

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

Filière de santé maladies rares G2M



Juin 2021



Table des matières

Liste des abréviations	2
1. Préambule	3
1.1. Objectif du PNDS	3
1.2. Méthode d'élaboration du PNDS	3
1.3. Liens d'intérêts	3
1.4. Liste des professionnels impliqués	3
2. Synthèse pour le médecin traitant	4
2.1. Introduction	4
2.2. Présentation clinique et diagnostic	4
2.3. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique	4
2.4. Evolution	5
2.5. Rôle du médecin traitant	5
2.6. Informations utiles	5
2.7. Associations de patients	5
3. Introduction	6
3.1. Définition et classification	6
3.2. Physiopathologie	7
3.3. Épidémiologie	7
3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues	7
4. Evaluation initiale et diagnostic	7
4.1. Objectifs principaux	7
4.2. Présentations cliniques	8
4.3. Dépistage néonatal systématique	13
4.4. Explorations biologiques	14
4.5. Annonce diagnostique	17
4.6. Prise en charge thérapeutique initiale	17
5. Prise en charge thérapeutique à long terme	21
5.1. Objectifs principaux	21
5.2. Les principes du régime	21
5.3. Les traitements médicamenteux	24
5.4. Prévention et traitement des décompensations	25
5.5. Education thérapeutique	26
6. Suivi à long terme	26
6.1. Objectifs principaux	26
6.2. Suivi clinique et diététique	27
6.3. Suivi biologique et examens paracliniques	27
6.4. Complications à long terme	29
6.5. Situations particulières	29
7. Annexes	31
7.1. Tableaux annexes	31
7.2. Exemple de liste d'aliments pauvres en graisses	37
7.3. Algorithme décisionnel du dépistage néonatal du déficit en MCAD	40
7.4. Exemple de préparation de régime d'urgence proposée pour les déficits en MCAD	40
7.5. Certificats d'Urgence	41
7.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	45
7.7. Participants	45
7.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence	46
7.9. Liste des associations de patients	47
7.10. Références bibliographiques	47

Liste des abréviations

AG : Acides gras
AGCL, AGCM, AGCC : Acides gras à chaîne longue, moyenne, courte
AGL : Acides gras libres
ALD : Affection longue durée
CACT : Carnitine-acylcarnitine-translocase
CAOu : Chromatographie des acides organiques urinaires
CK : Créatine kinase
CoA : Coenzyme A
CPT-I : Carnitine-palmitoyl-transferase-I
CPT-II : Carnitine-palmitoyl-transferase-II
CRDN : Centre Régional de Dépistage Néonatal
DHA : acide docosahexaénoïque
ETF : Electron transfer flavoprotein
ETF-QO : Electron transfer flavoprotein ubiquinone oxidoreductase
HAS : Haute Autorité de Santé
LCEH : Long-chain enoyl-CoA hydratase
LCHAD : Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase
LCKAT : Long-chain ketoacyl-CoA thiolase
MAD : Multiple acyl-CoA dehydrogenase
MCAD : Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
MCKAT : Medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase
MS/MS : Spectrométrie de masse en tandem
MTP : enzyme trifonctionnelle mitochondriale
OCTN2 : transporteur de la carnitine
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
RNC : Références Nutritionnelles Conseillées
SCAD : Short-chain acyl-CoA dehydrogenase
SCHAD : Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase
SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique
T2 : acetoacetyl-CoA thiolase
TCM : Triglycéride à chaîne moyenne
VLCAD : Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase

1. Préambule

1.1. Objectif du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un déficit congénital de la β -oxydation mitochondriale des acides gras (AG), maladie admise en affection longue durée (ALD) au titre de l'ALD 17.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient, notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises 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 en MCAD ou d'un autre déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

1.2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

1.3. Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

1.4. Liste des professionnels impliqués

- Pédiatre, métabolicien, néonatalogiste, neuropédiatre, cardiopédiatre, pédiatre hépatologue,
- Urgentiste, réanimateur
- Médecin d'adulte, interniste, neurologue, cardiologue, endocrinologue, hépatologue, médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste
- Biologiste, notamment spécialisé en maladies héréditaires du métabolisme ou impliqué dans le dépistage néonatal
- Généticien moléculaire, généticien clinique
- Anatomopathologiste
- Diététicien
- Psychologue, neuropsychologue
- Infirmier, puéricultrice, sage-femme
- Personnel impliqué dans la rééducation (kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, éducateur, ...)
- Assistante sociale
- Personnel des Centres de référence et de compétences pour les maladies héréditaires du métabolisme.

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 prolongé).

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, intolérance alimentaire) doivent être prévenues par une adaptation des mesures diététiques (voir conduites à tenir spécifiques et régime

**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'urgence). Dans les déficits 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

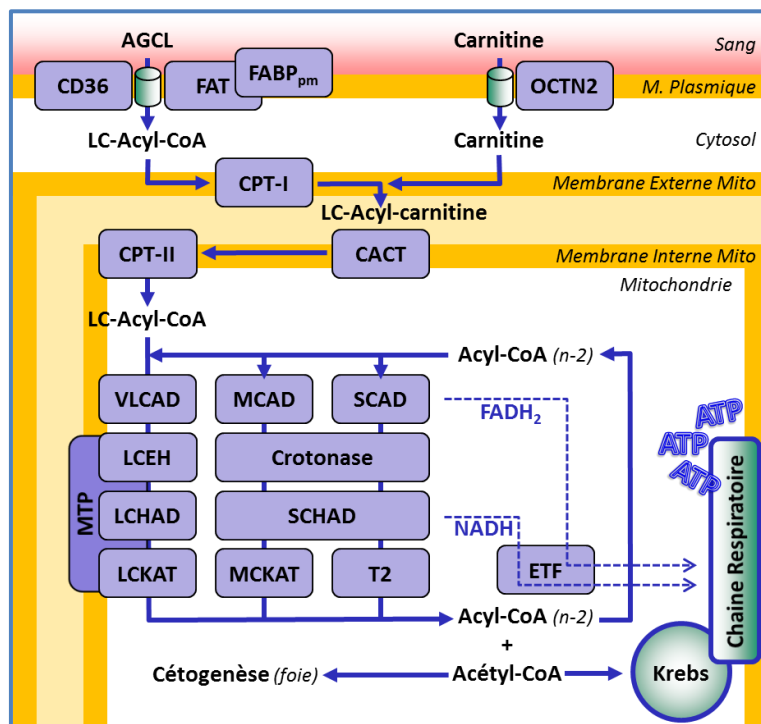
Il n'y a pas à ce jour en France d'association de patients spécifique des déficits de β -oxydation mitochondriale des AG. En cas de souhait de s'adresser à une association, les patients peuvent se tourner vers l'association « No myolyse » (<https://www.nomyolyse.com>) ou vers l'association « Alliance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

3. Introduction

3.1. Définition et classification

Les acides gras (AG), au même titre que les glucides, sont un des substrats énergétiques majeurs pour l'être humain. On les différencie selon leur longueur de chaîne carbonée en AG à chaîne longue (AGCL, 14 à 18 carbones), à chaîne moyenne (AGCM, >6 et <14 carbones) ou courte (AGCC, ≤ 6 carbones). Chez l'homme, les AG proviennent de l'alimentation, principalement sous forme d'AGCL (les seules sources d'AGCM étant la noix de coco et les aliments enrichis en TCM notamment certains laits pour nourrissons, liste disponible dans la « boîte à outils MCAD » auprès de la filière G2M), et de la lipolyse fournissant exclusivement des AGCL. Pour produire de l'énergie, ces AGCL doivent être β -oxydés dans la mitochondrie par une succession de réactions enzymatiques (Figure 1). Les AGCL sont couplés au coenzyme A dès leur entrée cellulaire (acyl-CoA), substrats qui ne diffusent pas librement au travers des membranes. L'étape régulatrice de l'oxydation des AGCL est leur entrée mitochondriale via 3 enzymes successives : remplacement du CoA par une molécule de carnitine (CPT-I), transport intra-mitochondrial de l'acylcarnitine (CACT) et resynthèse de l'acyl-CoA dans la mitochondrie (CPT-II). L'acyl-CoA mitochondrial est réduit de 2 carbones (= synthèse d'un acétyl-CoA) à chaque tour de β -oxydation mitochondriale par des enzymes spécifiques de la longueur de chaîne de l'AG. La production d'ATP provient de l'oxydation de l'acétyl-CoA par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire et par le transfert direct d'électrons de la β -oxydation à la chaîne respiratoire par un système de transport (ETF et ETF-DH). Au niveau hépatique, l'acétyl-CoA spécifiquement issu de l'oxydation des AG est également utilisé pour la synthèse de corps cétoniques. Les AGCM et AGCC diffusent librement au travers des membranes (sans nécessité de transporteur) et intègrent directement la β -oxydation sous forme d'acyl-CoA à CM ou CC.

Figure 1 : Voies métaboliques de la β -oxydation mitochondriale des acides gras



AGCL, acides gras à chaîne longue ; CD36/FAT/FABP, transporteur de la membrane plasmique des AGCL ; CACT, Carnitine-acylcarnitine-translocase ; CPT-I, CPT-II, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II ; ETF, Electron transfer flavoprotein et ETF-ubiquinone oxidoreductase ; LCEH, Long-chain enoyl-CoA hydratase ; LCHAD, Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; LCKAT, Long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase ; MCAD, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; MCKAT, Medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase ; OCTN2, transporteur de la carnitine ; SCAD,

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase ; SCHAD, Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; T2, acetoacetyl-CoA thiolase ; VLCAD, Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

Toutes ces étapes peuvent être déficitaires, aboutissant à un déficit primitif d'oxydation des AGCL (CPT-I, CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD/MTP), des AGCM (MCAD) ou des AGCC (SCAD et SCHAD). Le déficit du transporteur de la carnitine (déficit primaire en carnitine) et le déficit Multiple en AcylCoA Dehydrogenase (MAD, par déficit en ETF ou en ETF-QO) sont des entités un peu à part, aboutissant à un déficit secondaire d'oxydation des AGCL pour le premier (par carence en carnitine) et à un déficit global de la β -oxydation mitochondriale (toutes longueurs de chaîne) pour le deuxième.

3.2. Physiopathologie

Le déficit d'une des étapes de la β -oxydation mitochondriale des AG aboutit à un défaut de production d'énergie à partir des AG se traduisant par une hypoglycémie de jeûne sans production appropriée de corps cétoniques (dite hypocétosique), le glucose étant le seul substrat utilisable par les organes. Chaque déficit s'accompagne en amont d'une accumulation d'acyl-CoA et d'acylcarnitines spécifiques de l'enzyme déficiente. Les acylcarnitines, contrairement aux acyl-CoA, diffusent librement au travers des membranes et leur profil sanguin reflète l'accumulation intracellulaire, permettant ainsi d'identifier le déficit enzymatique. Une acidurie dicarboxylique (chromatographie des acides organiques urinaire, CAO_u) non spécifique, témoin de capacités d'oxydation des AG mitochondriales dépassées et remplacées par une ω -oxydation microsomale dans le réticulum endoplasmique, est habituellement associée. L'accumulation d'acyl-CoA et d'acylcarnitines à chaîne longue joue un rôle toxique majeur dans la physiopathologie de ces déficits en aggravant le défaut de production d'énergie mitochondriale (hyperlactacidémie fréquente). Elle inhibe également la première étape du cycle de l'urée, engendrant une hyperammoniémie parfois majeure mimant un déficit du cycle de l'urée.

3.3. Épidémiologie

Il s'agit de maladies de transmission autosomique récessive. La plupart de ces déficits sont très rares, avec une incidence de l'ordre de 1/100 000 naissances, voire moins, excepté le déficit en MCAD dont l'incidence en France est estimée aux alentours de 1/15 000 à 1/20 000 naissances.

3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues

Ce PNDS est dédié à la prise en charge de tous les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, que ce soit les maladies bénéficiant en France d'un dépistage néonatal systématique (déficit en MCAD depuis décembre 2020, et à venir déficit primaire en carnitine et déficit en LCHAD), ou les autres déficits diagnostiqués cliniquement.

Les déficits du transporteur de la membrane plasmique des AG (FAT-CD36), en ACAD9 (plus proche d'un déficit en complexe I de la chaîne respiratoire), du métabolisme des corps cétoniques (cétogenèse, cétolyse) et du métabolisme de la riboflavine (hormis les déficits en MAD sensibles à la riboflavine) ont été considérés comme hors-champ de ce PNDS et ne seront pas abordés.

4. Evaluation initiale et diagnostic

4.1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux de ce paragraphe sont :

- De rappeler les circonstances révélatrices devant faire évoquer ces maladies,
- De définir les stratégies diagnostiques afin d'aboutir à un diagnostic précis,
- D'encadrer l'annonce du diagnostic,
- D'établir la prise en charge thérapeutique initiale.

4.2. Présentations cliniques

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, une insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie et sans ictère (pseudo syndrome de Reye), une stéatose hépatique avec foie hyperéchogène, une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée avec défaillance cardiaque et risque de troubles du rythme ventriculaires, et une myopathie avec ou sans accès de rhabdomyolyse favorisée par l'effort prolongé ou par une infection intercurrente [Baruteau J, 2013, Kottnerus SJ, 2018]. Les formes cardiaques et hépatiques sont le plus souvent précoces, sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles restent toutefois possibles à l'âge adulte. Les formes musculaires ont une révélation souvent plus tardive, probablement favorisées 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.

4.2.1. Déficit en MCAD

La présentation clinique la plus classique du déficit en MCAD est un épisode aigu ou rapidement progressif de troubles de conscience [Derks TG 2006, Merritt JL 2000, Schatz UA 2010]. Il survient principalement entre 3 et 24 mois dans un contexte de jeûne prolongé et/ou d'infection intercurrente (notamment gastroentérite aiguë) et est souvent précédé de vomissements. Il existe habituellement une hypoglycémie hypocétosique. Une hépatomégalie et des signes évocateurs de syndrome de Reye (hyperammoniémie, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie) sont fréquemment associés, avec élévation des transaminases et des CK. Ces anomalies biologiques peuvent persister ou se majorer même après correction de l'hypoglycémie qui elle-même est parfois absente. Des convulsions sont possibles dans les suites immédiates de l'épisode initial et habituellement de mauvais pronostic. Un certain nombre d'enfants (≈ 10 -25%) décède au décours de l'épisode initial et des séquelles neurologiques sont décrites chez 5 à 20% des survivants [Derks TG 2006, Grosse SD 2006, Schatz UA 2010].

Un malaise hypoglycémique est possible dès les premiers jours de vie, notamment chez les enfants en allaitement maternel exclusif. Des troubles du rythme cardiaque ont également été rapportés comme signes révélateurs, principalement en période néonatale [Bala P 2016]. Un décès subit est possible dès les premiers jours de vie. Plus tard, le mode de révélation peut être une mort inattendue du nourrisson, même si le déficit en MCAD ne semble représenter qu'une faible proportion de ces décès. Des diagnostics plus tardifs sont également possibles, jusqu'à l'âge adulte [Feillet F 2003, Schatz UA 2010]. Dans ce cas, il existe souvent un facteur déclenchant tel que la prise d'alcool, une grossesse, un jeûne, ou une sous-alimentation notamment dans un contexte d'effort physique, précédant le trouble de conscience. L'hypoglycémie n'est pas obligatoire et une prise de toxiques est parfois évoquée. Un tableau clinique inaugural classique chez l'adulte semble associer des céphalées avec vomissements, et troubles de conscience suivis d'une défaillance multiviscérale (neurologique, musculaire, hépatique et cardiaque), avec acidose métabolique, hyperammoniémie, hyperlactatémie, et hypoglycémie [Schatz UA 2010]. L'issue peut être fatale, notamment si le diagnostic est évoqué trop tardivement. Certaines femmes asymptomatiques ont été diagnostiquées suite à un résultat faux-positif de déficit primaire en carnitine lors du dépistage néonatal systématique chez leur enfant [Leydiker KB 2011]. Le dépistage néonatal systématique est fiable et permet d'améliorer nettement la morbidité et la mortalité [Derks TG 2006, Wilcken B 2007] même si des décompensations précoces parfois fatales ont été exceptionnellement décrites avant d'avoir les résultats du dépistage chez environ 5% des patients.

4.2.2. Déficit primaire en carnitine

La présentation clinique la plus habituelle est un malaise hypoglycémique de jeûne prolongé, principalement dans les toutes premières années de vie (3 mois à 2 ans), avec souvent relativement peu de cétose [El-Hattab AW 2015, Longo N 2016]. L'autre circonstance de découverte habituelle est une cardiomyopathie dilatée et/ou hypertrophique avec défaillance cardiaque entre l'âge de 6 mois et

5-7 ans, souvent associée à une faiblesse musculaire [El-Hattab AW 2015, Longo N 2016]. Quel que soit l'âge, une hépatomégalie, une hyperammoniémie modérée, une élévation des transaminases et des enzymes musculaires et une anémie sont souvent associées.

Des symptômes musculaires peuvent apparaître plus tardivement et être le symptôme révélateur, que ce soit une faiblesse musculaire ou une intolérance à l'effort avec des accès de rhabdomyolyse déclenchés par l'effort ou par une infection intercurrente [El-Hattab AW 2015], y compris à l'âge adulte [Echaniz-Laguna A 2018]. En dehors des accès aigus, les enzymes musculaires peuvent rester élevées. Le diagnostic de déficit primaire en carnitine est également possible à l'âge adulte. Il peut être posé chez des patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques (fatigabilité) suite à la découverte d'un taux effondré de carnitine sanguine chez leur enfant (le plus souvent hétérozygote sain) lors du dépistage néonatal systématique [Lee NC 2010]. Il peut également être révélé par un trouble du rythme ventriculaire parfois létal, éventuellement précédé d'un syndrome du QT court, plus rarement du QT long, et habituellement sans cardiomyopathie sous-jacente [Longo N 2016, Roussel J 2016]. Exceptionnellement, des cardiomyopathies hypertrophiques ont été décrites chez des patients adultes hétérozygotes [Koizumi A 1999, Almannai M 2019].

4.2.3. Déficit en CPT-I, CACT, CPT-II

Le déficit en CPT-IA (isoforme hépatique) se révèle habituellement avant l'âge de 2 ans. Il est caractérisé par des épisodes d'encéphalopathie déclenchés par le jeûne ou par une infection intercurrente, avec une hypoglycémie hypocétosique, une hépatomégalie et une élévation des transaminases, et souvent une hyperammoniémie modérée [Almannai M 2019]. Sans traitement, l'évolution peut se faire vers des convulsions et un coma. Les autres signes sont une acidose tubulaire rénale et une élévation des enzymes musculaires. Des signes cliniques cardiaques ou musculaires sont moins fréquents, une splénomégalie et une néphromégalie ou un ictère ont été rapportés exceptionnellement. Enfin, des cas de stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) ont été décrits de manière rare chez des mères hétérozygotes porteuses d'un fœtus atteint. Plus exceptionnellement, quelques cas de stéatose hépatique avec ictère ont permis de révéler un déficit en CPT-IA [Morris AA 2013, Phowthongkum P 2019]. Il n'existe pas de déficit en CPT-IB (isoforme musculaire) rapporté chez l'être humain et le déficit en CPT-IC (isoforme cérébrale) est exceptionnel (tableau de paraplégie spastique).

Le déficit en CACT se présente dans la majorité des cas dans les 48 premières heures de vie par une défaillance multiviscérale sévère d'aggravation rapide aboutissant souvent au décès. Les signes cliniques sont un trouble de conscience avec hypoglycémie hypocétosique pouvant évoluer vers un coma avec des convulsions, une défaillance respiratoire et une défaillance cardiaque avec cardiomyopathie et troubles du rythme, une insuffisance hépatocellulaire et parfois un décès brutal [Almannai M 2019, Ryder B 2021]. Il existe fréquemment une tubulopathie qui peut récidiver lors des décompensations ultérieures. Le bilan biologique initial retrouve, en plus de l'hypoglycémie hypocétosique, une hyperammoniémie parfois majeure [Ryder B 2021] avec élévation des transaminases et des enzymes musculaires. Des formes plus modérées en lien avec un déficit partiel ont été rapportées mais semblent beaucoup plus rares [Ryder B 2021]. Elles se révèlent plus tardivement et sont limitées à des épisodes d'hypoglycémies hypocétosiques favorisés par le jeûne prolongé ou par une infection intercurrente.

Pour le déficit en CPT-II, trois phénotypes distincts ont été décrits : une forme myopathique (de très loin la plus fréquente), une forme néonatale létale et une forme infantile sévère. La forme myopathique est la forme la plus fréquente de déficit d'oxydation des AG touchant le muscle squelettique. Elle peut se révéler à tout âge, notamment dans l'enfance (environ 70% des patients sont symptomatiques avant l'âge de 12 ans), éventuellement à l'adolescence (environ 25% des patients symptomatiques entre 13 et 22 ans), par des accès récurrents de rhabdomyolyse déclenchés le plus souvent par un effort physique prolongé ou une infection intercurrente, éventuellement un jeûne prolongé ou l'exposition au froid [Almannai M 2019, Fanin M 2012, Wieser T 2019]. Durant ces accès,

les symptômes au premier plan sont des douleurs musculaires, souvent associées à une faiblesse musculaire, une myoglobulinurie et une élévation des enzymes musculaires. Ces épisodes de rhabdomyolyse peuvent se compliquer d'insuffisance rénale aiguë (7 à 23% des cas). Entre les accès, la plupart des patients sont asymptomatiques mais quelques-uns gardent des douleurs musculaires. Cette forme est plus souvent décrite chez l'homme que chez la femme. Des symptômes musculaires ont parfois été décrits chez les patients hétérozygotes [Fanin M 2012, Wieser T 2019].

Les autres formes de déficit en CPT-II sont plus rares [Almannai M 2019, Wieser T 2019]. La forme néonatale se révèle dès les premières heures ou premiers jours de vie par un trouble de conscience avec défaillance multiviscérale : cardiomyopathie et troubles du rythme cardiaque, détresse respiratoire, hypoglycémie hypocétosique, insuffisance hépatocellulaire, évoluant vers un coma et des convulsions. Des malformations associées ont été rapportées, telles qu'une dysgénésie rénale avec des reins polykystiques, des malformations cérébrales (hydrocéphalie, hypoplasie vermineuse, ...) parfois avec des calcifications ou des anomalies de la gyration, ou un syndrome dysmorphique [Wieser T 2019]. Le pronostic est sombre avec un décès souvent dans les premiers jours ou mois de vie.

La forme infantile sévère est caractérisée par des hypoglycémies hypocétosiques survenant entre 6 et 24 mois, souvent associées à une hépatomégalie avec défaillance hépatique, une défaillance cardiaque et/ou des troubles du rythme cardiaque, favorisés par le jeûne prolongé ou une infection intercurrente [Wieser T 2019]. Un coma et des convulsions peuvent se développer après l'hypoglycémie et les troubles du rythme cardiaque peuvent engendrer une mort subite [Wieser T 2019]. Dans les formes néonatales et infantiles, le bilan initial retrouve souvent une hyperammoniémie, une acidose métabolique, une hypoglycémie hypocétosique et une élévation des enzymes musculaires. Parmi les présentations plus exceptionnelles, on retrouve des accès d'hyperammoniémie jusqu'à l'âge adulte.

4.2.4. Déficit en VLCAD, LCHAD et MTP

Trois phénotypes différents sont décrits pour les déficits en VLCAD : la forme sévère à début précoce avec défaillance cardiaque et multiviscérale, la forme hépatique de l'enfance avec hépatomégalie et hypoglycémies hypocétosiques, et la forme musculaire de révélation tardive par des épisodes de rhabdomyolyse [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021, Spiekerkoetter U 2009a].

La forme sévère à début précoce se révèle dans les premiers mois de vie par une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, fréquemment associée à un épanchement péricardique et des troubles du rythme (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, bloc atrioventriculaire), pouvant aboutir à un décès brutal par défaillance cardiaque [Leslie ND 2021]. C'est une cause de mort inattendue du nouveau-né et du nourrisson. Elle est souvent accompagnée d'une hypotonie, d'une hépatomégalie et d'hypoglycémies intermittentes.

La forme hépatique se révèle classiquement dans la petite enfance par des hypoglycémies hypocétosiques de jeûne avec hépatomégalie parfois massive, généralement sans atteinte cardiaque et ressemblant aux déficits en MCAD [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021]. Les hypoglycémies peuvent débuter dès la période néonatale, notamment si le nouveau-né ne boit pas bien [Pena LD 2016]. Un décès brutal favorisé par le jeûne est possible.

La forme musculaire de révélation tardive est probablement la plus fréquente et se révèle dans l'enfance ou à l'âge adulte par des épisodes intermittents de rhabdomyolyse déclenchés par l'exercice physique et associés à des crampes ou douleurs musculaires et/ou une intolérance à l'effort [Bleeker JC 2019, Leslie ND 2021]. Il n'y a habituellement pas d'hypoglycémie associée. Les patients sont généralement asymptomatiques entre les épisodes aigus. Plus rarement, certains patients présentent une faiblesse musculaire non fluctuante, d'allure myopathique. Les premiers symptômes peuvent apparaître depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte [Laforêt P 2009]. Des cardiomyopathies ont été décrites chez quelques patients atteints d'une forme musculaire tardive. Des symptômes musculaires modérés ont été rapportés chez des patients hétérozygotes.

Il existe un continuum phénotypique entre ces trois formes, les symptômes d'un même patient pouvant évoluer avec l'âge. L'activité enzymatique résiduelle semble prédictive de la sévérité clinique [Schiff M 2013].

Dans le déficit isolé en LCHAD, les premiers symptômes apparaissent habituellement dans les deux premières années de vie, parfois dès la période néonatale. Le symptôme révélateur le plus fréquent est une hypoglycémie hypocétosique de jeûne, accompagnée d'un dysfonctionnement hépatique (79%), un coma (56%) avec convulsions (38%), des épisodes d'apnées (23%), une mort subite ou des arythmies (9 à 21%) [den Boer ME 2002]. La mortalité est d'environ 30 à 40% au moment du diagnostic. Un certain nombre de symptômes chroniques sont souvent associés. Environ un patient sur 5 présente uniquement des symptômes chroniques tels qu'une hépatomégalie (60%) avec dysfonction hépatique (80%) et cholestase (30%), des difficultés alimentaires (55%) et un retard de croissance (73%), une hypotonie (64%) avec retard psychomoteur et microcéphalie (27%), une cardiomyopathie (36%) [den Boer ME 2002]. La révélation peut être plus tardive, jusqu'à l'âge adulte, par des accès de rhabdomyolyse. La majorité des patients développe une rétinopathie qui n'est habituellement pas présente au moment du diagnostic [Fletcher AL 2012]. Une neuropathie périphérique est également possible, même si elle est plus habituelle dans les déficits complets en MTP [Grünert SC 2021]. Une naissance prématurée est plus fréquente que dans la population générale, souvent déclenchée pour une stéatose gravidique de fin de grossesse [Karall D 2015]. Il a été rapporté un risque très élevé de SHAG pour les grossesses où le fœtus est atteint de déficit en LCHAD avec la mutation commune c.1528G>C. Cette association est fréquente dans le déficit en LCHAD et représenterait plus de 20% des étiologies de SHAG, alors qu'elle est exceptionnelle dans les autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG [Casey LC 2020, Rector RS 2010].

Les déficits en MTP sont souvent plus sévères, avec trois phénotypes distincts : une forme sévère de début précoce avec habituellement une cardiomyopathie, hypertrophique ou dilatée, pouvant débuter dès la vie fœtale, d'aggravation rapide et source de troubles du rythme et de décès précoces [Spiekerkoetter U 2003], une forme intermédiaire du jeune enfant avec des hypoglycémies hypocétosiques à répétition favorisées par le jeûne prolongé, et une forme tardive, plus modérée, révélée par des épisodes de rhabdomyolyse et une neuropathie sensitivomotrice périphérique [Dagher R 2021, den Boer ME 2003]. Comme la plupart des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, les accès de rhabdomyolyse sont favorisés par les efforts prolongés, les infections et l'exposition au froid. Les épisodes de rhabdomyolyse débutent souvent dans l'enfance ou à l'adolescence mais une révélation à l'âge adulte reste possible notamment s'il persiste un certain degré d'activité enzymatique résiduelle. Il faut noter que les épisodes de rhabdomyolyse peuvent coexister avec les symptômes précédents des formes infantiles. Une neuropathie périphérique apparaît chez plus de la moitié des patients et est parfois présente au moment du diagnostic [Grünert SC 2021, van Vliet P 2018]. L'évolution est semblable à celle d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth et peut précéder l'apparition des autres symptômes. Dans ces formes modérées de l'adulte, le profil des acylcarnitines peut être normal en dehors des crises aiguës [van Vliet P 2018]. Quelques cas ont été rapportés avec une hypocalcémie et une hypoparathyroïdie [Labarthe F 2006, van Vliet P 2018].

4.2.5. Déficit en SCAD, SCHAD

Les premiers cas de déficit en SCAD décrits étaient deux nouveau-nés avec un tableau de léthargie et hypertonie associé à une acidose métabolique et à une excrétion urinaire anormale d'acide éthylmalonique. Par la suite des tableaux cliniques variables ont été rapportés allant d'une forme néonatale sévère à des formes asymptomatiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Les symptômes les plus fréquemment décrits sont un retard de développement, des traits dysmorphiques, des convulsions, une hypotonie, des hypoglycémies, un retard de croissance, des difficultés alimentaires ainsi qu'une myopathie [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Le diagnostic de déficit en SCAD peut être fait à tout âge, depuis la période néonatale jusqu'à l'âge adulte [Jethva R 2008]. La plupart des patients s'améliore jusqu'à une disparition des symptômes, ou reste stable mais une aggravation voire un décès sont possibles [Nochi Z 2017]. Le caractère pathogène de certaines mutations, retrouvées de façon très fréquente dans la population générale, reste controversé [Nochi Z 2017].

Le déficit en SCHAD se révèle dans les premières années de vie (de la naissance à 3 ans). La présentation clinique est celle d'hypoglycémies par hyperinsulinisme révélées principalement par des convulsions [Flanagan SE 2011]. Les hypoglycémies peuvent être favorisées par les apports en protéines, notamment en leucine (en raison d'une dysrégulation de la glutamate déshydrogénase) [Heslegrave AJ 2013]. Un retard de développement et une microcéphalie sont parfois rapportés, supposés secondaires aux hypoglycémies.

4.2.6. Déficit en MAD (ou acidurie glutarique de type II)

Le déficit en MAD est une maladie avec un phénotype hétérogène, allant d'une forme précoce sévère (incluant les types I et II) d'apparition néonatale avec généralement une évolution fatale en quelques jours, à une forme modérée d'apparition plus tardive et de meilleur pronostic (type III) [Mereis M 2021, Prasun P 2020].

Dans le déficit en MAD de type I, les symptômes apparaissent dans les premières heures de vie avec une détresse respiratoire due à une acidose métabolique sévère, une hypotonie et une hépatomégalie qui peuvent être accompagnées d'une hypoglycémie sans cétose profonde et d'une hyperammoniémie [Prasun P 2020]. Une odeur de « pieds en sueur » est souvent présente. Le pronostic est très défavorable, un décès survenant habituellement au cours de la première semaine de vie malgré la prise en charge. Des anomalies congénitales, pouvant être vues aux échographies prénatales, incluent de gros reins kystiques (parfois isolés), des traits du visage dysmorphiques, des anomalies uro-génitales chez les garçons, des pieds convexes congénitaux et des anomalies de la migration neuronale (hétérotopies). Une cardiomyopathie et une hépatomégalie peuvent être présentes [Carmant L 2021, Mereis M 2021, Prasun P 2020].

Le type II, correspond au même type de décompensation métabolique sans anomalie congénitale. Le pronostic est également sévère. Les nouveau-nés qui survivent à la période néonatale présentent ultérieurement des décompensations métaboliques récurrentes (à type de syndrome de Reye) et développent une cardiomyopathie hypertrophique, le décès survenant plus tard dans la petite enfance [Prasun P 2020].

La forme la plus fréquente est le déficit en MAD de type III, avec un large spectre clinique. La révélation peut se faire depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte, par des symptômes aigus et/ou chroniques [Angelini C 2018, Grünert SC 2014, Xi J 2014]. Les épisodes aigus se révèlent par un tableau de décompensation métabolique pouvant associer des signes neurologiques (trouble de la conscience, léthargie) et digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, hépatomégalie). Le bilan initial retrouve une acidose métabolique, parfois avec hyperlactatémie, une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie et/ou une insuffisance hépato-cellulaire [Angelini C 2018, Prasun P 2020]. Une atteinte rénale, cardiaque (troubles du rythme, angor, insuffisance cardiaque) et pancréatique ont été rapportées chez quelques patients [Xi J 2014]. Chez l'adulte, cette décompensation aiguë s'accompagne de symptômes neuromusculaires faisant évoquer une myasthénie, un Guillain-Barré ou une rhabdomyolyse et pouvant conduire à une insuffisance respiratoire parfois létale [Prasun P 2020, Xi J 2014]. Ces décompensations sont souvent déclenchées par un facteur de stress (fièvre, dénutrition, alcoolisme...).

Des symptômes chroniques peuvent être associés (environ 20% des patients) ou être révélateurs de la maladie. L'atteinte musculaire typique est une faiblesse musculaire proximale, fluctuante et/ou d'aggravation progressive [Mereis M 2021, Prasun P 2020, Xi J 2014]. Une atteinte axiale, des muscles de la nuque ou du tronc est fréquemment associée mimant un syndrome de la « tête tombante ». L'atteinte musculaire peut également prendre la forme d'une intolérance à l'exercice, de myalgies, ou d'épisodes de rhabdomyolyse [Mereis M 2021, Prasun P 2020, Xi J 2014]. Moins fréquemment, certains patients développent une neuropathie sensitive sévère [Prasun P 2020]. Une atteinte du système nerveux central est possible, avec des retards de développement rapportés chez les patients les plus jeunes, des troubles psychiatriques et des atteintes de la substance blanche à l'IRM [Van Hove JL 2003]. Des signes digestifs chroniques sont souvent associés voire prédominant : douleurs abdominales chroniques, vomissements récurrents, et stéatose hépatique [Prasun P 2020, Xi J 2014].

La sévérité est variable, la décompensation aiguë initiale ou l'absence de diagnostic pouvant conduire au décès [Prasun P 2020]. Les types I et II sont toujours non-sensibles à la riboflavine mais la majorité des types III y sont sensibles [Béhin A 2016, Yıldız Y 2019].

Des tableaux cliniques plus ou moins similaires sont décrits pour les syndromes « MADD-like » secondaires à une anomalie du métabolisme de la riboflavine, ou à une mutation de l'ADN mitochondrial codant pour le cytochrome b [Kaphan E 2018, Prasun P 2020]. Ces anomalies du métabolisme de la riboflavine peuvent se révéler par un tableau de déficit en MAD chez un nouveau-né de mère déficitaire mais avec une évolution favorable sous riboflavine [Mereis M 2021].

4.3. Dépistage néonatal systématique

Le dépistage de tout ou partie des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG à la naissance fait partie du programme national de nombreux pays. En France, dès juin 2011 la HAS recommandait l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD. Ce programme a démarré pour tous les nouveau-nés à partir du 1er décembre 2020. L'évaluation de la HAS du 03 février 2020 a encore élargi ce périmètre en recommandant l'extension du programme de dépistage au déficit en LCHAD et au déficit primaire en carnitine.

4.3.1. Dépistage du déficit en MCAD

Dans les pays qui ont mis en place un dépistage néonatal, le risque de mortalité et de décompensation est divisé par 4 environ, chez les nouveau-nés dépistés positifs, par rapport aux cohortes historiques diagnostiquées sur symptômes [Derks TG 2007, Grosse SD 2006, Hsu HW 2008].

Le biomarqueur utilisé est l'octanoylcarnitine sanguine (acylcarnitine en C8), dont l'élévation anormale évoque un déficit en MCAD, avec une sensibilité de 97% [Bentler K 2016]. L'octanoylcarnitine et la phénylalanine (marqueur de la phénylcétonurie) sont dosées simultanément sur la même tache de sang par MS/MS. Actuellement, en cas d'anormalité du test au dépistage, le rapport C8/C10 est donné au clinicien à titre indicatif, un rapport élevé étant en faveur d'un vrai positif. Il est envisagé que ce rapport C8/C10 ou un autre rapport d'acylcarnitines, soit un jour intégré à l'algorithme décisionnel des laboratoires de dépistage.

Le jour du résultat, le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) avertit l'équipe clinique d'aval, dont le clinicien appelle les parents le jour même. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation devra faire si possible l'objet d'un protocole organisé. Le but de l'appel est multiple :

- Evaluer l'état clinique de l'enfant : nécessité d'hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité en cas de fièvre, de vomissement ou de léthargie, sinon l'enfant et ses parents peuvent être reçus dans les 24 heures en consultation ou en hospitalisation. Dans de rares cas, il est possible que l'enfant ait présenté une décompensation inaugurale entre le jour du prélèvement du dépistage et le rendu des résultats. Il faut donc envisager la possibilité que l'enfant soit déjà hospitalisé au moment de l'appel.
- Informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, et ainsi instaurer d'emblée un lien de confiance soignants/parents.
- Donner les premières consignes d'éviction du jeûne et de conduite à tenir en cas de situation à risque de décompensation.
- Transmettre les coordonnées du service où l'enfant sera évalué.

L'objectif de la première consultation ou hospitalisation d'aval du dépistage est de contrôler le diagnostic : tout dépistage implique un certain nombre de faux positifs (prématurité, alimentation entérale ou parentérale avec TCM, hétérozygote sain avec une mutation sévère (ex. c.985A>G), ...) et de diagnostics secondaires (autre déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG, notamment déficit en MAD). A noter également que, chez tout nouveau-né, la concentration de C8 plasmatique diminue au cours des premiers jours de vie, tandis que le ratio C8/C10 reste stable [Jager EA 2019].

Le bilan biologique à visée diagnostique doit comporter un profil des acylcarnitines sanguines ou plasmatiques sur un nouveau prélèvement fait après quatre heures de jeûne (maximum) et avec un

lait sans TCM, et une CAOu. Les résultats doivent être obtenus idéalement dans les 48 heures ouvrées (à réception au laboratoire) pour les acylcarnitines et dans les 72 heures pour la CAOu. L'étude moléculaire du gène *ACADM* est à réaliser dans tous les cas où les acylcarnitines et la CAOu n'éliminent pas un déficit en MCAD. Le résultat doit idéalement pouvoir être obtenu dans les 3 mois. L'étude génétique permet à la fois de confirmer le diagnostic, mais aussi de préciser le phénotype attendu, certains génotypes étant jusqu'à 5 fois plus à risque de décompensation [Bentler K 2016]. Quelquefois, l'étude génétique ne permet pas de conclure. Une étude fonctionnelle peut alors être envisagée. La prise en charge sera identique que l'enfant déficitaire en MCAD soit porteur d'une mutation sévère (activité enzymatique résiduelle nulle) ou d'une mutation modérée. Si le déficit en MCAD est confirmé chez l'enfant, il convient de dépister sa fratrie. L'algorithme décisionnel est présenté en annexe 7.3.

4.3.2. Dépistage des autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG

L'évaluation de la HAS du 03 février 2020 a encore élargi ce périmètre en recommandant l'extension du programme de dépistage au déficit en LCHAD et au déficit primaire en carnitine. La date du début effectif de ces dépistages en France n'est pas arrêtée à ce jour, mais pourrait survenir dès 2022. Les algorithmes décisionnels sont en cours d'élaboration et ne seront pas détaillés dans ce PNDS.

4.4. Explorations biologiques

Les prélèvements destinés aux examens biologiques d'orientation et au bilan métabolique spécialisé doivent idéalement avoir lieu en période aiguë de décompensation, classiquement au moment de l'épisode d'hypoglycémie : avant resucrage pour le sang, le plus près possible de la crise pour l'urine. A défaut, sang et urine doivent être collectés au décours d'un jeûne physiologique, adapté à l'âge du patient. Chez le nouveau-né, le prélèvement doit être réalisé juste avant un biberon. L'épreuve de jeûne est contre-indiquée et ne pourra être envisagée qu'en dernier recours et en milieu spécialisé.

4.4.1. Examens biologiques de première intention

Les examens indispensables en phase aiguë (à exiger en urgence) sont :

- **Glucose sanguin (le dosage en capillaire est à contrôler en veineux),**
- **Recherche de corps cétoniques sanguins et/ou urinaires à la bandelette.**

Ils permettent de mettre en évidence la discordance entre la durée du jeûne et la faible excrétion de corps cétoniques en contexte d'hypoglycémie, caractéristique des anomalies de la β -oxydation mitochondriale des AG.

Le bilan d'urgence doit être complété par les examens suivants :

- **Enzymes musculaires (CK) et hépatiques (transaminases),**
- **Lactate,**
- **Ammoniémie** (augmentation secondaire à l'inhibition du cycle de l'urée),
- **Ionogramme sanguin, bicarbonates, urée, créatinine, TP, facteur V.**

Ils contribuent à évaluer la sévérité de la décompensation et à orienter le diagnostic.

4.4.2. Bilan métabolique spécialisé

Il peut être urgent d'obtenir les résultats de ce bilan spécialisé, justifiant de contacter le laboratoire. Si les prélèvements destinés au bilan métabolique spécialisé n'ont pas été réalisés en période critique/aiguë, des profils frustes voire normaux peuvent être obtenus. **En cas de suspicion clinique forte, ce bilan métabolique spécialisé doit être répété, si possible après un jeûne physiologique.**

4.4.2.1. Acides gras libres et corps cétoniques

Un dosage d'acides gras libres (AGL) et de corps cétoniques (3-hydroxybutyrate et acétoacétate) et l'augmentation du rapport AGL/3-hydroxybutyrate permettent d'objectiver la lipolyse induite par le jeûne et l'insuffisance de production de corps cétoniques.

4.4.2.2. Dosage de la carnitine et analyse du profil d'acylcarnitines

Le dosage de la carnitine libre et totale, et surtout le profil/dosage des acylcarnitines sanguines constituent un élément essentiel du bilan métabolique d'exploration des anomalies de la β -oxydation

mitochondriale des AG. En effet, la physiopathologie des anomalies du cycle de la carnitine et de la β -oxydation mitochondriale des AG conduit à l'accumulation d'une ou plusieurs acylcarnitines caractéristiques associée à une diminution de la carnitine libre et/ou de l'acétylcarnitine. Le profil des acylcarnitines peut être réalisé sur plasma/sérum (en même temps que le dosage de carnitine) ou sur une tache de sang séchée sur buvard en fonction des laboratoires de diagnostic. Enfin, l'intérêt du dosage de carnitine libre urinaire est restreint aux suspicions de déficit primaire en carnitine. Le profil des acylcarnitines permet d'orienter vers un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG et de préciser l'étape déficitaire. Le Tableau en annexe 1 décrit pour chaque déficit les perturbations caractéristiques observées sur le profil des acylcarnitines. A noter qu'un profil normal n'exclut pas une anomalie de l'oxydation des AG, notamment dans les déficits les plus modérés ou prélevés non à jeun, éventuellement après supplémentation en carnitine en cas de profil initial pauvre.

4.4.2.3. Chromatographie des acides organiques urinaires

Le profil des acides organiques urinaires (CAOU) permet d'explorer en un seul examen de nombreuses voies du métabolisme intermédiaire, parmi lesquelles l'oxydation mitochondriale des AG. Le profil des acides organiques urinaires aide à préciser l'étape déficitaire. Le Tableau en annexe 1 décrit pour chaque déficit les perturbations observées sur le profil des acides organiques urinaires.

Cependant il est à noter que pour une même pathologie, le profil peut varier d'un patient à un autre, et que pour un même patient il peut varier d'un échantillon à un autre. Enfin, **un profil normal n'exclut pas une anomalie de l'oxydation mitochondriale des AG, notamment dans les déficits les plus modérés**. Il faut savoir répéter les prélèvements, en particulier au moment d'une décompensation.

4.4.3. Explorations fonctionnelles *in vitro*

Les explorations fonctionnelles *in vitro* offrent la sensibilisation diagnostique d'une épreuve de jeûne sans en faire courir les risques au patient lui-même. En effet, elles visent à reproduire les conditions d'un jeûne à l'échelle cellulaire. Dans le cas présent, un AGCL stablement marqué est ajouté dans l'environnement des cellules, mimant l'afflux d'AG induit par la lipolyse de jeûne. Celui-ci est pris en charge par les cellules et intégralement oxydé en acétyl-CoA au cours du temps. En cas d'anomalie du cycle de la carnitine, de la β -oxydation mitochondriale des AG ou du système de transfert d'électrons à la chaîne respiratoire, l'oxydation est interrompue ou ralentie et des acylcarnitines marquées incomplètement raccourcies s'accumulent, signant le déficit. Les explorations fonctionnelles *in vitro* peuvent être réalisées sur des types cellulaires variés (fibroblastes en culture, lymphocytes isolés ou non) [Dessein AF 2009, Janzen N 2017, Law LK 2007].

Enfin, la mesure d'une activité enzymatique spécifique constitue un cas particulier d'exploration fonctionnelle *in vitro*, dans lequel le substrat choisi cible une enzyme en particulier et non pas la voie métabolique dans son ensemble [Bouvier D 2017].

Ces explorations plus ou moins ciblées constituent un recours dans les circonstances suivantes, pour affirmer ou pour infirmer un diagnostic de déficit de l'oxydation mitochondriale des AG :

- 1) *Avant toute analyse génétique* si :
 - Profil des acylcarnitines atypique,
 - Arguments cliniques forts en faveur d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG et bilan métabolique spécialisé peu/non contributif malgré la répétition.
- 2) *En complément d'une analyse génétique* si :
 - Identification de variants de signification inconnue,
 - Identification d'une seule mutation à l'état hétérozygote.

La réalisation de tests fonctionnels *in vitro* doit être réalisée en concertation clinico-biologique. La liste des laboratoires spécialisés proposant ce type d'analyse est disponible sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

4.4.4. Etude génétique

Les déficits de β -oxydation mitochondriale des AG sont des maladies autosomiques récessives. Les anomalies du bilan métabolique spécialisé et/ou des études fonctionnelles permettent d'orienter l'étude génétique vers l'analyse d'un ou plusieurs gènes spécifiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Gènes impliqués dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG.

DEFICIT	GENE(S)	LOCALISATION CHROMOSOMIQUE
OCTN2 (déficit primaire en carnitine)	<i>SLC22A5</i>	5q31.1
CPT-IA	<i>CPT1A</i>	11q13.2
CPT-II	<i>CPT2</i>	1p32.3
CACT	<i>SLC25A20</i>	3p21.31
VLCAD	<i>ACADVL</i>	17p13.1
LCHAD/MTP	<i>HADHA, HADHB</i>	2p23.3 / 2p23.3
MCAD	<i>ACADM</i>	1p31
SCAD	<i>ACADS</i>	12q24
SCHAD	<i>HADH</i>	4q25
MAD	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>	15q24.2/19q13.3/4q32.1
Métabolisme de la riboflavine	<i>SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC25A32, RFK, FLAD1</i>	17p13.2, 8q24.3, 20p13, 8q22.3, 9q21.13, 1q21.3

CACT, Carnitine-acylcarnitine-translocase ; *CPT-I*, *CPT-II*, Carnitine-palmitoyl-transferase-I et -II ; *LCHAD*, Long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; *MAD*, Multiple acyl-CoA dehydrogenase ; *MCAD*, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; *MTP*, enzyme trifonctionnelle mitochondriale ; *OCTN2*, transporteur de la carnitine ; *SCAD*, Short-chain acyl-CoA dehydrogenase ; *SCHAD*, Short-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase ; *VLCAD*, Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

La confirmation du diagnostic repose sur l'identification de variants pathogènes, ou probablement pathogènes, bi-alléliques dans le gène d'intérêt. A l'issue de ce diagnostic le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée. La recherche dans la fratrie des variants identifiés chez le cas index doit être proposée. Dans certains cas, pour les couples à risque, un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés.

4.4.5. Diagnostics différentiels

Différents diagnostics différentiels peuvent ou doivent être évoqués sur la base des modifications du profil des acylcarnitines, examen clé du diagnostic des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG. En effet, indépendamment des anomalies de la β -oxydation mitochondriale des AG, de nombreuses situations physiologiques, pathologiques, ou la prise de certaines substances peuvent entraîner des variations du profil des acylcarnitines et compliquer son analyse. Le Tableau en annexe 2 présente un certain nombre d'entre elles.

Remarque : le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase) mitochondriale, diagnostic différentiel devant un tableau d'hypoglycémie sans cétose.

Le déficit enzymatique en HMG-CoA synthase mitochondriale affecte la cétogenèse. Il s'exprime en période de jeûne de la même manière que les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, et

empêche toute suppléance énergétique par les corps cétoniques. Ce déficit ne concerne pas la voie de la β -oxydation mitochondriale et n'induit aucune modification biologique spécifique.

De fait, en cas d'hypoglycémie sans cétose en contexte de jeûne prolongé, un profil des acylcarnitines et une CAOu simplement évocateurs de jeûne prolongé (mais sans cétose), doit faire évoquer le diagnostic différentiel de déficit en HMG-CoA synthase mitochondriale. Dans ce cas, l'augmentation du rapport AGL/3-hydroxybutyrate constituera un argument supplémentaire majeur pour réaliser une étude moléculaire. Dans d'autres cas d'hypoglycémie sans cétose, la CAOu (déficit en HMG-CoA Lyase) ou le contexte (hyperinsulinisme) orientent vers d'autres diagnostics.

4.5. Annonce diagnostique

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée et être en accord avec les recommandations de la HAS. Elle doit être effectuée par un médecin connaissant bien la maladie, dans la mesure du possible en présence des deux parents pour les enfants. Elle comprend dans un premier temps l'explication du diagnostic suspecté et des enjeux vitaux, puis dans un second temps, une fois la maladie confirmée, l'explication des complications de la maladie, de la planification du suivi et des possibilités thérapeutiques. Cette consultation doit également proposer un conseil génétique pour les grossesses à venir et pour le dépistage familial. Elle doit être faite si possible en présence d'un psychologue et éventuellement d'un diététicien. Cette consultation réalisée en plusieurs temps est particulièrement importante car elle est la base de la qualité du suivi ultérieur, et permettra la mise en place d'un soutien indispensable pour le patient et sa famille confrontés à la découverte d'une maladie rare, potentiellement grave et chronique.

4.6. Prise en charge thérapeutique initiale

4.6.1. Buts du traitement initial

Au moment du diagnostic, les patients peuvent être dans un état précaire, instable et avec de multiples défaillances d'organe. Ils peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation. Le traitement initial vise à stabiliser le patient, notamment le temps d'avoir la confirmation du diagnostic précis afin de mettre en route un traitement spécifique au long cours.

Les buts du traitement initial sont donc :

- De corriger une éventuelle hypoglycémie et de relancer le métabolisme énergétique en apportant des quantités importantes de glucides,
- De stopper une éventuelle intoxication par accumulation de dérivés des AG en excluant les apports lipidiques et en bloquant la lipolyse,
- De corriger de manière non spécifique d'éventuelles défaillances d'organe : hyperammoniémie et insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque et troubles du rythme, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë, convulsions, ...

Dans le cas où le patient est dans un état stable et sans défaillance d'organe, il est possible de passer directement à la prise en charge thérapeutique à long terme.

4.6.2. Correction de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est habituellement sans cétose, ce qui signifie que l'organisme n'a plus aucune source énergétique pour compenser le manque de glucose. La correction de l'hypoglycémie est donc une urgence vitale, sa prolongation étant source de séquelles notamment neurologiques.

L'hypoglycémie est corrigée par l'administration de glucose en intraveineux, voire en intra-osseux, ou éventuellement per os/entéral en l'absence de voie veineuse (à répéter si besoin toutes les 5 à 10 min jusqu'à normalisation de la glycémie) [Aldubayan SH 2017] :

- **Nouveau-né et nourrisson : G10% 2 mL/kg, IVD**
- **Enfant : G10% 2-3 mL/kg ou G30% 10 mL par 20 kg de poids, IVD**
- **Grand enfant / Adulte : G30%, 10 à 30 mL IVD**

La normalisation de la glycémie est souvent simple mais ne permet pas la plupart du temps de corriger à elle seule les autres signes de défaillance clinico-biologiques. Elle doit être suivie d'une perfusion continue de glucose à forte dose.

4.6.3. Défaillance multiviscérale et hémodynamique

Les formes les plus sévères et surtout néonatales se révèlent par une défaillance multiviscérale et notamment cardiovasculaire (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme ventriculaires). La réalisation en urgence d'une échographie cardiaque et d'un ECG est indispensable en début de prise en charge. Dans ces conditions, le métabolisme est souvent très altéré par la carence en substrats énergétiques et par l'accumulation mitochondriale de dérivés toxiques des AG. Le glucose est le seul substrat utilisable pour la production d'énergie, les AG ne pouvant pas être utilisés pour la fourniture énergétique ou pour la synthèse de corps cétoniques. L'apport continu de quantités importantes de glucose est le meilleur moyen de relancer le métabolisme énergétique et de freiner la lipolyse [Aldubayan SH 2017]. Il se fait par une perfusion de sérum glucosé à 10% (G10%) avec un apport ionique adapté sur veine périphérique ou en utilisant une solution plus concentrée si une voie veineuse centrale est disponible. L'utilisation de solutions concentrées en glucose peut être vitale, notamment s'il existe une défaillance cardiaque imposant de limiter le volume d'hydratation. L'apport ionique est à adapter en fonction du patient.

L'apport glucidique visé doit être supérieur aux apports normaux, le glucose étant le seul substrat énergétique. L'objectif visé correspond à 120-200 % des apports glucidiques normaux pour l'âge, c'est-à-dire 10-12 mg/kg/min chez le nouveau-né et le jeune enfant, 6-8 mg/kg/min chez le grand enfant, et 3-4 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte (Tableau 2).

Tableau 2 : Apports glucidiques de base chez le sujet sain et recommandés en cas de suspicion de déficit de β -oxydation mitochondriale des acides gras.

Age	Besoin de base en glucose* (mg/kg/min)	Apports recommandés en intraveineux (suspicion déficit β -oxydation) (mg/kg/min) (g/kg/j)	
Nouveau-né prématuré	5,46 [4,85-6,07]	10-12	14,4-17,3
Nouveau-né à terme	6,07 [5,17-6,97]	10-12	14,4-17,3
1 mois – 6 ans	7 [6,31-7,69]	8-12	11,5-17,3
6 ans – 14 ans	5,36 [4,79-5,93]	6-8	8,6-11,5
Adulte	2,23 [1,76-2,70]	3-4	4,3-5,8

**Besoin de base en glucose chez le sujet sain correspondant à la production hépatique à jeun, d'après référence Bier DM 1977, résultat exprimé en moyenne [IC-95%].*

Afin de prévenir l'hyperglycémie souvent associée à de tels apports glucidiques, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement sur quelques heures en débutant par exemple aux 2/3 de l'objectif souhaité. L'ajout d'insuline (débutée à 0,2 UI/kg/h) doit être préféré à la diminution du débit de perfusion glucidique [Aldubayan SH 2017]. L'insulinothérapie est ensuite adaptée pour maintenir une glycémie entre 1 et 1,5 g/L. La normalisation de l'hyperlactatémie est un bon marqueur de l'amélioration du métabolisme énergétique aérobie.

Une alimentation entérale (de préférence continue) ou éventuellement orale fractionnée doit être débutée dès que possible. Elle vise à prendre le relais de la perfusion dès que la tolérance digestive et l'état hémodynamique le permettent. L'alimentation initiale est dépourvue de lipides, et éventuellement de protéines s'il existe une hyperammoniémie significative associée. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique peut se faire avec un soluté glucosé (soluté de perfusion G30% ou maltodextrine dans de l'eau, sans protéine) ou en utilisant du lait écrémé (avec protéines), ou certaines formules commerciales qui ne sont pas encore disponibles en France (Basic F[®], Vivonex Ten[®]). L'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être adapté. L'utilisation de corps cétoniques de synthèse (3-hydroxybutyrate de sodium, 400-900 mg/kg/j, per os) est possible à la phase aiguë pour augmenter l'apport énergétique mais son utilisation doit tenir compte de l'apport potentiellement important de sodium qui n'est pas toujours compatible avec une insuffisance cardiaque sévère [Bhattacharya K 2020, Van Hove JL 2003]. Une supplémentation en AG à chaîne moyenne (à nombre pair ou impair d'atomes de carbone) peut éventuellement être rajoutée après confirmation du diagnostic, mais n'est pas adaptée à toutes les situations (comme par exemple dans le déficit en MCAD ou en MAD) [Brown-Harrison MC 1996]. Le traitement spécifique de chaque maladie est détaillé dans la partie traitement au long cours.

Les mesures non spécifiques de soutien cardio-respiratoire (drogues à visée hémodynamique, ventilation, ...) doivent être associées de manière adaptée.

4.6.4. Hyperammoniémie et insuffisance hépatocellulaire

Une hyperammoniémie, parfois sévère, est un mode de révélation de la maladie. Elle est due à une carence en acétyl-CoA et en ATP, indispensables pour les premières étapes du cycle de l'urée. Elle est souvent associée à une insuffisance hépatocellulaire. La prise en charge n'est pas spécifique et dépend de la sévérité clinique et biologique de l'hyperammoniémie. En cas d'hyperammoniémie modérée (<2-3 fois la normale), aiguë et bien tolérée (état de conscience normal), la relance du métabolisme énergétique par des apports conséquents de glucides et par la suppression des lipides est souvent suffisante pour normaliser l'ammoniémie [Ryder B 2021]. En cas d'hyperammoniémie plus sévère, la prise en charge proposée est semblable à celle des déficits du cycle de l'urée [Häberle J 2019]. Le régime doit être hyperglucidique, dépourvu de lipides et les protéines doivent être transitoirement (24-48 heures) exclues. Les molécules épuratrices de l'ammoniaque sont le benzoate de sodium, le phénylbutyrate (uniquement per os) ou l'association phénylacétate + benzoate de sodium (Ammonul[®]). La posologie habituelle est d'une dose de charge de 250 mg/kg IVL sur 90-120 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 250-500 mg/kg/j en IV continu (posologie identique mais per os pour le phénylbutyrate). Un relai oral est possible (Benzoate de sodium et/ou phénylbutyrate, Ammonaps[®], Pheburane[®], Ravicti[®] per os) avec une posologie adaptée à chaque molécule (cf. Tableau en annexe 3, extrait du PNDS « Déficit du cycle de l'urée », avec posologies maximales chez l'adulte). L'acide carglumique (Carbaglu[®], 100 mg/kg en dose de charge, puis 100-250 mg/kg/j en 4 prises orales) agit sur les premières étapes déficitaires du cycle de l'urée et est une alternative possible. En cas de signes de gravité (cf. certificat d'urgence en annexe) ou en l'absence d'amélioration malgré une prise en charge adaptée, une épuration extrarénale peut être discutée [Phowthongkum P 2018].

L'insuffisance hépatocellulaire peut également justifier une prise en charge adaptée (perfusion de plasma frais congelé, albumine, ...). L'insuffisance hépatocellulaire est secondaire et habituellement rapidement résolutive. Sa prise en charge ne relève habituellement pas d'une transplantation hépatique.

4.6.5. Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse aiguë est également un mode de révélation des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG, notamment dans les formes tardives. Dans ce cas, il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë. Le traitement non spécifique consiste à hyperhydrater le patient et à alcaliniser les urines, proposer un traitement antalgique et surveiller la fonction rénale et la kaliémie.

[Angelini C 2006]. Une insuffisance rénale aiguë peut nécessiter une épuration extrarénale [Topçu Y 2014]. Le traitement spécifique consiste à associer une prise en charge diététique avec un régime hyperglucidique hypolipidique. Un certificat d'urgence « rhabdomyolyse » est en cours de rédaction par la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

4.6.6. Les autres traitements

4.6.6.1. La L-carnitine

La carnitine joue un rôle majeur dans le traitement aigu des déficits de β -oxydation mitochondriale des AG. Elle joue le rôle d'épurateur des acyl-CoAs accumulés notamment dans la mitochondrie et permet leur élimination sous forme d'acylcarnitines. Elle permet également de cette manière de relâcher du CoA libre indispensable à de nombreuses réactions métaboliques. Enfin, elle permet de corriger une éventuelle carence en carnitine libre secondaire à l'élimination urinaire d'acylcarnitines [Hori T 2010]. Les effets bénéfiques d'une supplémentation en carnitine passent par une possible augmentation de synthèse des acylcarnitines. Toutefois, les acylcarnitines à chaîne longue sont suspectes d'être responsables des troubles du rythme cardiaque par effet toxique sur les canaux ioniques des cardiomyocytes. Dans chaque situation aiguë, il faut donc peser les avantages et les inconvénients d'une supplémentation en L-carnitine [Winter S 2016].

Dans la plupart des cas, une supplémentation en L-carnitine est proposée à petites doses (10-50 mg/kg/j), en intraveineux (Levocarnil® solution injectable, 5 mL=1 g, perfusion continue ou fractionnée en 3 à 4 prises/j) ou en entéral/oral (Levocarnil® solution buvable, 10 mL=1g, fractionné en 3 à 4 prises/j, la forme injectable peut être donnée per os en tenant compte du fait qu'elle est deux fois plus concentrée). En cas de symptomatologie cardiaque, notamment en cas de troubles du rythme ou de QT-long, la prudence est de mise et il est préférable d'attendre avant de débuter une supplémentation en L-carnitine. En cas de forte suspicion de déficit primaire en carnitine, le traitement curatif consiste à donner de fortes doses de L-carnitine (100-200 mg/kg/j) [Longo N 2016]. D'une manière générale, l'indication de cette supplémentation est réévaluée au cas par cas quand le diagnostic est confirmé (voir traitement au long cours).

4.6.6.2. Les compléments nutritionnels et caloriques

Les compléments nutritionnels et caloriques sont d'un intérêt évident dans le traitement au long cours mais leur utilisation en urgence dans l'attente de la confirmation du diagnostic est moins étudiée. L'utilisation des maltodextrines est fréquente pour enrichir l'alimentation, par contre l'utilisation de TCM n'est pas habituelle tant que le diagnostic précis n'est pas établi (résultat du profil des acylcarnitines et de la CAO). Il en est de même pour l'utilisation de la triheptanoïne. Les corps cétoniques de synthèse peuvent être proposés en cas de carence énergétique grave [Bhattacharya K 2020].

4.6.6.3. Les vitamines, minéraux et oligoéléments.

Le régime initial doit couvrir les besoins selon les références nutritionnelles conseillées (RNC) pour l'âge en vitamines, minéraux et oligoéléments afin de ne pas aggraver le défaut de production d'énergie. La riboflavine (100-200 mg/j, per os) a un intérêt thérapeutique dans les déficits en MAD et doit être proposée dans toute suspicion de ce diagnostic [Angelini C 2006].

La prise en charge initiale dépend bien évidemment de l'état de santé du patient. En l'absence de défaillance aiguë sévère initiale, les premières étapes telles que la correction de l'hypoglycémie et la perfusion de glucose peuvent être évitées pour aller directement à l'étape de mise en place d'un régime adapté.

5. Prise en charge thérapeutique à long terme

5.1. Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont :

- De réaliser un régime adapté à l'âge et à la pathologie du patient et de le faire évoluer pour qu'il reste adapté aux besoins, notamment chez l'enfant en phase de croissance,
- De débiter les traitements médicamenteux adaptés à l'état de santé du patient, notamment les traitements épurateurs et les compléments nutritionnels,
- De prévenir et de traiter les décompensations,
- De mettre en place des séances d'éducation thérapeutique afin que le patient et son entourage gèrent au mieux au quotidien la maladie et son traitement.

5.2 Les principes du régime

5.2.1. Principes généraux

La prise en charge diététique des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG repose sur la limitation des périodes de jeûne et sur un régime contrôlé quantitativement et qualitativement en graisses et privilégiant les glucides complexes [Knottnerus SJ 2018, Van Calcar SC 2020]. De plus toutes les situations conduisant soit à un défaut d'apport alimentaire (jeûne, vomissements, intervention chirurgicale, ...), soit à une augmentation des besoins énergétiques (infection, maladie intercurrente, exercice physique, stress, ...) doivent faire l'objet de mesures préventives pour éviter l'apparition d'une décompensation de la maladie.

Le niveau de ces mesures va dépendre d'une part de la nature précise du déficit enzymatique et d'autre part de la sévérité de ce déficit représentée par l'âge de survenue des symptômes, leur intensité et l'importance des perturbations biologiques.

La notion de jeûne prolongé est fonction de l'âge du patient. La durée de jeûne à ne pas dépasser va varier en fonction de l'âge du patient, de la sévérité du déficit et de la réponse au traitement. Cette durée doit être définie pour chaque patient par l'équipe spécialisée assurant la prise en charge. Les durées de jeûne nocturne maximales à ne jamais dépasser dans des conditions normales d'alimentation, c'est-à-dire sans anorexie ni trouble digestif, sont données à titre indicatif en dessous de ce paragraphe. Cependant pour les formes les plus graves de ces déficits, ces durées de jeûne ne pourront pas être atteintes, ce qui nécessitera la mise en place d'une alimentation entérale nocturne (par sonde nasogastrique ou gastrostomie) en veillant à apporter un débit glucidique suffisant (au moins 10 mg/kg/min chez le nourrisson et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte). De même, le recours à une alimentation entérale peut être nécessaire chez les enfants ne respectant pas ce rythme alimentaire ou n'étant pas capable de prendre la totalité de leur ration par voie orale.

Tableau 3 : Durée de jeûne conseillée et maximale (à ne pas dépasser) en fonction de l'âge, à réadapter au cas par cas (tolérance plus courte pour les formes les plus sévères).

Age	Durée de jeûne recommandée	Durée de jeûne maximale
Nouveau-né	3 h	4 h
1-6 mois	4 h	6-8 h
6-12 mois	4 h (jour) / 6-8 h (nuit)	10-12 h (nuit)
1-6 ans	4 h (jour) / 10 h (nuit)	12 h (nuit)
> 6 ans	4 h (jour) / 12 h (nuit)	14 h (nuit)

D'une façon générale, dans le régime utilisé dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG :

- L'apport énergétique est normal pour l'âge (en fonction du poids de l'enfant et de son niveau de dépense énergétique).

- L'apport énergétique fourni par les glucides représente au minimum 50 à 55 % de l'apport énergétique total.
 - L'apport énergétique fourni par les lipides totaux est contrôlé et représente habituellement 20 à 35% de l'apport énergétique total (avec une exception pour les déficits en MAD) avec une répartition entre TCM et AGCL variable en fonction des pathologies (voir plus loin). Une liste d'aliments pauvres en graisses est donnée à titre indicatif en annexe.
 - L'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments doit être celui des références nutritionnelles pour la population, en prêtant tout particulièrement attention aux vitamines liposolubles (pour lesquelles il peut être nécessaire de donner une supplémentation médicamenteuse).
 - Les besoins en AG essentiels (acide linoléique et acide α -linoléique) doivent être couverts par un apport d'huile de noix ou de soja, ou d'un mélange huile de tournesol/huile de colza, ou par l'apport direct d'acide docosahexaénoïque (DHA, Omacor[®], cf paragraphe « 5.3.4. Acides gras polyinsaturés ») ; ces apports en AG essentiels sont couverts en cas d'utilisation de préparation adaptée pour nourrisson (Monogen[®], Lipistart[®]) [MacDonald A 2018].
- Il existe des règles diététiques spécifiques à certains déficits [Van Calcar SC 2020].

5.2.2. Déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (VLCAD, LCHAD/MTP, CPT-I, CPT-II, CACT) :

- Limitation des lipides sous forme d'AGCL (au maximum 10% de l'apport énergétique total), complétés par des TCM (20 à 25% de l'apport énergétique total), soit un apport final d'AGCL + AGCM représentant 25 à 30% de l'apport énergétique total.
- Possible nécessité de limiter les apports en protéines en cas d'hyperammoniémie.
- Utilisation d'une préparation pour nourrisson riche en TCM et pauvre en triglycérides à chaîne longue (Monogen[®], Lipistart[®])
- Utilisation possible de préparations pour nourrisson exemptes de graisses (Milupa Basic-f[®], Vivonex Ten[®] – actuellement non disponibles en France) ou de préparation à base de lait écrémé.
- Utilisation de produits diététiques à base de TCM proposés sous différentes formes : Liquigen[®] (TCM en émulsion aqueuse), huile de TCM, margarine Cérès[®], poudre de TCM (MCT Procal[®]), ...
- Utilisation de triheptanoïne (UX007) à envisager en fonction de la situation du patient (cf. en-dessous).

5.2.3. Déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCM (MCAD) :

- Contre-indication des TCM, dont les suppléments cités ci-dessus et faire attention aux préparations pour nourrisson contenant des TCM de façon importante (notamment préparations pour prématurés, hydrolysats poussés de protéines et préparations anti-diarrhée pour nourrissons).
- Contre-indication des aliments riches en TCM : noix de coco et aliments dérivés (lait de coco, huile de coco, huile de coprah...).
- Contre-indication de la triheptanoïne (UX007).

5.2.4. Déficit global de la β -oxydation mitochondriale des AG (Déficit en MAD) :

- Régime plus restreint en lipides que dans les pathologies précédentes, visant à limiter au maximum l'apport de tous les lipides (au maximum 10% de l'apport énergétique total sous forme d'AGCL).
- Contre-indication des TCM (cf aliments et compléments alimentaires cités précédemment).
- Contre-indication de la triheptanoïne (UX007).
- A noter que pour les formes moins sévères, de révélation tardive ou sensibles à la riboflavine, le régime peut être moins restreint en lipides.

5.2.5. Régime d'urgence :

En cas de situation de décompensation (infection, maladie intercurrente, intolérance digestive, intervention chirurgicale, ...), il est recommandé de réaliser un régime d'urgence afin d'optimiser l'apport calorique et de limiter le jeûne. Si la tolérance digestive le permet, il peut être réalisé per os

en fractionnant l'alimentation qui sera enrichie en glucides (un exemple de préparation proposée pour les déficits en MCAD est donné en annexe). Sinon, une nutrition entérale continue sera proposée. Cette alimentation est alors normocalorique, hyperglucidique et hypolipidique (poursuite de l'utilisation des produits du régime habituel en prenant soin de stopper les suppléments en AG essentiels) avec un débit glucidique suffisant (au minimum 10 mg/kg/min de glucose chez le nourrisson, et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte) pour bloquer la lipolyse. En cas d'intolérance digestive, un apport glucidique intraveineux doit être envisagé en suivant les mêmes règles que pour une décompensation initiale (cf. paragraphe « 4.6. Prise en charge thérapeutique initiale »).

5.2.6. Utilisation de la triheptanoïne (UX007)

La triheptanoïne est un TCM mais à nombre impair d'atomes de carbone (7 carbones). Son oxydation complète engendre la production d'acétyl-CoA pour la production d'énergie, mais également de propionyl-CoA qui est un précurseur de l'oxaloacétate et améliore par cette voie le fonctionnement du cycle de Krebs, favorisant également de cette manière la production d'énergie. Il s'agit d'une alternative aux TCM « classiques » à nombre pair d'atomes de carbone (mélange de C8 et C10) et son utilisation est plus récente. Ses indications précises sont en cours de définition. Elle semblerait être plus efficace que les TCM conventionnels dans la prévention des décompensations et pourrait être proposée en relais des TCM conventionnels en cas d'efficacité insuffisante de ces derniers ou d'emblée dans les formes sévères, notamment néonatales.

Son utilisation est proposée dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL à une posologie pouvant être calculée en fonction du poids du patient ou de l'apport énergétique souhaité sous forme de triheptanoïne (25 à 35 % de l'apport énergétique total), en s'adaptant aux bénéfices cliniques et aux résultats biologiques [Guffon N 2021, Norris MK 2021, Vockley J 2021].

Son introduction peut être faite en relais des TCM à nombre pair d'atomes de carbone qui seront arrêtés d'un coup ou progressivement en remplacement par la triheptanoïne. Une introduction progressive facilite la tolérance digestive. Cette introduction doit s'accompagner à terme d'un arrêt de la prise de TCM conventionnels et de l'utilisation d'un lait ou d'une préparation sans graisse (lait de vache écrémé, ou Milupa basic-f®) en veillant à couvrir les apports en AG essentiels, vitamines, minéraux et oligoéléments.

La prise de triheptanoïne devra être fractionnée au mieux en 4 à 6 prises par jour et mélangée avec de la nourriture ou une boisson (bien émulsionner) afin d'améliorer la tolérance digestive (ex : yaourt à 0% MG, fromage blanc 0% MG, lait sans matière grasse, compote, potage, purée de légumes, ...). La triheptanoïne peut être employée dans la composition d'une alimentation entérale et poursuivie en régime d'urgence. Une intolérance digestive (douleurs abdominales, diarrhée) est possible en début de traitement, notamment chez les patients les plus âgés, mais la tolérance s'améliore avec le temps.

5.2.7. Utilisation de l'amidon de maïs

L'emploi d'amidon de maïs (de type Maïzena® ou équivalent) peut s'envisager pour permettre l'arrêt de l'alimentation entérale nocturne ou augmenter la durée de jeûne dans la journée. Il sera alors utilisé cru, à partir de l'âge de 12 à 24 mois, si la tolérance digestive et la sévérité de la maladie le permettent. Son utilisation doit être évaluée en hospitalisation de façon précise pour être certain qu'elle ne perturbe pas l'équilibre biologique (apprécié par un dosage des AGL, lactate, acylcarnitines) sans se satisfaire d'une simple absence d'hypoglycémie.

5.2.8. Activité physique

Des conseils devront être donnés en cas de réalisation d'activité physique. Il faut tout particulièrement veiller à ne pas débiter une activité physique en étant à jeun (prise de glucides complexes et/ou de TCM avant l'effort) [Behrend AM 2012, Ørngreen MC 2007, Vissing J 2016]. Il peut être également conseillé de consommer régulièrement des aliments ou boissons sucrés pendant l'effort physique.

5.2.9. Surpoids

En cas de surpoids, toute prescription de régime amincissant ou de réalisation de chirurgie bariatrique peut être dangereuse et ne doit pas être décidée sans avis préalable d'un centre expert [Gillingham MB 2007, Zweers H 2012].

5.3. Les traitements médicamenteux

La rareté et la variabilité phénotypique de ces pathologies expliquent les difficultés pour obtenir la démonstration scientifique de l'efficacité des différents traitements par des études prospectives de bonne qualité [Kley RA 2013, Spiekerkoetter U 2009b, Winter S 2016, Yamada K 2019]. Il s'agit donc dans la plupart des cas de recommandations d'experts basées sur leur expérience et leurs convictions.

5.3.1. L-carnitine

La carnitine joue le rôle d'épurateur des acyl-CoAs accumulés dans la mitochondrie et permet leur élimination sous forme d'acylcarnitines dans le sang puis dans les urines. L'élimination urinaire des acylcarnitines peut être responsable d'un déficit secondaire en carnitine libre, ce qui peut justifier une supplémentation orale au long cours [Hori T 2010]. De plus, la carnitine pourrait avoir un effet antioxydant dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG [de Moraes MS 2020]. D'un autre côté, la supplémentation en carnitine peut augmenter la synthèse d'acylcarnitines qui sont suspectées de jouer un rôle majeur dans l'apparition des troubles du rythme cardiaque (dérivés à chaîne longue principalement). Une éventuelle supplémentation orale en L-carnitine (Levocarnil®) se discute donc au cas par cas en tenant compte du type de déficit, d'une éventuelle carence en carnitine libre et de la présence d'anomalies du rythme cardiaque [Almannai M 2019, Knottnerus SJ 2018, Winter S 2016].

La supplémentation orale en L-carnitine est le traitement de choix du déficit primaire en carnitine. Elle est habituellement proposée à la posologie de 100 à 200 mg/kg/j en 3 à 4 prises, mais des doses supérieures peuvent être prescrites [Angelini C 2006, Longo N 2016, Magoulas PL 2012]. Il est à noter que des doses très élevées peuvent être responsables d'un inconfort digestif ou d'une odeur nauséabonde de toutes les sécrétions du corps pouvant interférer avec l'acceptabilité du traitement [Angelini C 2006 ; Magoulas PL 2012]. La riboflavine permettrait de diminuer la mauvaise odeur et peut être proposée en association (50-100 mg/j). Dans le déficit en MCAD, un traitement par L-carnitine est recommandé lorsqu'un déficit en carnitine est mis en évidence au moment du diagnostic ou lors des bilans biologiques de contrôle. La dose recommandée est de 20 à 50 mg/kg/j en 2 prises [Feillet F 2012]. Dans les déficits responsables d'une accumulation d'acylcarnitines à chaîne longue (CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD et MTP, MAD), une supplémentation orale en L-carnitine est habituellement proposée, plutôt à faible dose (10 à 50 mg/kg/j) et sans qu'aucune étude n'ait été menée sur l'efficacité et les effets secondaires de cette approche [Almannai M 2019, Arnold GL 2009, Knottnerus SJ 2018, Spiekerkoetter U 2009b]. Une supplémentation orale est parfois également proposée dans les déficits en SCAD sans risque d'accumulation de dérivés toxiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017].

5.3.2. 3-hydroxybutyrate de sodium

Le 3-hydroxybutyrate est un corps cétonique utilisable facilement par la majorité des organes pour produire de l'énergie. Il n'est pas commercialisé sous forme médicamenteuse mais une préparation magistrale est possible à partir de son sel de sodium. Il peut être proposé per os dans les formes sévères des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG comme complément énergétique à une posologie de 300 à 1000 mg/kg/j (maximum 2600 mg/kg/j) réparti en 4 à 6 prises/jour. Il a montré une efficacité au long cours sur les atteintes cardiaques et cérébrales dans les déficits en CACT, CPT-II, et MAD [Bhattacharya K 2020, van Hove JL 2003, Knottnerus SJ 2018]. Le risque théorique de surcharge sodée ne semble pas avoir entraîné de défaillance cardiaque chez les patients traités et présentant une cardiomyopathie.

5.3.3. Riboflavine et autres vitamines, minéraux et oligoéléments

La riboflavine (vitamine B2, 100-200 mg/j, per os) a un intérêt thérapeutique dans certaines formes de déficit en MAD (dites « sensibles à la riboflavine ») et doit être essayée dans toute suspicion de ce

diagnostic [Angelini C 2006]. Elle est également parfois proposée dans les déficits en SCAD symptomatiques [Jethva R 2008, Nochi Z 2017]. Le régime limité en AG naturels est souvent responsable d'une carence d'apport en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, éventuellement K) qui doit être compensée par un apport oral de ces vitamines (Uvestérol ADEC[®], Seravit Pédiatrique[®], FruitiVits[®], PhlexyVits[®], Dekas Essential[®], ...). Les RNC dans les autres vitamines, minéraux et oligoéléments doivent également être couvertes.

5.3.4. Acides gras polyinsaturés

Le régime limité en AG naturels étant également responsable d'une carence d'apport en AG essentiels (acide linoléique et α -linoléique) précurseurs des AG polyinsaturés de la série n-3 et n-6, cette carence doit être compensée (cf. paragraphe « 5.2. Principes du régime ») [Spiekerkoetter U 2009b]. De plus, une supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA) doit être proposée spécifiquement dans les déficits en LCHAD et MTP du fait du risque élevé de carence (ces enzymes intervenant dans la synthèse endogène du DHA). La carence en DHA pourrait participer à la physiopathologie de la rétinopathie et/ou de la neuropathie périphérique fréquemment observées dans cette pathologie [Spiekerkoetter U 2009 b, den Boer ME 2002]. La posologie proposée est de 190 mg/j de DHA pour un poids corporel <20 kg et de 380 mg/j pour un poids supérieur, en utilisant le plus souvent des esters éthyliques d'oméga-3 (Omacor[®]). Cette supplémentation peut également être proposée dans les autres déficits en cas de carence avérée en oméga-3.

5.3.5. Créatine

La créatine est un composé énergétique utilisé notamment par les muscles squelettiques et le cerveau. Une supplémentation orale peut être proposée à une posologie très variable (3 à 20 g/j) afin d'améliorer les symptômes musculaires mais cette approche n'a jamais fait la preuve de son efficacité [Kley RA 2013].

5.3.6. Bézafibrate

Le bézafibrate, médicament classiquement utilisé comme hypolipémiant, est un agoniste PPAR α qui pourrait par ce mécanisme augmenter l'expression des enzymes de la β -oxydation mitochondriale, sous-réserve qu'il existe une activité enzymatique résiduelle significative. Une amélioration clinique, biologique et de la qualité de vie a été rapportée chez des patients adultes avec une forme myopathique de déficit en VLCAD ou en CPT-II mais cet effet bénéfique n'a pas été reproduit dans toutes les études et reste encore controversé [Bastin J 2015, Ørngreen MC 2014]. Son efficacité dans les autres formes de déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG reste à démontrer.

5.4. Prévention et traitement des décompensations

Au-delà du régime, de la prévention du jeûne et des traitements médicamenteux, l'hygiène de vie des patients est une partie importante de la prise en charge. Une activité physique régulière est recommandée, notamment dans les formes musculaires tardives, afin de préserver la masse musculaire et de limiter le surpoids [Karall D 2014]. Elle doit être encadrée par la prise de sucres complexes ou de TCM, éventuellement de 3-hydroxybutyrate, avant l'effort, et possiblement pendant l'effort s'il se prolonge [Behrend AM 2012, Vissing J 2016, Yamada K 2019]. Les efforts physiques excessifs sont toutefois à proscrire chez les patients avec une atteinte musculaire sévère. La consommation de toxiques pour le foie, le cœur et les muscles est à proscrire (alcool, tabac, ...). Les infections intercurrentes favorisent les décompensations métaboliques, notamment dans les formes les plus sévères et/ou chez les patients les plus jeunes. Il est donc recommandé dans ces périodes de réduire la durée de jeûne, de favoriser la consommation de glucides et/ou de TCM quand ils sont déjà recommandés dans le régime de base [Knottnerus SJ 2018]. La fièvre doit également être traitée activement.

Si malgré les mesures préventives le patient débute une décompensation, lui ou sa famille doivent être capables d'identifier les premiers symptômes et de débiter le traitement d'urgence. En cas d'hospitalisation, la prise en charge de la décompensation rejoint la prise en charge initiale (cf. paragraphe correspondant). Le patient doit toujours avoir avec lui un protocole d'urgence écrit (cf. certificats d'urgence en annexe) et comportant les coordonnées du centre de suivi, notamment si la prise en charge ne se fait pas dans le centre de suivi habituel.

5.5. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une prise en charge multidisciplinaire visant à améliorer la santé et la qualité de vie des patients et de leurs proches par le biais d'une meilleure connaissance et compréhension de la maladie, des traitements (bénéfices, risques, effets secondaires), des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme). Le patient et sa famille acquièrent des compétences pour mieux gérer la maladie au quotidien et mieux vivre avec elle. Ils deviennent acteurs en participant aux soins et en s'impliquant dans la prise en charge de la maladie (prise de décisions). Cela permet aux patients et à sa famille d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Le programme d'ETP, majoritairement développé dans les hôpitaux par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme, repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives proposées au patient et à sa famille afin de les aider à mieux vivre avec la maladie. Initialement à destination des parents, l'éducation thérapeutique va progressivement inclure l'enfant en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Elle visera à renforcer l'observance, notamment au moment de l'adolescence. Elle tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose, préparation à une grossesse) et comprend un accompagnement psycho-social.

6. Suivi à long terme

6.1. Objectifs principaux

Les objectifs du suivi à long terme sont :

- De s'assurer du bon équilibre métabolique et de la bonne observance du traitement, de réadapter le régime et les différents traitements en fonction de l'évolution, et le cas échéant, le protocole d'urgence.
- De dépister l'apparition d'éventuelles complications liées à la maladie ou à son traitement et de les prendre en charge.
- D'informer le patient et son entourage sur la maladie, son mode de transmission (conseil génétique), son traitement (y compris les innovations thérapeutiques), ainsi que sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et d'associer les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge (notamment le médecin traitant et le service hospitalier de proximité, éventuellement la médecine scolaire et du travail).
- De proposer un traitement personnalisé, tenant compte de la qualité de vie du patient et de son entourage, d'inclure le patient et sa famille dans le processus de décision afin de favoriser le lien de confiance et l'adhérence à la stratégie thérapeutique, et de proposer des séances d'éducation thérapeutique.
- De proposer si nécessaire au patient et à sa famille un soutien psychologique, de les informer sur les différentes structures de recours qui peuvent les aider (CPAM, MDPH, association de patients, ...).

6.2. Suivi clinique et diététique

Une évaluation clinique et diététique régulière est indispensable, afin notamment de réadapter le traitement, de dépister l'apparition d'éventuelles complications, d'anticiper les situations particulières à venir et de répondre à d'éventuelles questions. Cette surveillance est habituellement organisée par un centre de référence ou de compétences, en consultation externe mais des évaluations plus poussées peuvent nécessiter une hospitalisation de jour voire une hospitalisation complète de quelques jours. La fréquence de ces évaluations est à déterminer au cas par cas en fonction du type de maladie, de sa sévérité, de l'équilibre métabolique et du contexte psychosocial. Un ordre de fréquence de ces évaluations est donné dans le Tableau en annexe 4.

La croissance staturopondérale et/ou l'indice de masse corporelle doivent être évalués à chaque consultation, afin notamment de dépister précocement un gain pondéral trop rapide en lien avec une alimentation hypercalorique favorisée par le régime riche en sucres complexes et fractionné en prévention du jeûne [Haglund CB 2013]. Un examen clinique complet recherche l'apparition d'éventuelles complications de la maladie. Une évaluation neuropsychologique spécialisée peut être utile chez l'enfant à certains âges clés, notamment pour repérer de rares séquelles d'hypoglycémie, mais des évaluations plus simples (par exemple par le bulletin scolaire) peuvent être suffisantes en l'absence de problème avéré.

Une évaluation diététique doit être faite systématiquement. La réalisation dans les jours précédents d'une enquête de recueil alimentaire sur 3 jours faite à domicile et dans des conditions de vie normale est très utile. Elle consiste à évaluer l'apport calorique, la répartition des glucides, lipides et protides, l'apport en vitamines, minéraux et oligoéléments et la répartition de la ration alimentaire sur la journée. Elle permet de vérifier la bonne adéquation du régime en conditions de vie réelle et de corriger d'éventuelles erreurs. Cette évaluation peut être plus informelle pour les maladies ne nécessitant pas de régime strict (déficit primaire en carnitine, ou en MCAD, SCAD et SCHAD, et formes tardives modérées). Une optimisation du régime est faite en fonction des habitudes alimentaires du patient et/ou de son entourage pour offrir une médecine et une alimentation personnalisées, notamment en facilitant la réalisation pratique quotidienne du régime par des conseils pour l'intégration dans les repas de la supplémentation lipidique (TCM ou triheptanoïne) et l'utilisation comme alternative des différents produits proposés par les industriels de santé. A chaque consultation, les limites de temps de jeûne sont revues (ex : grasse matinée) ainsi que les recommandations en cas d'activité physique. Une révision et une mise à jour des fiches d'urgence sont conseillées (notamment en cas de maladie intercurrente), y compris pour les déficits en MCAD. Toutes les consignes sont expliquées au patient et/ou à son entourage, en tenant compte de la qualité de vie des familles, et sont transmises au médecin traitant et aux services d'hospitalisation de proximité (coordonnées mises à jour).

6.3. Suivi biologique et examens paracliniques

La rareté et la variabilité phénotypique de ces maladies font qu'il n'est pas possible de proposer un protocole unique et scientifiquement validé de suivi biologique. Il s'agit donc dans la plupart des cas de recommandations d'experts basées sur leur expérience et leurs convictions [Lund AM 2010, Spiekerkoetter U 2009b, Van Calcar SC 2020]. Elles sont à adapter au cas par cas. La surveillance biologique vise à s'assurer du bon équilibre métabolique, c'est-à-dire de l'efficacité du régime et des différents traitements, et de l'absence de complication. Le bilan sanguin de base (à adapter selon la situation du patient) comprend :

- NFS-plaquettes,
- Ionogramme sanguin, protides, bicarbonates, urée, créatinine,
- Glycémie, lactate,
- Bilan hépatique et de coagulation (TP, facteur V), ammoniémie,
- CK
- NT-ProBNP (ou BNP) et troponine en cas d'atteinte cardiaque avérée.

Un bilan biologique sanguin nutritionnel doit être proposé au moins annuellement chez les patients qui suivent un régime strict, et comprend un bilan martial et phosphocalcique (fer sérique, ferritine, transferrine et coefficient de saturation de la transferrine, réticulocytes, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, vitamine 25-hydroxy-D3), une évaluation du statut vitaminique, notamment des autres vitamines liposolubles (A et E), et des AG essentiels érythrocytaires.

L'indication et l'interprétation des dosages sanguins de carnitine libre et du profil des acylcarnitines dans le suivi au long cours est à discuter au cas par cas. Dans le déficit en MCAD, le dosage de carnitine libre permet de juger de la nécessité d'une supplémentation orale en L-carnitine (recommandée si carnitine libre effondrée $\leq 12 \mu\text{mol/L}$) ou de l'efficacité de cette dernière [Lund AM 2010]. Dans le déficit primaire en carnitine, le dosage de la concentration résiduelle en carnitine libre permet de vérifier que la supplémentation orale est prise et que la posologie est adaptée (Cible thérapeutique $> 20 \mu\text{mol/L}$) [Magoulas PL 2012]. En revanche, le suivi du profil des acylcarnitines a peu d'intérêt dans ces 2 indications. Dans les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (excepté le déficit en CPT-I) et dans le déficit en MAD, une surveillance régulière de la carnitine libre et du profil sanguin des acylcarnitines est conseillée, même si l'interprétation des variations du profil des acylcarnitines reste controversée [Elizondo G 2020, Spiekerkoetter U 2009b]. Certaines équipes proposent un dosage des corps cétoniques (3-hydroxybutyrate, acétoacétate) en cas de supplémentation orale. De même, le suivi de la CAO peut être proposé, notamment dans le déficit en MAD.

Enfin, les épreuves dynamiques de jeûne sont contre-indiquées car dangereuses et l'évaluation de la tolérance du jeûne n'est envisageable qu'en milieu spécialisé étant donné le risque de décompensation qu'elle occasionne. Un dosage sanguin d'AGL, de glycémie, un profil des acylcarnitines et une ammoniémie peuvent avoir un intérêt pour vérifier la bonne tolérance d'une augmentation du temps de jeûne ou pour réadapter le débit glucidique en cas de nutrition entérale nocturne, sans se contenter de l'absence d'hypoglycémie (inconstante et trop tardive dans les décompensations). Les épreuves d'effort ne sont envisageables qu'en milieu spécialisé.

En ce qui concerne les examens paracliniques, une échographie cardiaque et un électrocardiogramme sont recommandés chez les patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (sauf le déficit en CPT-I), de déficit primaire en carnitine, ou de déficit en MAD, au moins une fois par an et plus en cas d'atteinte cardiaque avérée et instable [Knottnerus SJ 2018, Lund AM 2010, Magoulas PL 2012, Spiekerkoetter U 2009b]. Un holter de rythme est proposé annuellement en cas de risque de troubles du rythme cardiaque, notamment dans le déficit primaire en carnitine [Lund AM 2010]. Une échographie hépatique annuelle est indiquée en cas de signes d'insuffisance hépatique mais sa valeur dans le suivi au long cours reste débattue. Une évaluation annuelle musculaire et de la fonction respiratoire (à adapter selon les capacités du patient) est conseillée en cas de tableau myopathique. Un examen ophtalmologique annuel est préconisé chez les patients atteints de déficit en LCHAD ou en MTP ($\pm$ électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels si indication) en raison du risque de rétinopathie, ainsi qu'un électroneuromyogramme en cas de suspicion clinique de neuropathie périphérique. Enfin, il n'y a pas d'examen paraclinique particulier dans le suivi des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCC (SCAD, SCHAD) ou AGCM (MCAD).

6.4. Complications à long terme

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG s'accompagnent d'un certain nombre de complications à long terme, vraisemblablement dues à l'accumulation chronique de dérivés toxiques dans les tissus. Ces complications sont favorisées par la sévérité de la maladie, le mauvais équilibre métabolique et la mauvaise compliance au traitement.

Les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL (excepté le déficit en CPT-I) et les déficits en MAD peuvent s'accompagner du développement d'une cardiomyopathie hypertrophique et/ou dilatée évoluant vers une insuffisance cardiaque, et de troubles du rythme [den Boer ME 2002, den Boer ME 2003, Pena LD 2016, Spiekerkoetter U 2009a]. Ces déficits peuvent également être à l'origine d'une faiblesse musculaire chronique en lien avec une myopathie et pouvant se compliquer d'une insuffisance respiratoire chronique. Beaucoup de patients évoluent à l'âge adulte vers une forme

principalement musculaire avec fatigabilité chronique et épisodes aigus de rhabdomyolyse [den Boer ME 2002, Pena LD 2016, Spiekerkoetter U 2009a]. Une atteinte hépatique chronique (élévation des transaminases, fibrose hépatique) est également possible, plus spécifiquement dans les déficits en LCHAD et MTP [den Boer ME 2002, Karall D 2015]. Une rétinopathie et/ou une neuropathie périphérique sont fréquentes dans l'évolution à long terme des déficits en LCHAD ou en MTP malgré la supplémentation en oméga-3 [Fletcher AL 2012, Grünert SC 2021]. Une hypoparathyroïdie a également été rapportée dans ces déficits, mais de manière plus sporadique [Labarthe F 2006]. Dans le déficit primaire en carnitine, l'évolution à long terme est habituellement bonne et sans complication, sous réserve que la supplémentation en carnitine soit poursuivie, au risque sinon de complications et notamment de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite [Magoulas PL 2012]. Il n'y a pas de complication spécifique à long terme décrite dans les déficits en CPT-I, ou de la β -oxydation mitochondriale des AGCM (MCAD) ou des AGCC (SCAD, SCHAD) [Lund AM 2010].

6.5. Situations particulières

6.5.1. Scolarité

La scolarisation des enfants atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG est celle de tout enfant porteur d'une maladie chronique et/ou d'un handicap qui peut être inscrit dans l'établissement de proximité de son domicile. En cas de soins sur le temps scolaire ou d'adaptations justifiées par un déficit moteur ou intellectuel, les organisations sont définies dans le cadre d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS, en collaboration avec la MDPH) ou d'un projet d'accueil individualisé (PAI, organisé par l'établissement d'accueil) en collaboration avec une équipe éducative et la famille. La réalisation du régime sur le temps scolaire fait partie de ces organisations et peut nécessiter que les parents fournissent un panier repas ou des compléments nutritionnels quand le régime est strict. Il n'y a pas de contre-indication obligatoire à la pratique du sport en milieu scolaire mais des adaptations peuvent être utiles au cas par cas. Si nécessaire, l'orientation scolaire peut se faire en collaboration avec la MDPH vers un établissement spécialisé.

6.5.2. Vie sociale et professionnelle

Les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG doivent bénéficier d'une intégration sociale la plus normale possible. Pour l'intégration dans le milieu du travail, des adaptations peuvent être nécessaires, notamment pour les patients qui présentent un déficit moteur ou une faiblesse musculaire chronique et pour lesquels les efforts physiques peuvent être limités. Un déficit visuel est possible dans les déficits en LCHAD et MTP pouvant nécessiter des adaptations.

6.5.3. Grossesse

Une grossesse est envisageable chez les patientes porteuses d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG mais comporte un risque de décompensation. Elle doit donc être anticipée et planifiée. Le premier trimestre est à risque de décompensation du fait des nausées et des vomissements, et nécessite une surveillance accrue et une adaptation du régime. Pour les déficits de la β -oxydation mitochondriale des AGCL, il est conseillé d'augmenter les apports caloriques de 350-400 Calories au 2^{ème}, puis au 3^{ème} trimestre. L'accouchement et le post-partum immédiat sont une période plus particulièrement à risque de décompensation, notamment sous forme de rhabdomyolyse, justifiant un apport constant de glucose par voie veineuse pendant l'accouchement, puis un relais per os et une surveillance biologique répétée [Leslie ND 2009, Slater PM 2009]. En cas d'allaitement, des apports caloriques importants doivent être maintenus. Dans le déficit primaire en carnitine, la grossesse peut engendrer une baisse de la concentration sanguine en carnitine. Il est donc nécessaire de surveiller la concentration sanguine de carnitine libre de la femme enceinte et de réadapter si besoin la posologie de la supplémentation orale afin de prévenir toute carence chez le fœtus comme chez la patiente [Magoulas PL 2012].

6.5.4. Anesthésie

L'anesthésie générale est une situation à risque de décompensation pour les patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Elle doit être anticipée et préparée en collaboration étroite entre l'équipe d'anesthésie et le centre expert qui prend en charge le patient. Le jeûne doit être limité et ses conséquences prévenues par une perfusion continue de glucose apportant une quantité de glucose au moins égale aux apports de base du sujet normal (cf. Tableau 2, 6-8 mg/kg/min de glucose chez l'enfant et 2.2 mg/kg/min chez l'adulte), voire plus si le jeûne doit se prolonger [Allen C 2017, Redshaw C 2014, Vellekoop P 2011]. L'apport de glucose peut être inférieur aux recommandations proposées pour le traitement des décompensations aiguës étant donné qu'il s'agit d'une attitude préventive. En pratique, une perfusion de sérum glucosé G10% avec apport ionique adapté peut être utilisée à 100-150 ml/kg/j de la naissance à 6 ans, 80-120 ml/kg/j chez l'enfant et 2,5-4 L/j chez l'adolescent/adulte (ou 1-1,5 L/j de G30% chez l'adulte), relayée dès que possible par un apport calorique oral. En cas d'hyperglycémie, il est préférable d'associer une perfusion d'insuline plutôt que de réduire le débit glucidique.

En ce qui concerne les médicaments anesthésiques, le propofol dont l'excipient est une émulsion lipidique, doit être évité ou ne peut être utilisé qu'en bolus à l'induction [Allen C 2017]. L'étomidate doit être évité car il contient, en fonction de sa forme commerciale, soit du propylène glycol qui augmente la charge d'acide gras des patients, soit une émulsion lipidique. La kétamine est à éviter à dose anesthésique car elle stimule le système nerveux sympathique et peut augmenter le taux de catécholamines endogènes. En revanche, les gaz halogénés, le thiopental, le midazolam et les opiacés peuvent être utilisés en sécurité [Redshaw C 2014, Leslie ND 2009, Vellekoop P 2011]. Les curares dépolarisants peuvent provoquer une augmentation des CK qui est aussi un des marqueurs de décompensation postopératoire de la maladie. Les curares non dépolarisants peuvent être utilisés sous contrôle d'un monitoring de la curarisation. Il n'y a pas de complication spécifique rapportée après l'utilisation d'opiacés, d'AINS, de paracétamol ou d'une anesthésie locale ou régionale chez ces patients [Redshaw C 2014].

La prémédication, la prévention de l'hypothermie per opératoire, l'analgésie adaptée et multimodale (y compris par une anesthésie locale ou locorégionale associée) contribuent à réduire le stress péri opératoire qui peut être une cause de décompensation.

6.5.5. Aides financières et sociales

Les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG bénéficient d'une exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à leur maladie au titre de l'ALD17. Des aides complémentaires sont possibles avec la CAF et avec la MDPH. Les patients et leur entourage doivent être guidés par une assistante sociale dans toutes ces démarches.

6.5.6. Transition enfant-adulte

La transition des services pédiatriques aux services destinés aux adultes doit être anticipée et s'organise au plus tôt pour préparer l'adolescent (et sa famille) au transfert de services, en encourageant l'autonomie et la confiance en soi. Les spécialistes adultes de la prise en charge de ces maladies sont rares, ce qui impose parfois au patient des déplacements pour trouver une équipe spécialisée. Des recommandations de bonnes pratiques émises par la filière G2M ont été publiées et peuvent servir de guide pour organiser la transition (<http://www.filiere-g2m.fr>).

6.5.7. Qualité de vie

La prise en compte de la qualité de vie des patients et de leur entourage est un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients avec une maladie chronique. Malheureusement à ce jour peu d'études se sont intéressées à la qualité de vie et aux facteurs qui l'influencent chez les patients atteints de déficit de la β -oxydation mitochondriale des AG. Pour les patients présentant une forme myopathique de la maladie, un certain nombre de déterminants sont communs avec ceux des patients porteurs d'une myopathie non métabolique.

7. Annexes

7.1. Tableaux annexes

- Tableau annexe 1 : Perturbations caractéristiques du profil des acylcarnitines et du profil des acides organiques urinaires observées en cas d'anomalies de l'oxydation mitochondriale des acides gras, du cycle de la carnitine et de déficit en transporteur de la carnitine.
- Tableau annexe 2 : Diagnostics différentiels à partir du profil des acylcarnitines
- Tableau annexe 3 : Médicaments épurateurs de l'ammoniaque, extrait du PNDS « Déficits du cycle de l'urée ».
- Tableau annexe 4 : Suivi clinique et paraclinique des patients atteints d'un déficit de β -oxydation mitochondriale des acides gras.

Tableau annexe 1 : Perturbations caractéristiques du profil des acylcarnitines et du profil des acides organiques urinaires observées en cas d'anomalies de l'oxydation mitochondriale des acides gras, du cycle de la carnitine et du déficit en transporteur de la carnitine.

PATHOLOGIE	VARIATION SPECIFIQUE DES ACYLCARNITINES	VARIATION DES ACIDES ORGANIQUES URINAIRES
Déficit en transporteur de la carnitine (OCTN2)	C0 effondrée dans le sang et excrétion urinaire paradoxalement conservée Autres acylcarnitines basses	Profil sans particularités, pas d'acidurie dicarboxylique (sauf en cas d'hypoglycémie)
Déficit en carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I)	C0 $\nearrow$ C16, C18, C18:1 $\searrow$ Rapport C0/(C16+C18) $\nearrow$ Privilégier le profil sur buvard si suspicion clinique	Profil sans particularités, pas d'acidurie dicarboxylique
Déficit en carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) Déficit en carnitine-acylcarnitine-translocase (CACT)	C16 $\nearrow$, C16:1 $\nearrow$, C18 $\nearrow$, C18:1 $\nearrow$, C18:2 $\nearrow$ Rapport (C16 + C18:1)/(C2) $\nearrow$ <i>NB : Il n'est pas possible de différencier les deux pathologies sur le simple profil des acylcarnitines</i> Privilégier le profil sur plasma si suspicion clinique	Profil sans particularités, $\pm$ acidurie dicarboxylique
Déficit en very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)	C14:1 $\nearrow$, C14 $\nearrow$, C14:2 $\nearrow$, C16 $\nearrow$, C18:1 $\nearrow$ Rapports C14:1/C16 et C14:1/C12:1 $\nearrow$	acidurie dicarboxylique (C6 à C14)
Déficit en enzyme trifonctionnelle mitochondriale (MTP) Déficit en long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)	C14-OH $\nearrow$, C16-OH $\nearrow$, C16:1-OH $\nearrow$, C18-OH $\nearrow$, C18:1-OH $\nearrow$ et augmentation des acylcarnitines en C14, C16 et C18 <i>NB : Il n'est pas possible de différencier les deux pathologies sur le simple profil des acylcarnitines</i>	acidurie dicarboxylique (C6 à C14) et 3-OH dicarboxylique (C6 à C14)
Déficit en medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)	C8 $\nearrow$, C6 $\nearrow$, C10 $\nearrow$, C10:1 $\nearrow$ Rapports C8/C10 et C8/C2 $\nearrow$	Hexanoylglycine, subérylglycine, $\pm$ phénylpropionylglycine acidurie dicarboxylique (C6 à C10)
Déficit en short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD)	C4 $\nearrow$ ou normale (variants fréquents)	Acides éthylmalonique et méthylsuccinique $\pm$ butyrylglycine
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD)	C4-OH $\nearrow$	Acide 3-hydroxy-glutarique
Déficit multiple en acyl-CoA déhydrogénases (MAD) Anomalies du métabolisme de la riboflavine	C4 à C18 $\nearrow$, C5DC $\nearrow$ (profil variable d'un patient à un autre) Si C8 $\nearrow$, rapport C8/C10 normal	Acides éthylmalonique et méthylsuccinique Hexanoylglycine, subérylglycine, isovalérylglycine, isobutyrylglycine, 2-méthylbutyrylglycine $\pm$ phénylpropionylglycine Acide glutarique Acide 2-hydroxyglutarique et lactone associée $\pm$ acidurie dicarboxylique

C0, carnitine libre, Cx, x nombre d'atomes de carbone dans le dérivé étudié (ex : C8, acylcarnitine à 8 carbones), ...

Tableau annexe 2 : Diagnostics différentiels à partir du profil des acylcarnitines

ORIGINE DE LA VARIATION	MODIFICATION DU PROFIL DES ACYLCARNITINES	COMMENTAIRE / REFERENCE
SITUATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES		
Hémolyse	Relargage de composés intra-cellulaires produisant un profil plasmatique intermédiaire se rapprochant du profil obtenu sur buvard (élévation des acylcarnitines à chaîne longue en C16 et C18:1).	
Profil de jeûne	Elévation de C2 et C4OH Elévation de C14:1 +/- acylcarnitines à chaîne longue +/- C10 :1 avec rapport molaire C14:1/C12:1 normal	
Cytolyse hépatique	Présence possible d'acide formiminoglutamique (FIGLU) + élévation des acylcarnitines à chaîne courte si la lyse cellulaire s'accroît	
Insuffisance rénale	Elévation des dicarboxylyl-carnitines de C3DC à C7DC + élévation des acylcarnitines à chaînes courte et moyenne (C8:1 surtout) si sévère/dialyse	
Lyse cellulaire Prélèvement réalisé en <i>peri mortem</i>	Elévation non spécifique des acylcarnitines à chaîne courte (C2, C3, C4, C5, C4OH) puis à chaîne moyenne puis à chaîne longue	Profil non spécifique témoignant d'une lyse cellulaire +/- prononcée
Présence d'acide formiminoglutamique (FIGLU)	Contamination du pic en C4	Résultat à confronter au profil des acides organiques urinaires et au contexte clinique : cytolyse hépatique ? acidurie formiminoglutamique ? carence en folates ?
SUBSTANCES EXOGENES		
Prise de compléments alimentaires contenant de la L-carnitine Traitement par L-carnitine	Elévation de C0	Doses thérapeutiques : 50-100 mg/kg/j Doses de supplémentation chez les sportifs : 3-30 g/j
Alimentation enrichie en triglycérides à chaîne moyenne	Elévation de C6, C8, C10 avec C10 > C8 > C6	
Traitement par triheptanoïne	Présence d'heptanoylcarnitine C7 Majoration de C5 et C3	
Utilisation du mélange anesthésiant lidocaïne – prilocaïne associée au prélèvement sur buvard	Apparition de deux pics interférents avec les étalons internes de C3 et C4*	Kuster et al., 2004

Traitement par pivampicilline ou pivmecillinam <i>NB : le pivalate est également appelé néopentanoate en cosmétique et entre dans la composition de crèmes utilisées par les femmes allaitantes contre les crevasses</i>	Diminution variable de la carnitine libre C0 Contamination du pic en C5 par la pivaloylcarnitine	Abdenur et al., 1998; Chace et al., 2003; Yahyaoui et al., 2015
Traitement par benzoate de sodium	Présence de benzoylcarnitine	
Traitement par phénylbutyrate de sodium	Présence de phénylacétylcarnitine	
Traitement par salicylés	Présence de salicylylcarnitine	
Traitement par valproate de sodium	Diminution variable de la carnitine libre C0 Contamination du pic en C8 (valproylcarnitine) et du pic en C8DC (propylglutaryl carnitine)	Chace et al., 2003; Okumura et al., 2019
Traitement par céfotaxime	Contamination du pic de C16:1OH	Vianey-Saban et al., 2004
Prélèvement sur EDTA	Plusieurs pics inconnus	

Tableau annexe 3 : Médicaments épurateurs de l'ammoniaque, extrait du PNDS « Déficits du cycle de l'urée »**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 ^a (par voie IV dans une solution de glucose à 10 %) L-Citrulline*	N-carbamylglutamate (uniquement par voie orale/entérale)
Patient à maladie non diagnostiquée ^b	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 ² /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 ^d	Idem	Idem	Idem	-
ARG1D ^e	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.*

Tableau annexe 4 : Suivi clinique et paraclinique des patients atteints d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras.

	Déficit en MCAD	Déficit primaire en carnitine	Déficit β -ox chaîne longue et MAD ⁽¹⁾
Consultation	1 ^{ère} consultation systématique 1 mois après le diagnostic		
Fréquence des évaluations cliniques ⁽²⁾	/3 mois de 0 à 1 an /6 mois jusqu'à 18 ans /1 an à l'âge adulte	/3 mois de 0 à 1 an /6 mois jusqu'à 18 ans /1 an à l'âge adulte	/3 mois. Possibilité d'espacer pour formes tardives et stables
Mesures anthropométriques	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Examen clinique complet (signes de la maladie, complications)	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Evaluation diététique	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Evaluation scolaire et/ou neuropsychologique	Ages clés : 1, 3, 6, 10-11, et 14-15 ans		
Bilan sanguin			
Biologie de base ⁽³⁾		A chaque visite	A chaque visite
NT-ProBNP ou BNP, troponine		En cas d'atteinte cardiaque avérée	En cas d'atteinte cardiaque avérée
Bilan nutritionnel ⁽⁴⁾			/6 à 12 mois
Carnitine libre et totale	/6 à 12 mois	A chaque visite	A chaque visite
Profil acylcarnitines			A chaque visite
Examens complémentaires			
Echographie cardiaque + ECG		/1 an ⁽⁵⁾	/1 an ⁽⁵⁾
Holter cardiaque		/1 an	/1 à 2 ans si anomalie à l'ECG ou atteinte cardiaque connue
Echographie abdominale (avec élastométrie)			1/an si atteinte hépatique
Evaluation motrice ⁽⁶⁾		/1 an si tableau myopathique	/1 an si tableau myopathique
EFR ⁽⁶⁾			/1 an, si insuffisance respiratoire ou tableau myopathique sévère
Evaluation ophtalmo-logique ($\pm$ ERG et PEV)			/1 an si déficit en LCHAD ou MTP
Electroneuromyogramme			Si suspicion neuropathie (déficit en LCHAD ou MTP)

⁽¹⁾Déficits en CACT, CPT-II, VLCAD, LCHAD et MTP, MAD, la surveillance peut être allégée pour les formes tardives modérées et le déficit en MAD sensible à la riboflavine. ⁽²⁾Fréquence à adapter au cas par cas, notamment en fonction de la compliance au traitement. ⁽³⁾NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, protides, bicarbonates, urée, créatinine, glycémie, lactate, bilan hépatique et de coagulation (TP, facteur V), ammoniémie, CK. ⁽⁴⁾Fer sérique, ferritine, transferrine et coefficient de saturation de la transferrine, réticulocytes, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, vitamine 25-hydroxy-D3, vitamines A, vitamine E, acides gras essentiels érythrocytaires. ⁽⁵⁾Plus fréquent en cas d'anomalie cardiaque avérée. ⁽⁶⁾A adapter en fonction des capacités du patient.

7.2. Exemple de liste d'aliments pauvres en graisses

		AUTORISES	INTERDITS
	Lait et produits laitiers	Lipistart, Monogen Basic F Lait écrémé liquide ou en poudre Yaourt à 0 % MG nature ou aux fruits Fromage blanc 0 % MG nature ou fruits Petit-suisse 0 % MG nature Crèmes dessert 0 % MG Carré frais à 0 % MG	Lait demi-écrémé ou entier Yaourt, fromage blanc, qui ne sont pas à 0 % MG Fromages
	Viandes, Poissons, Crustacés, Coquillages	Aliments avec une quantité de lipides < 4 g/100 g de produit (voir liste jointe)	Viandes et poissons non cités dans la liste jointe Viandes en sauce, fritures Poissons en conserve à huile Poissons frits Poissons panés ou en sauce
	Œufs	Blanc	Jaune
	Charcuteries		Toutes les charcuteries : Rillettes, pâtés, saucisses, saucissons, boudins, andouilles

		AUTORISES	INTERDITS
	Féculents	Pommes de terre, pâtes, riz, semoule, Maïs Châtaigne, marron Pain Farine, féculs, maïzena, tapioca Céréales pour petit déjeuner < 2 % MG (ex : Smacks, Frosties, Miel Pops, Rice Krispies, Corn Flakes, All Bran Pétales, Spécial K aux fruits, Fitness) Biscuits pauvres en lipides < 2 % MG (ex : pailles d'or, barquettes 3 chatons aux fruits, chamonix, pain d'épice, meringues, galettes de riz Suzi Wan ou Bjorg) Attention, toujours vérifier les teneurs en lipides sur les emballages	Farines lactées Farines chocolatées Pâtes aux œufs, gnocchis, cannellonis, lasagnes Pommes de terre sautées à l'huile Frites, chips Toutes les préparations en sauce Biscottes, pain de mie Viennoiseries (pain au lait, croissant, pain au chocolat, brioche...) Biscuits (sauf ceux autorisés) Pâtisseries Biscuits salés

		AUTORISES	INTERDITS
	Légumes secs	Pois cassés, pois chiche, lentilles Haricots rouges, blancs, fèves = Tous non cuisinés	Tous les légumes secs déjà cuisinés
	Légumes et fruits	Tous crus ou cuits si non cuisinés, en conserve, surgelés au naturel Tous les fruits frais, fruits au sirop, compote Fruits secs : dattes, figues, raisins secs, pruneaux, bananes séchées, abricots secs, ...	Tous les légumes cuisinés en conserve ou surgelés du commerce Avocats Fruits oléagineux : olives, graines de soja, cacahuètes, noix de coco, graines de tournesol, amandes, noix, noisettes, pistaches, pignons, noix de cajou, noix du Brésil
	Sucre et produits sucrés	Sucre blanc, roux, cassonade Confiture, gelée, miel Pâtes de fruits, fruits confits Sorbets sans ajout de lait Bonbons aux fruits, à la menthe Confiseries sans lait Crème de marrons	Chocolat Pâte à tartiner au chocolat Barres chocolatées Caramels au lait Bonbons avec beurre ou crème ou chocolat ou autre MG Barres céréalières

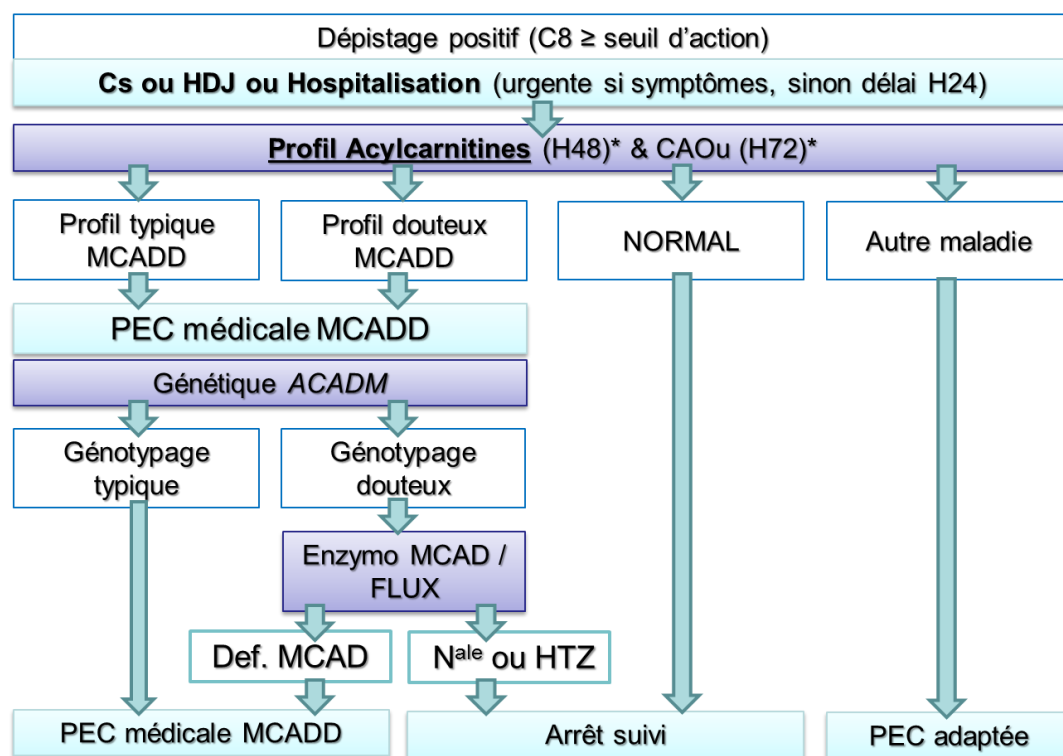
		AUTORISES	INTERDITS
	Matières grasses	Huile TCM (Nutricia) : 100 % TCM Liquigen (Nutricia) : émulsion de TCM à 50 % MCT Procal : 10g de TCM/sachet Margarine céréals aux TCM : 66 %TCM kopra trading b.v. i.o. postbus 5055 5800 GB Kenray Pays-Bas tel : 0478 531 311 Fax : 047 831 351 mctinfo@kopra-trading.com http://www.kopra-trading.com	Toutes les huiles Saindoux Crème fraîche Beurre doux ou salé, beurre « allégé » Margarines Mayonnaise
	Boissons	Eaux plates, gazeuses ou aromatisées Jus de fruits Sirops, sodas Thé, café, tisanes Boissons alcoolisées sans lait	Boissons lactées pour petit déjeuner Boissons alcoolisées avec lait (Baileys)
	Autres	Poivre, sel Cornichons, pickles Herbes aromatiques, épices Moutarde, vinaigre Concentré de tomates, ketchup Fond de volaille poudre	Toutes les sauces du commerce Bouillons cube Potages instantanés en sachets, en brique ou surgelés du commerce (voir étiquetage)

VIANDES ET POISSONS AVEC LIPIDES < 4% MG

POISSONS DE MER OU D'EAU DOUCE		CRUSTACES / MOLLUSQUES	VIANDES
Anchois	Lingue bleue	Araignée de mer	<u>Veau</u> : Paleron, Filet, Collet, Jarret, Côtelette, Cuisse, Ris, Mou
Baudroie	Lotte	Bigorneaux	<u>Bœuf</u> : filet, rumsteck, Gîte noix, mou
Brochet	Loup ou Bar	Bulot	
Cabillaud	Merlu	Calamar	<u>Porc</u> : filet, cœur, rognon, jambon blanc sans couenne
Carrelet	Perche	Chair de crabe	
Chinchard	Raie	Coques	
Corégone	Rouget barbet	Coquilles st jacques	
Eglefin	Saint Pierre	Escargots	<u>Mouton</u> : foie, rognon, mou
Eperlan	Sandre	Crevettes	
Filet, cabillaud	Sébaste	Ecrevisses	<u>Dindon</u> : poitrine, cuisse sans peau
Flet	Sole commune	Homard	<u>Dinde</u> : blanc, escalope
Flétan	Surimi	Huitres	Blanc de poulet
Grenadier	Tanche	Langoustes	Caille
Lieu d'Alaska	Thon blanc albacore au naturel	Langoustines	Faisan sans peau
Lieu noir		Moules	Pigeon sans peau
Limande	Truite	Palourde	
Lingue	Turbot	Poulpe	
		Seiche	Cerf
		Tortue	Cheval
			Chevreuil : cuissot, selle
			Lièvre

Documents fournis par l'équipe de diététique de l'hôpital Necker Enfants Malades, APHP Paris et reproduits avec leur autorisation.

7.3. Algorithme décisionnel du dépistage néonatal du déficit en MCAD



* À réception au laboratoire, et analyse selon recommandations SFEIM

Algorithme disponible dans la « boîte à outils MCAD », proposée par la filière G2M.

7.4. Exemple de préparation de régime d'urgence proposée pour les déficits en MCAD

Age	Durée de jeûne maximale (si en bonne santé)	Composition du régime d'urgence	Volume par prise et fréquence	Volume / 24hs
0-1 mois	3-4 h	Glucides 10%	70-120 mL/3 h	600-1000 mL/j
1-4 mois	4-6 h	Glucides 10%	70-130 mL/3 h	600-1000 mL/j
4-8 mois	6-8 h	Glucides 10%	130-150 mL/3 h	1000-1200 mL/j
8-10 mois	8-10 h	Glucides 10%	150 mL/3 h	1200 mL/j
10-12 mois	10-12 h	Glucides 10%	150 mL/3 h	1200 mL/j
1-2 ans	12 h	Glucides 15%	150 mL/3 h	1200 mL/j
2-3 ans	12 h	Glucides 20%	150 mL/3 h	1200 mL/j
3-5 ans	12 h	Glucides 20%	170 mL/3 h	1300-1400 mL/j
5-7 ans	12 h	Glucides 20%	200 mL/3 h	1600 mL/j
7-9 ans	14 h	Glucides 20%	210 mL/3 h	1700 mL/j
9-10 ans	14 h	Glucides 20%	220 mL/3 h	1800 mL/j
10-11 ans	14 h	Glucides 25%	220 mL/3 h	1800 mL/j
11-14 ans	14 h	Glucides 25%	250 mL/3 h	2000 mL/j
14-16 ans	14 h	Glucides 25%	270 mL/3 h	2200 mL/j
>16 ans	14 h	Glucides 25%	300 mL/3 h	2400 mL/j

7.5. Certificats d'Urgence

7.5.1. Certificat d'urgence « Déficit en MCAD » de la Filière G2M



Etiquette

Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras MCAD

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

En cas de vomissements, diarrhée, situation de jeûne :

Risque d'hypoglycémie, de trouble du rythme cardiaque et/ou d'insuffisance cardiaque

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, ASAT, ALAT, GGT, TP, CPK, ionogramme sanguin, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, ammonémie. **Si signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. **Ne doit pas retarder la perfusion.**

2. PRISE EN CHARGE A DOMICILE :

En cas de maladie intercurrente, les parents ont la consigne de donner une solution sucrée (SRO enrichi en glucose, ou dextrine maltose dans de l'eau) de manière fractionnée toutes les 3 heures. Si cette solution est bien prise per os sans vomissement, la poursuivre. (Composition connue des parents, à 10% de glucose avant 2 ans et 20% après 2 ans, volume journalier QSP apports de base). En cas d'échec, débiter la prise en charge ci-dessous.

3. EN CAS DE VOMISSEMENTS / REFUS ALIMENTAIRE : TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- Si dextro < 3mmol/L, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards* (pas de G10 pur)
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion, Compensal... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits

- Poursuivre les traitements habituels (dont le levocarnil si donné en chronique), en l'absence de trouble du rythme
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si NH_3 > 150 μM (enfants) ou >100 μM (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter Benzoate de Sodium IV continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).

4. SIGNES DE GRAVITE = Avis/transfert en USC/réanimation

- Trouble neurologique, prostration, coma, rhabdomyolyse ou Hyperammoniémie sévère : Nouveau-né >200 μM – Enfant & Adulte >150 μM
- Trouble du rythme, signes ECG d'hyperkaliémie, hyperkaliémie > 7 mmol/L : si trouble du rythme, arrêter le levocarnil
- Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique sévère: TP<50% facteur V<30%
- Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

5. SURVEILLANCE

- Scope, ECG - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- Dextro /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager réduction d'apports en sucre (20- 25 %) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- Bilan biologique de contrôle CPK, iono, NH_3 , TP, bilan hépatique :
 - si bilan initial normal et stabilité clinique: contrôle du bilan entre H12 et H24
 - dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

1

PHYSIOPATHOLOGIE

Le déficit MCAD est un déficit d'oxydation des acides gras (OAG). L'OAG est une voie de production d'énergie majeure de l'organisme, en particulier au jeûne et dans les états inflammatoires, dans le cœur, les muscles, le foie et le cerveau.

Le traitement au long cours du déficit MCAD repose sur :

- Limitation du temps de jeûne. Le temps de jeûne a été déterminé par le service spécialisé ; Il est régulièrement évalué en fonction de l'âge et de la tolérance spécifique de l'enfant.
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10- 50 mg/kg/j en 2 prises PO) si nécessaire
- Pas de régime spécifique mais éviter les laits ou huile contenant des TCM.

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3-4 prises orales/j
- BENZOATE DE SODIUM IV (amp. 1g=10ml), à diluer volume à volume dans du G10%. Se passe sur une 2ème VVP. Attention contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION

- Jeûne prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, **soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme**. Rarement effort intense.
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence :** techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes !

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépato cellulaire, hyperammoniémie
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (Dépakine®...), Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Déficit en MCAD : éviction des TCM (laits ou huile en contenant)
- Tous les vaccins sont préconisés (notamment la grippe)
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion préventive décrite au recto. Pour l'anesthésie, les perfusions continues de propofol et d'étomidate sont à éviter car présentées sous forme d'émulsion lipidique (possible en injection unique pour l'induction), les gaz anesthésiants peuvent être utilisés.
- **Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC)**
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **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.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

A compléter 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

7.5.2. Certificat d'urgence « Déficit en VLCAD, LCHAD, CPT-II, CACT, MTP, MAD » de la Filière G2M



Etiquette

Déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras

VLCAD, LCHAD, CPT2, Translocase, Trifonctionnelle, Acidurie Glutarique de type 2(AG2)

Patient prioritaire : ne doit pas attendre aux urgences

En cas de fièvre, vomissements, diarrhée, situation de jeûne

Risque d'hypoglycémie, coma, de trouble du rythme cardiaque et/ou d'insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, rhabdomyolyse

Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, CPK, Ammoniémie, ionogramme sanguin, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, ASAT, ALAT, GGT, TP - **Facteur V. Si signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. Ne doit pas retarder la perfusion.

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

- Si **dextro** < 3mmol/L, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Si **hypovolémie**, **remplissage** avec Ringer Lactate ou NaCl 0.9% à **10ml/kg** (maximum 500 ml) en l'absence de signes cardiaque, à réévaluer et compléter si besoin.
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé **G10% + NaCl 6g/L (100 meq/L)** SANS POTASSIUM jusqu'à exclusion d'une rhabdomyolyse.
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- En l'absence de rhabdomyolyse (si CPK<1000) et d'insuffisance rénale : remettre du potassium dans la perfusion selon les apports standards
- **L-carnitine (LEVOCARNIL)** : poursuivre la carnitine per os. Si PO impossible, donner doses habituelles du patient en IV continu. Arrêter si trouble du rythme
- Poursuivre les autres traitements habituels (riboflavine, corps cétoniques...) si disponibles et PO possible
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si **NH3** > 150 μ M (enfants) ou >100 μ M (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter **Benzoate de Sodium IV** continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).
- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue (préparation connue des parents selon feuille diététique)

3 SIGNES DE GRAVITE = Avis/transfert en USC/réanimation

- **Trouble neurologique, prostration, coma** ou **Hyperammoniémie sévère** : Nouveau-né >200 μ mol/L – Enfant & Adulte >150 μ mol/L
- **Trouble du rythme, signes ECG d'hyperkaliémie, hyperkaliémie > 7 mmol/L** : si trouble du rythme, arrêter le levocarnil
- **CPK > 15 000UI/L** : discuter transfert USC/Réa avec avis métabolicien, revoir l'hydratation 3L/m²/j
- **Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale**
- **Insuffisance hépatique sévère**: TP<50% facteur V<30%
- **Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

4 SURVEILLANCE :

- **Scope, ECG** - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- **Dextro /4h** : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager la réduction d'apports en sucre (20-25%) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- **Bilan biologique** de contrôle CPK, iono, NH3, TP, bilan hépatique :
 - si bilan initial normal et stabilité clinique: contrôle du bilan entre H12 et H24
 - dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. Il doit être adapté à chaque patient et aux possibilités locales. 1
En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'oxydation des acides gras (OAG) est une voie de production d'énergie majeure de l'organisme, en particulier au jeûne et dans les états inflammatoires, dans le cœur, les muscles et le foie.

Le traitement au long cours des déficits de l'OAG repose sur :

- Régime PAUVRE en graisses, enrichi en glucose (sauf pour les déficits en MCAD)
- TCM (ou triheptanoïne) (sauf pour les déficits en MCAD et AG2)
- Limitation du temps de jeûne. Le temps de jeûne a été déterminé par le service spécialisé ; Il est régulièrement évalué en fonction de l'âge et de la tolérance spécifique de l'enfant (NEDC nocturne pour nourrisson, Maïzena crue au coucher chez l'enfant)
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10- 50 mg/kg/j en 2 à 4 prises PO, et jusqu'à 200-600mg/kg/j pour les déficits en translocase.
- +/- Supplémentation en corps cétoniques de synthèse (3-OH- BUTYRATE).
- Supplémentation en riboflavine (MADD)

AIDE POUR L'ADMINISTRATION PRATIQUE DES TRAITEMENTS :

- LEVOCARNIL IV (amp. 1g=5ml), à passer pur ou dilué dans sérum phy, en Y de la perfusion
- LEVOCARNIL PO (amp. 1g=10ml), en 3 à 4 prises orales/j
- BENZOATE DE SODIUM IV (amp. 1g=10ml), à diluer volume à volume dans du G10%. Attention contient 7 meq de sodium par gramme de benzoate.

CIRCONSTANCES A RISQUE DE DECOMPENSATION

- Jeûne prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, **soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme**. Rarement effort intense.
- **Dans toutes ces situations, le patient sera gardé en hospitalisation. Il s'agit d'une urgence** : techniquer le patient aux urgences avant de le transférer en hospitalisation. **AGIR VITE** évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE DECOMPENSATION : Ne pas attendre ces signes !

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépato cellulaire, hyperammoniémie
- **Troubles digestifs, vomissements,**
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAUX :

- **Interdits** : acide acétylsalicylique (aspirine), acide valproïque (Dépakine®...), Corticothérapie : peser l'indication si durée >3j. pas de frein à l'usage de l'HSHC si nécessité réanimatoire.
- Tous les vaccins sont préconisés (notamment la grippe)
- **En cas de chirurgie**, même si urgente, appliquez la perfusion décrite au recto. Pour l'anesthésie, les perfusions continues de propofol et d'étoimidate sont à éviter car présentées sous forme d'émulsion lipidique (possible en injection unique pour l'induction), les gaz anesthésiants peuvent être utilisés.
- **Jeun prolongé contre-indiqué, ne jamais laisser le patient sans apport glucidique (perfusion ou NEDC)**
- Ne pas oublier les vitamines et oligo-éléments en cas d'apports parentéraux exclusifs.
- **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.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

- La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

A compléter 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

7.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

7.6.1. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS (<https://www.has-sante.fr>)).

7.6.2. Recherche documentaire

- Sources d'information :

Base de données bibliographiques automatisées : Medline (PubMed)

- Stratégie de recherche :

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 2010 et 2021, en utilisant avec les mots clés du tableau suivant. Lorsque l'article renvoyait à une référence antérieure à 2010 mais qui paraissait originale ou intéressante, cet article était également sélectionné. Les articles retenus sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier des déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras, publiés entre 1996 et mai 2021.

Mots clés	Nombre de résultats (2010-2021)	Nombre d'articles sélectionnés (2010-2021)	Articles avant 2010
OCTN2 deficiency OR primary carnitine deficiency	190	77	23
Carnitine palmitoyl transferase deficiency OR CPT1 deficiency OR CPT2 deficiency OR acylcarnitine translocase deficiency	329	74	65
Very long chain acyl coa dehydrogenase deficiency OR VLCAD	559	83	60
long chain hydroxyacyl coa dehydrogenase OR LCHAD OR trifunctional protein deficiency OR TFP deficiency	254	86	90
Medium chain acyl-coa dehydrogenase deficiency OR MCAD	359	74	59
Multiple Acyl CoA dehydrogenase deficiency OR MADD OR Glutaric aciduria II OR ETFDH OR electron transfer flavoprotein deficiency	466	138	6
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency OR SCAD deficiency OR Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency OR SCHAD deficiency	132	41	7
Fatty acid oxidation disorder OR fatty acid oxidation disease OR fatty acid oxidation deficiency OR fatty acid oxidation defect OR FAOD	500 (Best match)	56	

7.7. Participants

7.7.1. Groupe de rédaction

- Pr François Labarthe, Pédiatre, CHU Tours (Coordonnateur)
- Dr Cécile Acquaviva, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Jean-Baptiste Arnoux, Pédiatre, APHP Paris
- Mme Charlotte Bazireau, Diététicienne, CHU Tours
- Mme Clémence Bontemps, Diététicienne, CHU Tours
- Dr David Cheillan, Biologiste, CHU Lyon

- Dr Christelle Corne, Biologiste, CHU Grenoble
- Pr Pascale De Lonlay, Pédiatre, APHP Paris
- Mme Aline Dernis, Diététicienne, CHU Lille
- Dr Anne-Frédérique Dessein, Biologiste, CHU Lille
- Mme Sabine Dewulf, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Dries Dobbelaere, Pédiatre, CHU Lille
- Dr Alain Fouilhoux, Pédiatre, CHU Lyon
- Dr Mylène Gilleron, Biologiste, CHU Lille
- Dr Violette Goetz, Pédiatre, CHU Tours
- Dr Elsa Kaphan, Neurologue, APMH Marseille
- Dr Karine Mention, Pédiatre, CHU Lille
- Dr Alexandre Nguyen, Médecine Interne, CHU Caen
- Dr Marie Nowoczyn, Biologiste, CHU Caen
- Mme Annick Perrier, Diététicienne, CHU Lyon
- Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Marine Tardieu, Pédiatre, CHU Tours

7.7.2. Groupe de relecture

- Mme Murielle Assoun, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Magalie Barth, Pédiatre, CHU Angers
- Mme Claire Belloche, Diététicienne, APHP Paris
- Dr Gérard Besson, Neurologue, CHU Grenoble
- Dr Anaïs Brassier, Pédiatre, APHP Paris
- Dr Pierre Broué, Pédiatre, CHU Toulouse
- Dr Aline Cano, Pédiatre, APMH Marseille
- Dr Léna Damaj, Pédiatre, CHU Rennes
- Dr Pierre-Antoine Faye, Biologiste, CHU Limoges
- Mr Laurent François, Diététicien, APHP Paris
- Dr Marguerite Gastaldi, Biologiste, APMH Marseille
- Dr Elise Jeannesson, Biologiste, CHU Nancy
- Dr Delphine Lamireau, Pédiatre, CHU Bordeaux
- Dr François Lengellé, Anesthésiste, CHU Tours
- Dr Samir Mesli, Biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Régine Minet-Quinard, Biologiste, CHU Clermont Ferrand
- Dr Fanny Mochel, Généticienne, APHP Paris
- Pr Sylvie Odent, Généticienne, CHU Rennes
- Mme Angélique Tondut, Association NoMyolyse, Nîmes
- Dr Sylvain Trubert, Médecin Généraliste, 37260 Monts
- Dr Christine Vianey-Saban, Biologiste, CHU Lyon
- Dr Camille Wicker, Pédiatre, CHU Strasbourg

7.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétences

La liste des centres de référence et des centres de compétences pour les « Maladies héréditaires du métabolisme » est disponible et actualisée sur le site de la filière de santé G2M (<http://www.filiere-g2m.fr>).

7.9. Liste des associations de patients

Il n'y a plus à ce jour en France d'association de patients spécifique des déficits de la 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>).

7.10. Références bibliographiques

- Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, et al. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(4):296-301.
- Allen C, Perkins R, Schwahn B. A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(1):60-65.
- Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019;24(18):3251.
- Angelini C, Federico A, Reichmann H, et al. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):923-9.
- Angelini C, Taviani D, Missaglia S. Heterogeneous Phenotypes in Lipid Storage Myopathy Due to ETFDH Gene Mutations. *JIMD Rep*. 2018;38:33-40.
- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):85-90.
- Bala P, Ferdinandusse S, Olpin SE, et al. Recurrent Ventricular Tachycardia in Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2016;27:11-5.
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):795-803.
3. PMID: 23053472.
- Bastin J, Bonnefont JP, Djouadi F, et al. Should the beneficial impact of bezafibrate on fatty acid oxidation disorders be questioned? *J Inher Metab Dis*. 2015;38(2):371-2.
- Béhin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:231-41.
- Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, et al. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):110-5.
- Bentler K, Zhai S, Elsbecker SA, et al. 221 newborn-screened neonates with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Findings from the Inborn Errors of Metabolism Collaborative. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):75-82.
- Bhattacharya K, Matar W, Tolun AA, et al. The use of sodium DL-3-Hydroxybutyrate in severe acute neuro-metabolic compromise in patients with inherited ketone body synthetic disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):53.
- Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(3):414-423.
- Bouvier D, Vianey-Saban C, Ruet S, et al. Development of a Tandem Mass Spectrometry Method for Rapid Measurement of Medium- and Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Activity in Fibroblasts. *JIMD Rep*. 2017;35:71-78.
- Brown-Harrison MC, Nada MA, Sprecher H, et al. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: successful treatment of acute cardiomyopathy. *Biochem Mol Med*. 1996;58(1):59-65.
- Carmant L, Karalis A, Rypens F, et al. Prenatal presentation of glutaric aciduria type II: A case report with radiologic, clinical, biochemical, molecular, and pathological phenotyping. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1101-1103.
- Casey LC, Fontana RJ, Aday A, et al. Acute Liver Failure (ALF) in Pregnancy: How Much Is Pregnancy Related? *Hepatology*. 2020;72(4):1366-1377.
- Dagher R, Massie R, Gentil BJ. MTP deficiency caused by HADHB mutations: Pathophysiology and clinical manifestations. *Mol Genet Metab*. 2021;133(1):1-7.
- de Moraes MS, Guerreiro G, Sitta A, et al. Oxidative damage in mitochondrial fatty acids oxidation disorders patients and the in vitro effect of L-carnitine on DNA damage induced by the accumulated metabolites. *Arch Biochem Biophys*. 2020;679:108206.

- den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr*. 2003;142(6):684-9.
- den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics*. 2002;109(1):99-104.
- Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr*. 2006;148(5):665-670.
- Derks TG, van Spronsen FJ, Rake JP, et al. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr*. 2007;166(1):5-11.
- Dessein AF, Fontaine M, Dobbelaere D, et al. Deuterated palmitate-driven acylcarnitine formation by whole-blood samples for a rapid diagnostic exploration of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):23-6.
- Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Gaignard P, et al. Primary carnitine deficiency in a 57-year-old patient with recurrent exertional rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018-224272.
- El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab*. 2015;116(3):107-12.
- Elizondo G, Matern D, Vockley J, et al. Effects of fasting, feeding and exercise on plasma acylcarnitines among subjects with CPT2D, VLCADD and LCHADD/TFPD. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):90-97.
- Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet*. 2012;82(3):232-9.
- Feillet F, Ogier H, Cheillan D, et al. Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD): consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pediatr*. 2012;19(2):184-93.
- Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1594-7.
- Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic-hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E498-502.
- Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, et al. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2012;106(1):18-24.
- Gillingham MB, Purnell JQ, Jordan J, et al. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007;90(1):64-9.
- Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, et al. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med*. 2006;8(4):205-12.
- Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:117.
- Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, et al. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inher Metab Dis*. 2021 [Online ahead of print].
- Guffon N, Mochel F, Schiff M, et al. Clinical outcomes in a series of 18 patients with long chain fatty acids oxidation disorders treated with triheptanoin for a median duration of 22 months. *Mol Genet Metab*. 2021;132(4):227-233.
- 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(6):1192-1230.
- Haglund CB, Stenlid MH, Ask S, et al. Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2013;8:81-90.
- Heslegrave AJ, Hussain K. Novel insights into fatty acid oxidation, amino acid metabolism, and insulin secretion from studying patients with loss of function mutations in 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):496-501.
- Hori T, Fukao T, Kobayashi H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: the time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221(3):191-5.
- Hsu HW, Zytovicz TH, Comeau AM, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1108-14.
- Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, et al. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(5):890-897.

- Janzen N, Hofmann AD, Schmidt G, et al. Non-invasive test using palmitate in patients with suspected fatty acid oxidation defects: disease-specific acylcarnitine patterns can help to establish the diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):187.
- Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;95(4):195-200.
- Kaphan E, Bou Ali H, Gastaldi M, et al. Myopathy with MTCYB mutation mimicking Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(10):731-735.
- Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:21.
- Karall D, Mair G, Albrecht U, et al. Sports in LCHAD Deficiency: Maximal Incremental and Endurance Exercise Tests in a 13-Year-Old Patient with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD) and Heptanoate Treatment. *JIMD Rep.* 2014;17:7-12.
- Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD004760.
- Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93-106.
- Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2247-54.
- Labarthe F, Benoist JF, Brivet M, et al. Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Eur J Pediatr.* 2006;165(6):389-91.
- Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(5):324-9.
- Law LK, Tang NL, Hui J, et al. A novel functional assay for simultaneous determination of total fatty acid beta-oxidation flux and acylcarnitine profiling in human skin fibroblasts using (2)H(31)-palmitate by isotope ratio mass spectrometry and electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):25-30.
- Lee NC, Tang NL, Chien YH, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):46-50.
- Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 [updated 2021]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, et al. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):495-500.
- MacDonald A, Webster R, Whitlock M, et al. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: a phase I study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):297-304.
- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
- Mereis M, Wanders RJA, Schoonen M, et al. Disorders of flavin adenine dinucleotide metabolism: MADD and related deficiencies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021;132:105899.
- Merritt JL 2nd, Chang JJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Morris AA, Olpin SE, Bennett MJ, et al. Cholestatic Jaundice Associated with Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency. *JIMD Rep.* 2013;7:27-9.
- Nochi Z, Olsen RKJ, Gregersen N. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from gene to cell pathology and possible disease mechanisms. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):641-655.
- Norris MK, Scott AI, Sullivan S, et al. Tutorial: Triheptanoin and Nutrition Management for Treatment of Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(2):230-238.
- Ørngreen MC, Madsen KL, Preisler N, et al. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2014;82(7):607-13.

- Ørngreen MC, Nørgaard MG, van Engelen BG, et al. Effects of IV glucose and oral medium-chain triglyceride in patients with VLCAD deficiency. *Neurology*. 2007;69(3):313-5.
- Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):272-81.
- Phowthongkum P, Ittiwut C, Shotelersuk V. Severe Hyperammonemic Encephalopathy Requiring Dialysis Aggravated by Prolonged Fasting and Intermittent High Fat Load in a Ramadan Fasting Month in a Patient with CPTII Homozygous Mutation. *JIMD Rep*. 2018;41:11-16.
- Phowthongkum P, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency in an adult with recurrent severe steato hepatitis aggravated by high pathologic or physiologic demands: A roller-coaster for internists. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(4):412-416.
- Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020 Jun 18. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):122-8.
- Redshaw C, Stewart C. Anesthetic agents in patients with very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a literature review. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(11):1115-9.
- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):165-74.
- Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Feb 26 [Online ahead of print].
- Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):513-20.
- Schiff M, Mohsen AW, Karunanidhi A, et al. Molecular and cellular pathology of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):21-7.
- Slater PM, Grivell R, Cyna AM. Labour management of a woman with carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiency. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(2):305-8.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009a;32(4):488-97.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009b;32(4):498-505.
- Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, et al. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat*. 2003;21(6):598-607.
- Topçu Y, Bayram E, Karaoğlu P, et al. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(5):343-4.
- Van Hove JL, Grünewald S, Jaeken J, et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet*. 2003;361(9367):1433-5.
- Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):23-37.
- van Vliet P, Berden AE, van Schie MKM, et al. Peripheral Neuropathy, Episodic Rhabdomyolysis, and Hypoparathyroidism in a Patient with Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency. *JIMD Rep*. 2018;38:101-105.
- Vellekoop P, Diekman EF, van Tuijl I, et al. Perioperative measures in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):96-7.
- Vissing J. Exercise training in metabolic myopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(10):559-565.
- Vockley J, Burton B, Berry G, et al. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):253-263.
- Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [updated 2019]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet*. 2007;369(9555):37-42.
- Winter S, Buist NR, Longo N, et al. Round Table Discussion. *Ann Nutr Metab*. 2016;68 Suppl 3:21-23.

Xi J, Wen B, Lin J, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2014;37(3):399-404.

Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet. 2019;64(2):73-85.

Yildiz Y, Talim B, Haliloglu G, et al. Determinants of Riboflavin Responsiveness in Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. Pediatr Neurol. 2019;99:69-75.

Zweers H, Timmer C, Rasmussen E, et al. Successful weight loss in two adult patients diagnosed with late-onset long-chain Fatty Acid oxidation defect. JIMD Rep. 2012;6:127-9.

Version du 30 juin 2021