

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Déficit en MCAD

(Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne)

et autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras

Synthèse pour le Médecin Traitant

Filière de santé maladies rares G2M



Juin 2021



2. Synthèse pour le médecin traitant

2.1. Introduction

Les acides gras à chaîne longue (AGCL), au même titre que les glucides, sont un des substrats énergétiques majeurs pour l'être humain. Pour produire de l'énergie, les AGCL doivent être β -oxydés dans la mitochondrie par une multitude de réactions enzymatiques successives. Il existe des déficits génétiques de la plupart de ces enzymes*, avec un mode de transmission autosomique récessif. Ce sont des maladies très rares avec une incidence souvent inférieure à 1/100 000 naissances, excepté le déficit en MCAD dont l'incidence est plus élevée, estimée entre 1/15 000 et 1/20 000 naissances en France. Le déficit en MCAD fait partie depuis décembre 2020 des maladies systématiquement dépistées à la naissance en France et deux autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG devraient bientôt le rejoindre (déficit primaire en carnitine et déficit en LCHAD).

2.2. Présentation clinique et diagnostic

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG ont une symptomatologie révélatrice relativement identique, associant de façon variable des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne prolongé, avec une atteinte hépatique (insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie et sans ictère), cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée avec défaillance cardiaque et risque de troubles du rythme ventriculaire), ou musculaire (myopathie avec accès de rhabdomyolyse favorisés par l'effort prolongé ou par une infection intercurrente). Les formes cardiaques et hépatiques sont le plus souvent précoces (période néonatale et 2 premières années de vie), sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent néanmoins se révéler à l'âge adulte. Les formes musculaires ont une révélation souvent plus tardive, probablement favorisée par une activité enzymatique résiduelle même s'il n'existe pas toujours une corrélation étroite phénotype-génotype. Il existe toutefois des tableaux cliniques sensiblement différents en fonction du déficit enzymatique. La présentation clinique des déficits d'oxydation mitochondriale des AG à chaîne moyenne (AGCM, déficit en MCAD) se limite principalement à des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne dans la petite enfance, et les déficits d'oxydation mitochondriale des AG à chaîne courte (AGCC, déficit en SCAD et SCHAD) ont une symptomatologie à part (retard psychomoteur, hyperinsulinisme, ...).

Le profil sanguin des acylcarnitines et la chromatographie des acides organiques urinaires permettent généralement de préciser l'enzyme déficitaire, le diagnostic devant être confirmé par la recherche de deux mutations dans le gène de l'enzyme déficitaire.

2.3. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique

La physiopathologie des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG s'explique par deux mécanismes : une carence énergétique du fait de l'absence plus ou moins complète de production d'énergie à partir des AG (et absence de corps cétoniques dont la synthèse provient de la β -oxydation mitochondriale des AG), et l'accumulation de dérivés des AG potentiellement toxiques en amont du déficit enzymatique. Les buts du traitement sont donc de restaurer la production d'énergie (en apportant d'autres substrats énergétiques utilisables) et de limiter l'accumulation de dérivés toxiques des AG en limitant leur apport exogène (régime alimentaire) et endogène (lipolyse induite par le jeûne).

La base du traitement est donc un régime contrôlé en graisses et privilégiant les glucides complexes, associé à une limitation des périodes de jeûne. Les situations à risque de décompensation (infection intercurrente, jeûne, anesthésie, effort physique intense) doivent être prévenues par une adaptation des mesures diététiques (voir conduites à tenir spécifiques et régime d'urgence). Dans les déficits

**Les différents déficits : primaire en carnitine, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II (CPT-I et CPT-II), Carnitine-acylcarnitine-translocase (CACT), Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD), Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), enzyme triFonctionnelle mitochondriale (MTP), Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD), Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD), Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (SCHAD), Multiple en acyl-CoA dehydrogenase (MAD).*

d'oxydation des AGCL (CPT-I et -II, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP), l'apport énergétique est souvent complété par une supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) qui entrent dans la β -oxydation mitochondriale en aval du déficit enzymatique et peuvent être utilisés ainsi pour produire de l'énergie, et par une supplémentation en corps cétoniques de synthèse (3-hydroxybutyrate de sodium). Par contre l'utilisation des TCM est contre-indiquée dans les déficits en MAD et en MCAD, et il n'y a pas de régime spécifique pour les déficits primaires en carnitine ou pour les déficits d'oxydation des AGCC.

Un traitement par L-carnitine (Levocarnil®) est habituellement associé, visant à épurer les dérivés toxiques accumulés. Une éventuelle carence en AG essentiels et en vitamines liposolubles induite par le régime limité en graisse doit également être compensée.

2.4. Evolution

Elle dépend du type de déficit et de sa sévérité. Dans les déficits d'oxydation mitochondriale des AGCL et les déficits en MAD, les formes sévères se révèlent précocement (<2 ans) et ont une mortalité et une morbidité importantes malgré une prise en charge adaptée. Il existe fréquemment des décompensations aiguës cardiaques, hépatiques ou musculaires pouvant aboutir à des symptômes chroniques d'insuffisance de ces organes et des séquelles. Dans les formes plus modérées, de révélation plus tardive y compris jusqu'à l'âge adulte, l'évolution se fait souvent vers une forme myopathique avec fatigabilité musculaire et accès de rhabdomyolyse. Une rétinopathie et/ou une neuropathie périphérique sont des complications fréquentes spécifiques des déficits en LCHAD ou en MTP. Les déficits primaires en carnitine et en MCAD ont un excellent pronostic sans complication une fois que le diagnostic est fait, sous réserve que le traitement ne soit pas interrompu.

Ces maladies nécessitent donc un suivi spécialisé régulier, à la fois médical et diététique. La fréquence du suivi est à adapter en fonction de la sévérité de la maladie. La surveillance biologique et les examens complémentaires s'assurent du bon équilibre métabolique et dépistent précocement l'apparition des complications. Les patients et leur entourage, y compris le médecin traitant et le service hospitalier de proximité, doivent être informés de la conduite à tenir en cas d'urgence.

2.5. Rôle du médecin traitant

Même s'il s'agit de maladies rares avec une prise en charge spécifique, le médecin traitant doit jouer un rôle clé dans la prise en charge au quotidien et fait le lien avec le centre expert de compétences ou de référence. Il s'assure que le patient et son entourage ont compris la maladie et son traitement, que le patient a toujours avec lui un protocole d'urgence écrit, et qu'ils adhèrent pleinement au traitement et au suivi. Il s'assure du bon développement (statur pondéral, psychomoteur, suivi vaccinal, ...) et gère les pathologies courantes en adéquation avec les consignes du centre expert. Il communique avec ce centre en cas de problème ou de question.

2.6. Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet de la haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>).

Coordonnées de la Filière G2M :

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme AP-HP NECKER, Carré Necker - Porte N4 - 2ème étage - 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Fiches d'urgence disponibles sur le site internet de la Filière : <http://www.filiere-g2m.fr>.

Informations générales disponibles sur le site Orphanet (<http://www.orpha.net>)

2.7. Associations de patients

Il n'y a pas à ce jour en France d'association de patients spécifique des déficits de β -oxydation mitochondriale des AG. En cas de souhait de s'adresser à une association, les patients peuvent se tourner vers l'association « No myolyse » (<https://www.nomyolyse.com>) ou vers l'association « Alliance Maladies Rares » (<https://www.alliance-maladies-rares.org>).