

# Bilan à un an : Dépistage du déficit en MCAD

Juliette Bouchereau – Jean-François Benoist – Cécile Acquaviva

# Plan



## Rétrospective de la mise en place

### Bilan à 15 mois de dépistage: les chiffres!

#### Diagnostic d'aval

- Biochimie
- Génétique
- Les ratés du dépistage
- Faux positifs



Diagnostic douteux et Flux beta-oxydation fonctionnelle

Diagnostic familial fortuit

Diagnostic avant dépistage

Prématuré mais vrai MCAD

#### Prise en charge et suivi

#### Dépistages collatéraux



MADD

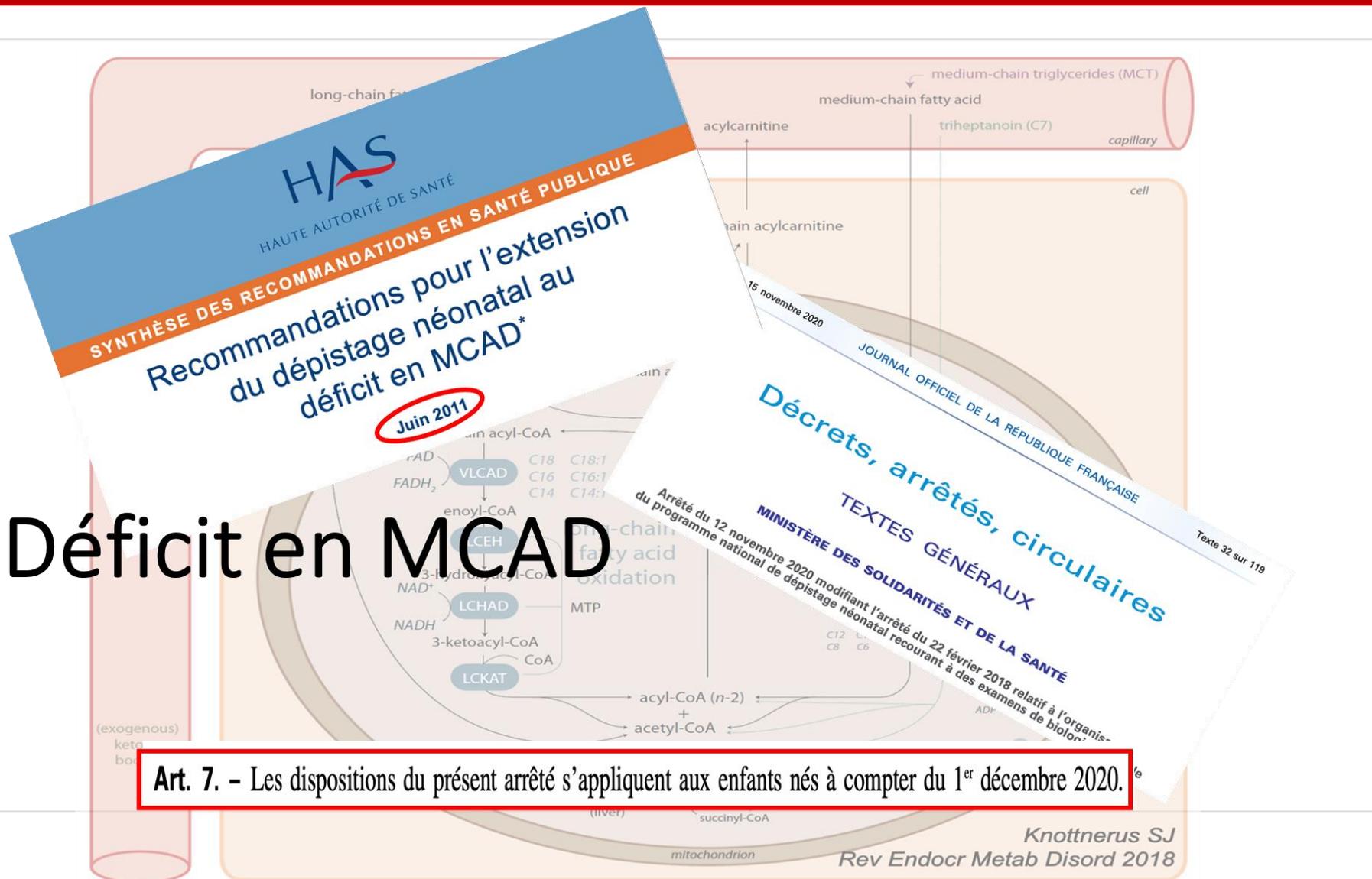
AG1

#### Activité liée au dépistage

#### Conclusion

# Rétrospective de la mise en place – le planning

## Déficit en MCAD



**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE  
Recommandations pour l'extension  
du dépistage néonatal au  
déficit en MCAD\*

Jun 2011

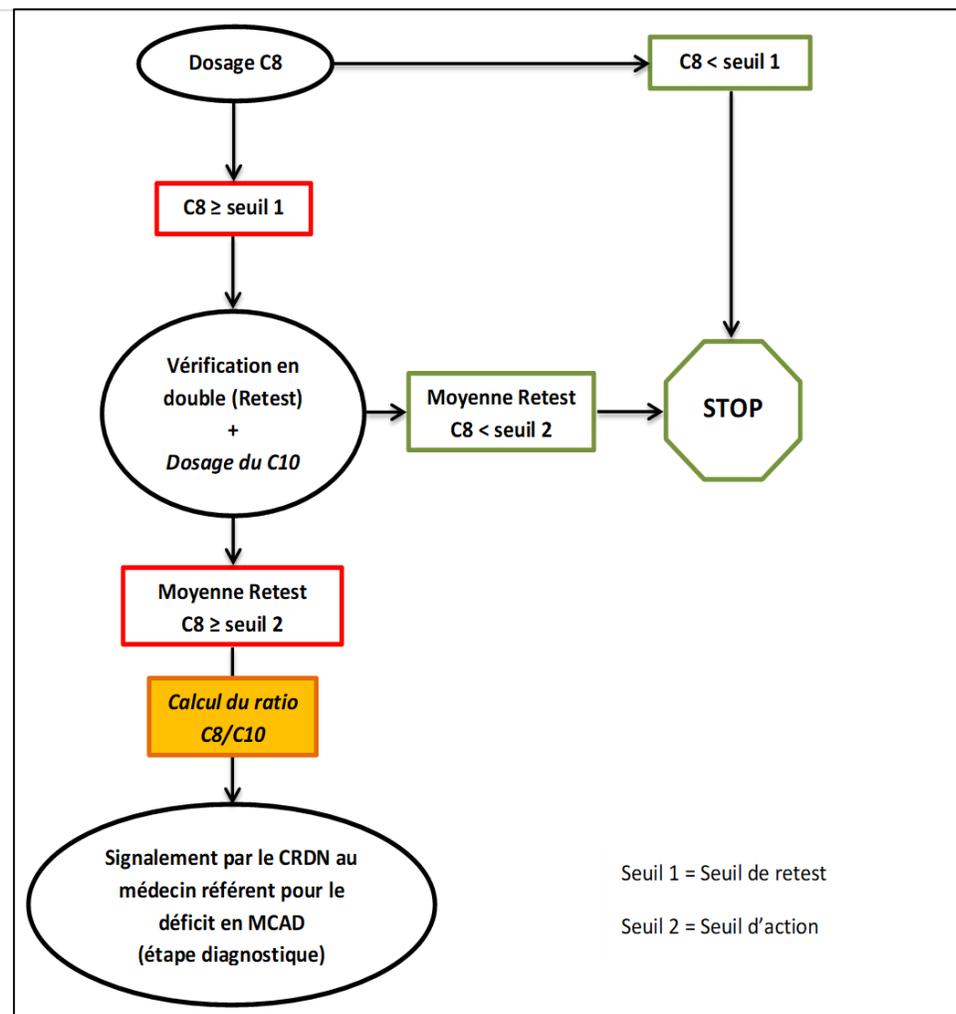
15 novembre 2020  
JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
Texte 32 sur 119  
**Décrets, arrêtés, circulaires**  
TEXTES GÉNÉRAUX  
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ  
Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie

**Art. 7. – Les dispositions du présent arrêté s'appliquent aux enfants nés à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2020.**

Knottnerus SJ  
Rev Endocr Metab Disord 2018

# Rétrospective de la mise en place – le planning

- **Seuils initiaux au 1<sup>er</sup> décembre 2020**
  - Retest si  $\geq 0,15 \mu\text{mol/L}$
  - Action si  $\geq 0,20 \mu\text{mol/L}$  (99,5<sup>ème</sup> p)
- **Réévaluation après 10 jours**
  - effectif au 17 décembre
  - Retest si  $\geq 0,25 \mu\text{mol/L}$
  - Action si  $\geq 0,30 \mu\text{mol/L}$
- **Réévaluation après bilan M3**
  - effectif au 6 avril 2021
  - Retest si  $\geq 0,40 \mu\text{mol/L}$
  - Action si  $\geq 0,50 \mu\text{mol/L}$



# Bilan à 15 mois de dépistage: les chiffres!

Entre Décembre 2020 et février 2022:

- Nombre total de dépistés: 908 270 (extrapolation données CNDN 2021 sur 15 mois)
- Nombre MCAD confirmés ou fortement suspectés: **35**
- Fréquence théorique de la maladie en France **~1/26 000**
  
- Nombre de faux positifs et VPP : en cours d'évaluation par le CNCDN

Augmentation de l'incidence?

- De 2017 à 2020 : 28 cas diagnostiqués en Biologie moléculaire? (données manquantes )
- Soit environ 1/100 000

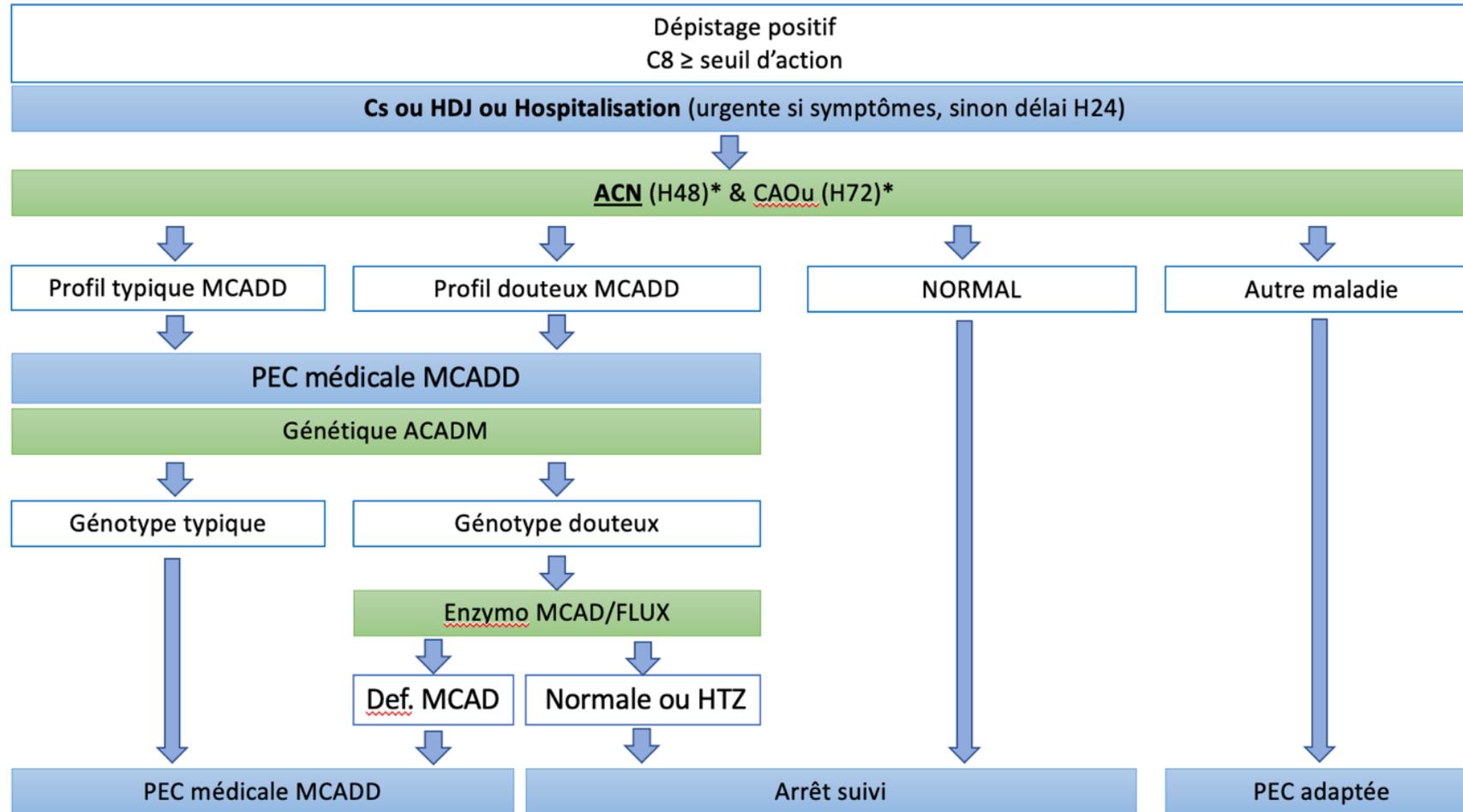
**Table 3**  
Comparison of active surveillance and newborn screening prevalence estimates of MCADD

Country	Prevalence of clinically detected cases (A)	Prevalence from newborn screening (B)	Ratio A/B
England	1:30,700 <sup>23</sup>	1:12,700 <sup>33</sup>	0.41
Southern Germany	1:38,000 <sup>26</sup>	1:13,100 <sup>26</sup>	0.35
Australia	1:47,300 <sup>25</sup>	1:21,300 <sup>25</sup>	0.45

MCADD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.

Grosse SD, Genet Med 2006

# Diagnostic d'aval



# Diagnostic d'aval – Diagnostic biochimique



## Dépistage

- C8  $\geq$  0,50 $\mu$ mol/L
- C8/C10: à titre informatif

## Diagnostic

- Profil d'acylcarnitines plasmatique
  - normales définies par chaque laboratoire mais

MCAD confirmés (n =35)			MCAD infirmés (n=111)*		
C8	C8/C2	C8/C10	C8	C8/C2	C8/C10
1,0 - 84,0	0,09 - 2,33	1,9 - 36,5	0,03 - 0,82	0,001-0,07	0,33 - 11
(2,2)	(0,26)	(10,5)	(0,2)	(0,015)	(1,0)

- C8 et C8/C2: marqueurs diagnostics
- C8 et C8/C10: marqueur pronostic à confirmer
- CAO urinaire
  - Non systématiquement réalisée, pas toujours typique

## S. – Un diagnostic pas si facile

- Dépistage C8 : 1,08  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 0,89  $\mu\text{mol/L}$  – C8/C10 : 1,21
- Contrôle à J17 : C8 0,34  $\mu\text{mol/L}$  – C10: 0,36  $\mu\text{mol/L}$   
C8/C10: 0,94 – C8/C2: 0,04 Conclusion: Douteux, pas MCAD classique
- Génétique : hétérozygote composite pour 2 variants
  - c.250C>T (p.Leu84Phe): mutation rapportée
  - c.465G>A (p.Met155Phe): prédit bénin mais mutation rapportée au même codon.
  - Ségrégation familiale: parents tous les deux porteurs à l'état hétérozygote.
- Flux beta-oxydation fonctionnelle: compatible avec statut hétérozygote

Take Home Message → Intérêt du flux si doute



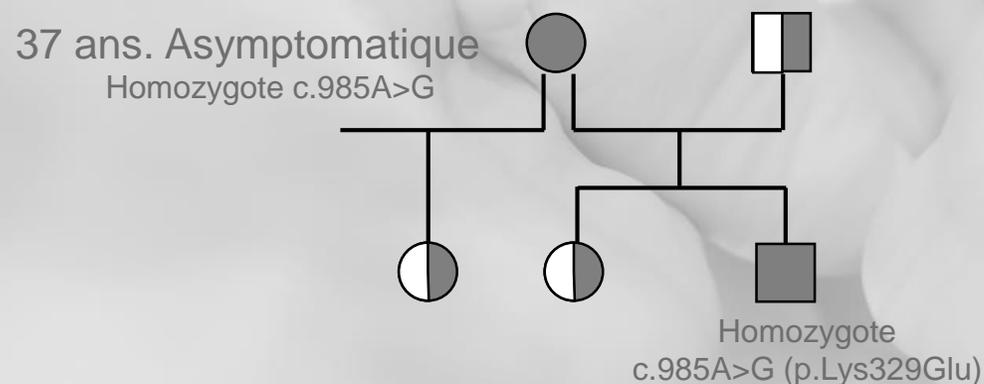
## 32 géotypes complets chez les sujets biochimiquement atteints

Mutation prépondérante en Europe	Dépistage France
c.985A>G (p.Lys329Glu)	66% des allèles identifiés
Homozygote chez 50-70% patients	16/32 (50%)
Hétérozygote composite chez 20-40 % patients	10/32 (31%)
Pas de mutation c.985A>G chez 2-10% patients	6/32 (19%)
<b>Autres mutations</b>	
Privées et pas toujours connues	
Sauf c.250C>T : formes peu sévères	Retrouvé chez 3/31 (10%)

- Bonne corrélation phénotype biochimique/génotype (à suivre) : besoin d'étude enzymatique
- Un cas douteux avec deux variants inconnus, besoin d'étude enzymatique (forme non sévère sur la biochimie)

N. – et sa famille

- Dépistage C8 : 5,74  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 0,46 – C8/C10 : 12,5
- Contrôle à J10 : C8 : 5,4  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 0,34  $\mu\text{mol/L}$   
C8/C10 : 15,9 – C8/C2 : 1,7 → Diagnostic de MCAD « classique »
- Génétique



Take Home Message → Faire la ségrégation familiale

L. – décédé avant dépistage

- 1<sup>er</sup> enfant du couple.
- Terme 41SA+4j. AVB avec spatules pour ARCF. DRT avec PPC 1 heure. Allaitement maternel exclusif
- A J2: geignard, examen normal par la sage-femme.
- Dans la nuit, geignard++, dernière tétée à 22h30. A 2h30, vu par la SF, RAS.
- A 3h45: retrouvé en ACR dans son berceau par la maman. Echec de réanimation. Dx indosable
  
- Guthrie post-mortem: C8 : 12,4  $\mu\text{mol/L}$  – C10: 1,35  $\mu\text{mol/L}$  – C8/C10 : 9,17
- Profil d'acylcarnitine plasmatique : C8: 17,7  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 1,1  $\mu\text{mol/L}$  – C8/C10: 16
- Autopsie: aspect chamoisé du foie faisant suspecter une stéatose hépatique, sans autre anomalie, notamment cœur normal

# Diagnostic d'aval – les ratés du dépistage

Au total: 3 nouveaux-nés symptomatiques avant dépistage

- 1 décès à J3 avec Dx Low
  - Génétique: homozygote c.985A>G
- Hypoglycémie sévère à J2 (0,7mmol/L)
  - Acidose métabolique, cytolyse hépatique (ASAT 98), hyperammoniémie à 105  $\mu$ mol/L, rhabdomyolyse (CPK 6600 UI/L)
  - Génétique: c.846+1G>A/c.985A>G
  - Bonne évolution
- Hypoglycémie sévère à H55 avec convulsions.
  - Crises prolongées cédant sous Dilantin. IRM cérébrale: anomalies de signal corticales étendues bihémisphériques fronto-pariéto-occipitales non systématisées évocatrices de souffrance cérébrale liée à l'état de mal épileptique
  - A 15 mois: épilepsie séquellaire.
  - Génétique: c.200A>G/c.985A>G
  - Dépistage du grand-frère asymptotique

## Diagnostic d'aval – Faux positifs

Préma parmi les faux positifs du dépistage → 25% des cas documentés\* (39/155)

- Nutrition parentérale
- Lipides intraveineux
  
- Les questions qui se posent :
  - Différences selon les types de lipides utilisés?
  - Contrôle du profil d'acylcarnitine:
    - A quel moment? Après arrêt de la NP?
    - Arrêt des lipides IV? Pendant combien de temps?

## T. – Prématuré mais malade

- Né à 26 SA – 600g – Nutrition parentérale avec Smoflipides
- Dépistage C8 : 5,85  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 0,24  $\mu\text{mol/L}$  – C8/C10 : 24,3
- Contrôle à J13 après arrêt des lipides IV pendant 4 heures :  
C8 : 1,16  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 0,09  $\mu\text{mol/L}$   
C8/C10 : 12,9 – C8/C2 : 0,33     Diagnostic de MCAD « classique »
- Génétique: Homozygote pour la mutation c.985A>G
- Particularités dans la prise en charge néonatale:
  - Arrêt des SMOFLIPID remplacées par du NUMETAH
  - Alimentation entérale : contre-indication au LIQUIGEN, supplémentation en huile classique (huile de soja, de tournesol, d'olive) possible.
  - En cas d'entérocolite ou autres troubles digestifs avec indication à un hydrolysate de protéines de lait de vache: Attention au choix du lait

# Diagnostic d'aval – Prise en charge du prématuré

Principaux lipides intraveineux				
	Smoflipid	Medialipid	Intralipid	Numetah
Composition pour 100 ml	Soja 6g <b>TCM 6g (30%)</b> Olive 5g Poisson 3g	Soja 10g <b>TCM 10g (50%)</b>	Soja uniquement <b>Pas de TCM</b>	Olive 80% Soja 20% <b>Pas de TCM</b>

Principaux laits et composition en TCM			
Très peu riches (< 10%)	Peu riches (10-20%)	Moyens (20-50%)	Très riches (> 50%)
Novalac allernova Novalac Amina Novalac Allernova AR Gallia Bébé expert pré Novalac HA	Guigoz Pré 1 et 2 Novalac AC Novalac Diarino Nutricia Neocate Modilac expert préma Novalac transit + Physiolac épisodes diarrhéiques Modilac expert riz	Nutriben APLV 1 Nutriben confort Nestlé Alfamino Nutricia infatrini Pré France lait Nutramigen Puramino (33%) Nestlé Alfaré (40%)	Nutricia Infatrini peptisorb Prégestimil Guigoz expert fortipré

## Prise en charge et suivi

Suivi en consultation: (PNDS MCAD et autres déficits de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras juin 2021)

- Tous les 3 mois jusqu'à 1 an
- Tous les 6 mois jusqu'à 18 ans
- Tous les ans pour les adultes
- Dosage carnitine libre et totale / 6-12 mois et supplémentation si nécessaire

Consignes Temps de Jeûne max							
Age	0-1m	1-4m	4-8m	8-10m	10-12m	1-6ans	>6ans
Jeûne max si bonne santé	3-4h	4-6h	6-8h	8-10h	10-12h	12h	14h

# Prise en charge et suivi

- Consignes en cas d'urgence

Solution Sucrée « d'urgence »			
Age	0-2 ans	2-10 ans	>10 ans-adulte
Reconstitution glucose	10g de glucose /100ml	20g de glucose /100ml	25g de glucose /100ml
Volume	2,5 L/m <sup>2</sup> /j	2L/m <sup>2</sup> /j	2L/m <sup>2</sup> /j (max 2,4 L/24h soit 300ml/3h)

- Certificat d'urgence

**CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M** **V1 – Feb 2022**

**Déficits de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras MCAD**

**Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences**

Etiquette

En cas de vomissements, diarrhée, situation de jeûne : **Risque d'hypoglycémie au jeûne prolongé**  
**rarement trouble du rythme cardiaque et/ou insuffisance cardiaque et/ou myolyse**

# Dépistages collatéraux

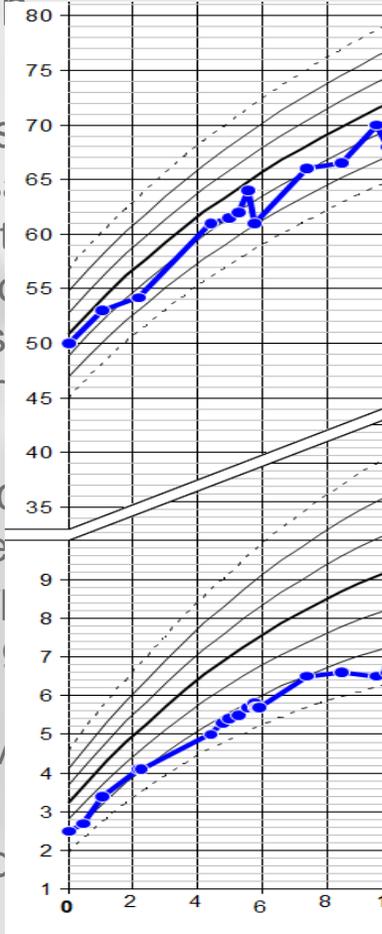
- Ce qui était attendu  
AG2

## L. – AG1

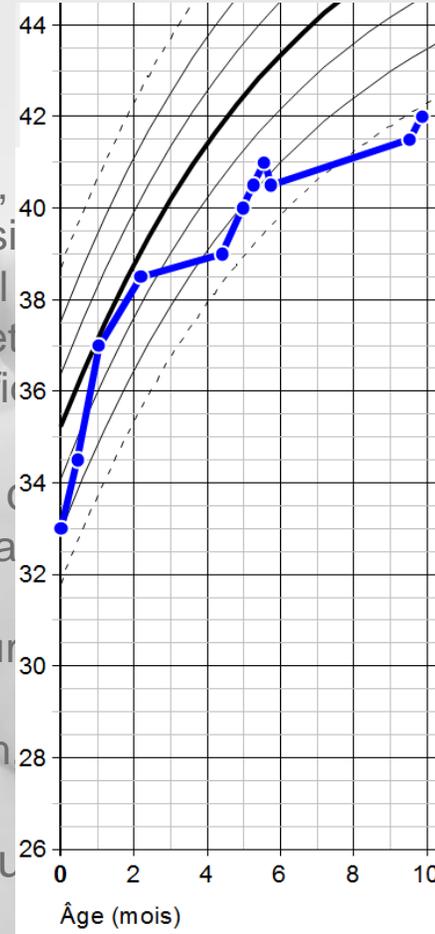
- Dépistage C8=0,3 $\mu$ mol/L
- Contrôle: C8 normal mais présence de C5-DC
- CAOu: Acide glutarique : 4439 mmol/mol de créatine + présence de 3OHglutarique
- Génétique gène *GCDH*: c.298A>G / c.1204C>T
- IRMc à J15: aspect large des vallées sylviennes. NGC normaux
- Mise en place régime hypoprotidique  $\approx$  1g/kg + AA et levocarnil 100mg/kg
- IRMc à M4: Apparition d'un hypersignal diffusion bilatéral des globi pallidi, et hypersignal T2.

## L. – AG1 – Evolution

- Développement psychomoteur
  - M5: tient bien ses têtes, éclats, bon contact visuel
  - M9: excellent contact visuel, objets, les passe de main à main
  - Troubles de l'orientation
- A 9 mois ½: crise convulsive
  - IRMc: anomalie de diffusion, hyperintensité
  - Biochimie en aigües: 2921 µmol/L, 6 µmol/L
  - Dystonie+++ avec Valium
- Décès à 13 mois de complications



almaire,  
En posi  
tions. Il  
e, se rel  
tion diffi  
acteur d  
ersigna  
2921 µm  
Valium  
stoniqu



, porte à la bouche. Rit aux  
tête, pas le tronc.  
mais pas seul. Attrape les  
entre et inversement.  
tension?  
du coefficient apparent de  
rique : 512 µmol/L. C5-DC :  
tarax, Catapressan

Take Home Message → Rester très prudent

## A. – MADD

- Dépistage: C8: 3,11  $\mu\text{mol/L}$  – C10 : 3,26  $\mu\text{mol/L}$  – C8/C10 : 0,95
- Contrôle:

- Diagnostic
- Prise en charge

→ Normale

- A M4: Bonne
- CAO: normale
- dicarboxylique

Ammoniémie normale  
Lactate normal  
CPK normal

C0 = 43.7  $\mu\text{mol/L}$  (N : 12-41  $\mu\text{mol/L}$ )  
C2 = 8.2  $\mu\text{mol/L}$  (N : 2-27.6  $\mu\text{mol/L}$ )  
C6 = 0.73  $\mu\text{mol/L}$  (N : 0.01-0.22  $\mu\text{mol/L}$ )  
C8 = 1.79  $\mu\text{mol/L}$  (N : 0.01-0.44  $\mu\text{mol/L}$ ) CAO:  
C10 = 1.68 (N : 0.02-0.9  $\mu\text{mol/L}$ )  
C8/C10 = 1.06 (N < 1.70)  
C5DC = 0.41 (N : 0-0.09  $\mu\text{mol/L}$ )  
C12 = 1.08 (N : 0.02-0.34  $\mu\text{mol/L}$ )  
C14 = 0.37 (N : 0.01-0.14  $\mu\text{mol/L}$ )  
C14.1 = 0.793 (N : 0.01-0.34  $\mu\text{mol/L}$ )  
C16.1 = 0.406 (N : 0-0.2  $\mu\text{mol/L}$ )  
Carnitine plasmatique libre 43  $\mu\text{mol/L}$   
Carnitine plasmatique totale 62  $\mu\text{mol/L}$

acide glutarique 16  $\mu\text{mol/mmol creat}$   
3OH glutarique 18  $\mu\text{mol/mmol creat}$   
Acidurie dicarboxylique  
Pas de corps cétoniques  
Pas de dérivés glycine  
Echo cœur normale

ne

T

acidurie

## A. – MADD

- Génétique: gène *ETFDH* variant homozygote c.405+5G>C
  - Discussion: sensibilité à la Riboflavine?
  - Réalisation d'un flux beta-ox fonctionnelle à Lille sous Riboflavine: ne permet pas de normaliser le profil
- Essai d'arrêt du traitement 15 jours avec contrôle du profil d'acylcarnitine

Take Home Message → Intérêt du flux

# Activité liée au dépistage

- Calcul du temps lié au dépistage

TEMPS PAR PATIENT	Parcours Vrai MALADE	FP à terme	FP Préma
Contact CRDN // clinicien	0,25	0,25	0,25
Appel téléphonique du clinicien aux parents	1	1	
Appel téléphonique du clinicien au service néonatal			0,5
Organisation 1 <sup>ère</sup> venue (CS ou HOSP)	1,5	1,5	
1 <sup>er</sup> entretien avec les parents	1	1	
Pistage des résultats du contrôle	0,5	0,5	0,5
Entretien de rendu des résultats : Faux positifs		0,25	0,25
Entretien de rendu des résultats : Malade	1		
Registre G2M	0,5	0,5	0,5
Retour fiche diagnostique CNCDN	0,25	0,25	0,25
<b>Temps médecin total (en heures)</b>	<b>6h</b>	<b>5,25h</b>	<b>2,25h</b>

- Soit au total: → XXX heures sur l'année (données manquantes)
- Augmentation de la fréquence de la maladie
- Calcul Temps technicien / biochimiste
  - très variable d'une structure à l'autre en fonction de son équipement, de son organisation et des volumes.
  - impact organisationnel+++ (quel que soit le fonctionnement)

# Conclusion

- Bons marqueurs diagnostic et pronostic:
  - Absence de recouvrement C8/C2
  - C8/C10 marqueur pronostic à confirmer. Formes « à risque sévère » non ambiguës
- A un an de recul: 1 seul cas reste douteux sur la génétique, mais certainement pas une forme sévère
- Aucune décompensation métabolique post-dépistage
- Nécessité de registre
- Organisation bien rodée et prêts pour la suite!

