (à l'exception de l'ARG1D), la L-arginine devient un acide aminé essentiel par la diminution de sa synthèse et doit par conséquent être supplémenté,

soit directement, soit indirectement via son précurseur la L-citrulline. De plus, elle permet la production d'acide argininosuccinique et de L-Citrulline, acides aminés riches en azote qui pourront être éliminés dans les urines. La supplémentation en L-arginine permet ainsi de diminuer la fréquence des épisodes hyperammonémiques.

La cible de l'argininémie plasmatique à jeun se situe dans l'intervalle de 70 à 120  $\mu\text{mol/L}$ .

Dans les NAGSD, CPSID, OTCD et le syndrome HHH la L-Citrulline peut être donnée au lieu de la L-arginine. Les études manquent pour évaluer une éventuelle différence d'efficacité entre les deux.

La L-carnitine doit être monitorée et supplémentée en cas de carence secondaire liée au régime alimentaire hypoprotidique et/ou à sa conjugaison aux chélateurs.

### 4.3. Fiche d'urgence

Annexe 5

### 4.4. La transplantation hépatique

#### 4.4.1. Généralités

La transplantation hépatique est réalisée depuis plus de 20 ans chez des patients atteints de maladies métaboliques sans anomalie structurelle du foie, tels les déficits du cycle de l'urée. Elle vise à corriger le défaut phénotypique avant l'apparition de complications systémiques. La transplantation hépatique est discutée lorsque le traitement médical conventionnel maximal ne prévient pas des décompensations métaboliques fréquentes ou difficiles à stabiliser (par exemple par mauvaise/faible tolérance protidique). Elle devrait être réalisée avant l'apparition de lésions neurologiques graves, et dans des conditions métaboliques et nutritionnelles stables. Elle est discutée de façon individuelle, en tenant compte de l'amélioration attendue de la qualité de vie, et de la morbi-mortalité liée à l'intervention

Dans le registre européen (European Liver Transplant Registry ELTR, 2019), 9 % des greffes des enfants de moins de 2 ans, et 23 % chez les 2 à 18 ans sont réalisées en raison d'une maladie métabolique héréditaire. Dans le registre américain (Liver Transplant 2019), 17 % des transplantations chez l'enfant sont réalisées pour maladie métabolique, et parmi celles sans anomalie structurelle du foie, 46 % sont pour un déficit du cycle de l'urée. La place de cette indication augmente puisque 6% des enfants transplantés entre 1987 et 1996, et 21 % depuis 2007 l'ont été pour déficit du cycle de l'urée.

Les techniques opératoires se sont beaucoup améliorées dans la dernière décennie : le registre américain rapporte 84 % de survie à 20 ans, des enfants greffés pour maladie métabolique sans anomalie structurelle du foie (71 % pour les hépatopathies chroniques), 95 % à 5 ans depuis 2007. Chez l'adulte, les résultats sont moins spectaculaires, mais semblables à ceux des greffes pour d'autres indications (82 % de survie à 5 ans dans la période la plus récente).

La transplantation a été réalisée dans tous les déficits du cycle de l'urée sauf le déficit en NAGS, mais principalement le déficit en OTC. Le phénotype métabolique est complètement corrigé, et il n'y a plus d'accidents d'hyperammoniémie. Le régime n'est plus limité en protéine.

#### 4.4.2. Particularités techniques

La période pré-opératoire est délicate étant donné le risque d'hyperammoniémie due au catabolisme du jeûne préopératoire et du stress post-opératoire. Dès le début du jeûne, il faut assurer un apport intraveineux continu et élevé de glucose, auquel on peut ajouter des lipides pour augmenter l'apport calorique (Cf. tableau xxx). Le benzoate de sodium IV sera maintenu tout au long de l'acte chirurgical, et ce jusqu'à ce que le greffon aient montré des signes de fonctionnement, avec des ammoniémies maintenues normales.

Après la transplantation, lorsque le greffon est fonctionnel, le patient est guéri de sa pathologie. Les médicaments sont arrêtés et le régime normalisé.

Il est fréquent que les patients atteints de déficit en OTC ou CPS gardent un déficit en citrulline, car la synthèse extra-hépatique (intestinale) reste déficiente. L'intérêt d'une supplémentation en L-citrulline dans ces situations n'est pas établi. Chez les patients atteints de déficit en ASS ou ASL, si la synthèse *de novo* (rénale) de l'arginine reste insuffisante, une supplémentation pourrait être envisagée.

#### 4.4.3. Complications

Les complications de la greffe sont les mêmes que pour les transplantations pour d'autres indications : complications chirurgicales, infectieuses (dus à l'immunosuppression), rénales (toxicité du tacrolimus, principal médicament contre le rejet), neurologiques (toxicité du tacrolimus et hypertension artérielle), et tumorales (surtout lymphomes).

Les atteintes neurologiques (5 % des greffes hépatiques) ne sont pas plus fréquentes chez les patients atteints de déficit du cycle de l'urée. Elles sont le plus souvent réversibles.

#### 4.4.4. Donneurs vivants ou décédés et questions éthiques

La transplantation orthotopique du foie (l'organe est enlevé en totalité et remplacé) est préférée, pour des raisons techniques, à la transplantation auxiliaire (une partie du foie natif est laissé en place, et le greffon est constitué seulement d'un lobe hépatique, ce qui est théoriquement plus satisfaisant mais beaucoup plus difficile surtout sur le plan vasculaire).

Le donneur d'organe peut être décédé ou vivant. Ce dernier cas est envisageable seulement si la masse du lobe hépatique gauche prélevé chez le donneur est suffisante pour le receveur (jusqu'à un poids de 30 kg environ). Dans les deux cas, les résultats pour le receveur sont équivalents. Les risques pour un donneur vivant pris en charge par une équipe expérimentée sont très faibles (jamais nuls), et ce type de transplantation permet de réduire le délai d'attente. Dans le cas d'une maladie autosomique récessive (tous sauf le déficit en OTC), le fait que le donneur soit hétérozygote (parent) n'est pas un problème. Si l'enfant a un déficit en OTC et que sa mère est vectrice, même asymptomatique, elle ne peut généralement pas être donneuse, du fait des incertitudes quant au risque chez le receveur.

Le choix du donneur dépend des délais d'attente prévisibles pour la greffe, de limitations légales (patient étranger), de la décision de l'équipe et la famille, et de la possibilité de

prélever chez le donneur un greffon adapté au receveur, avec le minimum de risques (bilan médical et anatomique extensif). En France, la transplantation avec donneur décédé est privilégiée.

Les questions éthiques se posent principalement quand le patient a une atteinte neurologique ou intellectuelle importante. L'amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage, l'impossibilité d'autonomie future, l'investissement de la famille, la lourdeur de l'intervention et des suites, les difficultés neuro-psychologiques prévisibles, la pénurie d'organes et la charge pour la société sont des éléments de la discussion.

#### 4.4.5. Bilan avant greffe

Le bilan pré-greffe est réalisé dans le centre dans lequel s'effectuera la greffe ou en lien avec le centre de référence référent du patient

##### **Consultations**

- Médecin hépatologue spécialiste de transplantation,
- Chirurgien spécialiste et anesthésiste,
- Métabolicien,
- Psychologue,
- Assistante de service social,
- Diététicien,
- Si nécessaire : neurologue, psychiatre, ORL, stomatologue.

##### **Examens complémentaires au bilan métabolique**

- Exploration anatomique et vasculaire de l'abdomen : échographie, angioscanner ou IRM,
- Examen cardiologique : échographie cardiaque systématique,
- Débit de filtration glomérulaire, mesuré par iohexol ou CrEDTA, souhaitable, pour évaluer la fonction rénale avant l'administration de médicaments néphrotoxiques après greffe,
- Examen neurologique : évaluation neurocognitive, et IRM cérébrale en cas d'atteinte neurologique avant la greffe,
- Bilan infectieux complet :
  - vaccinations : à mettre à jour, en particulier les vaccins contre les hépatites virales A et B, la varicelle, le méningocoque, le pneumocoque, la grippe, la fièvre jaune si besoin,
  - sérologies post-vaccinales et d'autres germes fréquemment pathogènes après greffe : cytomégalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus herpès de type 1 (HSV) et 6 (HHV6), toxoplasmose,
  - cartographie bactérienne et fongique,
- examen ORL et dentaire,
- Bilan hémato-immunologique : groupe sanguin et HLA.

#### 4.4.6. Modalités de l'inscription, de la greffe et du suivi

- La famille doit être joignable à tout moment,
- Le délai d'attente dépend surtout du poids, du groupe sanguin et de l'âge (adulte, grand ou petit enfant),
- Le transport en urgence est organisé en avance pour le jour de l'appel,

- La greffe est récusée si le patient a une infection en cours : risque majeur sous immunosuppression,
- L'intervention dure généralement 8 à 10 h,
- L'hospitalisation (soins intensifs puis hospitalisation conventionnelle) dure de 3 à 6 semaines,
- Les consultations sont initialement rapprochées (par semaine puis mois), puis espacées (tous les 2-3 mois en « rythme de croisière »), en alternance entre le centre de transplantation et le centre de référence de proximité,
- Chaque consultation comprend : examen clinique complet, biologie (foie, rein, dosage sanguin d'immunosuppresseurs, éventuellement recherches virales), et selon les indications, échographie,
- Un bilan plus complet (rénal, viral, nutritionnel) est réalisé tous les ans,
- Une biopsie du greffon est réalisée de façon protocolaire (tous les 5 ans).

#### 4.4.7. Pronostic après transplantation

- Evolution du greffon
  - Le risque de décès dans les jours ou semaines suivant l'intervention est de 5 à 10 %. Les principales causes de décès sont chirurgicales ou infectieuses.
  - L'immunosuppression peut être responsable de complications infectieuses. A distance, l'immunosuppression repose souvent sur une petite dose de tacrolimus, avec peu d'effets secondaires.
  - Le rejet chronique menant à terme à la perte du greffon et la nécessité de retransplantation est beaucoup moins fréquent et rapide pour une greffe du foie que pour d'autres organes. Les causes de ré-transplantation sont généralement le rejet chronique, souvent par mauvaise observance du traitement par immunosuppresseurs, et les problèmes chirurgicaux sur les voies biliaires. Le risque est probablement d'environ 10% par tranche de 10 ans, avec seulement 25-30 ans d'expérience en greffe hépatique.
- Evolution de la maladie métabolique
  - Alimentation : le régime peut être complètement normalisé,
  - Si nutrition entérale : les troubles de l'oralité s'améliorent progressivement, il est généralement possible de s'en passer rapidement.
  - Le risque de décompensations métaboliques disparaît.
- Evolution de la qualité de vie
  - La normalisation du régime, la diminution du nombre des hospitalisations et la disparition du risque neurologique sont des facteurs importants. Le patient retrouve un état général et nutritionnel satisfaisant et reprend une activité normale. L'évolution neurologique et cognitive dépend essentiellement de la situation antérieure.

## 5. Suivi du patient

### 5.1. Objectifs

**Les objectifs du suivi** sont i) de maintenir un équilibre métabolique nutritionnel et biologique le plus correcte possible afin d'éviter des complications chroniques, ii) d'arriver à une croissance staturopondérale normale, iii) de maintenir l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement et iv) de veiller à la bonne tolérance et à l'observance thérapeutique.

### 5.2. Suivi clinique

Le suivi par une équipe métabolique pluridisciplinaire est à vie. La fréquence des visites (en consultation et en hospitalisation) cliniques, biochimiques et nutritionnelles dépend de l'âge, de la sévérité et de l'(in)stabilité métabolique du patient.

Au cours des deux premières années de vie, les nourrissons sont vus au minimum tous les 3 mois (en consultation) puis en général au moins tous les semestres pendant l'enfance, puis au moins 1 fois par an à l'âge adulte.

Le suivi (para)clinique doit porter sur :

- la croissance staturopondérale et périmètre crânien (chez l'enfant),
- un examen clinique détaillé (recherche de perte de cheveux ou de cheveux fins et clairsemés, d'éruptions cutanées et autres signes de carence en protéines/vitamines),
- un examen neurologique,
- le développement neurocognitif et psychomoteur,
- le volume et la structure du foie (par imagerie),
- la densitométrie osseuse,
- état psychologique de l'enfant et de ses parents pour orientation éventuelle psychologue.

### 5.3. Evaluation et suivi du traitement diététique

Le suivi du traitement diététique est indispensable pour assurer au patient un développement et un équilibre métabolique optimal, une vie sociale et scolaire adaptée. Un accompagnement des parents et des patients est nécessaire pour les aider à gérer les contraintes du régime sur le long terme.

Les consultations diététiques régulières ont pour objectifs :

- De s'assurer et d'optimiser la bonne compliance au régime en :
  - Evaluant précisément les prises alimentaires afin de chiffrer les apports nutritionnels,

- Repérant tout risque de dénutrition en s'assurant du respect de la prescription médicale en protéines naturelles, en énergie et de la couverture en VMO,
  - Suivant les paramètres anthropométriques (à l'aide de la courbe de croissance pour les enfants),
  - Repérant l'apparition de troubles de l'oralité : réflexe nauséux facile (nourrisson), refus alimentaire, alimentation sélective, néophobie...,
  - Discutant du déroulement du régime au domicile, de son impact sur la vie familiale et des derniers épisodes de décompensations,
  - Répondant aux questions pratiques concernant le régime : informer sur les nouveaux aliments hypoprotidiques du commerce, conseiller des recettes, adapter des menus, échanger diverses astuces, préparer l'organisation pratique de séjours scolaires ou de voyages à l'étranger,
  - Renouvelant les ordonnances des aliments hypoprotidiques, des produits diététiques spéciaux et du mélange d'acides aminés (lorsqu'ils sont utilisés),
  - S'assurant de la bonne tolérance digestive en cas d'alimentation entérale.
- De proposer aux patients et à sa famille l'entrée dans un programme d'E.T.P. (si ce n'est pas déjà le cas) pour améliorer la compréhension de la maladie, du traitement et favoriser les changements de comportement requis pour optimiser l'observance et essayer d'atténuer l'impact de la maladie sur sa vie sociale.

Après la consultation diététique, quand les résultats des bilans biochimiques seront connus, la prescription médicale des apports en protéines sera revue et on pourra réadapter en conséquence le régime de croisière et remettre en adéquation si besoin les régimes de semi-urgence et d'urgence.

Entre les consultations, des adaptations diététiques sont souvent nécessaires en fonction de la situation clinique du patient, de l'évolution de ses goûts, de son appétit. Elles peuvent être faites par téléphone et mails. Ceci implique une disponibilité importante de l'équipe médicale et diététique référente du patient.

#### 5.4. Principes de l'équilibre métabolique : principaux paramètres d'adaptation du régime hypoprotidique

Les adaptations du régime doivent se faire au cas par cas, en intégrant les différents paramètres cliniques (courbes de croissance...) et biologiques (ammoniémies, glutamine, CAA plasmatique...) du patient, à un moment donné de son histoire. Une évaluation des apports alimentaires sera faite à chaque consultation afin de réadapter les apports nutritionnels du patient et éviter toute carence ou tout excès.

Les protéines naturelles sont à privilégier en premier lieu.

En cas de carence significative en AAE, il peut être proposé une supplémentation spécifique en ces acides aminés.

## 5.5. Grossesse chez les femmes porteuses d'un déficit du cycle de l'urée

Les patientes ainsi que leur entourage doivent être informés dès la puberté des risques de décompensation en pré- et post-partum. Ainsi, une grossesse se prépare et le feu vert ne peut être donné qu'après certitude d'un bon équilibre métabolique et nutritionnel pré-conceptionnel. La supplémentation en acide folique doit être systématique même si la patiente prend des mélanges d'acides aminés ou des suppléments en VMO.

La grossesse peut être source de décompensation métabolique par défaut d'apport énergétique en raison des nausées et vomissements (au maximum *l'hyperemesis gravidarum*) qui sont également des signes de décompensation de la maladie métabolique. La décompensation hyperammonémique est exceptionnelle pendant la grossesse contrairement à l'accouchement et le *post-partum* qui représentent un fort risque d'hyperammonémie par catabolisme prolongé, charge protéique par involution utérine, possiblement aussi par détoxification de l'ammoniac maternel par le foie d'un fœtus sain.

Un suivi échographique et nutritionnel/médical sera instauré :

- Echographie trimestrielle,
- Bilan biologique mensuel : ammoniémie, chromatographie des acides aminés plasmatiques
- Bilan biologique trimestriel : NFS, plaquettes, ferritine, zinc, sélénium, acide folique, vitamine D, vitamine B12 (si une carence en vitamine B12 est suspectée, éventuellement rajouter le dosage de l'homocystéine totale plasmatique et de l'acide méthylmalonique (MMA) urinaire et/ou plasmatique),
- La prise de poids maternel doit être suffisante pour éviter le catabolisme pendant la grossesse sans pour autant être excessive.

Les apports protidiques dépendront de la tolérance initiale en protéines de la patiente et de l'anabolisme lié à la grossesse. Au 1<sup>er</sup> trimestre, la tolérance reste stable. C'est surtout au 2<sup>ème</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre qu'il faudra veiller à augmenter les apports protidiques en fonction de l'équilibre métabolique car, en cas d'insuffisance, il peut y avoir un retentissement sur la croissance fœtale.

Il n'est pas recommandé d'ajouter des aliments jusque-là interdits pour augmenter l'apport protidique compte tenu de la difficulté après l'accouchement de reprendre un régime plus strict. Il est possible d'utiliser des poudres de protéines ou de lait si besoin.

La survenue des nausées et/ou vomissements (surtout pendant le premier trimestre) peut nécessiter des mesures diététiques renforcées (soit par compléments glucido-lipidiques oraux, soit par une nutrition artificielle NEDC) ou une perfusion adaptée en hospitalisation.

Le traitement épurateur de choix pendant la grossesse est le benzoate de sodium bien que des grossesses aient été menées avec succès sous phénylbutyrate de sodium (données de cas cliniques de la littérature).

L'enquête diététique pourra veiller à ce que les apports énergétiques quotidiens augmentent dans des proportions semblables à celles préconisées en théorie au cours d'une grossesse classique : +70 Kcal au 1<sup>er</sup> trimestre, +260 Kcal au 2<sup>ème</sup> trimestre, +500 Kcal au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Il faudra veiller au maintien d'un poids de forme en période préconceptionnelle et à éviter la perte de poids, surtout au premier trimestre de grossesse, en optimisant les apports énergétiques à base d'aliments hypoprotidiques voire de suppléments énergétiques (aliments uniquement glucidiques et/ou lipidiques sans protéines).

Les besoins énergétiques supplémentaires habituels en fonction des stades de la grossesse et pendant l'allaitement sont à respecter. Le maintien d'un apport énergétique suffisant et d'une restriction protéique est primordial en *post-partum* pour éviter le risque de décompensation qui survient le plus souvent entre le 3<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour.

On surveillera la prise de poids pour éviter tout excès qui serait difficile à perdre en post partum sans risquer une décompensation métabolique maternelle.

C'est pourquoi, idéalement, l'accouchement doit avoir lieu à proximité d'un centre de référence ou de compétence en métabolisme, afin que les ammoniémies puissent être réalisées en urgence et que les produits diététiques soient disponibles au cours de l'hospitalisation, tout en bénéficiant de la surveillance des médecins et diététicien(ne)s spécialistes de la maladie. A partir de la mise à jeun en vue de l'accouchement, il convient de mettre en place une perfusion (G10% polyionique 4-5 mg/kg/min et Médialipides 1-2 g/kg/jour). Cette perfusion est à poursuivre jusqu'au post-partum. Elle ne sera arrêtée que lorsque la patiente aura repris et toléré l'alimentation par voie orale, c'est-à-dire son régime de croisière habituel d'avant la grossesse. Une surveillance rapprochée des ammoniémies est instaurée, initialement toutes les 4 heures puis adaptée à l'état clinique de la patiente. Une chromatographie des acides aminés sanguins est à faire toutes les 2-3 jours.

## 5.6. Suivi biologique

- Suivi métabolique

Le suivi biologique repose principalement sur la mesure de l'ammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques.

Pour l'ammoniémie l'objectif est d'avoir une ammoniémie < 50 µmol/L tout au long de la journée. Il est préférable de réaliser des cycles ammoniémiques avant/après repas sur une journée afin d'évaluer l'impact de la charge protéique journalière en cas de modification du régime.

La chromatographie des acides aminés permet la détermination de :

- La glutamine qui témoigne d'une surcharge en ammoniac. L'objectif est d'obtenir des concentrations en glutamine < 1000 µmol/L à jeun
- L'arginine : l'objectif (hors déficit en arginase) est de maintenir une argininémie dans les valeurs de 70 à 120 µmol/L,
- La chromatographie des acides aminés permet, par ailleurs, d'évaluer l'état nutritionnel en particulier la carence éventuelle en acides aminés essentiels secondaire au régime hypoprotidique et/ou à l'utilisation des épurateurs d'ammoniac.

Il n'existe pas d'arguments justifiant le dosage de l'acide orotique dans le suivi des déficits du cycle de l'urée. De la même manière, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations

plasmatiques ou urinaire de la citrulline (déficit ASS1), de l'homocitrulline (déficit en triple H) et de l'acide argininosuccinique (déficit en ASL) et l'équilibre métabolique.

- Autre suivi biologique

Un suivi nutritionnel doit par ailleurs être réalisé périodiquement (tous les 6 mois chez l'enfant, tous les ans chez l'adultes) comprenant le dosage des vitamines, minéraux, éléments traces, carnitines libre et totale, ferritine, bilan lipidique...

## 5.7. Imagerie

Il existe des déficits cognitifs et de la motricité fine secondaires aux anomalies du métabolisme du cycle de l'urée (difficulté d'apprentissage non-verbal, mémoire visuel, capacités exécutives...). La reconnaissance de l'atteinte encéphalique peut être difficile car l'aspect et la topographie des lésions cérébrales en IRM ne sont pas toujours spécifiques, et peuvent être confondus avec les lésions post hypoxo-ischémiques, d'hypoglycémie ou avec des lésions dues à une encéphalopathie hépatique.

L'IRM peut orienter sur la chronologie des lésions, leur mécanisme, leur évolution et parfois aider à la prédiction des séquelles neurocognitives. Les lésions sont dues à l'effet toxique de l'accumulation d'ammoniac et de glutamine sur les neurones et la substance blanche intra cérébrale après leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Les lésions encéphaliques peuvent être symétriques intéressant des régions spécifiques : les lobes pariétaux, l'insula et la région périrolandique, les lobes frontaux internes, surtout les régions cingulaires, et si l'hyperammonémie est prolongée dans le temps, les noyaux gris. Certaines lésions peuvent être réversibles après le traitement.

La séméiologie des lésions à la phase aiguë ou lors de décompensations de la maladie est différente de celle retrouvée à la phase tardive où les séquelles parenchymateuses intéressent essentiellement la substance blanche.

A la phase aiguë, l'imagerie montre un œdème intracellulaire diffus dit « œdème cytotoxique » traduisant la mort cellulaire. Il est diagnostiqué par des anomalies du signal sur toutes les séquences. En T1 elles sont peu visibles mais elles sont hyperintenses sur les séquences Flair et T2, sans prise de contraste. La séquence dite de « diffusion » est très sensible permettant de dépister les anomalies dès les premières heures, montrant des zones de restriction de la diffusion de l'eau interstitielle en raison de l'œdème intracellulaire. Elle doit être idéalement réalisée entre J1 et J4 lors d'un coma ou un stroke-like épisode et être répétée ponctuellement.

Au stade de séquelles, l'IRM illustre les troubles de la myélinisation et la destruction de la myéline au sein de la substance blanche cérébrale, avec des signaux cicatriciels dans les régions insulaires et périrolandiques, de transformations kystiques responsable d'une atrophie de la substance blanche avec ventriculomégalie voire une atrophie cérébrale également corticale plus ou moins focalisée.

Actuellement, il existe d'autres techniques en IRM qui peuvent illustrer de façon plus précise non seulement l'atteinte anatomique mais également confirmer les répercussions métaboliques et fonctionnelles de l'hyperammonémie sur le parenchyme cérébral. Il s'agit des séquences de tenseur de diffusion qui précisent l'atteinte microscopique de la substance blanche même avant l'apparition de signes cliniques. La spectroscopie met en évidence l'augmentation ou la diminution pathologique de métabolites cérébraux, ici la glutamine, le myoinositol et le lactate. L'imagerie fonctionnelle d'activation neuronale détecte l'altération de circuits neuronaux intéressés dans les fonctions exécutives. Ces nouvelles techniques permettent de suivre la réorganisation des circuits neuronaux après les lésions cérébrales et les progrès cognitifs.

L'indication ultérieure de l'IRM est à évaluer en fonction de la clinique et de l'évolution du patient.

## 6. Impact cognitif et problématiques psychosociales

Pour chacune des maladies répertoriées dans le cadre d'un déficit du cycle de l'urée, l'expression clinique et l'impact cognitif peuvent être très variables. Cette variation dépend notamment de la présence ou non de coma hyperammonémique néonatal ; la survenue d'un diagnostic tardif est également un critère à considérer. Enfin, le type de maladie peut parfois être un critère déterminant.

Concernant les patients suivis pour un déficit en OTC, un déficit en CPS1, ainsi qu'une citrullinémie de type 1, à moins de garder des séquelles d'un coma hyperammonémique gravissime, le plus souvent en période néonatale ou de bénéficier d'un diagnostic tardif, les capacités motrices et cognitives sont préservées à condition que le suivi de la maladie soit correct. Parmi les patients gardant des séquelles neuro développementales d'un coma hyperammonémique, la plupart présentent un handicap cognitif et moteur sévère nécessitant une prise en charge en Institution spécialisée type Institut Médico Educatif (IME). L'accès à l'autonomie semble difficile à envisager chez ces patients à l'âge adulte.

Parmi les patients avec diagnostic tardif, la plupart présente des difficultés d'apprentissage, permettant une scolarisation en milieu ordinaire en classe adaptée, type ULIS (**Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire**) avec le soutien de prises en charge rééducatives.

Enfin, les patients avec une acidurie arginosuccinique présentent pour la grande majorité un retard global sur le plan développemental, avec déficit cognitif nécessitant une prise en charge en institution spécialisée, type IME puis en établissement et service d'aide au travail (ESAT) ou Foyer de vie à l'âge adulte.

Les patients suivis pour un déficit en Arginase présentent une évolution très variable.

## **Les différents outils psychométriques pour évaluer les capacités cognitives**

### **Pour évaluer le nourrisson et le jeune enfant :**

**Le Brunet Lézine Révisé (1997)** échelle française du développement psychomoteur de la petite enfance.

Age de passation : de 2 à 30 mois.

**La Bayley III (2006)** est une échelle américaine du développement du nourrisson et du jeune enfant.

Age de passation : de 1 mois à 42 mois.

### **Pour évaluer l'enfant, l'adolescent et l'adulte « Les échelles de Wechsler » :**

**La WPPSI- IV (2014)** évalue le fonctionnement intellectuel pour la période pré scolaire et primaire

Age de passation : de 2 ans et 6 mois à 7 ans et 3 mois.

**La WISC -V (2014)** évalue le fonctionnement intellectuel des enfants et adolescents

Age de passation : de 6 ans à 16 ans et 11 mois.

**La WAIS IV (2011)** est l'échelle d'intelligence pour les adultes.

Age de passation : de 16 à 79 ans.

L'évaluation du fonctionnement cognitif aide au diagnostic pour des jeunes adultes en situation sociale précaire ou porteurs d'une pathologie psychiatrique ainsi qu'à leur orientation. Elle permet également le dépistage des troubles cognitifs et de la détérioration pathologique chez l'adulte vieillissant.

**La WNV** est une échelle non verbale d'intelligence. Elle est adaptée pour l'évaluation des aptitudes cognitives des enfants, adolescents et jeunes adultes.

Indication : pour des patients présentant des troubles de l'audition, du langage, une langue maternelle et/ou culture différente entraînant des capacités linguistiques limitées, un retard mental léger ou modéré, des troubles envahissants du développement ou une précocité intellectuelle.

Age de passation : de 4 ans à 21 ans et 11 mois.

### **Pour évaluer les patients (enfants / adultes) présentant un handicap sévère :**

**La Vineland 2 (2015)** est une échelle de comportement adaptatif permettant de mesurer le niveau d'autonomie de d'adaptation à tous les âges ; elle est généralement utilisée lorsque la déficience intellectuelle est importante.

Age de passation : de 1 an à 90 ans

**Le Leiter-3 (2013)** évalue l'intelligence non verbale et les capacités neuropsychologiques.

Age de passation : 3 à 75 ans

Indications :

Trouble déficitaire de l'attention, autisme, retard cognitif sévère, déficience auditive grave, déficience de la parole ou du langage grave, retard moteur grave.

### **Quelques tests pour compléter l'évaluation neuropsychologique**

**La NEPSY II** est un bilan complet du fonctionnement neuropsychologique de l'enfant âgé de 5 ans à 16 ans 11 mois.

**La Figure de Rey** donne des indications sur le niveau intellectuel et l'organisation perceptivo-motrice. Ce test comprend deux figures. La première est utilisée chez des enfants de 4 ans à 8 ans. La figure complexe s'utilise dès 6 ans, à l'âge adulte et chez la personne âgée.

**CMS** qui est une échelle de mémoire pour enfants de 5 à 16 ans.

**MEM IV** qui est une échelle clinique de mémoire de WECHSLER. Pour des patients de 16 ans à 90 ans et 11 mois.

L'usage de ces différents tests permet au-delà du diagnostic de déficience la mise en place de prises en charge rééducatives précocement et le cas échéant l'orientation dans une scolarité adaptée (éventuellement avec l'aide d'une AVS) ou un établissement spécialisé afin d'aider au mieux l'évolution du patient en fonction de ses capacités.

Le profil des handicaps possibles est très varié (moteurs, intellectuels,...) et consécutivement le type de rééducations possibles est tout aussi varié : kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité, orthophonie, psychologue,...

Lorsque le patient n'a pas de déficience cognitive, il peut suivre une scolarité normale, des aménagements sont parfois nécessaires en raison d'une fatigabilité très fréquente ainsi que la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé pour le suivi du traitement.

## **7. Recommandations spécifiques à certaines pathologies**

### **7.1. Déficits en NAGS et CPS1**

Ces déficits présentent les mêmes manifestations cliniques et biologiques. Il s'agit de déficits cognitifs (difficulté d'apprentissage non-verbal, mémoire visuel, capacités exécutives...) et de la motricité fine. L'administration d'acide carginique (carbamylglutamate) permet de palier la carence en NAG dans le NAGSD ; par conséquent, une réponse thérapeutique positive à l'acide carginique indique un NAGSD. Il est toutefois à noter qu'un patient présentant un NAGSD avéré n'a initialement présenté aucune réponse à l'acide carginique tandis que certains patients CPS1D ont montré des réponses positives. La confirmation du diagnostic de

NAGSD ou CPS1D nécessite l'analyse des gènes (ou la mesure de l'activité enzymatique par biopsie hépatique lorsque le diagnostic génétique n'est pas probant ou lorsqu'un diagnostic rapide s'impose). Toutefois, la mesure de l'activité NAGS est une procédure très pointue, que seuls quelques laboratoires sont à même de réaliser et qui nécessite une biopsie hépatique (geste invasif). Une activité hépatique anormalement faible de la CPS1 a été rapportée chez certains patients présentant un NAGSD avéré et dans le syndrome d'hyperinsulinisme-hyperammoniémie (un trouble impliquant la glutamate déshydrogénase).

Chez les patients NAGSD traités par acide carglumique (disponible sous forme orale), aucune restriction sur la consommation de protéines ni aucun autre médicament n'est a priori nécessaire, sauf lors des crises métaboliques. La dose journalière d'entretien recommandée pour l'acide carglumique est de 100-200 mg/kg/jour (répartie en 3-4 prises) ; une adaptation individuelle est possible jusqu'à la dose minimale requise (au minimum : 10-15 mg/kg/j) pour le maintien des concentrations d'ammoniac normales. Les données d'évolution à long terme sont rares.

Le traitement du CPS1D est identique à celui des autres UCD. L'administration de L-citrulline paraît préférable à celle de L-arginine, car elle permet l'incorporation d'un atome d'azote pour former l'arginine et l'urée. Cependant, la L-citrulline, plus onéreuse que l'arginine, n'est pas disponible en perfusion.

## 7.2. Déficit en OTC

Ce déficit lié à l'X est l'UCD le plus fréquent. Si les cas de survenue néonatale peuvent généralement être diagnostiqués de manière fiable sur la base de données biochimiques (glutamine élevée, citrulline très faible/inexistante, acide orotique urinaire élevé ; voir tableau 3), les cas de survenue tardive de ce déficit peuvent être difficiles à diagnostiquer.

Le diagnostic est confirmé par l'identification du variant pathogène dans le gène *OTC*. Cependant, chez environ 10 à 20 % des patients OTC, le variant pathogène n'est pas identifié à l'aide des techniques conventionnelles. La mesure de l'activité de l'OTC dans la muqueuse intestinale, une biopsie hépatique ou le plasma permet la confirmation du diagnostic chez le patient, mais donne des résultats plus incertains chez les filles hémizygotés en raison du mosaïcisme induit par le processus de lyonisation. Le dosage urinaire de l'orotidine/acide orotique après administration d'allopurinol ou de charge en protéines ont été longtemps pratiqué pour l'identification des femmes vectrices mais ne sont aujourd'hui plus indiqués car dangereux.

Le traitement et les arguments en faveur de la L-citrulline comparativement à la L-arginine sont les mêmes que dans le CPS1D. Bien que de nombreuses patientes présentent un déficit modéré ne nécessitant pas de régime ou une restriction protidique modérée, les risques de décompensation imposent chez ces patientes une prévention à vie, une préparation aux mesures d'urgence (fiche d'urgence), avec une attention particulière pendant des grossesses, ainsi qu'un suivi régulier permettant de surveiller les concentrations plasmatiques d'ammoniac et de glutamine.

### 7.3. Déficit en ASS (citrullinémie de type 1)

L'établissement du diagnostic est généralement simple (tableau 3) en raison de l'association d'une hyperammoniémie et/ou d'une concentration plasmatique élevée de glutamine avec des concentrations plasmatiques très élevés de citrulline et une élévation de l'acide orotique urinaire sans présence de l'acide argininosuccinique. La confirmation du diagnostic par des méthodes génétiques ou enzymatiques permet l'exclusion de la citrullinémie de type 2 (déficit en citrine). Il n'est pas connu de toxicité en soi de la citrulline, cette dernière n'étant ni un marqueur de suivi, ni un facteur pronostique.

### 7.4. Déficit en ASL (acidurie argininosuccinique)

Les concentrations plasmatiques et urinaires élevés d'ASA sont pathognomoniques de l'ASLD et peuvent être utilisés dans le cadre d'un diagnostic prénatal au niveau du liquide amniotique. Lorsque de l'arginine est administrée, le risque d'hyperammoniémie est faible dans l'ASLD, car deux atomes d'azote sont excrétés dans les urines avec chaque molécule d'ASA. De nombreux patients ASLD présentent néanmoins un retard intellectuel sans lien avec des séquelles d'hyperammoniémie, ce qui semble indiquer une toxicité cérébrale induite par l'ASA et/ou par l'augmentation de la concentration intracérébrale du guanidinoacétate et/ou par la production diminuée du monoxyde d'azote (NO). L'utilisation de doses élevées de L-arginine est déconseillée avec une cible d'arginine plasmatique < 170 µmol/L. Dans certains centres, l'apport en protéines est réduit lorsque la concentration plasmatique d'ASA est > 400 µmol/L, mais le bénéfice de cette approche reste à démontrer. Les patients atteints d'un ASLD peuvent présenter une élévation des triglycérides plasmatiques. Pour des raisons inconnues, l'ASLD est parfois associé à une diminution de la concentration plasmatique de potassium (vraisemblablement par perte tubulaire) imposant une surveillance de la kaliémie et supplémentation orale en K<sup>+</sup> si nécessaire. Cliniquement, des anomalies de la fibre capillaire et la fragilité du cheveu (trichorrhéxis nodosa) constituent des manifestations spécifiques de l'ASLD.

### 7.5. Déficit en Arginase (argininémie)

L'ARG1D se distingue des autres UCD par le fait qu'il se manifeste rarement durant la période néonatale ; il provoque une paraplégie spastique progressive et un retard de développement qui deviennent manifestes dès l'âge de 2 à 4 ans ainsi qu'une hépatomégalie et s'accompagne, dans certains cas, d'épisodes hyperammoniémiques. L'élévation de la concentration plasmatique d'arginine est la caractéristique première de la maladie, mais cette élévation peut être faible ; il est donc vivement recommandé de confirmer le diagnostic par des mesures de l'activité enzymatique dans les érythrocytes, une méthode facilement mise en œuvre, et par une analyse génétique. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide orotique étaye également le diagnostic.

Compte tenu du risque de toxicité de l'arginine et de ses métabolites (ex. : guanidinoacétate, également présente dans l'ARG1D), le but est de réduire la concentration plasmatique

d'arginine à un niveau < 170 µmol/L. Cela implique une restriction sévère de l'apport en protéines et une utilisation accrue de la supplémentation en AAE (jusqu'à env. 50 % de l'apport nécessaire en protéines). Le benzoate de sodium et le phénylacétate de sodium sont utilisés en complément de ce traitement, qui devrait, dans l'idéal, interrompre la progression de la maladie même s'il n'est pas certain qu'ils permettent de récupérer de la diplégie spastique. Une supplémentation par créatine et ornithine peut également être utile.

## 7.6. Syndrome triple H

L'hyperornithinémie avec hyperammoniémie et homocitrullinémie peut se présenter sous sa forme néonatale telle que décrite ci-dessus (+/- 8% des patients) ou sous sa forme plus tardive (+/- 92% des patients).

La forme tardive peut se présenter comme suit :

- Déficit neurocognitif chronique (y compris retard développemental, ataxie, spasticité, difficultés scolaires, déficit cognitif et/ou convulsions),
- Encéphalopathie aiguë secondaire à un épisode d'hyperammoniémie,
- Dysfonctionnement hépatique chronique (cytolyse hépatique non expliquée avec ou sans coagulopathie, avec ou sans hyperammoniémie modérée et intolérance protidique).

Il est possible que la situation neurologique et les capacités cognitives continuent à se détériorer malgré un bon équilibre métabolique.

Le profil biochimique caractéristique associe hyperammoniémie, élévation de la concentration plasmatique d'ornithine et de l'excrétion urinaire d'homocitrulline (et fréquemment de l'orotate). L'analyse des variants doit être effectuée (*SLC25A15*).

Le traitement au long cours, consistant en un régime hypoprotidique et une supplémentation en L-citrulline, permet de prévenir l'hyperammoniémie et l'hépatopathie, mais pas forcément la paraparésie spastique. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour évaluer l'impact du traitement sur les troubles neurologiques. Un déficit en créatine a été rapporté dans ce syndrome, d'où la pertinence d'une supplémentation en créatine en cas de concentration plasmatique de créatine trop faible.

## 8. Nouvelles approches potentielles et thérapies émergentes

L'évaluation du flux de l'uréogénèse à l'échelle de l'organisme à l'aide des isotopes stables et de la spectrométrie de masse a montré une capacité de détection d'une activation faible de CPS1 dans le NAGSD et s'est avérée potentiellement utile dans la mesure fonctionnelle du cycle de l'urée *in vivo*. L'utilisation de la SRM en vue de la détection des taux cérébraux respectivement majorés et minorés de glutamine et de myo-inositol a été rapportée pour l'identification des patients symptomatiques et asymptomatiques atteints d'un OTCD partiel. Les progrès réalisés en matière de génotypage et de techniques d'analyse des mutations devraient permettre d'augmenter la sensibilité de l'identification des mutations. Les progrès

actuels dans la mise au point d'algorithmes et l'amélioration de la connaissance de la structure des protéines permettent d'obtenir une prédiction de plus en plus précise des conséquences des mutations ponctuelles.

Des mesures de neuroprotections au cours des comas hyperammonémiques, comme l'hypothermie systémique ( $33,5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  pendant 72 heures puis réaugmentation de la température par des paliers de  $0,5^{\circ}\text{C}$  tous les 3 heures sur 18 heures) ont été étudiés et s'avèrent prometteuses.

La transplantation d'hépatocytes et de cellules souches a été tentée : l'efficacité n'est pas prouvée jusqu'à ce jour et des complications sévères ont été rapportées pour la transplantation d'hépatocytes.

Les essais de thérapies géniques débutent pour le déficit en OTC (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00004386) et suivront pour les autres déficits. Cependant, leur efficacité reste à démontrer.

Une enzymothérapie de substitution l'arginase 1 pegylée humaine recombinante (PEG-BCT100) a été utilisée dans un essai clinique dans le cancer (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988195>), et une étude de sécurité, tolérance et efficacité dans l'ARG1D est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03378531).

## 9. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie/qualité de vie

La formation des aidants et l'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont inscrites dans le Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR III, section « Améliorer le parcours de soin », axe 7, [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr\\_3\\_v25-09pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf))

Face à la complexité du parcours de soins des maladies rares, ces actions d'information, d'accompagnement et de soutien doivent s'apparenter à une philosophie de santé, une posture centrée sur la personne malade, ses besoins, ses attentes, son environnement et ses projets de vie. La co-construction de programmes ETP est un travail complexe, qui implique la convergence de compétences spécifiques, notamment celles de tous les professionnels de l'éducation à la santé.

Comme pour toutes MHM à nutrithérapie hypoprotidique, le traitement principal des déficits du cycle de l'urée transforme l'acte banal de s'alimenter en un acte de soin, pluriquotidien et obligatoire pour le maintien en bonne santé de la personne atteinte. La dimension psycho-affective liée à l'alimentation interfère sur la régularité du suivi à long terme de ce traitement diététique ; ce dernier requiert des capacités d'anticipation et de gestion des imprévus pour éviter les écarts alimentaires susceptibles d'entraîner un déséquilibre de la maladie, voire un épisode aigu de décompensation, mettant en jeu à chaque fois le pronostic vital de la personne affectée. Ainsi, ce traitement constitue un frein important dans les étapes de la socialisation du patient, de son plus jeune âge jusqu'à l'âge adulte et nécessite un accompagnement psycho-social pour lui-même et sa famille.

L'éducation initiale du patient-enfant et de ses parents, réalisée en parallèle à la mise en place inaugurale du traitement diététique peut être très douloureusement vécue notamment dans

les formes tardives lorsque le patient présentait une grande appétence pour les aliments très protéinés. L'aversion spontanée de ces aliments observée dans certains cas sera facilitante.

L'éducation et la formation sont des éléments indissociables du parcours de soins de la personne atteinte, avec des moments-clés en fonction de son âge, de l'évolution de la maladie et de ses projets de vie. Le programme éducatif vise à rendre autonomes les parents, dans la gestion de la maladie et du traitement de leur enfant ou directement le patient lorsque son âge le permet au moment du diagnostic, par l'acquisition progressive de compétences d'autosoins et de compétences d'adaptations.

Il associe information, prévention et apprentissages en proposant diverses activités sur les principales thématiques suivantes :

- les mécanismes physiopathologiques de la maladie : la digestion, le métabolisme des protéines et leur rôle,
- les principes du traitement de base : les apports d'une alimentation « normale », la nécessité d'une restriction à vie des apports protéiques pour répondre au niveau de contrôle métabolique fixé, l'enseignement d'un moyen pour gérer les apports quotidiens en protéines, le rôle du mélange d'acides aminés lorsque celui-ci est nécessaire et celui des aliments hypoprotéiques, la gestion de différents régimes,
- L'intérêt et les modalités de prise du traitement médicamenteux,
- Les principes du traitement d'urgence,
- Le repérage et la gestion des situations à risque de décompensation,
- Les complications potentielles de la maladie,
- Le circuit des ordonnances des produits et aliments diététiques nécessaires au régime, et la gestion de leurs stocks à domicile,
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles,
- L'insertion scolaire puis professionnelle,
- L'accompagnement actif pour la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes,
- L'aspect génétique, pour les parents et la planification d'une future grossesse,
- La contraception et la planification de grossesse pour les patientes et leurs conjoints,
- La nécessité d'une surveillance nutritionnelle et médicale accrue pour la grossesse des patientes,
- L'apprentissage des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'information sur Internet. L'accès à l'information des familles et du patient doit être facilité en remettant des documents quand ils existent, et en indiquant des références de sites internet (Orphanet, Filière G2M, « Tous à l'école », site inter-filière sur la transition des maladies rares, etc),
- L'information aux droits sociaux et l'accompagnement dans les démarches administratives du parcours de soin.
- information sur les associations de patients

## Annexe 1 | Exemples de régimes d'urgence et de croisière

- **Exemple de régime d'urgence en NEDC chez un nouveau-né (poids = 3,3 kg) :**

Il existe deux produits à notre disposition : le PFD1© (Mead Johnson) et l'Energivit© (Nutricia).

Voici des exemples de calculs avec ces deux produits car ils ne sont pas tout à fait équivalents notamment en VMO.

*Commencer par un mélange à 0.7 kcal/mL pour éviter les risques d'entéocolite :*

150 mL/kg à 0,7 kcal/mL = 500 mL et 360 kcal soit 108 kcal/kg (2mmol/kg de Na<sup>+</sup> et 3 mmol/kg K<sup>+</sup>) :

Exemple : mélanger 60 g de PFD1© + 10g de polymère de glucose + 455 mL d'eau mesurée (soit un volume total de 500 mL)

*Puis, atteindre progressivement 150 mL/kg à 1kcal/mL = 500 mL et 500 kcal soit 150 kcal/kg*

Exemple : Mélanger 95 g d'Energivit© + 7 g de Duocal Supersoluble© + 430 mL d'eau mesurée (soit un volume total de 500 mL).

Ces mélanges couvrent les besoins en vitamines, oligo-éléments et minéraux du nouveau-né. Pour augmenter l'apport énergétique, il suffit d'ajouter soit de la dextrine maltose et de l'huile ou du Duocal Supersoluble©.

- **Exemple de régime de croisière pour un nourrisson de 5 mois apportant 7 g de Protéines et 760 kcal (poids 7 kg)**

- 7 g de protéines sous forme de lait infantile (par exemple 73 g de Guigoz optipro 1©)
- 30 g PFD1© ou Energivit©
- 35 g polymère de glucose
- 10 mL d'huile
- 695 mL d'eau pour un volume final de 800 mL
- Réparti en 4 biberons de 200 mL

- **Exemple d'un régime de croisière à 12 g de protéines pour un enfant de 2 ans ayant un besoin de 1250 calories par jour (poids 12 kg)**

Préparation des biberons pour la journée (répartir en 1 biberon de 180 mL et 1 autre de 120 mL) :

- 31 g de Guigoz optipro 1© (3 g protéines)
- 25 g de PFD1 ou Energivit©
- 30 gouttes de phosphoneuros
- 260 mL d'eau à mesurer (300 mL volume total)

### **Petit déjeuner : 1,8 g de Protéines**

---

- 1 biberon de 180 mL + 1 biscuit hypoprotidique écrasé dedans
- 5 g de Pediatric seravit© dilué dans de l'eau ou un peu de jus

### **Déjeuner : 3,5 g de Protéines**

---

- 2 g de protéines sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 60 g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- 1 g de protéines sous forme de fromage à tartiner : ½ Kiri ou ½ Vache qui rit ou 1 p'tit louis
- 1 compote ou un fruit frais (0,5 g protéines)

### **Goûter : 3 g de Protéines**

---

- 3 g de protéines sous forme de laitage : 1 flan nappé caramel ou 1 mousse au chocolat industrielle ou 1 Yop ou ...
- 3 biscuits hypoprotidiques

+ 5 g de Pediatric seravit© dilué dans de l'eau ou un peu de jus

### **Dîner : 3,7 g de Protéines**

---

- 2 g de protéines sous forme de pomme de terre et/ou légumes + 1 cuillère à soupe d'huile ou de beurre
- 60 g de pâtes, riz, semoule hypoprotidiques cuits (minimum) + 1 cuillère à café de matière grasse
- 1 compote ou un fruit frais (0,5 g protéines)
- 1 biberon de 120 mL

- **Exemple de régime de croisière à 23 g de protéines pour un enfant de 13 ans ayant besoin de 2200 kcal (poids : 45 kg)**

### **Petit déjeuner : 5 g de protéines**

---

- Proposer un bol contenant :
  - 150 mL de lait entier (5 g de protéines)
  - 1 cc de chocolat de type Nesquik
- 5 (ou +) biscottes hypoprotidiques avec du beurre + confiture ou des biscuits hypoprotidiques ou des céréales hypoprotidiques...
- +/- Un verre de jus de fruits

### **Midi : 6,5 g de protéines**

---

- Proposer 4 g de protéines sous forme de légumes variés et/ou féculents dans lesquels vous ajouterez 1,5 cuillère à soupe de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...

- compléter systématiquement ce repas avec un peu de pâtes/riz/semoule hypoprotidique (120 g cuit) ou du pain hypoprotidique + 1 cuillère à soupe de matière grasse
- Ajouter 2 g de protéines sous forme de fromages fondus : 1 Kiri ou 1 Vache qui rit ou 1 Samos ou 1 Saint-Morêt ou 3 Apéricubes ou...
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop (0,5 g protéines)
- +/-1 verre de jus de fruits type Caprisun ou de sirop ou soda ...

### **Goûter : 5 g de protéines**

---

- +/- Un verre de jus de fruits ou de sirop...
- 2 g de protéines sous forme de biscuits normaux par exemple 4 galettes bretonnes ou 3 petits Beurres ou 2 madeleines de 15 g ou ... (lecture des étiquettes) OU chips
- 3 g de protéines sous forme de laitage : 1 flan nappé caramel ou 1 mousse au chocolat industrielle ou 1 Yop ou ...
- 2 à 3 ou + biscuits hypoprotidiques ou une gaufre hypoprotidique « maison » avec sucre ou confiture

### **Soir : 6,5 g de protéines**

---

- Proposer 4 g de protéines sous forme de légumes variés et/ou féculents dans lesquels vous ajouterez 1,5 cuillère à soupe de matière grasse
- Assaisonner en fonction du goût : sel, aromates...
- compléter systématiquement ce repas avec un peu de pâtes/riz/semoule hypoprotidique (120 g cuit minimum) ou du pain hypoprotidique + 1 cuillère à soupe de matière grasse
- Ajouter 2 g de protéines sous forme de fromages fondus : 1 Kiri ou 1 vache qui rit ou 1 samos ou 1 Saint-Morêt ou 3 Apéricubes ou ...
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop (0,5 g protéines)
- +/-1 verre de jus de fruits ou de sirop ou soda

Dans la journée : Prendre un sachet de Fruitivits© dilué dans de l'eau ou une boisson sucrée (en 2 prises).

- **Exemple de régime d'urgence per os (quantité de protéines négligeable) pour un enfant de 13 ans ayant besoin de 2500 kcal (poids : 45 kg)**

### **Petit déjeuner :**

---

- Un bol contenant :
  - 200 mL de lait hypoprotidique
  - 1 cc de chocolat en poudre de type Nesquik
  - 1 sucre
- 5 (ou +) biscottes hypoprotidiques avec du beurre et de la confiture OU des biscuits hypoprotidiques OU des céréales hypoprotidiques

## **Midi et Soir**

---

- Proposer un plat contenant 300 g (minimum) de pâtes/riz/semoule hypoprotidiques cuits + 2 c.spe d'huile OU de beurre
- Assaisonner en fonction du goût : sel, épices, aromates
- Une compote ou un fruit frais ou des fruits au sirop ou un entremet hypoprotidique fait avec de la poudre pour entremet (marque Alsa ou Ancel...), à diluer avec du substitut de lait hypoprotidique
- 2 grands verres de boisson sucrée

## **Goûter :**

---

- 2 verres de boisson sucrée OU de sirop
- Une compote OU un fruit frais OU des fruits au sirop
- 4 à 5 (ou +) biscuits hypoprotidiques

Dans la journée : Prendre un sachet de Fruitivits© dilué dans de l'eau ou une boisson sucrée (en 2 prises).

- **Exemple de régime de croisière pour une femme de 30 ans avec 1900 kcal et 36 g de protéines**

### **Petit déjeuner : 4 g de protéines**

---

- 125 mL de lait entier + 1 cuillère à café de chocolat poudre petit déjeuner OU 1 laitage apportant 4 g de protéines = 1 perle de lait, un yaourt à la grecque...
- 2 biscuits hypoprotidiques OU 1 biscotte hypoprotidique + beurre ou confiture
- 1 verre de boisson sucrée

### **Déjeuner : 13,5 g de protéines**

---

- Crudité vinaigrette apportant 1 g de protéine
- Féculents normaux apportant 5,5 g de protéines : 170 g de riz cuits OU 140 g de pâtes cuites OU 140 g de frites
- Légumes cuits apportant 2 g de protéines
- + 1 cuillère à soupe de matière grasse : huile, beurre...
- 1 laitage apportant 4 g protéines
- 1 fruit apportant 1 g de protéines
- 1 tranche de pain hypoprotidique +/- 20 g

### **Collation<sup>1</sup> : 6,5 g de protéines**

---

- 1 laitage apportant 4 g de protéines
- Biscuits du commerce apportant 2 g de protéines : 2 princes, 4 galettes bretonnes, 1 milka moelleux...
- 1 compote de fruits (0.5 g de protéines)
- 1 verre de boisson sucrée : sirop, jus, soda....

### **Dîner : 12 g de protéines**

---

- Crudité vinaigrette apportant 1 g de protéines
- Féculents normaux apportant 5,5 g de protéines : 170 g de riz cuits OU 140 g de pâtes cuites OU 140 g de frites
- Légumes cuits apportant 1 g de protéine
- + 1 cuillère à soupe de matière grasse : huile, beurre...
- 1 laitage apportant 4 g protéines
- 1 compote de fruits (0.5 g de protéines)
- 1 tranche de pain hypoprotidique +/- 20 g

**1 : Apport protéique et calorique à répartir sur les autres repas si absence de collation**

## Annexe 2 | Ordonnance d'aliments hypoprotidiques

<b>NOM ET PRENOM DU PATIENT :</b>	<b>NÉ(E) LE :</b>	<b>TAMPON D'IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR ET DE LA STRUCTURE HOSPITALIERE :</b>	<b>SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR :</b>
<b>DATE :</b>	<b>POIDS :</b>		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (affection exonérante)

Traitement pour 1 mois -AR fois

ORDONNANCE D'ALIMENTS HYPOPROTIDIQUES						
PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Quantités par mois	Unités	PRODUITS A TENEUR REDUITE EN PROTEINES		Unités
246158	PAIN TRANCHE LOPROFIN SHS 400G		BT	237423	CEREALES LOOPS LOPROFIN SHS 375G	BT
245995	PAIN TARANIS LNS (4 x 45G)		BT	204990	CEREALES LP-FLAKES MILUPA NUTRICIA 375G	BT
290102	BISCOTTES TARANIS LNS 250G		BT	245945	BISCUITS CARAMEL SANAVI LNS 125G	BT
234821	CRACKERS NATURE LOPROFIN SHS 150G		BT	245947	BISCUITS FRAISE SANAVI LNS 125G	BT
234838	CRACKERS HERBES LOPROFIN SHS 150G		BT	290103	BISCUITS PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 120G	BT
290810	SUBSTITUT DE FROMAGE LNS (6 x 20g)		BT	290041	BISCUITS SABLES FRAMBOISE TARANIS LNS 120G	BT
238084	FARINE MIX LOPROFIN SHS 500G		BT	290104	BISCUITS SABLES TARANIS LNS 120G	BT
290377	MIX PAIN ET PATISSERIE TARANIS LNS (2 x 500g)		BT	290105	COOKIES PEPITES CHOCOLAT TARANIS LNS 135G	BT
248741	SUBSTITUT D'CEUFS LOPROFIN SHS 250G	2 X	SC	289886	LASAGNE LOPROFIN BT 250G	BT
218609	SUBSTITUT DE BLANC D'CEUF LOPROFIN SHS 100G		BT	290684	CAKES ABRICOT TARANIS LNS (6 x 40G)	BT
243568	ANIMAL PASTA LOPROFIN SHS 500G		BT	290689	CAKES CITRON TARANIS LNS (6 x 40G)	BT
249117	COQUILLETES TARANIS LNS NEW 500G		BT	248609	PETITS GOUTERS ECLATS CARAMEL TARANIS LNS (4X4) 130G	BT
245987	COUSCOUS TARANIS LNS 500G		BT	243569	CAKE MIX AU CHOCOLAT LOPROFIN 500G	BT
234790	FUSILLI PATES TORSADEES LOPROFIN SHS 500G		BT	243866	PREPARATION POUR GATEAU NATURE LNS (1X300G)	BT
245944	PATES ALPHABETS SANAVI LNS 500G		BT	218443	VITA BIWI BARRE CHOCOLAT VITAFLO (7X25G)	7 X BT
234784	PENNE MACARONI LOPROFIN SHS 500G		BT	290542	DALIA LIQUIDE TARANIS LNS (24 X 200ML)	24 X FL
234778	RIZ LOPROFIN SHS 500G		BT	245999	DALIA POWDRE TARANIS LNS 400G	BT
246019	SEMOULE TARANIS LNS 500G		BT	247879	SNOPRO LOPROFIN TETRA (27 X 200ML)	27 X FL
246021	SPAGHETTI COURTS TARANIS LNS 500G		BT	218414	AROME FRAMBOISE VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
234761	SPAGHETTI LOPROFIN SHS 500G		BT	218420	AROME ORANGE VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
248808	TAGLIATELLES LOPROFIN SHS 250G		BT	218383	AROME CASSIS VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
290898	SUBSTITUT DE RISOTTO TARANIS BOL 300G	4 X	UN	218437	AROME TROPICAL VITAFLO (30 x 4G)	30 X SC
248891	PAUSE DESSERT SAVEUR CARAMEL 125G	4 X	UN	290394	MAGIC MIX PICOT ENF > 3 ans et AD BT 300 G	BT
248899	PAUSE DESSERT SAVEUR FRAISE 125G	4 X	UN	290167	CERECAL + VANILLE LNS 400G	BT

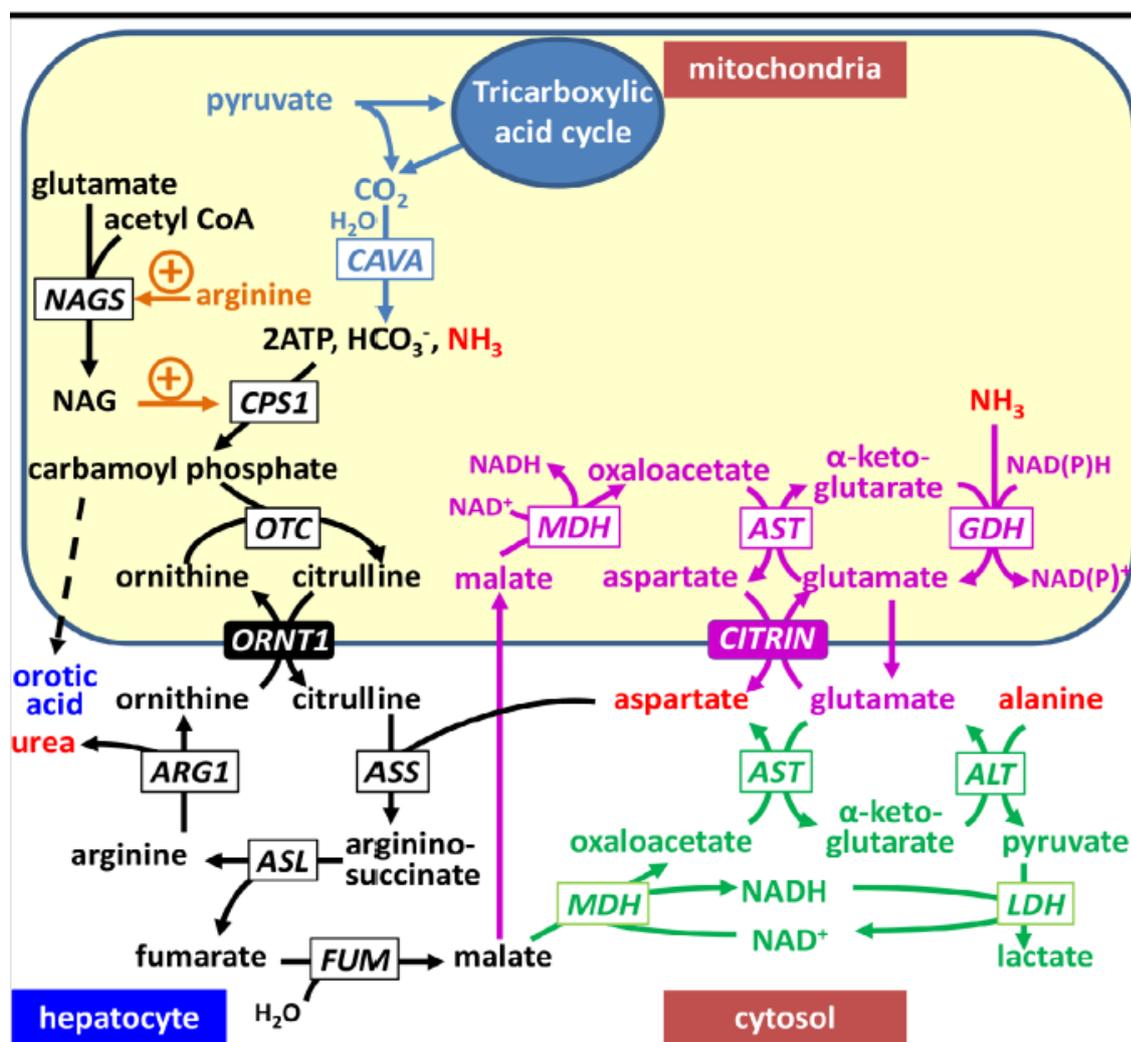
## Annexe 3 | Classification simplifiée des aliments naturels en fonction de leur teneur protidique et de leur intérêt nutritionnel et présentation des aliments spéciaux hypoprotidiques de substitution

CATEGORIES DES ALIMENTS NATURELS			ALIMENTS SPECIAUX HYPOPROTIDIQUES DELIVRES SUR ORDONNANCE
<b>ALIMENTS INTERDITS</b>  -aliments apportant trop de protéines	<b>ALIMENTS A CONTROLER ET A CONSOMMATION INDISPENSABLE</b>  - aliments apportant les protéines naturelles	<b>ALIMENTS SANS CONTRÔLE</b>  - teneur protidique pour 100 g d'aliments < 0.5 g - à consommer dans les règles de l'équilibre alimentaire ou suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques	- à consommer sans excès et suivant des recommandations médico-diététiques spécifiques
<b>Produits laitiers<sup>1</sup></b> <i>Laitages, fromages, boissons lactées</i>  <b>Viandes, poissons, œufs</b> Coquillages et crustacés  <b>Charcuteries</b> <i>À base de viandes, poissons, végétales</i>  <b>Pain et produits de panification</b>  <b>Blé et dérivés</b> <i>Farine, pâtes, couscous ...</i>  <b>Légumes secs</b>  <b>Fruits secs &amp; oléagineux</b> Produits sucrés avec un taux de protéines > à 1% ou contenant des aliments interdits  <b>Chocolat</b>	<b>Légumes</b> <i>Frais, en conserves et surgelés au naturel</i>  <b>Féculents</b> <i>Pommes de terre, riz</i>  <b>Fruits frais et cuits<sup>2</sup></b> <i>Au sirop, en compotes</i>  <b>Certaines matières grasses</b> <i>Crème fraîche</i>  <b>Certains produits laitiers<sup>1</sup></b>	<b>Certaines matières grasses</b> <i>Huiles, beurre, margarine</i>  <b>Sucre et certains produits sucrés sans protéines (bonbons sans protéines, glaces à l'eau)</b>  <b>Boissons sucrées</b>  <b>Divers</b> <i>Sel, épices, herbes, moutarde ...</i>	<b>Substituts de laitages</b> <i>Crèmes, boissons « lactées »</i>  <b>Substitut de produits de panification</b> <i>Pain, biscottes, biscuits sucrés et salés</i>  <b>Substituts céréaliers</b> <i>Pâtes, riz, couscous, semoule</i>  <b>Préparations hypoprotidiques « maison » faites avec la farine hypoprotidique, le substitut d'œuf</b>

1 : en fonction de la tolérance protidique du patient, certains laits, laitages et fromages peuvent être autorisés en quantités contrôlées

2 : en fonction de la tolérance protidique, ces aliments sont à consommation libre

## Annexe 4 | Déficiences associées au cycle de l'urée



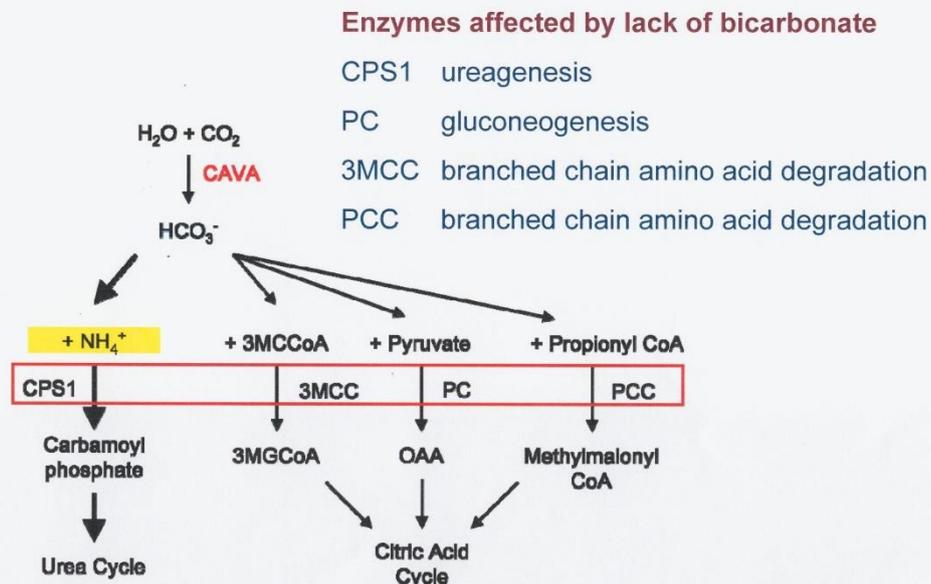
J Haberle, SFEIM 2015 (Lille)

### L'anhydrase carbonique (CAVA)

Le CAVAD a été tout récemment décrit (2015) et se présente cliniquement comme une hyperammoniémie aiguë avec hyperlactatémie, hypoglycémie, cétose et des métabolites suggestifs d'un déficit multiple des carboxylases. Le recul des quelques patients décrits étant limité, le long cours montre un développement psychomoteur qui varie de normal à retardé.

Sur le plan pathophysiologique, le CAVAD est responsable d'un dysfonctionnement des 4 enzymes dépendant du bicarbonate comme substrat intramitochondrial, notamment le Carbamoyl Phosphate Synthétase 1 (CPS1, enzyme du cycle de l'urée), le Propionyl-CoA Carboxylase (PCC, enzyme qui intervient dans la dégradation des Acide Aminés Ramifiés), le 3-Méthylcrotonyl-CoA Carboxylase (3MCC, enzyme qui intervient dans la dégradation des Acides Aminés Ramifiés) et le Pyruvate Carboxylase (PC, qui intervient dans la néoglucogénèse).

## Requirement of $\text{HCO}_3^-$ for urea and citric acid cycle



J Haberle, SFEIM 2015 (Lille)

En cas d'hyperammoniémie, on peut utiliser du N-carbamyl glutamate (stimulation de la CPS1) et/ou le benzoate de sodium en parallèle des apports en glucose et lipides en IV (comme décrit ci-dessus).

### L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL) ou lysinuric protein intolerance (LPI)

L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL) est une maladie rare, de transmission autosomique récessive, due à une anomalie du transport des acides aminés dibasiques (arginine, ornithine, lysine) au niveau de la membrane baso-latérale des cellules épithéliales des reins et de l'intestin (mais aussi exprimé dans les lymphocytes, les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales du poumon). Ce défaut de transport entraîne une diminution de la concentration plasmatique et une augmentation de l'excrétion urinaire de ces acides aminés dibasiques ; il est confirmé par chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires. L'arginine et l'ornithine étant des intermédiaires du cycle de l'urée, leur carence entraîne un déficit du cycle de l'urée avec hyperammoniémie et malnutrition protéique. L'IPDL est causée par des mutations du gène *SLC7A7* (*solute carrier family 7A member 7*).

L'atteinte est multisystémique et certains des mécanismes physiopathologiques sont encore mal élucidés. La présentation clinique est variable, le plus souvent chronique, mais le tableau peut également être aigu avec vomissements et signes neurologiques pouvant aller jusqu'au

coma hyperammonémique après un repas riche en protéines. Les premiers signes cliniques apparaissent souvent au sevrage de l'allaitement maternel, avec des troubles digestifs (diarrhées, vomissements, refus alimentaire) responsables d'un retard de croissance staturopondérale et d'une hypotonie. Il existe une aversion nette pour les aliments riches en protéines. Il en résulte une dénutrition progressive avec ostéopénie et ostéoporose, anomalies du squelette et tendance aux fractures. Le tableau associe également une hépatosplénomégalie, une atteinte rénale pouvant aller de la tubulopathie à l'insuffisance rénale chronique, une atteinte hématologique avec pancytopénie et/ou un syndrome d'activation macrophagique et une atteinte pulmonaire pouvant aller de la toux et dyspnée d'apparition progressive à l'insuffisance respiratoire chronique, par syndrome interstitiel réticulo-nodulaire avec protéinose alvéolaire et/ou fibrose.

Son traitement repose sur les mêmes piliers métaboliques décrits ci-dessus (régime hypoprotidique, supplémentation par des acides aminés essentiels et L-Citrulline, chélateurs) et traitement symptomatique des complications. Quant à la supplémentation en lysine, elle n'a pas prouvé son efficacité sur le retard de croissance ni sur l'ostéopénie.

#### Déficit en Citrine (Citrullinémie de type II)

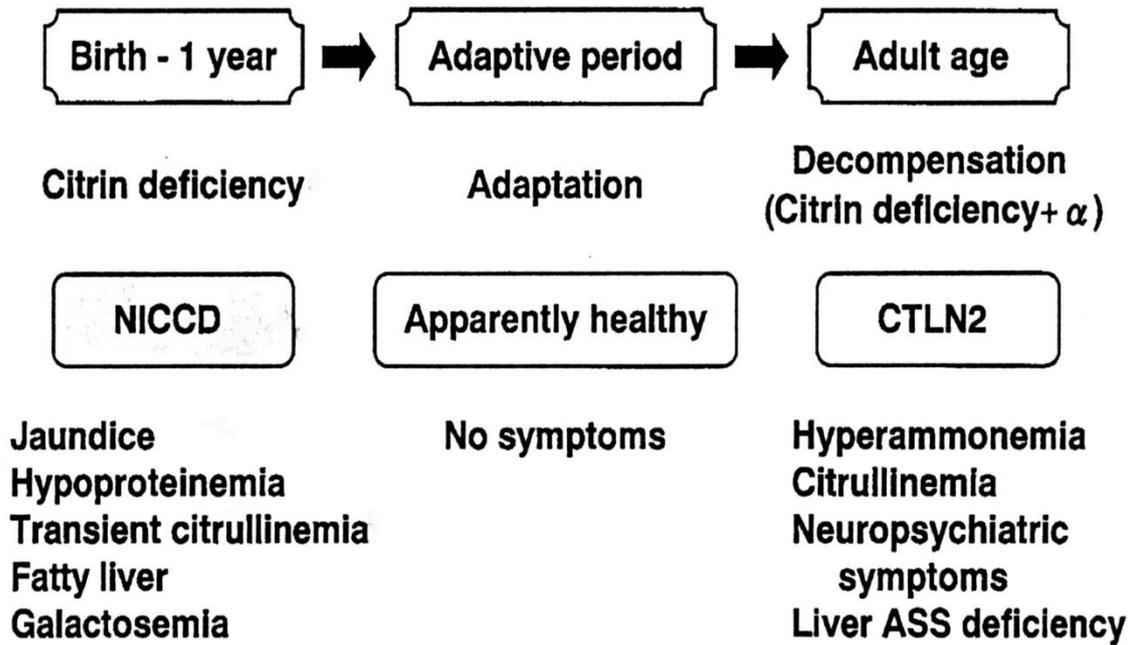
La citrine est une protéine de transport localisée sur la membrane interne de la mitochondrie qui assure l'entrée du glutamate (avec un proton soit une action découplante) et la sortie de l'aspartate. Elle est impliquée dans la navette malate/aspartate et joue un rôle dans le transport d'équivalents réduits de NADH du cytosol vers la mitochondrie.

Elle est codée par le gène *SLC25A13*. La citrine est nécessaire à l'activité de l'ASS (en fournissant son substrat aspartate) et au bon fonctionnement de la néoglucogénèse et de la glycolyse. L'aspartate étant également impliqué dans la synthèse de l'acide nucléotidique UTP (Uridine Triphosphate), le déficit en citrine peut également imiter une galactosémie (avec augmentation du galactose-1-P érythrocytaire).

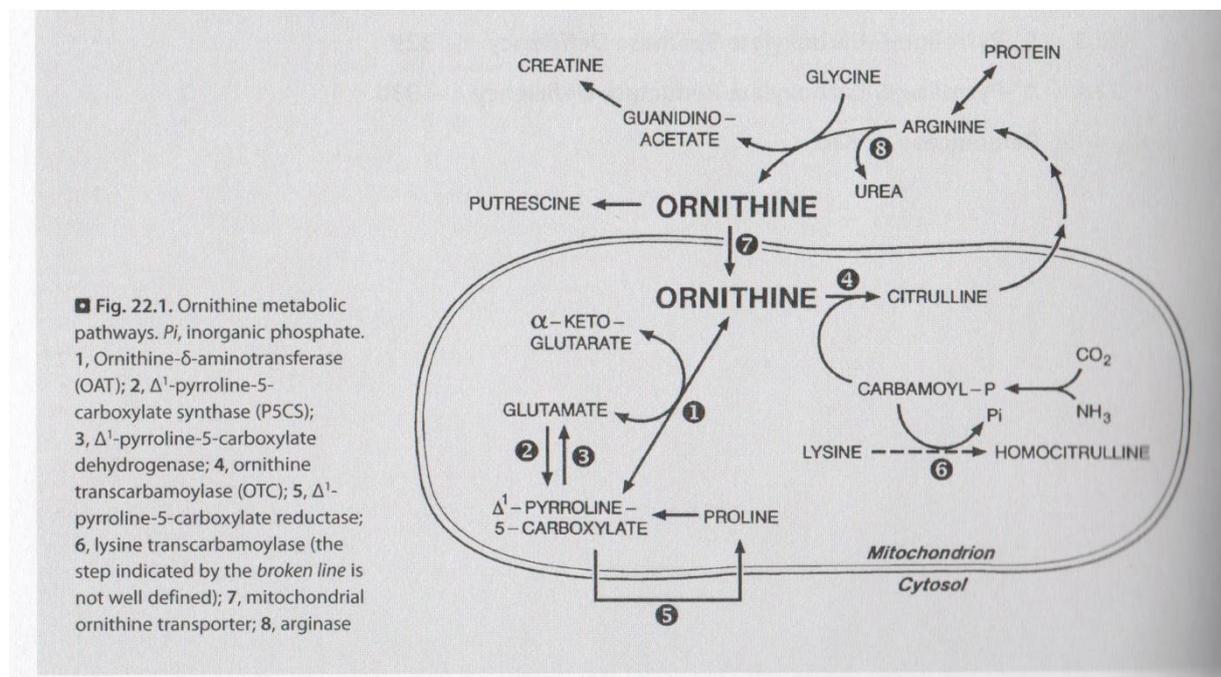
En période néonatal, la citrullinémie de type II se présente comme une cholestase intrahépatique (NICCD) avec un ictère prolongé et ascite, ces symptômes régressant en quelques mois. Il s'agit d'une cholestase à bilirubine totale et conjuguée élevée avec hypoprotidémie, cytolyse, une diminution des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, galactosémie et ammoniémie normale ou légèrement augmentée. La chromatographie des acides aminés plasmatiques montre une méthioninémie et une citrullinémie élevées avec une glutaminémie normale ou abaissée. La prise en charge consiste en une alimentation sans lactose et enrichie en TCM.

La citrullinémie de type II forme adulte (CTLN2) se présente comme une maladie hépatocérébrale avec des symptômes neurologiques comme des troubles de la conscience, somnolence, coma (avec des facteurs déclenchants décrits comme ci-dessus), des troubles psychiatriques et des symptômes hépatiques comme un carcinome hépatocellulaire sans cirrhose, stéatose et pancréatite chronique juvénile. Particulièrement, ces patients ont une préférence pour des aliments riches en protides et graisses et plutôt un dégoût des aliments riches en sucres. Les caractéristiques biochimiques consistent en une hyperammonémie, une augmentation de la citrulline et de l'arginine plasmatique et présence d'acide

argininosuccinique dans les urines. L'activité enzymatique de l'ASS est abaissée à 15 % des contrôles dans le foie.



Le déficit en Ornithine Aminotransférase néonatal



Saudubray, van den Berghe, Walter ; Inborn Metabolic Diseases, 5th Edition, 2012

Le déficit en Ornithine Aminotransférase (cf figure ci-dessus, enzyme 1) se présente classiquement par une atrophie gyrée progressive de la rétine chez l'adulte (objectivé par

l'examen du fond d'œil) se traduisant par un aveuglement de nuit et une vision en tunnel. La plupart des patients sont aveugles à l'âge de 45 à 65 ans (par déficit en créatine).

En période néonatale ont été décrit des cas avec des épisodes symptomatiques d'hyperammoniémie avec oroticurie, cassure de la courbe staturopondérale et encéphalopathie. Une limitation de substrat avec consécutivement une hypo-ornithinémie et une hypo-argininémie (donc induisant une synthèse de l'arginine abaissée avec ralentissement fonctionnel consécutif du cycle de l'urée) est évoquée comme hypothèse.

**Déficits du cycle de l'urée**

= Déficits en OTC, CPS, citrullinémie de type 1, acidurie arginino-succinique, déficit en arginase, syndrome HHH

EN CAS DE FIEVRE, VOMISSEMENTS, DIARRHEES, SITUATION DE JEÛNE

RISQUE DE COMA HYPERAMMONIEMIQUE

PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Ne pas attendre les signes de décompensation pour débiter la prise en charge ci-dessous :

**1. BILAN EN URGENCE : Ammoniémie, bilan hépatique, TP, Ionogramme, glycémie, GDS, lactate.** Bilan selon maladie intercurrente déclenchante. Ne doit pas retarder la perfusion.

**2. TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :**

- PAS DE PROTEINES.
- Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) avec des électrolytes, compléter en NaCl QSP 6g/L.
- Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides, Smof ...).
- **En l'absence de signes neurologiques :**  
Sur une voie périphérique, débits en fonction de l'âge :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
<b>G10% avec ions dont NaCl 6g/L</b>	6 mL/kg/h (10 mg/kg/min)	5 mL/kg/h (8 mg/kg/min)	3,5 mL/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 mL/kg/h (4 mg/kg/min)	<b>120 mL/h</b>
<b>Lipides 20%</b>	0,4 mL/kg/h (2 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	0,3 mL/kg/h (1,5 g/kg/jr)	<b>20 mL/h</b>

- Certains **nourrissons** ont une **nutrition entérale continue (NEDC)** pour **situations d'urgence** qui peut remplacer la perfusion en l'absence de vomissement. Elle est **connue des parents qui savent la préparer et disposent des produits** (cf. feuille diététique pour débit et composition).
- **Si patient impossible à perfuser et Nutrition Entérale non disponible** : Sonde nasogastrique : mêmes solutés et débits que ci-dessus.
- **En l'absence de signe de gravité et de vomissement** : **Doubler** le traitement par :
  - Benzoate de sodium : max. 400 mg/kg/j sans dépasser 12 g/24h
  - Ammonaps®, Ravicti®, Phéburane® : max. 400 mg/kg/j chacun, sans dépasser 16 g/24h.
  - Poursuivre Arginine et Citrulline aux doses habituelles.
- **Si ammoniémie >100µmol/L et/ou signes neurologiques et/ou vomissement** :
  - **Benzoate de Sodium IV** continu : Débuter par une **dose de charge** 250 mg/kg sur 2 heures (**Max 8g sur 2h**) puis 250 à 500 mg/kg/24h (**Max 12 g/24h**)
  - Arginine chlorhydrate 21% ou 6,25% IV continu (ATU nominative) 250 mg/Kg/24h (Max 12 g/24h) – ( ! **contre-indiqué si déficit en arginase**). Si non disponible, donner l'Arginine par voie orale à cette même dose.
  - **Adaptation des traitements habituels** : Doubler le traitement par Ammonaps®, Phéburane®, Ravicti® : max. 400 mg/kg/j chacun, sans dépasser 12 g/24h. Arrêt du Benzoate et Arginine PO. Poursuivre la Citrulline aux doses habituelles (si disponible).

### **3. SIGNES DE GRAVITE = AVIS / TRANSFERT EN REA**

- Présence d'un **coma** ou **aggravation** de l'état neurologique ou persistance des signes neurologiques 3 h après le début de la prise en charge et/ou **Hyperammoniémie sévère (Nouveau-né > 250-300 µmol/L - Enfant & Adulte > 150 µmol/L)**
  - **Discuter hémodialyse et/ou Ammonul® (250 mg/kg/j) sur KTC**
  - Optimiser la volémie (si besoin expansion au sérum physiologique 20 mL/kg max 500 mL)
  - Perfusion : G30 % (qsp mêmes apports glucidiques que ci-dessus), NaCl 6 g/L, potassium et calcium (selon ionogramme) + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de **1,5 L/m<sup>2</sup>/j** (*Surface Corporelle =  $(4 \times P + 7) / (P + 90)$* )
- et/ou signes **d'insuffisance hépatique sévère** : TP<50% facteur V<30% ( ! réduire les apports sodés)

### **SURVEILLANCE A LA PHASE AIGUE :**

- Si ammoniémie > 100 µmol/L : contrôler le bilan à H4 (NH<sub>3</sub>, TP, dextro, ionogramme, glycémie).
- Si ammoniémie < 100 µmol/L : contrôler le bilan à H6 ou H12 selon le contexte (vomissements, fièvre).
- Dextro /3h : si glycémie > 2 g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0,01 UI/kg/h à adapter /h.

## PHYSIOPATHOLOGIE :

Les déficits du cycle de l'urée exposent le patient à une intoxication endogène par l'ammoniac produit par la dégradation des acides aminés constituant les protéines.

Le traitement oral habituel peut être (fonction du patient) :

- Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate (Ammonaps®, Ravicti®, Phéburane®) et/ou citrulline et/ou arginine (sauf déficit en arginase) : 100 à 300 mg/kg/j pour chacun en 2 à 4 prises.
- Régime hypoprotidique extrêmement strict : Cf. feuille diététique.

## CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION :

- Maladie infectieuse intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, excès d'apports protéiques, **soit tout état de jeûne, de carence calorique ou de catabolisme.**
- Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation, car l'hyperammoniémie peut se constituer très rapidement. AGIR VITE évite une hyperammoniémie majeure et des séquelles neurologiques.

## SIGNES CLINIQUES DE DECOMPENSATION

- Troubles neurologiques aigus (troubles de la vigilance, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles du comportement, tremblements, mouvements anormaux ...).
- Ou signes digestifs (vomissements, anorexie, nausées ...).
- **Evolution vers un coma +/- convulsions et décès ou séquelles neurologiques graves si le traitement n'est pas mis en route rapidement.**

## CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (dépakine®...), éviter corticoïdes PO si  $\geq 3j$ .
- Le traitement phénylbutyrate est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Toutes les vaccinations sont préconisées (notamment la grippe).
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto.
- **Attention** :
  - o Ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC), ni chélateurs même à jeun.
  - o Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
  - o Ne pas laisser le patient sans apports protéiques pendant plus de 3 jours.
- **En cas d'hospitalisation** (ou de consultation aux urgences) : les patients doivent prendre avec eux leurs traitements habituels et les produits spéciaux qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

### **AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :**

- BENZOATE DE SODIUM IV : ampoule 1 g = 10 mL, à diluer volume à volume dans du G10%. Contient 7 mmoles de sodium par gramme de benzoate.
- ARGININE IV (si administration orale ou entérale impossible) : disponible en urgence sur ATU à 6,25 ou 21 %. Diluer dans G5 % ou sérum physiologique sans dépasser une concentration maximale d'arginine de 100 mg/mL
- AMMONUL® : Uniquement en réa sur voie centrale. Utiliser un filtre 0,22 µm. Disponible en urgence sur ATU. Flacon 50 mL = 5 g de benzoate et 5 g de phénylacétate. Dilution dans du G10 % pour 10 mg/mL.

### **AIDE POUR LE REGIME :**

- Si exceptionnellement un biberon/repas manque lors d'une hospitalisation : donner un repas d'urgence sans protéine (pâtes hypoprotidiques, du pain hypoprotidique avec beurre et confiture) ou si biberon : 65 g dextrine maltose+ 20 mL huile + 350 mL d'eau mesurée (choisir le volume que vous voulez apporter) ; ou PFD1® (Mead johnson) reconstitué à 12 % soit 50 g + 35 g dextrine maltose + 2 mL huile pour 360 mL d'eau mesurée (soit un total de 400 mL = 400 calories).

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

*Phrase propre à chaque service*

Les numéros d'astreinte téléphonique pour les urgences métaboliques de l'Hôpital **XX**

***A COMPLETER PAR CHAQUE SERVICE***

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr

## Annexe 6 | Liste des participants à l'élaboration du PNDS

### a. Listes des participants rédacteurs et relecteurs

#### Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Mme Valérie Barbier, psychologue, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Mme Claire Belloche, diététicienne, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Pr Jean-François Benoist, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades,
- **Pr Pascale de Lonlay, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP
- **Dr Dries Dobbelaere, pédiatre métabolicien, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Mr Laurent François, diététicien, Paris.** Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Dr Apolline Imbard, biochimiste, Paris.** Laboratoire de Biochimie métabolomique, Centre de Référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades
- **Mme. Claire Jonvel, psychologue, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Dr Florence Lacaille, hépatologue, Paris.** CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS. Coordinatrice de la filière maladies rares G2M.
- **Dr Esther Noel,** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU de Strasbourg
- **Mr William Perret, diététicien, Bordeaux,** Centre de compétence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Bordeaux
- **Dr Samia Pichard, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr. Gustavo SOTO ARES, neuroradiologue, Lille.** CHU Lille

#### Groupe de travail multidisciplinaire de relecture.

- **Association les Enfants du Jardin**
- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Dr Juliette Bouchereau, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, 75015 PARIS.
- **Mme Anne Debrabander, diététicienne.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille
- **Dr Roselyne Garnotel, Biochimiste, Reims.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Reims
- **Dr Benoît Leroy, médecin généraliste, Saint-Omer.**
- **Dr Marie Joncquel, biochimiste, Lille.** Centre de référence constitutif, Maladies Héritaires du Métabolisme, CHU Lille

## Annexe 7 | Centres de référence des Maladies héréditaires du métabolisme

### **CRMR coordonnateur :**

Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

### **8 CRMR constitutifs :**

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

### **20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :**

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr SACAZE Elise

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile

Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

## Annexe 8 | Références

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders : first revision. *J Inher Metab Dis.* 2019;42:1192–1230
3. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140(3):321-327.
4. Summar ML, Koelker S, Freedberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1–2):179-180.
5. Häberle J, Huemer M. Evaluation of implementation, adaptation and use of the recently proposed urea cycle disorders guidelines. *JIMD Rep.* 2015;21:65-70.
6. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(6):410-416.
7. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(3):407-414.
8. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea cycle enzymopathies. *N Engl J Med.* 1984;310(23):1500-1505.
9. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr.* 1999;134(3):268-272.
10. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):116.
11. Nettesheim S, Kolker S, Karall D, 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.* 2017;12(1):111.
12. Burgard P, Kölker S, Haegi G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(2):219-229.
13. Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, et al. Late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int.* 2006;48(2):105-111.
14. Serrano M, Perez-Duenas B, Gomez-Lopez L, et al. Neuropsychiatric manifestations in late onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol.* 2010;25:352-358.
15. Cavicchi C, Donati M, Parini R, et al. Sudden unexpected fatal encephalopathy in adults with OTC gene mutations clues for early diagnosis and timely treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:105.
16. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(3):132-139.
17. Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(4):689-698.
18. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child.* 2002;86(1):54-56.
19. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(5):777-785.

20. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(11):862-867.
21. Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet Med.* 2013;15(4):251-257.
22. van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet.* 2014;94(3):453-461.
23. Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab.* 2013;108(4):203-205.
24. Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw- Hill; 2001:1909-1963.
25. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6): 865-879.
26. Trevisson E, Salviati L, Baldoïn MC, et al. Argininosuccinate lyase deficiency: mutational spectrum in Italian patients and identification of a novel ASL pseudogene. *Hum Mutat.* 2007;28(7): 694-702.
27. Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol.* 2002;7(1):27-35.
28. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R).* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Last Update: June 22, 2017.
29. Rügger CM, Lindner M, Ballhausen D, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):21-30.
30. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, et al. The hyperornithinemia, hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:29.
31. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(6): 350-352.
32. Smith W, Kishnani PS, Lee B, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin.* 2005;21 (4 suppl):S9-S17.
33. Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, Shih VE, Kolodny EH. Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Med Genet.* 1991;40(2):211-213.
34. Patel HP, Unis ME. Pili torti in association with citrullinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(1 Pt 2):203-206.
35. Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J, Morris D. Adult onset arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(6): 677-678.
36. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005;84(3):243-251.
37. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology.* 2001;57(5):911-914.
38. Cartagena A, Prasad AN, Rupa CA, et al. Recurrent encephalopathy: NAGS (N-acetylglutamate synthase) deficiency in adults. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(1):3-9.
39. Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr.* 2013; 162(2):324-329. e321.

40. Teufel U, Weitz J, Flechtenmacher C, et al. High urgency liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute liver failure. *Pediatr Transplant*. 2011;15: E110-E115.
41. Fecarotta S, Parenti G, Vajro P, et al. HHH syndrome (hyperornithinaemia, hyperammonaemia, homocitrullinuria), with fulminant hepatitis-like presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):186-189.
42. Ito S, Kurasawa G, Yamamoto 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*. 2004;39(11):1115-1117.
43. Mhanni AA, Chan A, Collison M, et al. Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria syndrome (HHH) presenting with acute fulminant hepatic failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):312-315.
44. 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*. 2011;102(4):413-417.
45. de Groot MJ, Cuppen M, Eling M, et al. Metabolic investigations prevent liver transplantation in two young children with citrullinemia type I. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(suppl 3):S413- S416.
46. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, et al. Frequency and pathophysiology of acute liver failure in ornithine Transcarbamylase deficiency (OTCD). *PLoS One*. 2016;11(4):e0153358.
47. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 2014;164(4):720-725 e726.
48. Al-Hassnan ZN, Rashed MS, Al-Dirbashi OY, Patay Z, Rahbeeni Z, Abu-Amero KK. Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria syndrome with stroke-like imaging presentation: clinical, biochemical and molecular analysis. *J Neurol Sci*. 2008;264(1–2):187-194.
49. Choi JH, Kim H, Yoo HW. Two cases of citrullinaemia presenting with stroke. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):182-183.
50. Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr*. 1993;122(3):423-425.
51. Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr*. 2003;162(4):259-263.
52. Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B. Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics*. 1997;28(4):229-234.
53. Wiltshire EJ, Poplawski NK, Harbord MG, Harrison RJ, Fletcher JM. Ornithine carbamoyltransferase deficiency presenting with chorea in a female. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(8): 843-844.
54. Scheuerle AE, McVie R, Beaudet AL, Shapira SK. Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics*. 1993;91(5): 995-996.
55. Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar M. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin*. 2005;21(4 suppl):S27-S35.
56. Snebold NG, Rizzo JF 3rd, Lessell S, Pruett RC. Transient visual loss in ornithine transcarbamoylase deficiency. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(4):407-412.
57. Anderson JM, Brodsky MC. Protracted cortical visual loss in a child with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neuro-ophthalmol*. 2010;30(1):99-101.
58. Gorker I, Tuzun U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(2):133-135.
59. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):631-641.

60. Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, 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 Inher Metab Dis*. 2002;25 (5):399-410.
61. Pascual JC, Matarredona J, Mut J. Acrodermatitis enteropathica like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(4):394-396.
62. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol*. 2004;55 (1):80-86.
63. Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum "psychosis" in mild argininosuccinate synthetase deficiency. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 2):1244-1246.
64. Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, et al. First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):228-229.
65. Fassier T, Guffon N, Acquaviva C, D'Amato T, Durand DV, Domenech P. Misdiagnosed postpartum psychosis revealing a late-onset urea cycle disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6): 576-580.
66. Ahrens MJ, Berry SA, Whitley CB, Markowitz DJ, Plante RJ, Tuchman M. Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141Q mutation. *Am J Med Genet*. 1996;66(3): 311-315.
67. Ausems MG, Bakker E, Berger R, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet*. 1997;68(2):236-239.
68. Klaus V, Vermeulen T, Minassian B, et al. Highly variable clinical phenotype of carbamylphosphate synthetase 1 deficiency in one family: an effect of allelic variation in gene expression? *Clin Genet*. 2009;76(3):263-269.
69. Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC, Desai BR, Deardorff MA, Sondheimer N. Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn. *Mol Genet Metab*. 2013;110 (1–2):102-105.
70. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:187.
71. Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr*. 2001; 138(1 suppl):S11-S19;discussion S19-20.
72. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):21-34.
73. Marin-Valencia I, Vilaseca MA, Thio M, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Campistol J. Assessment of the perimortem protocol in neonates for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):125-130.
74. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998;102(6):E69.
75. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):6-14.
76. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(5):511-517.
77. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(2–3):261-274.
78. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1368-1378.
79. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):101-108.

80. Hudak ML, Jones MD Jr, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr.* 1985;107(5):712-719.
81. Tuchman M, Georgieff MK. Transient hyperammonemia of the newborn: a vascular complication of prematurity? *J Perinatol.* 1992;12(3):234-236.
82. Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, et al. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *N Engl J Med.* 1978;299 (17):920-925.
83. Bachmann C. Inherited hyperammonemias. In: Blau N, Duran M, Blaskovic ME, Gibson KM, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases.* Berlin, Germany: Springer; 2003:261-276.
84. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 suppl):S1-S8.
85. Felig DM, Brusilow SW, Boyer JL. Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology.* 1995;109(1): 282-284.
86. Trivedi M, Zafar S, Spalding MJ, Jonnalagadda S. Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(4):340-343.
87. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21 year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1420-1425.
88. Jensen V. The TURP syndrome. *Can J Anaesth.* 1991;38(1):90-96.
89. Kenzaka T, Kato K, Kitao A, et al. Hyperammonemia in urinary tract infections. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136220.
90. Hsu KH, Cheng CH, Tseng MH, Hsu JF, Lien R, Yang PH. Hyperammonemia in distal renal tubular acidosis: a new case and review of the literature. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(6):432-434.
91. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;43: 127-170.
92. Ahrens M, Barsotti R, Batshaw M, et al. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138:S1-S5.
93. Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S6-S10.
94. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S30-S39.
95. Tomlinson S, Westall RG. Argininosuccinic aciduria. Argininosuccinase and arginase in human blood cells. *Clin Sci.* 1964;26:261-269.
96. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 2006;27(7):626-632.
97. Cohen YH, Bargal R, Zeigler M, Markus-Eidlitz T, Zuri V, Zeharia A. Hyperargininemia: a family with a novel mutation in an unexpected site. *JIMD Rep.* 2012;5:83-88.
98. Engel K, Nuoffer JM, Muhlhausen C, et al. Analysis of mRNA transcripts improves the success rate of molecular genetic testing in OTC deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94(3):292-297.
99. Shchelochkov OA, Li FY, Geraghty MT, et al. High frequency detection of deletions and variable rearrangements at the ornithine transcarbamylase (OTC) locus by oligonucleotide array CGH. *Mol Genet Metab.* 2009;96(3):97-105.
100. Wang J, Shchelochkov OA, Zhan H, et al. Molecular characterization of CPS1 deletions by array CGH. *Mol Genet Metab.* 2011; 102(1):103-106.
101. Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze Eifling B, Berning C, Koch HG. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab.* 2003;80(3):302-306.

102. Gao HZ, Kobayashi K, Tabata A, et al. Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat.* 2003;22(1):24-34.
103. Sancho-Vaello E, Marco-Marin C, Gougéard N, et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate synthase deficiency: mutational spectrum, impact of clinical mutations on enzyme functionality, and structural considerations. *Hum Mutat.* 2016;37(7):679-694.
104. Ah Mew N, Caldovic L. N-acetylglutamate synthase deficiency: an insight into genetics, epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Appl Clin Genet.* 2011;4:127-135.
105. Kretz R, Hu L, Wettstein V, Leiteritz D, Häberle J. Phytohemagglutinin stimulation of lymphocytes improves mutation analysis of carbamoylphosphate synthetase 1. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(3):375-378.
106. Rapp B, Häberle J, Linnebank M, et al. Genetic analysis of carbamoylphosphate synthetase I and ornithine transcarbamylase deficiency using fibroblasts. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):283-287.
107. Häberle J, Shchelochkov OA, Wang J, et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2011;32(6):579-589.
108. Heibel SK, Ah Mew N, Caldovic L, Daikhin Y, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate enhancement of ureagenesis leads to discovery of a novel deleterious mutation in a newly defined enhancer of the NAGS gene and to effective therapy. *Hum Mutat.* 2011;32(10):1153-1160.
109. Williams M, Burlina A, Rubert L, et al. N-Acetylglutamate synthase deficiency due to a recurrent sequence variant in the N-acetylglutamate synthase enhancer region. *Sci Rep.* 2018;8(1): 15436.
110. Leonard JV, Ward Platt MP, Morris AA. Hypothesis: proposals for the management of a neonate at risk of hyperammonaemia due to a urea cycle disorder. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):305-309.
111. Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 1991;119(6): 923-928.
112. Sniderman King L, Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Summar ML. Genetic counseling issues in urea cycle disorders. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 suppl):S37-S44.
113. Häberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenat Diagn.* 2004;24(5):378-383.
114. Kamoun P, Fensom AH, Shin YS, et al. Prenatal diagnosis of the urea cycle diseases: a survey of the European cases. *Am J Med Genet.* 1995;55(2):247-250.
115. Chadeaux-Vekemans B, Rabier D, Chabli A, et al. Improving the prenatal diagnosis of citrullinemia using citrulline/ornithine +arginine ratio in amniotic fluid. *Prenat Diagn.* 2002;22(6): 456-458.
116. Mandell R, Packman S, Laframboise R, et al. Use of amniotic fluid amino acids in prenatal testing for argininosuccinic aciduria and citrullinaemia. *Prenat Diagn.* 1996;16(5):419-424.
117. Miller MJ, Soler-Alfonso CR, Grund JE, et al. Improved standards for prenatal diagnosis of citrullinemia. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):205-209.
118. Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009;124(2):e241-e248.
119. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(5):661-672.
120. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr.* 2003;162(suppl 1):S29-S33.

121. Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res.* 2009;66(1): 96-101.
122. Merritt JL 2nd, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2018;124(2):109-113.
123. Cavicchi C, Malvagia S, la Marca G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(5):1292-1295.
124. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol.* 1999;14(suppl 1):S4-S8.
125. Rashed MS. Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;758(1):27-48.
126. Sander J, Janzen N, Sander S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):417-420.
127. Mercimek Mahmutoglu S, Moeslinger D, Häberle J, et al. Long term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):24-28.
128. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):46-52.
129. Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N, et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(suppl 3):S275-S281.
130. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007;356(22): 2282-2292.
131. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(4):910-918.
132. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(4): 506-509.
133. De Bie I, Lemyre E, Lambert M. Favorable long term outcome following severe neonatal hyperammonemic coma in a patient with argininosuccinate synthetase deficiency. *JIMD Rep.* 2011;1: 83-88.
134. Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(suppl 1):101-111.
135. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S46-S54; discussion S54-45.
136. Burlina AB, Ogier H, Korall H, Trefz FK. Long term treatment with sodium phenylbutyrate in ornithine transcarbamylase deficient patients. *Mol Genet Metab.* 2001;72(4):351-355.
137. MacArthur RB, Altincatal A, Tuchman M. Pharmacokinetics of sodium phenylacetate and sodium benzoate following intravenous administration as both a bolus and continuous infusion to healthy adult volunteers. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1): S67-S73.
138. Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, Brusilow SW, Geraghty MT. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(2):129-136.
139. Picca S, Bartuli A, Dionisi Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008;28(5):477-480.

140. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int.* 1994;45 (3):903-906.
141. Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, et al. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):111-116.
142. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A. Continuous venovenous hemodiafiltration in neonatal onset hyperammonemia. *Am J Perinatol.* 2002;19(4):221-224.
143. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):983-986.
144. Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: how much? Which? How? *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):109-112.
145. Rodney S, Boneh A. Amino acid profiles in patients with urea cycle disorders at admission to hospital due to metabolic decompensation. *JIMD Rep.* 2013;9:97-104.
146. WHO Technical Report Series. Protein and amino acid requirement in human Nutrition; 2007.
147. Shchelochkov OA, Dickinson K, Scharschmidt BF, Lee B, Marino M, Le Mons C. Barriers to drug adherence in the treatment of urea cycle disorders: assessment of patient, caregiver and provider perspectives. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;8:43-47.
148. Berry GT, Steiner RD. Long term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S56-S60. discussion S60-51.
149. Dixon M. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acidemias and urea cycle disorders. In: Shaw V, Lawson M, eds., Wiley & Sons Ltd, Oxford, UK. *Clinical Pediatric Dietetics*; 2007:357-389.
150. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1 suppl):S40-S44;discussion S44-45.
151. Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(4):439-445.
152. Adam S, Champion H, Daly A, et al. Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(4): 398-404.
153. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1): S79-S85.
154. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, Lee BH, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium, Nagamani SC. Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;113 (1–2):131-135.
155. Scaglia F. New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S72-S76.
156. Bachmann C. Hyperammonaemia: review of current treatment strategies. In: Bachmann C, Häberle J, Leonard JV, eds. Pathophysiology and management of hyperammonemia. Heilbronn, Germany: SPS Publications; 2006:157-173.
157. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):159-165.
158. Sanjurjo P, Ruiz JJ, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(6):783-789.
159. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2010;27(10):775-784.
160. Worthington S, Christodoulou J, Wilcken B, Peat B. Pregnancy and argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(5): 621-623.

161. Ituk U, Constantinescu OC, Allen TK, Small MJ, Habib AS. Peripartum management of two parturients with ornithine trans- carbamylase deficiency. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(1):90-93.
162. Langendonk JG, Roos JC, Angus L, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):419-424.
163. Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, Ficioglu C, Mandell R, Shih VE. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome. *Clin Chim Acta.* 2012;413(13–14):1151-1155.
164. Singh RH. Nutrition management of patients with inherited disorders of urea cycle enzymes. In: Acosta PB, ed. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders.* Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2009:405-429.
165. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2004;81(suppl 1):S86-S91.
166. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(12):855-859.
167. Comte B, Kasumov T, Pierce BA, et al. Identification of phenylbutyrylglutamine, a new metabolite of phenylbutyrate metabolism in humans. *J Mass Spectrom.* 2002;37(6):581-590.
168. Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Bretkreutz J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1081-1085.
169. Kibleur Y, Dobbelaere D, Barth M, Brassier A, Guffon N. Results from a Nationwide cohort temporary utilization authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane ((R)) (sodium phenylbutyrate) taste masked granules. *Paediatr Drugs.* 2014;16(5):407-415.
170. Lichter Konecki U, Diaz GA, Merritt JL 2nd, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):323-329.
171. Berry SA, Lichter Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):17-24.
172. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology.* 2013;57(6):2171-2179.
173. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):308-314.
174. Smith W, Diaz GA, Lichter Konecki U, et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr.* 2013;162(6):1228-1234, 1234.e1.
175. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):446-453.
176. Tremblay GC, Qureshi IA. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen. *Pharmacol Ther.* 1993;60(1):63-90.
177. Griffith AD, Cyr DM, Egan SG, Tremblay GC. Inhibition of pyruvate carboxylase by sequestration of coenzyme A with sodium benzoate. *Arch Biochem Biophys.* 1989;269(1):201-207.
178. Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2005;40(1):1-13.
179. Tuchman M, Lee B, Lichter Konecki U, et al. Cross sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):397-402.
180. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep.* 2013; <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007416>.

181. Brusilow SW, Batshaw ML. Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. *Lancet*. 1979;1(8108):124-127.
182. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest*. 1984;74(6): 2144-2148.
183. Nagasaka H, Yorifuji T, Murayama K, et al. Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2006;165(9):618-624.
184. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr*. 2008;97(10):1412-1419.
185. Kim S, Paik WK, Cohen PP. Ammonia intoxication in rats: protection by N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(12):3530-3533.
186. Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, et al. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N- carbamylglutamate. *J Pediatr*. 2004;145(4):552-554.
187. Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol*. 1982;153:39-45.
188. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L- glutamic acid test. *J Pediatr*. 2005;147(2):260-262.
189. Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res*. 2008;64(2):213-217.
190. Häberle J. Role of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:1-6.
191. Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and of acute hyperammonemia. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7:263-271.
192. Feoli-Fonseca JC, Lambert M, Mitchell G, et al. Chronic sodium benzoate therapy in children with inborn errors of urea synthesis: effect on carnitine metabolism and ammonia nitrogen removal. *Biochem Mol Med*. 1996;57(1):31-36.
193. Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL, Gunning WT. Carnitine deficiency associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Neurol*. 1991;7(3):196-199.
194. Ohtani Y, Ohyanagi K, Yamamoto S, Matsuda I. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 1988;112(3):409-414.
195. Häberle J, Lachman R. Diagnosis and treatment of OTC in females. Paper presented at: EMG Workshop Proceedings 20102010; Lisboa.
196. Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, et al. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1147-e1153.
197. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(3): 333-337.
198. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(suppl 1):112-118.
199. Kim IK, Niemi AK, Krueger C, et al. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single center experience. *Pediatr Transplant*. 2013;17(2):158-167.
200. Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2004;81(suppl 1): S74-S78.
201. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl*. 2005;11(11):1332-1342.

202. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1): S84-S87.
203. Bucuvalas JC, Britto M, Krug S, et al. Health related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a single center study. *Liver Transpl.* 2003;9(1):62-71.
204. Alonso EM, Neighbors K, Mattson C, et al. Functional outcomes of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(2):155-160.
205. Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS. Liver transplantation for urea cycle disorders: analysis of the united network for organ sharing database. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2413-2418.
206. Bourdeaux C, Darwish A, Jamart J, et al. Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation: a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(2):440-447.
207. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. Improved quality of life and unchanged magnetic resonance brain imaging after living donor liver transplantation for late onset ornithine transcarbamylase deficiency: report of a case. *Surg Today.* 2005;35 (12):1087-1091.
208. Busuttil AA, Goss JA, Seu P, et al. The role of orthotopic liver transplantation in the treatment of ornithine transcarbamylase deficiency. *Liver Transpl Surg.* 1998;4(5):350-354.
209. Fletcher JM, Couper R, Moore D, Coxon R, Dorney S. Liver transplantation for citrullinaemia improves intellectual function. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(5):581-586.
210. Santos Silva E, Martins E, Cardoso ML, Barbot C, Vilarinho L, Medina M. Liver transplantation in a case of argininaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):885-887.
211. Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M, et al. Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Mol Genet Metab.* 2005;84(4):363-366.
212. McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal onset urea cycle defects and a female patient with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics.* 2004;114(4):e523-e526.
213. Newnham T, Hardikar W, Allen K, et al. Liver transplantation for argininosuccinic aciduria: clinical, biochemical, and meta- bolic outcome. *Liver Transpl.* 2008;14(1):41-45.
214. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):268-275.
215. Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic acidemias: united network for organ sharing data for 2002-2012. *Liver Transpl.* 2014;20(1):89-99.
216. Rabier D, Narcy C, Bardet J, Parvy P, Saudubray JM, Kamoun P. Arginine remains an essential amino acid after liver transplantation in urea cycle enzyme deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(3):277-280.
217. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl.* 2003;9(8):783-788.
218. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009;88(1):110-114.
219. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Kikuta H, Tanaka K, Kobayashi K. Successful living-donor liver transplantation from an asymptomatic carrier mother in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr.* 2001;138(3):432-434.
220. Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation.* 2005;80(5):623-628.

221. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1): 6-15.
222. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, et al. Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):390-395.
223. Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. *Genet Med*. 2015;17(7):561-568.
224. Bachmann C. Preanalytical effects on biochemical results for medical decisions in urea cycle defects. *J Pediatr Biochem*. 2014; 4(1):17-22.
225. Maestri NE, McGowan KD, Brusilow SW. Plasma glutamine concentration: a guide in the management of urea cycle disorders. *J Pediatr*. 1992;121(2):259-261.
226. Brusilow SW. Phenylacetylglutamine may replace urea as a vehicle for waste nitrogen excretion. *Pediatr Res*. 1991;29(2): 147-150.
227. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow up of patients: the impact of compartmentation. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(1):7-20.
228. Duran M. Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, eds. *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*. Springer, Heidelberg; 2008:53-89.
229. Boenzi S, Pastore A, Martinelli D, et al. Creatine metabolism in urea cycle defects. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):647-653.
230. Arias A, Garcia-Villoria J, Ribes A. Guanidinoacetate and creatine/creatinine levels in controls and patients with urea cycle defects. *Mol Genet Metab*. 2004;82(3):220-223.
231. Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, Fenton LZ. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol*. 2012;42(4):455-462.
232. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2010;100(suppl 1):S20-S30.
233. Gunz AC, Choong K, Potter M, Miller E. Magnetic resonance imaging findings and neurodevelopmental outcomes in neonates with urea cycle defects. *Int Med Case Rep J*. 2013;6:41-48.
234. Gropman AL, Fricke ST, Seltzer RR, et al. 1H MRS identifies symptomatic and asymptomatic subjects with partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;95(1-2): 21-30.
235. Gropman AL, Gertz B, Shattuck K, et al. Diffusion tensor imaging detects areas of abnormal white matter microstructure in patients with partial ornithine transcarbamylase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1719-1723.
236. Takashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1184-1187.
237. Majoie CB, Mourmans JM, Akkerman EM, Duran M, Poll-The BT. Neonatal citrullinemia: comparison of conventional MR, diffusion-weighted, and diffusion tensor findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(1):32-35.
238. Connelly A, Cross JH, Gadian DG, Hunter JV, Kirkham FJ, Leonard JV. Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Pediatr Res*. 1993;33(1):77-81.
239. Choi CG, Yoo HW. Localized proton MR spectroscopy in infants with urea cycle defect. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(5): 834-837.
240. Gropman AL, Shattuck K, Prust MJ, et al. Altered neural activation in ornithine transcarbamylase deficiency during executive cognition: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(4): 753-761.

241. Drogari E, Leonard JV. Late onset ornithine carbamoyl transferase deficiency in males. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1363-1367.
242. Jamiolkowski D, Kolker S, Glahn EM, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(2):231-241.
243. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:159.
244. Hatzmann J, Heymans HS, Ferreri-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuys MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health related quality of life results from the care project. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1030-e1038.
245. Cederbaum JA, LeMons C, Rosen M, Ahrens M, Vonachen S, Cederbaum SD. Psychosocial issues and coping strategies in families affected by urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001;138(1 suppl):S72-S80.
246. Fabre A, Baumstarck K, Cano A, et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:158.
247. Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, et al. Living with intoxication type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. *JIMD Rep*. 2017;31:1-9.
248. Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, et al. Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication type inborn errors of metabolism. *JIMD Rep*. 2017;37:27-35.
249. Feillet F, MacDonald A, Hartung Perron D, Burton B. Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Mol Genet Metab*. 2010;99(suppl 1):S79-S85.
250. Rokicki D, Pajdowska M, Trubicka J, et al. 3-Methylglutaconic aciduria, a frequent but underrecognized finding in carbamoyl phosphate synthetase I deficiency. *Clin Chim Acta*. 2017;471: 95-100.
251. Nordenstrom A, Halldin M, Hallberg B, Alm J. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(3):400.
252. Ah Mew N, Daikhin E, Payan I, et al. N-carbamylglutamate increases ureagenesis in patients with CPSI deficiency (abstract). *Mol Genet Metab*. 2010;99:207.
253. Williams M, Huijmans JG, van Diggelen OP, van der Louw EJTM, De Klerk JBC, Häberle J. Carbamoylphosphate synthase I (CPS 1) deficiency: treatment with carglumic acid (Carbaglu) (abstract). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:S118.
254. Caldovic L, Morizono H, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. *Hum Mutat*. 2007;28(8):754-759.
255. Heckmann M, Wermuth B, Häberle J, Koch HG, Gortner L, Kreuder JG. Misleading diagnosis of partial N-acetylglutamate synthase deficiency based on enzyme measurement corrected by mutation analysis. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):121-124.
256. Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Cheng SF, Packman S, Tuchman M. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. *Hum Genet*. 2003;112(4):364-368.
257. Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, et al. Late onset N- acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. *Hum Mutat*. 2005;25(3):293-298.
258. Ihara K, Miyako K, Ishimura M, et al. A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome with reduced carbamoyl-phosphate synthetase-1 activity in liver: a pitfall in enzymatic diagnosis for hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):681-687.

259. Gautschi M, Eggimann S, Nuoffer JM. Current role of enzyme analysis for urea cycle disorders. *J Pediatr Biochem*. 2014;4(1): 23-32.
260. Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):197-199.
261. Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M, Garcia MJ, et al. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):773-775.
262. Guffon N, Gessler P, Galloway P, et al. Treatment of NAGS deficiency: retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years (abstract). *Mol Genet Metab*. 2011;102(3): 286-287.
263. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med*. 2011;4:21-28.
264. Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, et al. Augmenting ureagenesis in patients with partial carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency with N-carbamyl-L-glutamate. *J Pediatr*. 2014; 165(2):401-403.e403.
265. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, et al. Coagulopathy in patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: a previously unrecognized complication. *Pediatrics*. 2013;131(1):e327-e330.
266. Prada CE, Kaul A, Hopkin RJ, et al. Recurrent pancreatitis in ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2012; 106(4):482-484.
267. Tuchman M. The clinical, biochemical, and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Lab Clin Med*. 1992; 120(6):836-850.
268. Numata S, Harada E, Maeno Y, et al. Paternal transmission and slow elimination of mutant alleles associated with late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Hum Genet*. 2008;53(1):10-17.
269. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, et al. Long-term outcomes in ornithine transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:58.
270. Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update. *J Genet Genomics*. 2015;42(5): 181-194.
271. Krijt J, Sokolova J, Jesina P, et al. Activity of the liver enzyme ornithine carbamoyltransferase (OTC) in blood: LC-MS/MS assay for non-invasive diagnosis of ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8):1168- 1177.
272. Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow SW. Allopurinol induced orotidinuria. A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. *N Engl J Med*. 1990;322 (23):1641-1645.
273. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77(6):389-397.
274. Grunewald S, Fairbanks L, Genet S, et al. How reliable is the allopurinol load in detecting carriers for ornithine transcarbamylase deficiency? *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2): 179-186.
275. Tuchman M. Allopurinol induced orotidinuria. *N Engl J Med*. 1990;323(19):1352-1353.
276. Burlina AB, Ferrari V, Dionisi-Vici C, Bordugo A, Zacchello F, Tuchman M. Allopurinol challenge test in children. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(5):707-712.
277. Riudor E, Arranz JA, Rodes M, Rubio V, Sentis M, Burlina AB. Influence of dose and age on the response of the allopurinol test for ornithine carbamoyltransferase deficiency in control infants. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(7):662-668.

278. Potter M, Hammond JW, Sim KG, Green AK, Wilcken B. Ornithine carbamoyltransferase deficiency: improved sensitivity of testing for protein tolerance in the diagnosis of heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(1):5-14.
279. de Groot MJ, Cuppen M, Eling M, et al. Metabolic investigations prevent liver transplantation in two young children with citrullinemia type I. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl3): S413–416.
280. Engel K, Höhne W, Häberle J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene. *Hum Mutat.* 2009;30(3):300-307.
281. Kleijer WJ, Thoomes R, Galjaard H, Wendel U, Fowler B. First trimester (chorion biopsy) diagnosis of citrullinaemia and methylmalonicaciduria. *Lancet.* 1984;2(8415):1340.
282. Berning C, Bieger I, Pauli S, et al. Investigation of citrullinemia type I variants by in vitro expression studies. *Hum Mutat.* 2008; 29(10):1222-1227.
283. Engel K, Vuissoz JM, Eggimann S, et al. Bacterial expression of mutant argininosuccinate lyase reveals imperfect correlation of in vitro enzyme activity with clinical phenotype in argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1): 133-140.
284. Trevisson E, Burlina A, Doimo M, et al. Functional complementation in yeast allows molecular characterization of missense argininosuccinate lyase mutations. *J Biol Chem.* 2009;284(42): 28926-28934.
285. Balmer C, Pandey AV, Rüfenacht V, et al. Mutations and polymorphisms in the human Argininosuccinate Lyase (ASL) gene. *Hum Mutat.* 2014;35(1):27-35.
286. Hu L, Pandey AV, Balmer C, et al. Unstable argininosuccinate lyase in variant forms of the urea cycle disorder argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):815-827.
287. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* 2012;14(5):501-507.
288. Kölker S, Sauer SW, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidurias a role for the blood brain barrier. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):701-704. discussion 705-706.
289. van Spronsen FJ, Reijngoud DJ, Verhoeven NM, Soorani-Lunsing RJ, Jakobs C, Sijens PE. High cerebral guanidinoacetate and variable creatine concentrations in argininosuccinate synthetase and lyase deficiency: implications for treatment? *Mol Genet Metab.* 2006;89(3):274-276.
290. Erez A, Nagamani SC, Shchelochkov OA, et al. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nat Med.* 2011;17(12):1619-1626.
291. Brunetti-Pierri N, Erez A, Shchelochkov O, Craigen W, Lee B. Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency: a result of nitric oxide deficiency? *Mol Genet Metab.* 2009;98 (1–2):195-197.
292. Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):45-53.
293. Nagamani SC, Campeau PM, Shchelochkov OA, et al. Nitric oxide supplementation for treatment of long term complications in argininosuccinic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5): 836-846.
294. Nagamani SC, Shchelochkov OA, Mullins MA, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high dose versus low dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3): 315-321.
295. Schlune A, Vom Dahl S, Haussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47(9):1751-1762.
296. Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, Carter M, Naylor E, Walzer M. Treatment of hyperargininaemia due to arginase deficiency with a chemically defined diet. *J Inherit Metab Dis.* 1982; 5(2):95-99.

297. Ash DE, Scolnick LR, Kanyo ZF, Vockley JG, Cederbaum SD, Christianson DW. Molecular basis of hyperargininemia: structure function consequences of mutations in human liver arginase. *Mol Genet Metab.* 1998;64(4):243-249.
298. Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):113-120.
299. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Gemperle C, Fingerhut R, Häberle J. Mutations and common variants in the human arginase 1 (ARG1) gene: impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. *Hum Mutat.* 2018;39(8):1029-1050.
300. Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine metabolism and the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S49-S52.
301. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(3):331-340.
302. Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab.* 2011;104(1–2):107-111.
303. Scholl-Bürgi S, Sigl SB, Häberle J, et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2008;31(suppl 2):S323-S328.
304. Zhang Y, Landau YE, Miller DT, Marsden D, Berry GT, Kellogg MD. Recurrent unexplained hyperammonemia in an adolescent with arginase deficiency. *Clin Biochem.* 2012;45(18): 1583-1586.
305. Debray FG, Lambert M, Lemieux B, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet.* 2008;45(11):759-764.
306. Dionisi Vici C, Bachmann C, Gambarara M, Colombo JP, Sabetta G. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome: low creatine excretion and effect of citrulline, arginine, or ornithine supplement. *Pediatr Res.* 1987;22(3): 364-367.
307. Palmieri F. Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1777(7–8): 564-578.
308. Shih VE, Mandell R, Herzfeld A. Defective ornithine metabolism in cultured skin fibroblasts from patients with the syndrome of hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria. *Clin Chim Acta.* 1982;118(2–3):149-157.
309. Camacho JA, Obie C, Biery B, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet.* 1999;22(2):151-158.
310. Morini C, Capozzi P, Boenzi S, Rizzo C, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Retinal degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(8):1593- 1593.e1.
311. Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab.* 2008;93(1):7-14.
312. Kasten J, Hu C, Bhargava R, et al. Lethal phenotype in conditional late onset arginase 1 deficiency in the mouse. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):222-230.
313. Perez CJ, Jaubert J, Guenet JL, et al. Two hypomorphic alleles of mouse *Ass1* as a new animal model of citrullinemia type I and other hyperammonemic syndromes. *Am J Pathol.* 2010;177(4): 1958-1968.
314. Sin YY, Ballantyne LL, Mukherjee K, et al. Inducible arginase 1 deficiency in mice leads to hyperargininemia and altered amino acid metabolism. *PLoS One.* 2013;8(11):e80001.
315. Allegri G, Deplazes S, Grisch-Chan HM, et al. A simple dried blood spot method for in vivo measurement of ureagenesis by gas chromatography mass spectrometry using stable isotopes. *Clin Chim Acta.* 2017;464:236-243.

316. de Cima S, Polo LM, Diez-Fernandez C, et al. Structure of human carbamoyl phosphate synthetase: deciphering the on/off switch of human ureagenesis. *Sci Rep.* 2015;5:16950.
317. Diez-Fernandez C, Martinez AI, Pekkala S, et al. Molecular characterization of carbamoyl-phosphate synthetase (CPS1) deficiency using human recombinant CPS1 as a key tool. *Hum Mutat.* 2013;34(8):1149-1159.
318. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;90:55-68.
319. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S3-S12.
320. Lichter-Konecki U, Nadkarni V, Moudgil A, et al. Feasibility of adjunct therapeutic hypothermia treatment for hyperammonemia and encephalopathy due to urea cycle disorders and organic acidemias. *Mol Genet Metab.* 2013;109(4):354-359.
321. Whitelaw A, Bridges S, Leaf A, Evans D. Emergency treatment of neonatal hyperammonaemic coma with mild systemic hypothermia. *Lancet.* 2001;358(9275):36-38.
322. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liver based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29 (2-3):431-435.
323. Enns GM, Millan MT. Cell based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1-2):3-10.
324. Meyburg J, Das AM, Hoerster F, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation.* 2009;87(5): 636-641.
325. Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects. *Mol Genet Metab.* 2010;100(suppl 1):S77-S83.
326. Meyburg J, Opladen T, Spiekerkötter U, et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(1):81-90.
327. Strom SC, Fisher RA, Rubinstein WS, et al. Transplantation of human hepatocytes. *Transplant Proc.* 1997;29(4):2103-2106.
328. Horslen SP, McCowan TC, Goertzen TC, et al. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics.* 2003;111(6 pt 1):1262-1267.
329. Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1317-1323.
330. Stephenne X, Najimi M, Smets F, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal EM. Cryopreserved liver cell transplantation controls ornithine transcarbamylase deficient patient while awaiting liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(8):2058-2061.
331. Meyburg J, Hoffmann GF. Liver cell transplantation for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(2):164-172.
332. Puppi J, Tan N, Mitry RR, et al. Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant.* 2008;8 (2):452-457.
333. Sokal EM. From hepatocytes to stem and progenitor cells for liver regenerative medicine: advances and clinical perspectives. *Cell Prolif.* 2011;44(suppl 1):39-43.
334. Sokal EM. Treating inborn errors of liver metabolism with stem cells: current clinical development. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37 (4):535-539.
335. Cunningham SC, Kok CY, Dane AP, et al. Induction and prevention of severe hyperammonemia in the spfash mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency using shRNA and rAAV-mediated gene delivery. *Mol Ther.* 2011;19(5):854-859.

336. Cunningham SC, Siew SM, Hallwirth CV, et al. Modeling correction of severe urea cycle defects in the growing murine liver using a hybrid recombinant adeno-associated virus/piggyBac transposase gene delivery system. *Hepatology*. 2015;62(2): 417-428.
337. Lee EK, Hu C, Bhargava R, et al. AAV-based gene therapy prevents neuropathology and results in normal cognitive development in the hyperargininemic mouse. *Gene Ther*. 2013;20(8): 785-796.
338. Wang L, Bell P, Morizono H, et al. AAV gene therapy corrects OTC deficiency and prevents liver fibrosis in aged OTC knock out heterozygous mice. *Mol Genet Metab*. 2017;120(4):299-305.
339. Wang L, Wang H, Morizono H, et al. Sustained correction of OTC deficiency in spf( ash) mice using optimized self complementary AAV2/8 vectors. *Gene Ther*. 2012;19(4): 404-410.
340. Wang L, Morizono H, Lin J, et al. Preclinical evaluation of a clinical candidate AAV8 vector for ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency reveals functional enzyme from each persisting vector genome. *Mol Genet Metab*. 2012;105(2):203-211.
341. Viecelli HM, Thöny B. Challenges of experimental gene therapy for urea cycle disorders. *J Pediatr Biochem*. 2014;4(1):65-73.
342. Zhong L, Li S, Li M, et al. Vector sequences are not detected in tumor tissue from research subjects with ornithine transcarbamylase deficiency who previously received adenovirus gene transfer. *Hum Gene Ther*. 2013;24(9):814-819.
343. Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg; 2014:47-62.
344. Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of amino acids metabolism, organic acidemias and urea cycle disorders. In: Shaw V, Dip Dietetics P (eds) *Clinical Paediatric Dietetics*. John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK, 2015:381–525
345. Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Batshaw ML, Brusilow S (1984) Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet. *J Pediatr* 104: 473–476.