

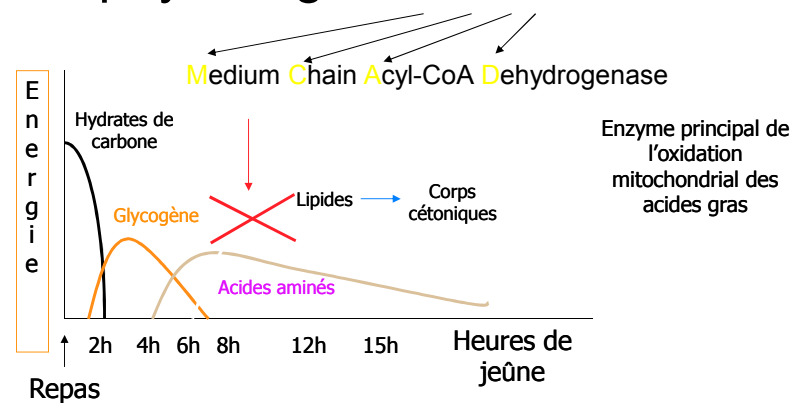
Cas 1: Carolina, 6 mois

- Vomissements et diarrhée pendant 3 jours
- Pédiatre: tachypnée; hospitalisée suspicion pneumonie
- pH 7.39, pCO₂ 21 mmHg, **Bic 12 mmol/l**, **BE -11**
- **Glycémie: 0.4 mmol/l**
- ASAT 131 U/l, ALAT 70 U/l, **CK 2312 U/l**, NH₃ 69 mmol/l, TP 49%, PTT 22 sec
- **Urine: corps cétoniques +**
- Glasgow à 7: CT cérébral: oedème cérébral modéré

Mutations classique MCAD c.985A>G



Pathophysiologie du MCAD



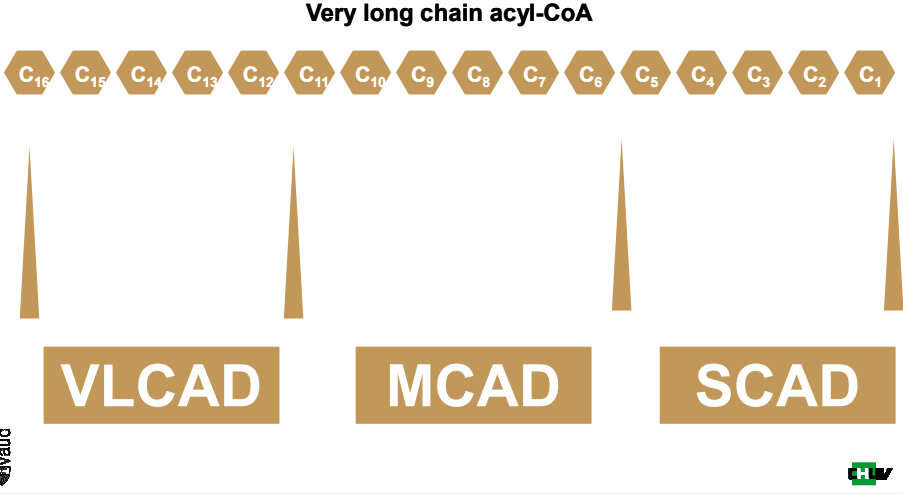
Hypoglycémie
hypo-cétosique



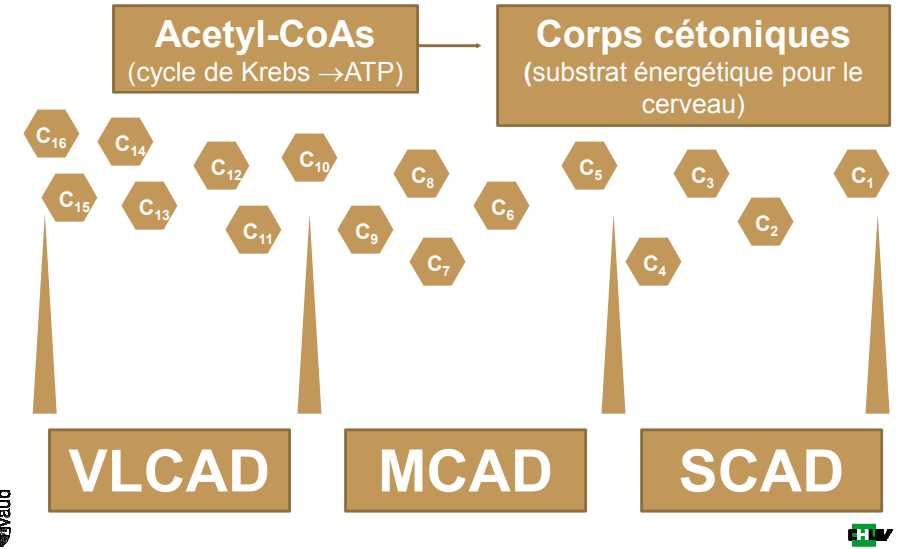
Convulsions, coma,
handicap neurologique



Métabolisme des acides gras

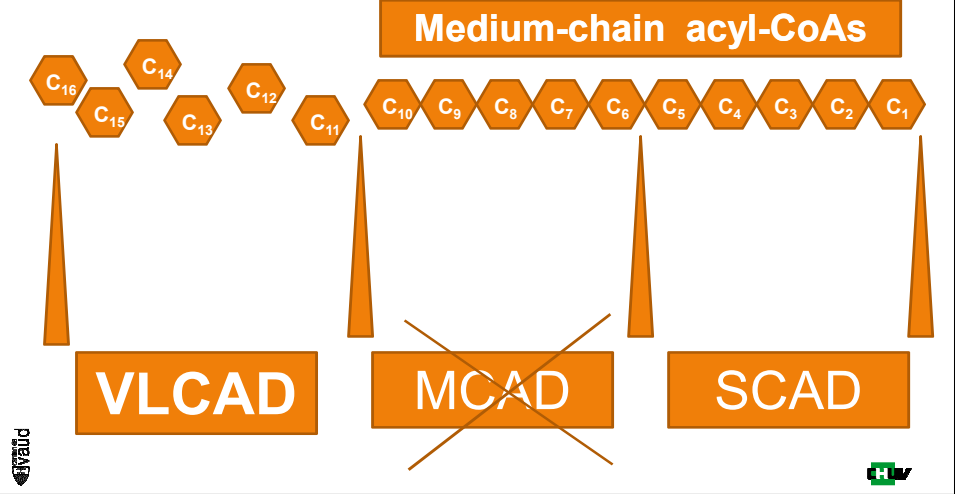


Métabolisme des acides gras



Déficit en MCAD

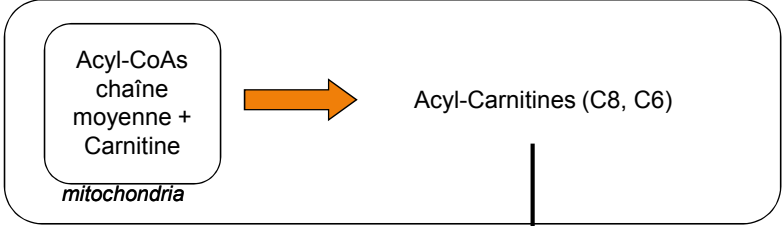
Acetyl-CoA Corps cétoniques



Séquestration de Coenzyme A par les Acyl-CoA: toxicité mitochondriale (coeur, muscle)

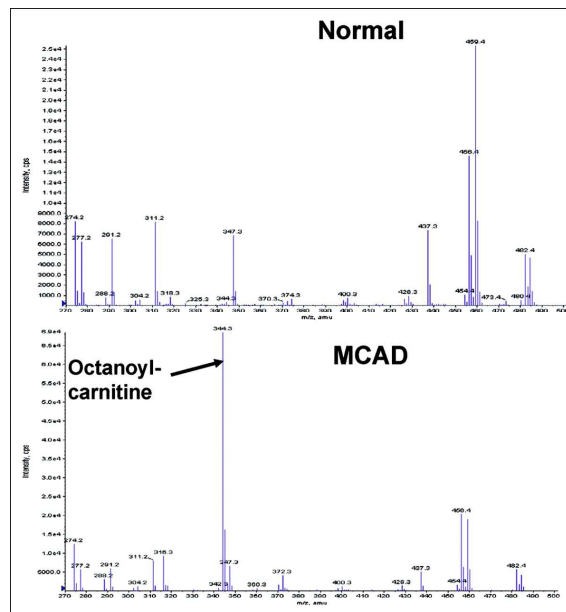
Séquestration de la carnitine: déficit secondaire en carnitine

cellule



DéTECTÉES par tandem MS dans le sang / plasma

Profil acylcarnitines



ivaid

HV

Carolina, 15 ans

- Bonne santé habituelle
- Respecte jeûne max de 12-14 heures
- Carnitine: prise régulièrement
- Sportive, taille 164 cm, poids 50 kg

ivaid

HV

Cas 2: mort subite

- Nourrisson de 3 mois trouvé décédé dans son lit
- Autopsie: stéatose hépatique massive
- Analyse retrospective de la carte Guthrie: MCAD
- Mutations classique MCAD c.985A>G



MCAD: nos patients

- 11 patients suivis à Lausanne
- 8 diagnostiqués au Guthrie (1 patient /année env.)
 - 6 n'ont jamais décompensé
 - 3 n'ont jamais été hospitalisés
- 3 patients diagnostiqués suite à décompensation: 6 mois, 4 ans, 24 ans
- Tous en bonne santé, sans séquelles



Cas 3: Julien F, 24 ans...

- 48h avant: entraînement de sport, nausée, baisse de l'état général, se sent "ralenti"
- Dimanche matin: consulte aux urgences au CHUV, ralenti, confus. Encephalite?
- CT scan: normal
- Aux urgences: arrêt cardio-respiratoire avec arythmie (K 6.2, glycémie 2.0 umol/l, NH3 280 umol/l, acidose métabolique, CK 160'000!)
- Réanimation prolongée, transfert aux SI



Aux soins intensifs

- Défaillance multiorganique:
 - Rhabdomyolyse
 - insuffisance rénale aiguë secondaire (anurie)
 - insuffisance hépatique
 - hépatomégalie stéatosique
 - insuffisance cardiaque
 - oedème pulmonaire
- Bilan métabolique : acides organiques et acylcarnitines: MCAD!
- Correction de la glycémie, supplément en carnitine, dialyse, correction de tous les paramètres...
- Problème: après 1 semaine, toujours en coma...
- Consultation métabolique: patient nourri avec supplément en MCT!!



Evolution

- stop MCT, reveil en 6 heures, récupération état de conscience et orientation
- Hémofiltration puis hémodialyse pendant 15 jours
- Hospitalisé pendant 30 jours
- Suivi cardiologique et néphrologique pendant 2 ans: récupération complète
- Suivi métabolique: à 30 ans, va bien, travaille à 100%, sportif, voyage, suit conseils diététiques, prend Carnitine
- mut MCAD c.985A>G



pepsan

MCAD: manifestations cliniques « pre-screening »

25% décès à la 1^{ère} décompensation

40% séquelles neurologiques
à la 1^{ère} décompensation

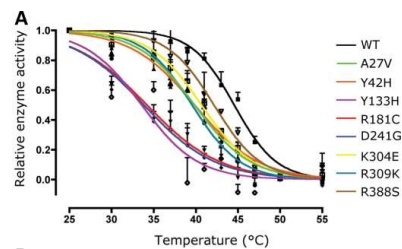
- Encephalopathie type **syndrome de Reye**: léthargie, nausée, vomissements, survenue du coma en 1-2 heures, convulsions, arrêt cardiaque
- Atteinte hépatique aiguë
- « **Crise métabolique** » avec hypoglycémie (hypocétosique), acidose, lactacidémie, hyperammoniémie
- Rhabdomyolyse
- Arrythmie – arrêt cardio-respiratoire
- **SIDS** – ALTE (10% des SIDS: cause métabolique)

pepsan



MCAD: pathologie moléculaire

- 80% des patients symptomatiques ont la c.985A>G
- 50% des enfants positifs au Guthrie a la c.985A>G
- Protein misfolding: temperature!
- Variantes "légères": une partie des enfants dépistés n'aurait jamais des symptômes...?
- Futur: chaperone therapy?



MCAD: prise en charge chronique

- Eviter le jeûne prolongé:
 - Max 4h chez le nouveau-né
 - 6h à 8h à 1 année
 - 10-12h de 1 à 3 ans
- Alimentation:
 - Pas d'éviction des graisses
 - Hydrates de carbones (farineux) à chaque repas ou snack
- Maltodextrines dans boissons lors de maladie, inappétence, ou avant l'effort physique
- Carnitine 30-50 mg/kg/j
- Contrôles métaboliques annuels

Attention: lorsque l'enfant est malade tolérance au jeûne ↓↓



MCAD: prise en charge aiguë

- Perfusion de glucose 4-8 mg/kg/min, même si glycémie normale!
- Correction hydratation et électrolytes
- Correction de l'acidose éventuelle
- Baisser la fièvre (!)
- Carnitine i.v. 100 mg/kg/24h en continu
- Reprise de l'alimentation dès que possible, éviter les MCT!



MCAD



- Pronostic excellent si diagnostic connu
- Certificat d'urgence (!)
- Hospitalisation précoce chez le petit enfant lors de gastroentérite
- Pas d'atteinte d'organe chronique
- Compatible avec une vie normale durant l'enfance et l'âge adulte



EIM de l'enfant à l'adulte



ivaid

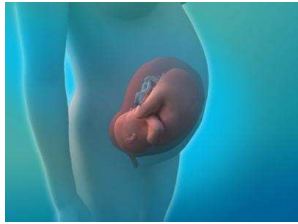


ivaid

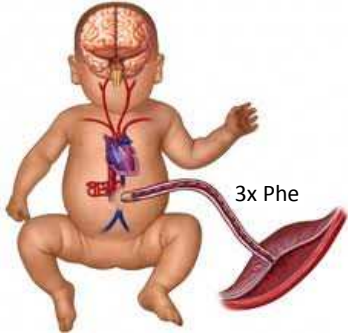
Phénylcétonurie maternelle

Mère avec Phé élevée

Fœtus (non PCU)



Transport actif transplacentaire

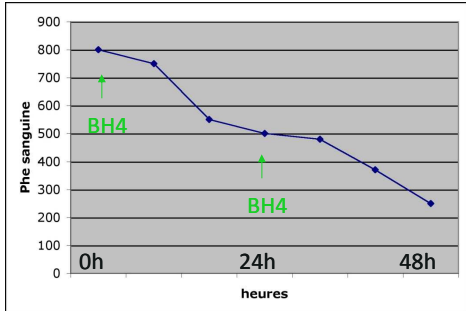


Régime stricte pauvre en Phé chez la mère prévient la foetopathie PCU

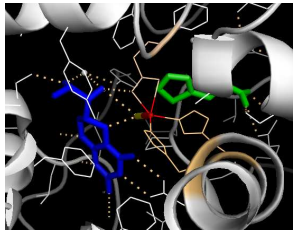
Microcéphalie
Retard de développement
Malformations cardiaques



Phénylcétonurie: thérapie alternative?



Le cofacteur BH4
↓
chaperone de l'enzyme

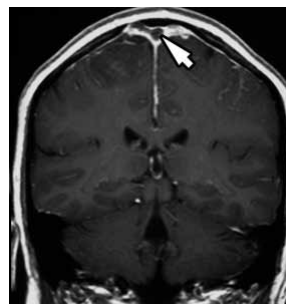


Die 3-tägige Diät mit Tabletten

<p><u>Montag</u></p> <p>Frühstück: 4 Tabletten, 1 Tasse Kaffee, 50g Brot mit Butter- aufstrich.</p> <p>Zwischenzeit: 1 Apfel, 1 Birne</p> <p>Mittag: 1/2 Portion Salat mit Gurken, Tomaten, u.s.w. + Orangensaft</p> <p>Abend: 3-4 Tabletten 2 Paprikas mit Reis + <u>gebacktem Fleisch</u> + Wasser</p> <p>Frühstück: Mittwoch: 4 Tabletten, Orangensaft 1 Tasse, 1 Brotauf- strich?</p> <p>Zwisch:</p> <p>1 Apfel, 1 Flasche Ice Tea</p> <p>Mittag: Salat, 1 Wurst mit 1 Brot, Orangensaft, 1 Glas Zwm:</p> <p>1-2 Stückchen <u>Schokolade</u> (schwarz) Wasser</p> <p>Abend: <u>4 Tabletten</u>, 1-2 Gläser Grapefruit, <u>Bratkartoffeln</u> 1 Teller?</p>	<p><u>Dienstag</u></p> <p>4 Tabletten, 1 Tasse Tee ein Keks</p> <p>sandwiches mit <u>Podete</u> 1 <u>Podete</u> <u>Fleisch</u> mit Pommes + <u>Brötchen</u> + <u>Wurst</u> + <u>Salat</u> mit Sauce + Salat, vor dem Essen 4 Tabletten</p>
--	--

Mme G., 43 ans

- Bonne santé habituelle
- 1ère grossesse (32 ans): thrombose cérébrale post-partum
- 2ème grossesse (37 ans): thrombose cérébrale et AVC post-partum (bébé mort in utero)
- Epilepsie séquellaire



→ Homocystéine totale plasmatique: 132 umol/L

Actuellement sous B6: homocystéine 18 umol/L

RESEARCH ARTICLE

Correction of Cystathionine β -Synthase Deficiency in Mice by Treatment with Proteasome Inhibitors

Human Mutation



SWIFT n°BCVLCH2LXXX,
VAT N° 369716

Maladie de Pompe:

Quand les nouvelles thérapies changent le pronostic...



pevaud



Acidurie Glutarique:

Quand le dépistage et traitement précoce change le pronostic

Intelligence normale, trouble sévère du tonus et des mouvements dès le 1^{er} épisode de coma



pevaud



Maladies moléculaires au CHUV

2003

- 39 patients
- 25 maladies
- 3 thérapies enzymatiques
- 5 tests moléculaires



2013

- 250 patients
- 9 thérapies enzymatiques
- 5 Chaperones
- Transplantations
- 200 tests moléculaires
- Pronostic: dans 5 ans adultes > enfants

Médecine Hautement Spécialisée



Maladies moléculaires rares

