



# Déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne

PROTOCOLES

## Investigatrice principale

Chitra Prasad, MD

Directrice du programme du métabolisme, LHSC-Children's Hospital of Western Ontario, 800, chemin Commissioners Est, London (Ontario) N6C 2V5; tél. : (519) 685-8500, poste 58140; téléc. : (519) 685-8214; courriel : Chitra.Prasad@lhsc.on.ca

## Co-investigateurs

Pranesh Chakraborty, MD, professeur adjoint de pédiatrie, département de génétique, Université d'Ottawa, Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario

Sarah Dyack, MD, professeure adjointe de pédiatrie, département de génétique, université Dalhousie, IWK Health Centre

Jonathan B. Kronick, Ph. D., MD, chef, département de pédiatrie, université Dalhousie, IWK Health Centre

C.A. Rupar, Ph. D., directeur des services de laboratoire, Children's Psychiatric Research Institute, London Health Sciences Centre

Kathy Nixon Speechley, Ph. D., professeure agrégée, départements de pédiatrie et d'épidémiologie et de biostatistiques, université de Western Ontario

## Historique

Les troubles d'oxydation des acides gras sont une cause courante de morbidité et de mortalité non dépistés pendant l'enfance. Le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (DACAD) est le trouble congénital d'oxydation des acides gras le plus fréquent, avec une incidence d'environ un cas sur 10 000 à 20 000 enfants. Bien que la maladie puisse se manifester en tout temps au cours de la vie, la présentation la plus courante se manifeste pendant la première et la petite enfance (trois mois à deux ans). D'ordinaire, un enfant relativement bien décompense pendant une maladie aiguë associée à des vomissements et se met à souffrir d'hypoglycémie, d'hépatomégalie bénigne et d'altération de la conscience. D'autres caractéristiques biochimiques peuvent être présentes, soit l'hypocétose, l'hypermammoniémie bénigne et l'élévation des enzymes hépatiques. Si le trouble reste non dépisté, le portrait clinique peut s'aggraver et inclure des convulsions, un coma, des déficits neurologiques résiduels et un retard de développement subséquent. À la présentation initiale, le risque de mortalité peut atteindre 25 %. Il existe d'autres présentations cliniques : mort non expliquée du nourrisson, syndrome de HELLP



(hémolyse, enzymes hépatiques élevées, faible numération plaquettaire) et stéatose hépatique massive de la grossesse. Il est intéressant de constater la grande variabilité des phénotypes cliniques, car certains individus demeurent asymptomatiques.

La transmission du DACAD est autosomique récessive, et la majorité des patients sont homozygotes à une mutation fondatrice, 985 A>G. Cette mutation est courante chez les individus d'origine nord-européenne. Le diagnostic définitif se fonde sur une augmentation des acylcarnitines plasmatiques (C6 à C10 avec une prédominance de C8 [octanoylcarnitine]) et des subérylglycine et hexanoylglycine urinaires. L'analyse d'ADN peut confirmer la présence de la mutation 985 A>G ou de mutations moins courantes. La mesure de l'activité de l'acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (ACAD) dans les fibroblastes cutanés est un autre outil diagnostique rarement nécessaire.

Le traitement du DACAD consiste à éviter le jeûne et à garantir un apport suffisant de glucose pendant les périodes de maladie. Si la consommation orale n'est pas tolérée, une perfusion intraveineuse de solution glucosée sera installée. Certains nourrissons reçoivent de la fécule de maïs afin d'éviter l'hypoglycémie. La carnitine peut être utile, mais une controverse demeure quant aux bénéfices de son usage prolongé. Le pronostic est excellent en présence d'un diagnostic et d'un traitement précoces, ce qui accroît l'intérêt du dépistage néonatal.

Le DACAD demeure sous-diagnostiqué. On possède très peu de données d'incidence pour la population canadienne. Depuis la découverte de la spectrométrie de masse en tandem, le dépistage néonatal du DACAD est effectué dans plusieurs pays et dans certains États américains. Pour l'instant, quatre provinces canadiennes (Colombie-Britannique, Saskatchewan, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard) disposent de tels programmes. Le Manitoba prévoit en instaurer un sous peu.

La surveillance active du DACAD est opportune, car elle permettra de comparer les provinces dotées ou non d'un dépistage néonatal universel. Cette étude permettra d'obtenir des données sur l'incidence, le fardeau de la maladie et les issues cliniques, ce qui pourrait orienter les politiques de santé publique en matière de dépistage néonatal universel du DACAD.

### **Méthodologie**

Étant donné la participation active de plus de 2 500 pédiatres, pédiatres avec surspécialité et généticiens médicaux qui répondent tous les mois au PCSP, la majorité des cas de DACAD pourront être constatés, en raison de la gravité de la maladie. Les pathologistes pédiatriques seront ajoutés pour faciliter la constatation des cas constatés à l'autopsie. La participation de tous les centres canadiens d'aiguillage métabolique sera également obtenue. Une validation externe de suivi des résultats par des laboratoires de métabolisme précis sera entreprise afin de corroborer l'exactitude des résultats de l'étude.

### **Objectifs**

- Estimer l'incidence de DACAD au Canada.
- Décrire l'état de santé des enfants atteints de DACAD au moment du diagnostic.



## **Déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (suite)**

- Déterminer si l'état de santé des enfants atteints de DACAD diffère selon la raison pour entreprendre les explorations, telle que les symptômes, les antécédents familiaux ou le dépistage néonatal.
- Déterminer si plus d'enfants reçoivent un diagnostic de DACAD dans les provinces disposant d'un programme de dépistage que dans celles qui n'en possèdent pas.

### **Définition de cas**

Déclarer les patients venant de recevoir un diagnostic de DACAD après des explorations entreprises pour l'une des raisons suivantes : dépistage du nouveau-né, symptômes cliniques, diagnostic chez un membre de la famille ou diagnostic postmortem.

Un enfant sera considéré comme atteint d'un DACAD s'il respecte au moins l'UN des critères diagnostiques biochimiques ou génétiques suivants :

- 1) Augmentation des acylcarnitines C6 à C10 avec prédominance de C8 (octanoylcarnitine)
- 2) Acides organiques urinaires élevés : phénylpropionylglycine, subérylglycine, hexanoylglycine et acides dicarboxyliques à chaîne moyenne (C6>C8>C10)
- 3) Études génétiques moléculaires confirmant la présence de la mutation 985 A>G ou de mutations moins courantes
- 4) Titrage de la sonde d'acylcarnitine des fibroblastes cutanés démontrant une accumulation d'acylcarnitines caractéristiques
- 5) Études enzymatiques des fibroblastes cutanés démontrant une activité réduite de l'ACAD

**en présence des caractéristiques cliniques ou des observations biochimiques suivantes :**

- 1) Vomissements, hépatomégalie et altération de la conscience
- 2) Hypoglycémie, enzymes hépatiques élevées

### **Durée**

De septembre 2005 à août 2007

### **Nombre prévu de cas**

Étant donné l'incidence de DACAD de 1 cas pour 10 000 à 20 000 naissances et une cohorte de naissances de 330 000 bébés par année au Canada, le nombre prévu de cas et d'environ 30 par année.

### **Approbation éthique**

Conseil d'éthique en recherche de l'université de Western Ontario et du Children's Hospital of Western Ontario, London Health Sciences Centre



### **Analyse et publication**

Le taux d'incidence de DACAD sera calculé à l'aide des taux de naissance nationaux et provinciaux de Statistique Canada. L'information sur les caractéristiques cliniques, les études diagnostiques, l'état de santé au moment du diagnostic et la raison d'entreprendre les explorations diagnostiques sera étudiée. Les investigateurs analyseront les données, interpréteront les résultats et fourniront de l'information régulière aux participants. Les résultats définitifs de l'étude seront publiés dans un journal publié par des pairs.

### **Références bibliographiques**

Dyack S. Expanded newborn screening: Lessons learned from MCAD deficiency. *Paediatr Child Health* 2004;9(4):241-3.

Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(3):321-4.

Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998;79(2):116-9.

Wilcken B, Hammond J, Silink M. Morbidity and mortality in medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1994;70(5):410-2.

### **Ressources électroniques**

Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Geneclinics/Gene reviews <http://www.geneclinics.org>