

## 4.1. DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNES MOYENNES (MCAD)

### L'anomalie

Le déficit en MCAD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase [MCAD]) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène qui code pour cette enzyme (*ACADM*, pour lequel il existe une mutation prédominante dans les populations de descendance européenne : c.985A>G). Cette enzyme intervient dans la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes moyennes (composés de 6 à 12 carbones), voie métabolique qui joue un rôle clé dans la production d'énergie durant les périodes de jeûne ou de stress métabolique. Le déficit en MCAD est le déficit le plus fréquemment diagnostiqué dans les désordres de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras. Ce déficit se caractérise par une accumulation d'acides gras à chaînes moyennes sous forme de dérivés liés au Coenzyme A dans les mitochondries qui seront, par la suite, métabolisés et éliminés dans le milieu extracellulaire sous forme d'acylcarnitines.

### L'incidence

L'incidence à la naissance du déficit en MCAD varie de 1 sur 10.000 à 1 sur 27.000.

### La maladie

Cliniquement, ce déficit se caractérise par des symptômes aigus avec hypoglycémie hypo-cétosique lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress catabolique (exercice, maladie, infection). Les crises de décompensation métabolique peuvent progresser vers une encéphalopathie aigüe, des crises d'épilepsie, un coma et le décès. Une lésion cérébrale peut survenir pendant ces épisodes entraînant un risque accru d'atteintes neurologiques à long terme. Les signes et symptômes sont très variables. Les décompensations peuvent aussi se limiter à des manifestations d'hypotonie, de léthargie et de vomissements. L'hépatomégalie et les maladies du foie sont souvent présentes lors d'un épisode aigu. Des présentations plus tardives, jusqu'à l'âge adulte, sont observées. La majorité des cas symptomatiques présentent des signes de la maladie entre l'âge de 3 mois et de 2 ans. Cependant la maladie peut aussi se manifester plus précocement chez le nouveau-né. La létalité associée à ces crises de décompensation métabolique est élevée, pouvant aller jusqu'à 25% et les séquelles neurologiques sont relativement fréquentes. Le déficit en MCAD est d'ailleurs l'une des causes de mort subite du nouveau-né. Selon certains auteurs, entre le tiers et le quart des personnes atteintes de déficit en MCAD demeureraient asymptomatiques toute leur vie (mais on ne peut les identifier). Plusieurs études tendent d'ailleurs à montrer que la maladie est sous-diagnostiquée lorsqu'aucun programme de dépistage néonatal n'est instauré dans une population.

### Le traitement

Les épisodes aigus doivent être traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose (ou apport entéral) afin de rétablir l'équilibre métabolique. La prise en charge à long terme est surtout préventive : éviter un jeûne prolongé et assurer des apports glucidiques en cas de fièvre, de refus alimentaire ou d'intolérance digestive. Le régime est normal entre les épisodes de stress métaboliques. Pendant la petite enfance, une hospitalisation est conseillée en cas de maladie intercurrente s'il y a intolérance digestive ou refus alimentaire. Les précautions à prendre deviennent moins strictes avec l'âge grâce à la meilleure tolérance au jeûne. Chez les patients présentant une carnitinémie basse, les suppléments de carnitine sont indiqués.

## Le dépistage

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure des acylcarnitines (augmentation de C6, C8, C10 et C10:1 et des ratios C8/C2 et C8/C10 élevés).

## 4.2. DÉFICIT MULTIPLE EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE (ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE II) (MAD OU GA II)

### L'anomalie

L'acidurie glutarique de type II, encore appelée déficit Multiple en AcylCoA Déshydrogénase (MAD) est une maladie autosomique récessive rare qui peut se révéler en période néonatale ou dans l'enfance. Cette maladie est due à des mutations dans les gènes *ETFA* (15q24.2-q24.3), *ETFB* (19q13.41) ou *ETFDH* (4q32.1) qui codent pour les sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  de l'ETF (electron transfer flavoprotéine) et pour l'ETFQO (ETF ubiquinone oxidoreductase). L'ETF et l'ETFQO permettent de transférer les électrons depuis les déshydrogénases à FAD vers la chaîne respiratoire. Ces déficits entraînent des dysfonctions non seulement des acyl-CoA déshydrogénases impliquées dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras (MCAD, VLCAD, ...) mais aussi de celles impliquées dans l'oxydation des acides aminés ramifiés (isovaleryl-CoA deshydrogénase) et de la lysine (glutaryl-CoA déshydrogénase). Il est à noter qu'un déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase peut aussi être secondaire à des anomalies du transport ou du métabolisme de la riboflavine.

### L'incidence

Elle est estimée à 1/200.000 nouveau-nés.

### La maladie

Il y a plusieurs présentations possibles :

- Une forme néonatale : les patients sont souvent nés prématurément et présentent une hypoglycémie non-cétosique sévère, une hypotonie, une hépatomégalie, une hyperammoniémie et une acidose métabolique sévère (avec odeur de pieds en sueur similaire à l'acidémie isovalérique) au cours des premières 24 heures de vie. Certains patients présentent également des anomalies congénitales (reins polykystiques, dysmorphie faciale (des oreilles basses implantées, un front haut, un hypertélorisme), anomalies des organes génitaux externes et défauts de migration neuronale). La maladie est généralement fatale au cours de la première semaine de vie ou dans les premiers mois de vie dans le décours d'une cardiomyopathie.
- Une forme modérée pouvant se présenter à tout âge (déficit partiel) : caractérisée par des crises d'hypoglycémie, une dysfonction hépatique et une faiblesse musculaire exacerbée, en général déclenchées par un état catabolique (infection). Une cardiomyopathie est souvent présente chez les petits enfants. Les formes se présentant à l'adolescence ou à l'âge adulte se présentent en général par de la faiblesse musculaire, prédominant dans les muscles proximaux (ceintures). Ce groupe répond souvent à des doses pharmacologiques de riboflavine.

### Le traitement

Il consiste à combattre en premier lieu l'acidose, l'hypoglycémie et la déshydratation.

Dans la forme néonatale : restriction protéique, lipidique et apport calorique important. Le 3 OH-butyrate peut éventuellement être ajouté.

Pour les formes tardives : il est essentiel d'éviter le jeûne et les autres facteurs déclencheurs. Le patient reçoit des doses de riboflavine allant de 100 à 400 mg/jour et éventuellement du CoQ10.

## Le dépistage

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines en C4 à C18 et C14:1, mesurées par MS-MS.

### 4.3. DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À TRÈS LONGUES CHAÎNES (VLCAD)

#### L'anomalie

Le déficit en VLCAD (Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes longues, transmise sur le mode autosomique récessif (mutations dans le gène *ACADVL*). La VLCAD est une enzyme de la membrane mitochondriale interne intervenant dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaînes longues (composés de 14 à 20 carbones).

#### L'incidence

Elle est estimée à 1/60.000 nouveau-nés.

#### La maladie

Dans sa forme sévère, l'expression clinique de ce déficit est caractérisée par la survenue d'épisodes d'hypoglycémie hypo-cétosique, souvent associés à une cardiomyopathie hypertrophique avec épanchement péricardique ou à des troubles du rythme, pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Ces symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale et généralement avant la deuxième année de vie. Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires et des accès de rhabdomyolyse, déclenchés par le jeûne, l'effort physique, la fièvre, le froid.

#### Le traitement

Le traitement repose sur la perfusion de glucose en urgence, un apport calorique limité en graisse, remplacé par la prise de triglycérides à chaînes moyennes, afin de freiner la lipolyse, et une supplémentation en carnitine.

#### Le dépistage

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines à chaînes longues, en démontrant une augmentation en particulier du C14:1 et du ratio C14:1/C12:1, ainsi qu'une hausse des acylcarnitines en C12, C16, C16:1, C18 et C18:1, par MS-MS.

### 4.4. DÉFICIT EN DESHYDROGÉNASE DES 3-HYDROXYACYL-COA À CHAINES LONGUES (LCHAD)

#### L'anomalie

La déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaînes longues (LCHAD) est un des constituants de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP, portant 3 activités enzymatiques : LCHAD, LCKAT et 2,3-enoyl-CoA hydratase pour les chaînes longues), constituée de deux sous-unités codées par des gènes distincts (*HADHA* et *HADHB*). Elle participe à la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras. Son déficit provoque l'accumulation d'esters d'acides gras (acyl-CoAs) à chaînes longues et hydroxylés et l'incapacité de synthétiser les corps cétoniques, source d'énergie importante pour des organes comme le cœur ou le cerveau. Le déficit peut être global (portant sur la MTP) ou isolé (LCHAD, qui est la forme la plus fréquente et transmise selon le mode récessif autosomique). Le variant pathogène c.1528G>C sur le gène *HADHA*, qui est le plus fréquemment observé dans les populations de descendance européenne et qui entraîne un déficit isolé en LCHAD, présente des phénotypes cliniques hétérogènes, ce qui fait suspecter d'autres facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du tableau clinique.

## L'incidence

L'incidence à la naissance est de 1/120.000 en Europe.

## La maladie

La plupart des patients manifestent un phénotype sévère qui apparaît pendant la petite enfance, généralement entre la période néonatale et l'âge de 12 mois. Les patients présentent les symptômes typiques du défaut de l'oxydation des acides gras : décompensation métabolique aiguë, hypoglycémie, dysfonction hépatique, cardiomyopathie et troubles du rythme, accès de rhabdomyolyse et léthargie. Des évolutions vers le coma et/ou la mort subite du nourrisson sont décrites. La suspicion de cette maladie représente une urgence clinique.

Des cas avec apparition de rhabdomyolyse récurrente chez l'adolescent ont été rapportés. Une neuropathie périphérique chronique et une rétinopathie se développent dans le temps chez beaucoup de patients survivants (symptôme unique dans les troubles de la  $\beta$ -oxydation des acides gras).

Un syndrome HELLP ou un syndrome AFLP<sup>18</sup> survient souvent chez les femmes enceintes d'un fœtus atteint de déficit en LCHAD.

## Le traitement

Le traitement comprend une stricte adhésion à un régime alimentaire pauvre en graisse, avec une restriction de l'apport en acides gras à chaîne longue et leur substitution par des acides gras à chaîne moyenne. Le jeûne doit être évité. L'effort physique et l'exposition à des environnements extrêmes doivent être limités. Même quand le régime alimentaire est respecté, les patients développent des neuropathies et des rétinopathies, mais le traitement précoce améliore le pronostic et diminue la morbidité et la mortalité précoce. Le traitement est à vie. Le pronostic pour les patients détectés cliniquement était généralement défavorable, mais grâce à la détection précoce et aux traitements actuels, il s'améliore, avec un nombre important des patients qui survivent jusqu'à l'âge adulte.

## Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la hydroxypalmitoylcarnitine (C16OH). D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres l'élévation de C16:1OH, C14OH, C18OH et C18:1OH. Le profil des acylcarnitines ne permet pas de différencier les déficits en LCHAD isolé, MTP et thiolase des 3-kétoacyl-CoA à chaîne longue.

## 4.5. DÉFICIT DE CAPTATION DE LA CARNITINE (CUD : CARNITINE UPTAKE DEFICIENCY)

### L'anomalie

Le déficit héréditaire de captation cellulaire de la carnitine est rare et dû à un défaut du transporteur plasmique de la carnitine (protéine OCTN2 codée par le gène *SLC22A5*), qui s'exprime dans les muscles, le cœur, les reins, les lymphoblastes et les fibroblastes. Ce défaut entraîne une altération de l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique et le myocarde, une baisse des taux sériques de carnitine, une diminution de son absorption hépatique qui altère la cétogenèse et un défaut de réabsorption rénale avec perte urinaire.

### L'incidence

La prévalence exacte du CUD est inconnue. L'incidence est estimée entre 1/20 000 et 1/70 000 nouveau-nés en Europe et aux Etats-Unis, respectivement. Une étude récente allemande menée sur 19 ans a détecté une incidence de 1/300 000 nouveau-nés.

18. Le HELLP syndrome (hémolyse, élévation de l'activité sérique des aminotransférases et thrombopénie/ hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) est une complication grave des pré-éclampsies sévères au troisième trimestre de grossesse. Le syndrome AFLP (acute fatty liver of pregnancy) est une complication de grossesse encore plus grave avec un risque de décès maternel.

## La maladie

La maladie survient classiquement au cours de la petite enfance, entre l'âge de trois mois et deux ans. Les nourrissons présentent souvent une hypoglycémie hypocétosique, des difficultés pour s'alimenter, de l'irritabilité, de la léthargie et une hépatomégalie. Les crises, déclenchées par un jeûne ou des épisodes fébriles, peuvent laisser des séquelles neurologiques qui se traduiront par des retards mentaux ou des difficultés à l'apprentissage. Les enfants plus âgés peuvent présenter une cardiomyopathie dilatée progressive avec ou sans faiblesse musculaire et une légère élévation de la créatine kinase. Le manque de traitement peut conduire à une dyspnée, un œdème cérébral, des convulsions, le coma et la mort. Une présentation adulte est associée à des manifestations mineures, telles qu'une fatigue et une baisse d'énergie, mais une cardiomyopathie dilatée, des arythmies et un arrêt cardiaque ont également été rapportées. Des adultes asymptomatiques ont aussi été décrits, notamment, des mères détectées par les programmes de dépistage néonatal via la carte de Guthrie de leur enfant (faux positif). Durant la grossesse, les signes mineurs et les arythmies cardiaques peuvent s'aggraver.

## Le traitement

Il repose sur l'administration à vie de doses pharmacologiques de L-carnitine, qui en plus de prévenir les symptômes et les crises métaboliques, améliore et/ou restaure la fonction musculaire squelettique et cardiaque avant que des dommages irréversibles ne se produisent. Le jeûne prolongé doit être évité. Le régime peut être normal si une supplémentation en carnitine est mise en place. Le pronostic est très bon tant que la supplémentation orale en carnitine est maintenue.

## Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant la diminution de la carnitine libre (C0). Le seuil pour le dépistage a été fixé à  $P < 0,1$ .

En cas de dépistage positif, un contrôle est réalisé sur un nouveau prélèvement sur Carte de Guthrie entre J7 et J21. Une hyperexcrétion urinaire de carnitine libre et une analyse génétique confirmeront le diagnostic.

## La Technologie MS-MS

La Technologie MS-MS permet de dépister des **aminoacidopathies** (via la mesure d'un profil d'acides aminés) mais aussi des **troubles de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et des aciduries organiques** au travers du profil des acylcarnitines. Le tableau suivant résume les acylcarnitines quantifiées dans le cadre du dépistage néonatal.

## 4.6. DÉFICIT EN CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE TYPE I (CPT1)

### L'anomalie

Le déficit en carnitine palmitoyltransférase I est une maladie métabolique congénitale due à un défaut dans l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne. L'oxydation hépatique des acides gras fournit de l'énergie en cas d'épuisement des réserves en glycogène donc en cas de jeûne prolongé.

Il s'agit d'une anomalie du gène **CPT1A** codant la carnitine palmitoyltransférase I. Celle-ci existe sous deux formes : une forme hépatique et une forme musculaire. Seul le déficit de la forme hépatique entraîne une symptomatologie caractérisée par des accès récidivants d'hypoglycémie hypocétosique induits par le jeûne et par un risque d'insuffisance hépatique.

### L'incidence

Elle est de supérieure à **1 / 1 000 000**

## La maladie

Le déficit en CPT1 se manifeste entre la naissance et les 18 mois par des accès récidivants d'hypoglycémie hypocétosique de sévérité variable, déclenchés par le jeûne ou une maladie intercurrente, pouvant entraîner des séquelles neurologiques sévères. La maladie peut aussi se manifester par une encéphalopathie hépatique avec perte de connaissance, convulsions, coma voire mort subite. L'évolution peut se faire vers l'insuffisance hépatique. Une acidose tubulaire rénale est possible chez les patients ayant un déficit sévère.

## Le traitement

Le traitement consiste essentiellement à éviter le jeûne. Des mesures diététiques peuvent être associées avec des biberons de nuit enrichis en amidon cru chez l'enfant et/ou un régime pauvre en graisses et enrichi en triglycérides à chaîne moyenne (métabolisme mitochondrial indépendant du cycle de la carnitine). Un contrôle régulier des enzymes et de la fonction hépatique s'impose.

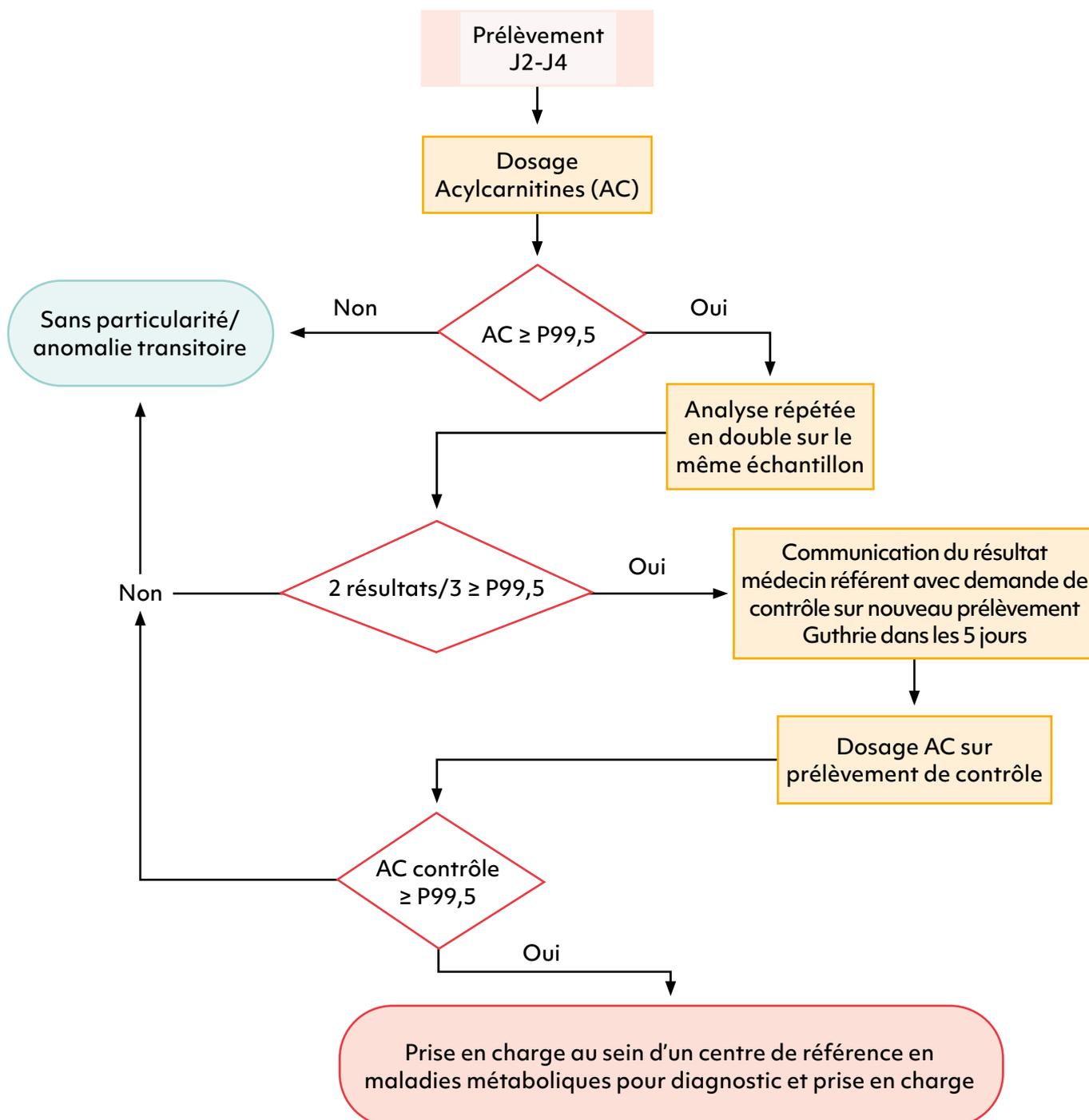
## Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par l'analyse du profil des acylcarnitines par la technique MS/MS :  
↑ C0 et ↑ C0/C16+C18.

	Anomalie	Acylcarnitines quantifiés
4.1	MCAD	C6, <b>C8</b> , C10, C10:1 ; ratios C8/C2 et C8/C10
4.2	MAD/GAII	C4, C5, C5DC, C6, C8, C12, C14:1, C16, C18, C18:1
4.3	VLCAD	C12, <b>C14:1</b> , C14:2, C16, C16:1, C18 et C18:1; ratio C14:1/C12:1
4.4	LCHAD	<b>C16OH</b> , C16:1OH, C14OH, C18OH, C18:1OH
4.5	CUD	<b>C0</b> (abaissé)
4.6	CPT1	↑ C0 et ↑ C0/C16+C18; diminution C16 et C18
5.1	MMA	<b>C3</b> ; ratio <b>C3/C2</b>
5.2	PA	<b>C3</b> ; ratio <b>C3/C2</b>
5.3	GAI	<b>C5-DC</b> ; ratio C5-DC/C8
5.4	IVA	<b>C5</b> ; ratio C5/C2
5.5	HMG CoA-lyase	C5OH et de C6DC
5.6	β Cétothiolase	↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH

A l'analyse du tableau ci-joint, il convient d'admettre que l'analyse des résultats est multifactorielle et que c'est plus le profil qu'un chiffre individuel qui va orienter la conclusion du dépistage. Néanmoins, sur base du marqueur le plus parlant, en gras dans le tableau, il est possible d'établir un canevas d'arbre décisionnel identique en fonction de la valeur seuil.

**Arbre décisionnel pour les dépistages des anomalies de l'oxydation des acides gras et des acidémies organiques (à l'exception de la CUD).**



En ce qui concerne le Déficit de la captation de la carnitine, CUD, le dépistage consiste à chercher un taux abaissé de Carnitine libre, dès lors le seuil fixé est le minimum à obtenir.

### L'arbre décisionnel pour le dépistage de la CUD

