



Algorithme dépistage déficit en LCHAD

***Pr François LABARTHE,
Centre de Référence Maladies
Héréditaires du Métabolisme,
CHU Tours***

Dépistage LCHADD

- **Groupe de travail :**

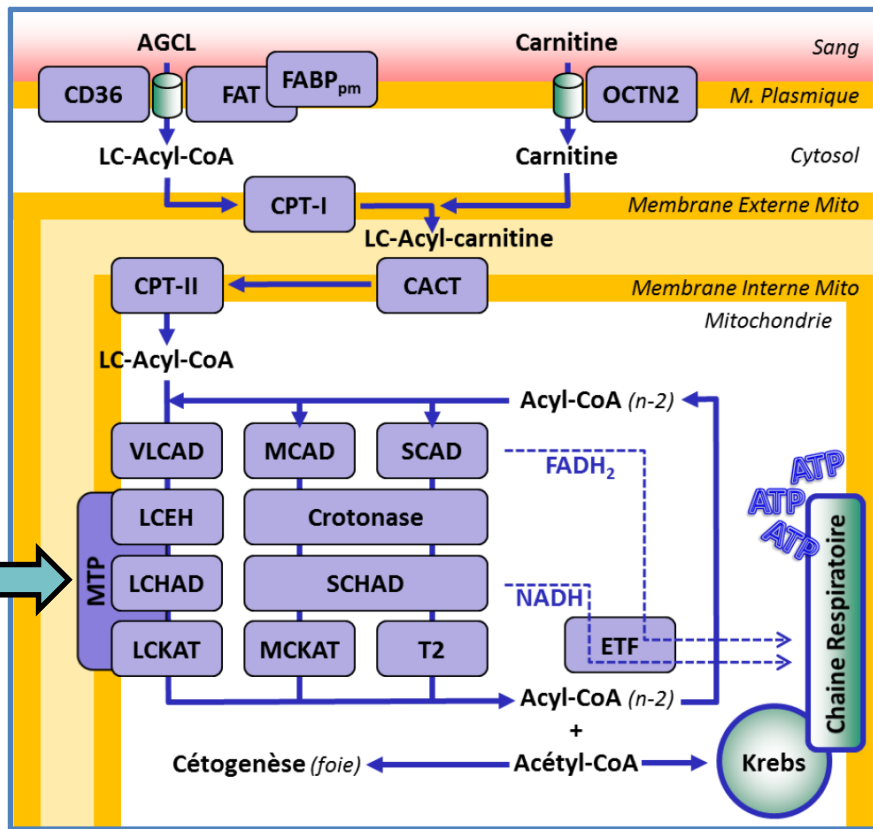
- *Dr Cécile Acquaviva-Bourdain, Lyon,*
- *Dr Jean-Baptiste Arnoux, Paris,*
- *Mlle Charlotte Bazireau, Tours,*
- *Dr David Cheillan, Lyon,*
- *Dr Anne Frédérique Dessein, Lille,*
- *Dr Diane Dufour, Tours*
- *Mlle Anaïs Rusch, Tours,*
- *Dr Marine Tardieu, Tours,*
- *Pr François Labarthe, Tours*



Déficit en LCHAD

Déficit LCHAD :

- LCHAD ou MTP indissociable (génétique)
- SHAG en fin de grossesse (parfois)
- Symptomatique <2 ans
- Clinique : Hypoglycémie hypocétosique, cœur (cardiomyopathie, troubles du rythme), foie, muscles
- Complications sur le long terme : myopathie, rétinopathie, neuropathie



DNN du déficit en LCHAD



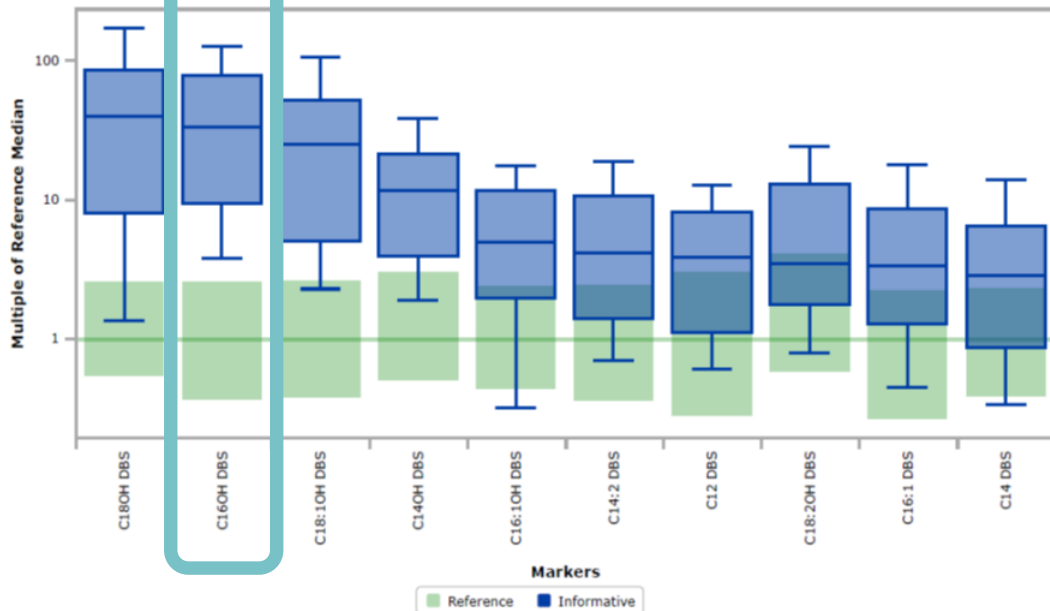
CLIR - Collaborative Laboratory Integrated Reports

Plot By Condition

Application: NBS ALL

LCHAD/TFP - Long-chain L-3-Hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency/Trifunctional protein deficiency

Unadjusted Values



Choix du marqueur biologique

- *C16OH* très discriminant, utilisé en première intention par la plupart des pays

- Parfois couplé à d'autres dérivés :
C16:1OH, *C18OH*, *C18:1OH*, ...
(*C14:1*, *C14OH*, *C18:1*, *C16OH/C16*, *C16OH/dC16*)

DNN du déficit en LCHAD

Données	LCHAD
	C16-OH
Nombre d'échantillons	13404
MOYENNE (μM)	0,01
ECART TYPE (μM)	0,01
MEDIANE (μM)	0,01
99e percentile (μM)	0,03
99,5e percentile (μM)	0,04
99,9e percentile (μM)	0,05
Seuils proposés	$\geq 0,09 \mu\text{M}$
Nb > au seuil (< pour CUD)	1
% > au seuil (< pour CUD)	0,007%
Nb > aux seuils MARQUEURS ET RATIO (< pour CUD)	1
% > aux seuils MARQUEURS ET RATIO (< pour CUD)	0,007%
Nb de nné à convoquer pour 742 000 naissances	55

D'après les données de Diane Dufour

Marker	Reference Range (RR)					
	N	1%	10%	50%	90%	99%
C16OH DBS	2716K	0.01	0.014	0.028	0.048	0.07

	Disease Range (DR)								
	N	1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
LCHAD/TFP	141	0.10	0.22	0.26	0.42	0.93	1.54	2.19	3.50
CACT/CPT-II	60	0.019	0.029	0.03	0.072	0.14	0.26	0.38	0.64
GA-II	94	0.01	0.02	0.027	0.04	0.06	0.11	0.26	0.43
VLCAD	473	0.01	0.02	0.024	0.036	0.06	0.085	0.13	0.25

Faux Positifs

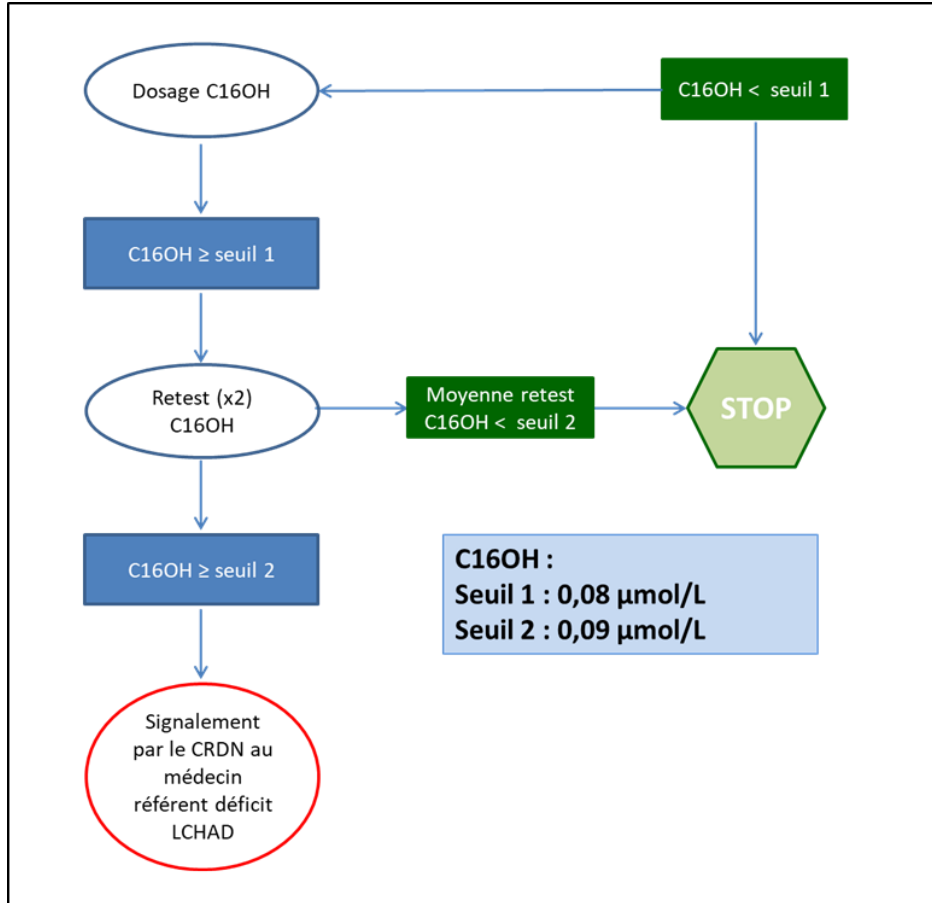
- Catabolisme important*
- Longue période de jeûne*
- Cut off trop bas (C16OH 0,03 à 0,10 $\mu\text{mol/l}$) **
- Déficit CACT/CPT-II, GA-II, VLCAD

Faux Négatifs

- Test après 72H de vie*
- Compensation du métabolisme (perfusion glucosé)*
- Cut off trop haut > 0,20 $\mu\text{mol/l}$ (UK, diminué à 0,15)**

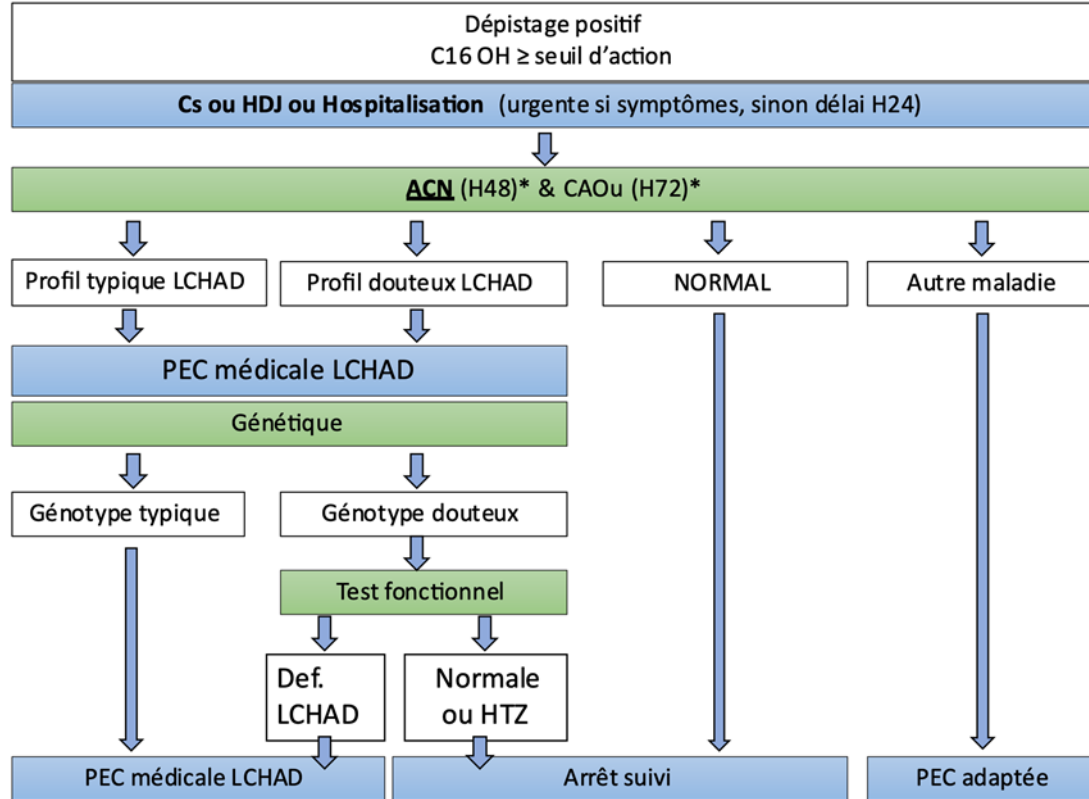
*AWMF (Germany) ** Stinton et al 2021

Algorithme DNN LCHADD



- Utiliser C16OH en première intention,
- Seuil 1 : A définir par la commission de biologie (suggestion : $0,08 \mu\text{mol/L}$)
- Retest : C16OH en duplicata, moyenne comparée au seuil 2
- Seuil 2 : $0,09 \mu\text{mol/L}$

Algorithme clinique LCHADD



* À réception au laboratoire, et analyse selon recommandations SFEIM

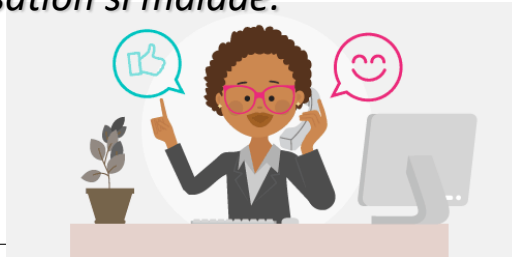
Algorithme clinique LCHADD



Boite à outils
« DNN LCHADD »

Dépistage positif
 $C16\ OH \geq \text{seuil d'action}$

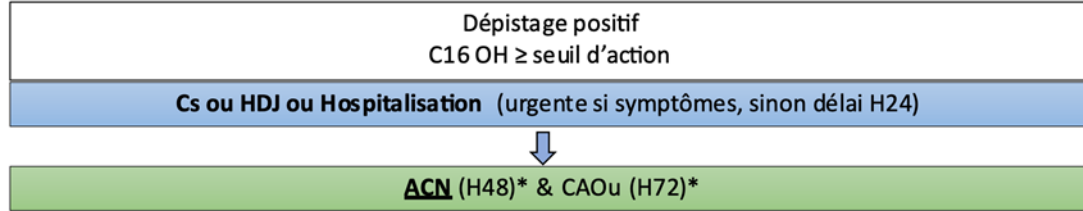
- **Guide de l'entretien téléphonique :** *(dans les 24hs)*
 - *Se Présenter*
 - *S'informer sur état de santé du nouveau-né (et de sa mère)*
 - *Annonce en présence des 2 parents (si possible)*
 - *Nécessité de contrôler les résultats du dépistage*
 - *Répondre aux questions*
 - *Prise d'un rendez-vous sans délai*
- **Consignes :** *(jusqu'au RDV)*
 - *Limitier le jeûne (3-4 hs),*
 - *Hospitalisation si malade.*



Algorithme clinique LCHADD



Boite à outils
« **DNN LCHADD** »



- **1^{ère} consultation :** (dans les 24hs)
 - ATCDs familiaux, fratrie, grossesse (SHAG ?)
 - Ex clinique complet
 - Evaluation risques de décompensation ? de faux-positif ?
- **Bilan biologique de confirmation :** (dans les 24hs)
 - Profil ACN (sang ou plasma), CO et totale, CAOu
 - ***Génotypage ?**
- **Evaluation des conséquences de la maladie :**
 - Bilan sang,
 - ***Echo cœur, ECG, écho foie**
- **Consignes à remettre avant le retour à domicile**

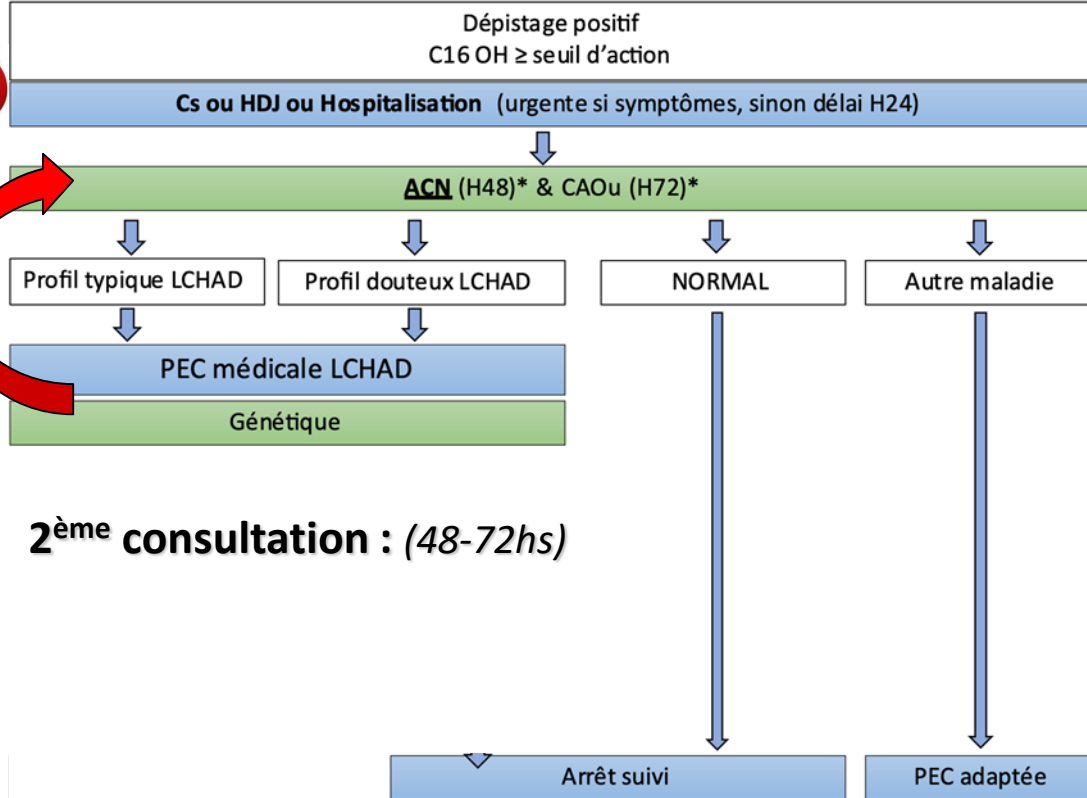
***possibles à la 2^{ème} CS**



Algorithme clinique LCHADD



Boite à outils
« DNN LCHADD »



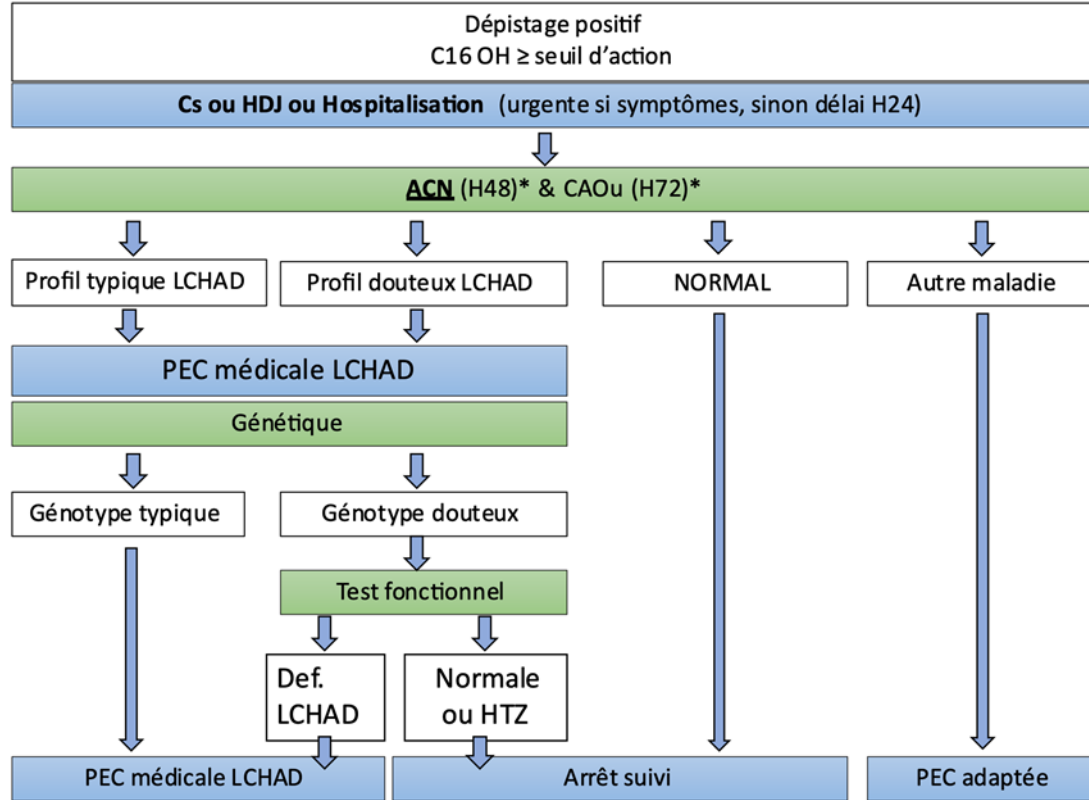
- 2^{ème} consultation : (48-72hs)

* À réception au laboratoire, et analyse selon recommandations SFEIM

Algorithme clinique LCHADD



Boite à outils
« **DNN LCHADD** »



* À réception au laboratoire, et analyse selon recommandations SFEIM

Traitement LCHADD

- **Modalités de mise en place du traitement (à quel moment ?) :**
 - C16OH très spécifique => Peu de faux positifs (ou autre déficit β -ox)
 - Prévention du jeûne dès l'appel téléphonique (3-4 hs)
 - Régime strict dès la 1^{ère} CS (**arrêt allaitement maternel** ou lait « classique »)
 - Cas particulier du nouveau-né symptomatique !
- **Mesures diététiques :**
 - Restriction AGCL, enrichissement AGCM
(ex : Monogen[®], Lipistart[®], ou « fait maison »)
- **Médicaments :**
 - L-carnitine : $\pm$, recommandé si CO abaissé,
 - Triheptanoïne : **Pas de recommandation** si asymptomatique.
- **Nné symptomatique => PEC rejoint PNDS.**

Annexes LCHADD

LCHADD

NOM Prénom
DDN du nouveau-né
(Étiquette)

Date :

NE PAS LAISSER A JEUN !



Consultation 1

Par le médecin référent du déficit en LCHAD : idéalement, le même que celui qui a appelé la famille pour l'annonce des résultats du dépistage (cf chapitre 2). Examen clinique complet.

Bilan sanguin : Prélever avant le biberon	- Profil des acylcarnitines sang ou plasma (URGENCE, prévenir le laboratoire de biochimie) - Dosage de la carnitine libre et totale plasma - Étude génétique des gènes HADHA et HADHB : Sml sur EDTA (consentement signé et formulaire de demande) car pas/peu de faux positif - NFS, bilan de coagulation : TP/facteur V - Glycémie, Lactate, ionogramme sanguin (dont les bicarbonates), protéides, - Bilan rénal : urée, créatinine, - Ammondiémie, et bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine - Créatine Kinase (CK)
Bilan urinaire : 1 miction	- Chromatographie des acides organiques urinaires (1 miction)
Évaluation cœur et foie	- Échographie cardiaque*, ECG* - Échographie abdominale* (foie) (*peuvent être faits à la 2^{ème} consultation) - Antécédents familiaux, grossesse, accouchement - Expliquer la maladie = déficit LCHAD = - Expliquer le dépistage de cette maladie - Consigne de retour à domicile : Conduite à tenir (au niveau alimentaire), reconnaître les signes de décompensation - Signature du consentement génétique - La programmation d'autres consultations si besoins
Thèmes à aborder	
Documents à remettre	- Coordonnées des médecins et du secrétariat (Plaquette du service) - Dates des prochains RDV : dans 2-3 jours (résultats de l'ACN), 1 mois et 3 mois - Certificat d'urgence G2M = suspicion B-ox

Consultation 2

Au cas par cas, la 2^{ème} consultation peut se faire en présentiel ou en distanciel (téléconsultation), sous réserve que tous les examens aient été faits à la 1^{ère} consultation.

Prélèvement sanguin	- Étude génétique des gènes HADHA et HADHB : Sml sur EDTA (consentement signé et formulaire de demande) (si non prélevé à la 1 ^{ère} CS)
Évaluation cœur et foie	- Échographie cardiaque, ECG - Échographie abdominale (foie) (si non faite à la 1^{ère} CS)
Thèmes à aborder	- Éducation thérapeutique : conduite à tenir (au niveau alimentaire), reconnaître les signes de décompensation, transmission génétique (organisation de l'exploration de la fratrie)
Documents à remettre	- Certificat d'urgence G2M = Déficits de la B-oxydation mitochondriale des acides gras = (cf annexe 2) - Fiche d'information sur la maladie

CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

V1 – Janv/2022

Déficits de la B-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, trouble du rythme cardiaque et/ou 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, Ammondiémie, 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 60% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IV/D et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (60% 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 mg/kg) SANS POTASSIUM jusqu'à exclusion d'une rhabdomyolyse.
- Centre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>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)	12ml/h (3L/24h)

Si patient impossible à perfuser = Soins neurologiques : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits choisis en Y

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, régime d'urgence en nutrition entérale continue sur SNG ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- En l'absence de rhabdomyolyse (si CPK > 1000) et d'insuffisance rénale : remettre du potassium dans la perfusion selon les apports standards (ex: Polyénique, Biénylique, BMS, Glucodrine...)
- L-carnitine (LEVOCARNIL) : poursuivre la carnitine per os. Si PO impossible, donner doses habituelles du patient en IV continue.
- Arrêter si trouble du rythme
- Poursuivre les autres traitements habituels (riboflavine, corps cétoniques...), si disponibles et si PO possible. Si huile spéciale (TCM, triphénamine...), la donner per os quand le patient peut manger, même si perfusion glucosée.
- Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
- Si NH3 > 150µmol/L (enfants) ou > 100µmol/L (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 6g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h).

3. SIGNES DE GRAVITE: Avis/transfert en réanimation

- Trouble neurologique, prostration, coma ou hyperammonémie sévère : Nouveau-né > 200µmol/L - Enfant > 150µmol/L
- Trouble du rythme : arrêter le levocarnil
- Signes ECG d'hyperkaliémie, hyperkaliémie > 7 mmol/L : arrêter le potassium, traitements hypo-kaliémiques
- CPK > 15 000U/L : revoir l'hydratation 3L/m² en l'absence d'insuffisance cardiaque, voir protocole rhabdomyolyse
- 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 - échocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- Dextro / 4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie > 2g/L et glycémie, envisager l'insuline 0.01U/kg/h à adapter 1h. Envisager la réduction d'apports en sucre (20-25%) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05U/kg/h
- Bilan biologique de contrôle CPK, ions, 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. En aucun cas, il ne peut substituer à la responsabilité du médecin présent en charge du patient aux urgences.



CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

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 triphénamine) (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, Maïma chez le coucher chez l'enfant)
- Supplémentation en carnitine (LEVOCARNIL 10-50 mg/kg) 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/100ml), en 3 à 4 prises orales
- 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

- Jeune prolongé, infection intercurrente, fièvre, anorexie, vomissements, chirurgie, déshydratation, soit tout état de jeûne, d'amaigrissement ou de catabolisme. Rarement offert 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. AGR VITE évite une hypoglycémie sévère ou une atteinte cardiaque.

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

- Hypoglycémie sans cétose, insuffisance hépatocellulaire, hyperammonémie
- Troubles digestifs, vomissements
- Troubles de la conscience, prostration, coma
- Trouble du rythme cardiaque, trouble hémodynamique
- Rhabdomyolyse, douleurs musculaires

CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES / CONSEILS GENERAL :



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 d'urgence, même si urgence, appliquer la perfusion décrite au recto.
- Pour l'asthénie, 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 anesthésiques peuvent être utilisés.
- Jeune 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 spécifiques qu'ils ont pour préparer un régime d'urgence.
- Le traitement d'urgence sera réévalué avec le métabolicien de référence en journée.

NUMEROS ET MEDICINS REPERTES

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas complit 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

Questions dépistage LCHADD

- **Questions ?**
 - *Génotypage prélevé à la 1^{ère} CS ?*
 - *Bilan cardiaque (ECG, écho), et bilan foie à la 1^{ère} ou 2^{ème} CS ?*
 - *Régime strict dès la 1^{ère} CS (avec arrêt allaitement maternel) ?*
 - *Pas de recommandation Triheptanoïne chez nné asymptomatique ?*
- **Autres questions ?**

