

Dépistage du déficit en MCAD Bilan à 2 ans

Cécile Acquaviva et Jean-François Benoist
pour l'ensemble des biologistes de la filière

Bilan à 2 ans et 2 mois de dépistage: les chiffres

Entre le 01/12/2020 et le 31/01/2023 (26 mois)

- Nombre total de dépistés estimé : 1 577 000
 - **Nombre MCAD confirmés : 67 (46%)**
→ Fréquence théorique de la maladie en France **~1/24 000**
 - **Nombre de faux positifs avec le seuil à 0,5 µmol/L : 78 (53%)**
dont 5 diagnostics collatéraux

Diagnostiques collatéraux

- 4 MADD
- 1 CACT
- 1 GA1 (avec seuil 0,3 µmol/L)

Nouveaux-nés symptomatiques et diagnostiqués avant le dépistage Grosse SD, Genet Med 2006

- 3 déficits en MCAD (Angers, Lille, Lyon)
- 1 déficit en carnitine – acylcarnitine translocase (Lyon)

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 ²³	1:12,700 ³³	0.41
Southern Germany	1:38,000 ²⁶	1:13,100 ²⁶	0.35
Australia	1:47,300 ²⁵	1:21,300 ²⁵	0.45

MCADD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.

Enquête auprès des laboratoires de diagnostic : réponses conjointes laboratoires de dépistage / laboratoires de diagnostic

Dépistage

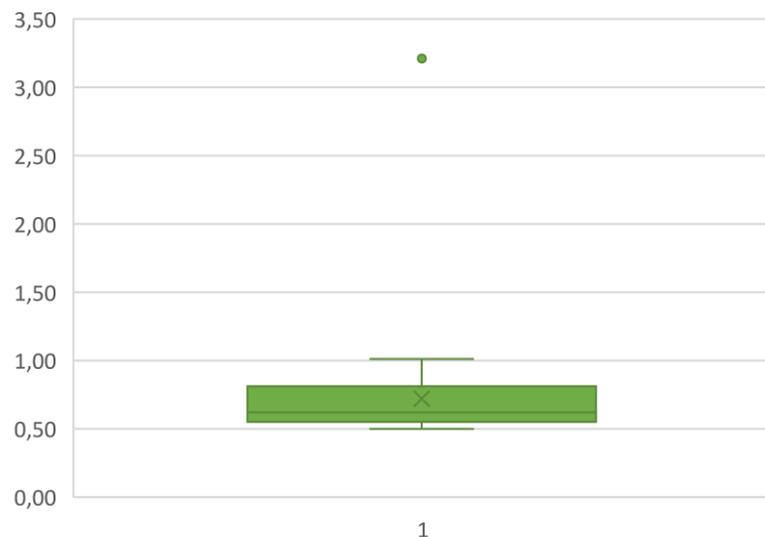
- $C8 \geq 0,50 \mu\text{mol/L}$
- C8/C10: à titre informatif

Diagnostic/Confirmation

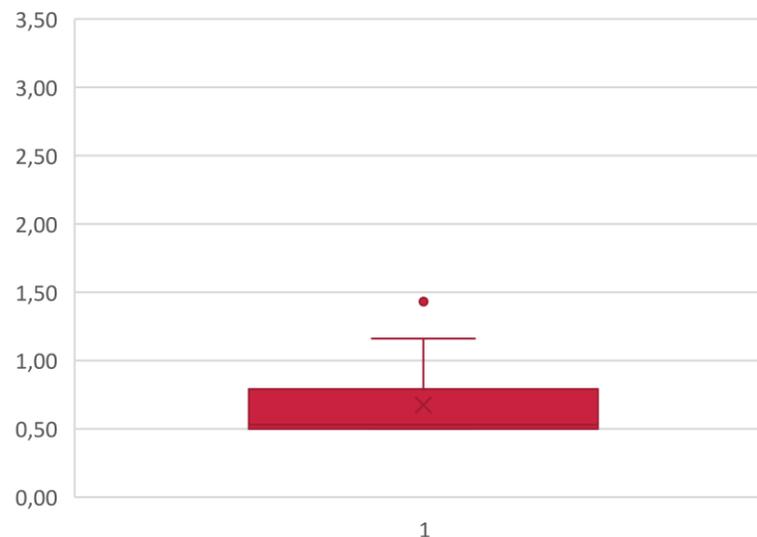
- Profil d'acylcarnitines plasmatique ou sang total sur buvard
 - C2 ($\mu\text{mol/L}$)
 - C8 ($\mu\text{mol/L}$)
 - C10 ($\mu\text{mol/L}$)
 - C8/C2: marqueur diagnostic ?
 - C8/C10: marqueur pronostic
- CAO urinaire
 - Non systématiquement réalisée
- Génotype

C8 au dépistage (seuil à 0,5)

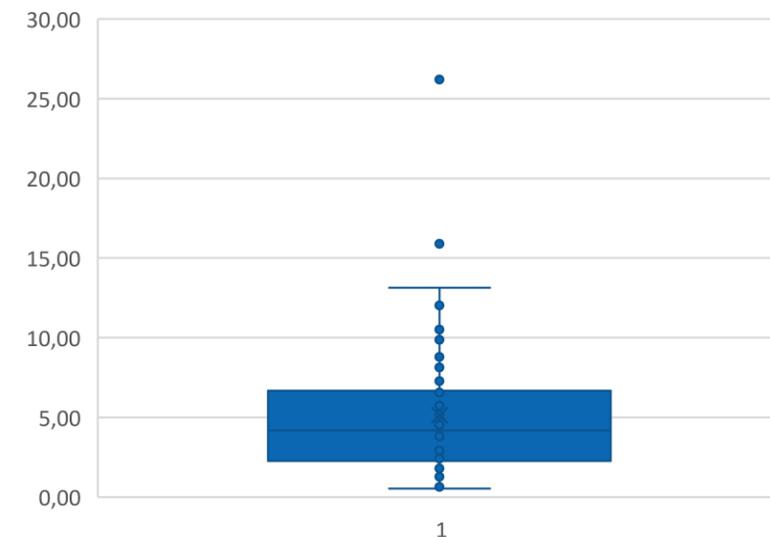
C8 dépistage faux positifs



C8 depistage hétérozygotes



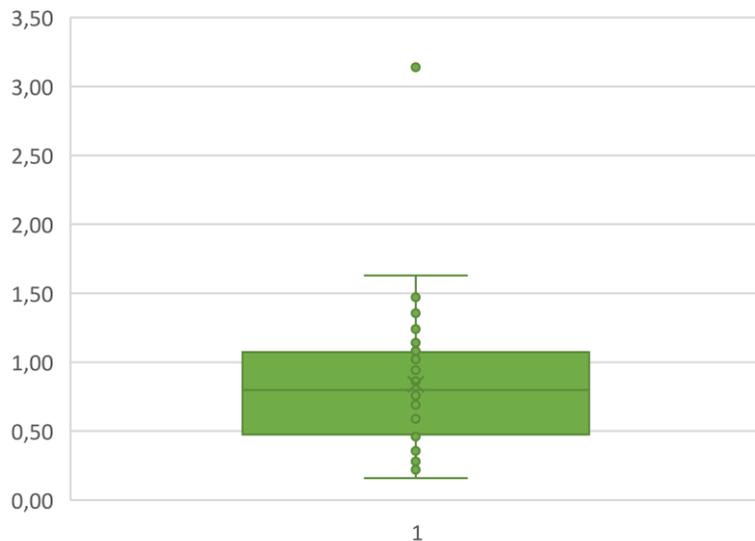
C8 au dépistage positifs



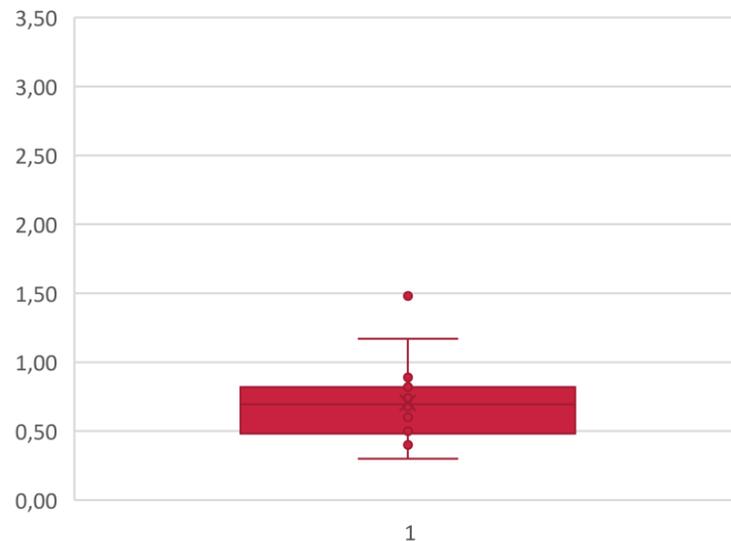
	Faux positifs	hétérozygotes	positifs
range	0,5 - 3,21	0,5 - 1,43	0,52 - 26,2
médiane	0,62	0,53	4,17
moyenne	0,72	0,67	5,13
N	48	20	67

C10 au dépistage

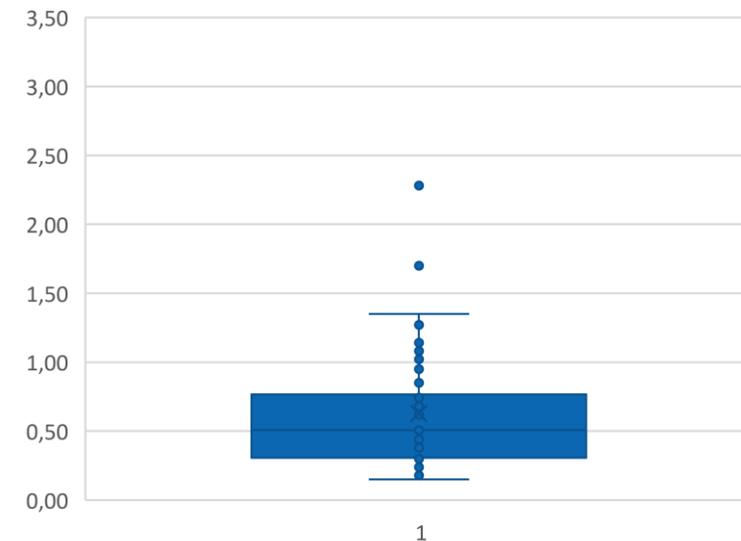
C10 dépistage faux positifs



C10 dépistage hétérozygotes



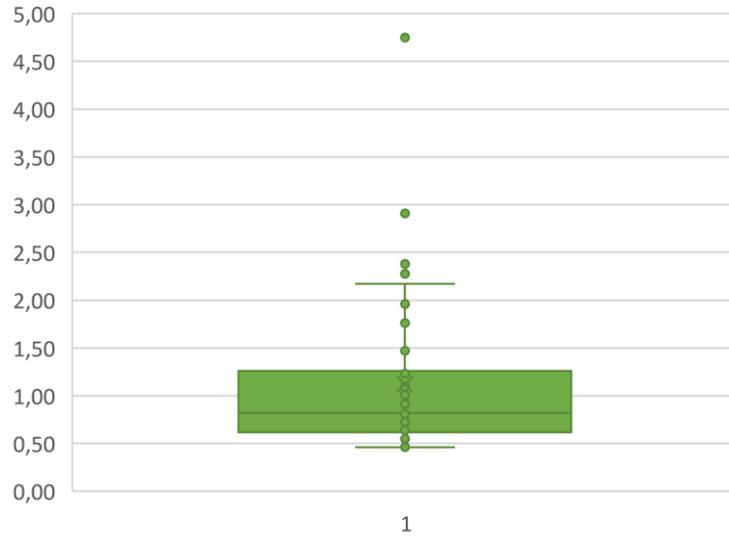
C10 au dépistage positifs



	Faux positifs	hétérozygotes	positifs
range	0,16 – 3,14	0,3 – 1,48	0,15 – 2,28
médiane	0,80	0,69	0,51
moyenne	0,84	0,71	0,63
N	48	20	67

C8/C10 au dépistage

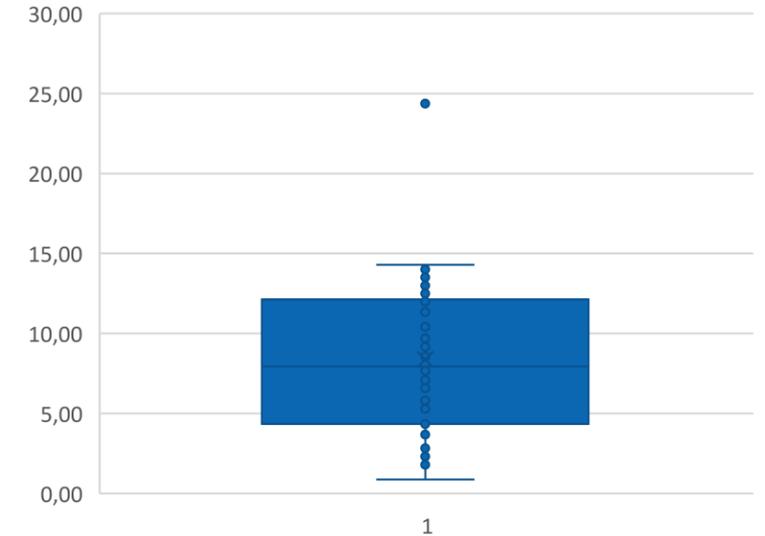
C8/C10 dépistage faux positifs



C8/C10 dépistage hétérozygotes



C8/C10 au dépistage positifs

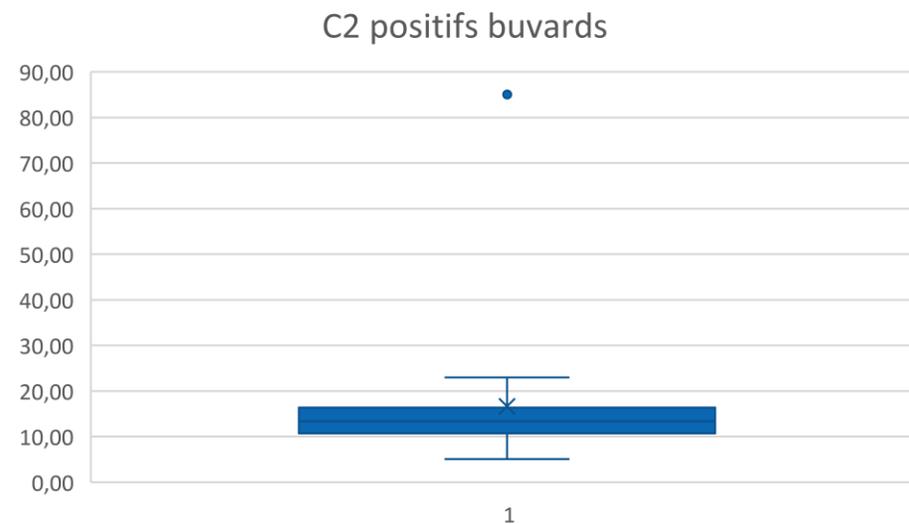
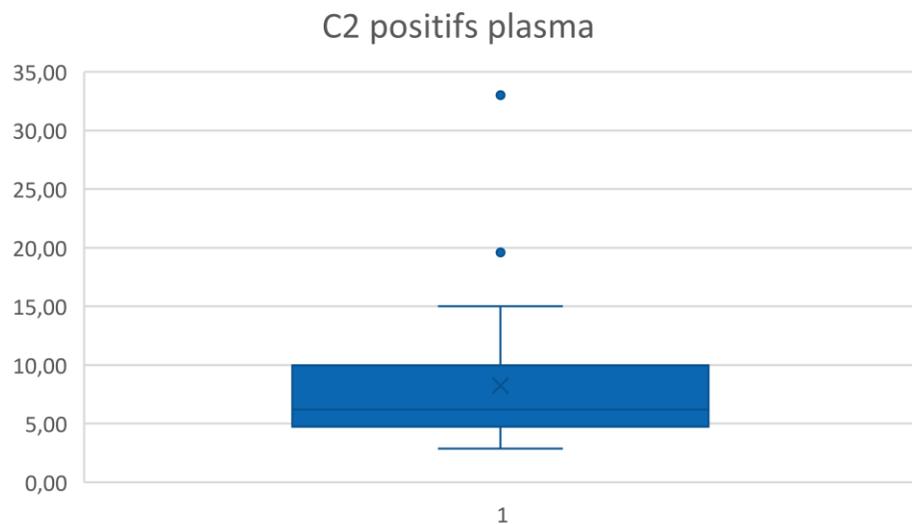


	Faux positifs	hétérozygotes	positifs
range	0,46 – 4,75	0,21 – 1,96	0,86 – 24,38
médiane	0,82	0,86	8,03
moyenne	1,12	1,03	8,38
N	48	20	67

Tests de confirmation

Cas positifs et faux-négatifs : différences également sur C8 et C10 et ratios

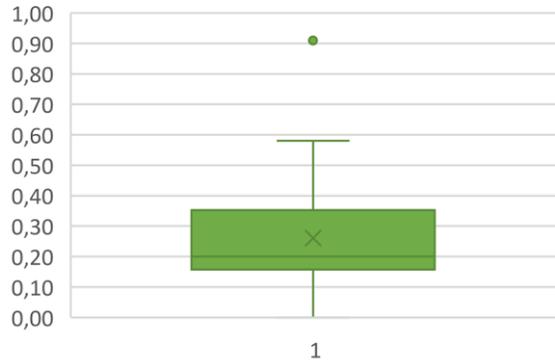
- Plasma ou sang séché sur buvard : différences ?



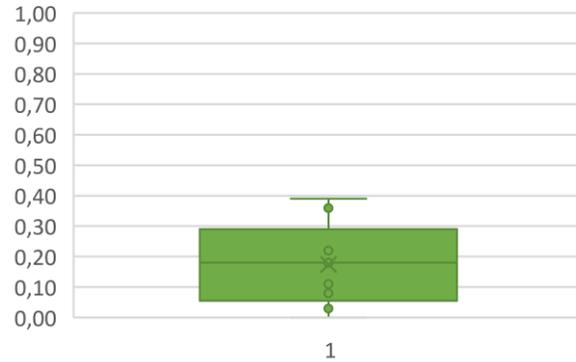
	C2 plasma cas positifs	C2 buvards cas positifs
range	2,86 - 36	5,6 - 85
médiane	6,2	13,4
N	43	19

C8 tests de confirmation

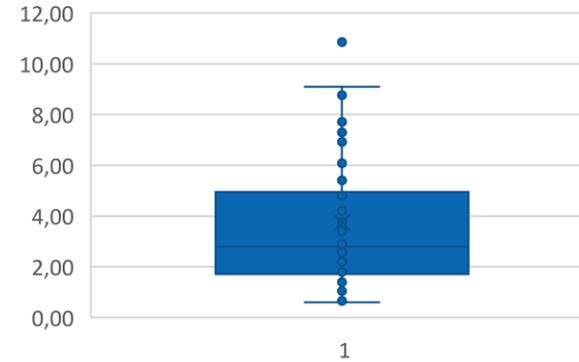
C8 faux positifs plasma



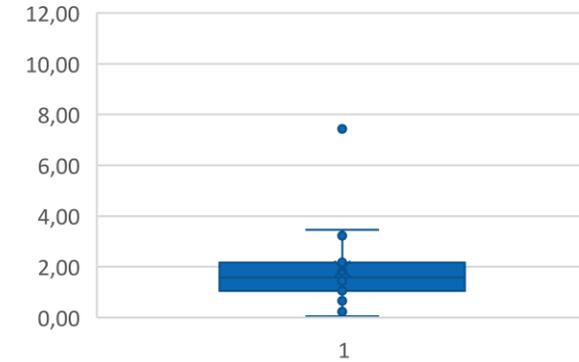
C8 faux positifs buvards



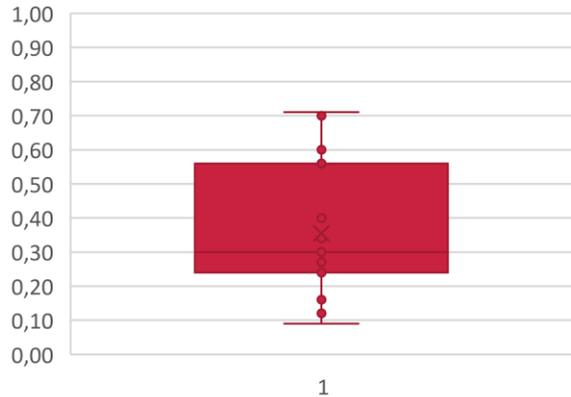
C8 positifs plasma



C8 positifs buvards



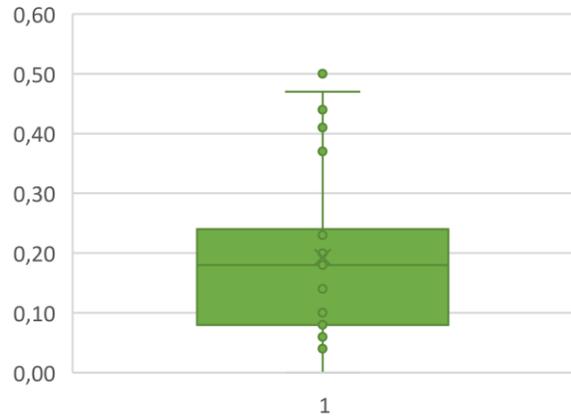
C8 hétérozygotes



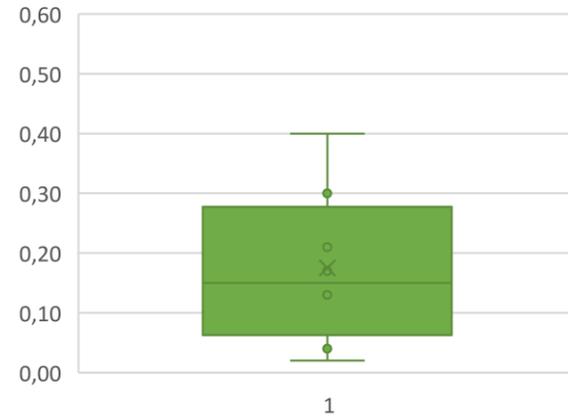
	faux pos plasma	Faux pos. buvards	Hétérozyg.	Pos. plasma	Pos. buvards
Range	0,05 – 0,91	0,03 – 0,39	0,09 – 0,71	0,6 - 84	0,05 – 7,44
médiane	0,20	0,19	0,3	2,79	1,57
moyenne	0,27	0,20	0,35	3,75	1,92
N	34	14	20	48	19

C10 tests de confirmation

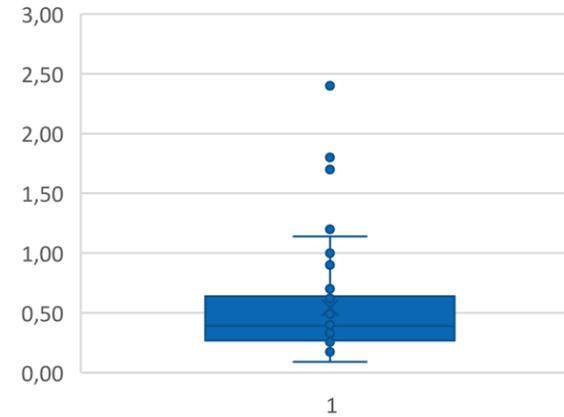
C10 faux positifs plasma



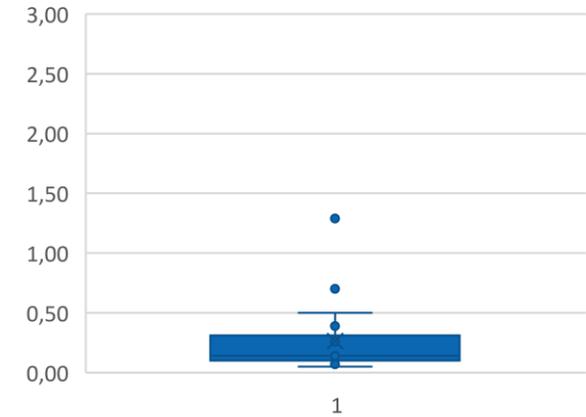
C10 faux positifs buvards



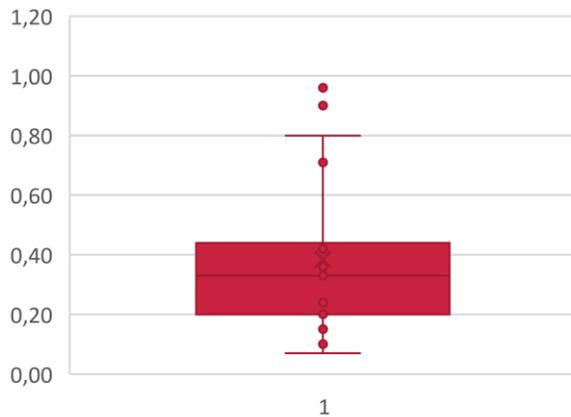
C10 positifs plasma



C10 positifs buvards



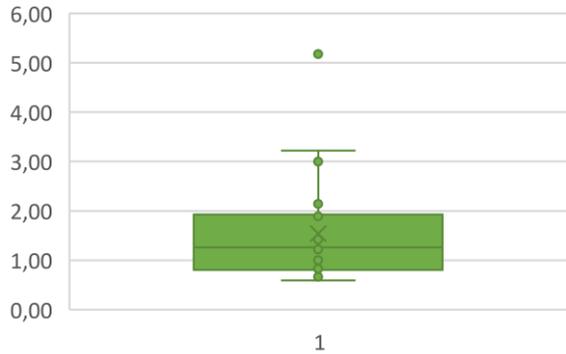
C10 confirmation hétérozygotes



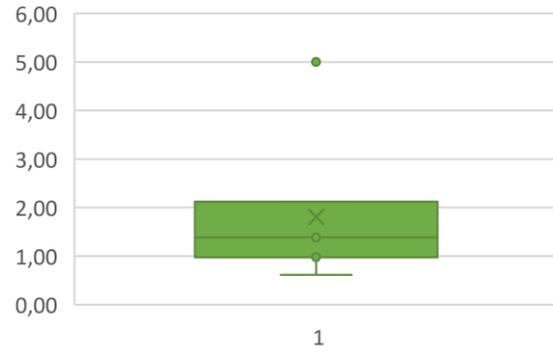
	faux pos. plasma	Faux pos. buvards	Hétérozyg.	Pos. plasma	Pos. buvards
Range	0,04 – 0,5	0,02 – 0,4	0,07 – 0,96	0,09-8,6	0,05 – 1,29
médiane	0,18	0,15	0,33	0,39	0,14
moyenne	0,20	0,18	0,38	0,54	0,26
N	34	14	20	48	19

C8/C10 tests de confirmation

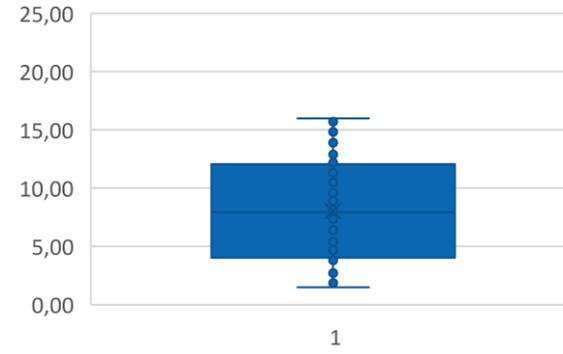
C8/C10 faux positifs plasma



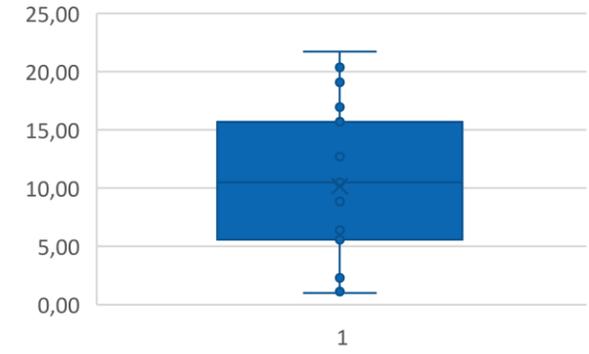
C8/C10 faux positifs buvards



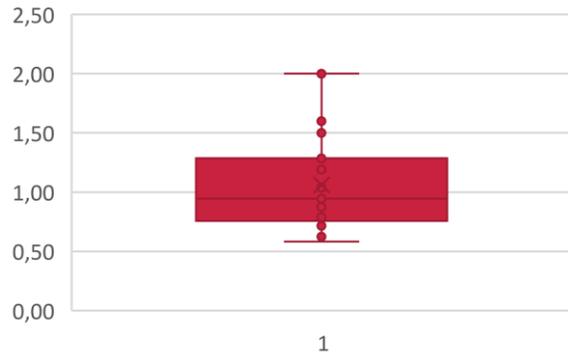
C8/C10 positifs plasma



C8/C10 positifs buvards



C8/C10 hétérozygotes



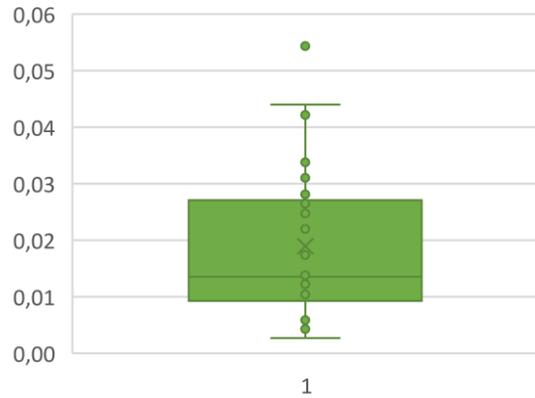
	faux pos plasma	Faux pos buvards	Hétéroz..	Pos. plasma	Pos. buvard
Range	0,59 – 5,18	0,62 - 5	0,58 - 2	1,5 - 16	1,2 – 21,7
médiane	1,26	1,38	0,94	7,92	10,5
moyenne	1,54	1,81	1,06	8,05	10,2
N	34	14	20	48	19

Dépistage buvard

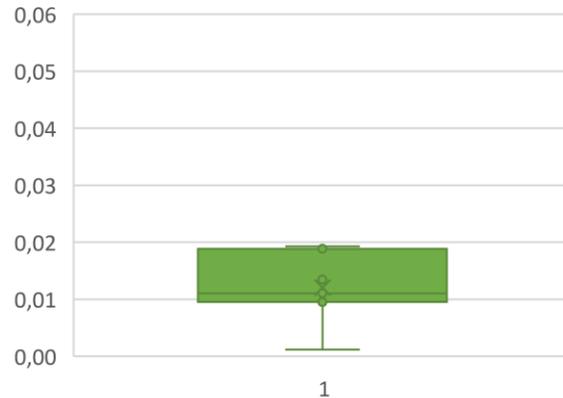
positifs
0,86 – 24,38
8,03
8,38
67

C8/C2 tests de confirmation

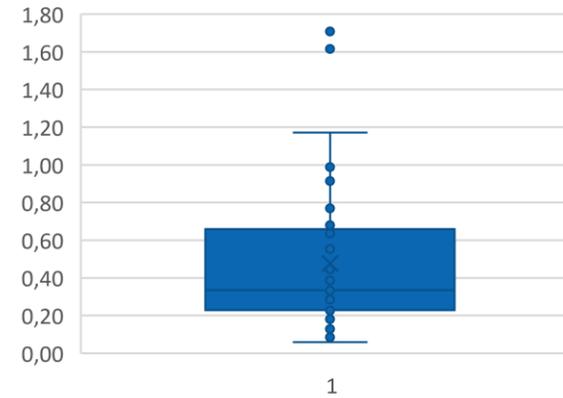
C8/C2 faux positifs plasma



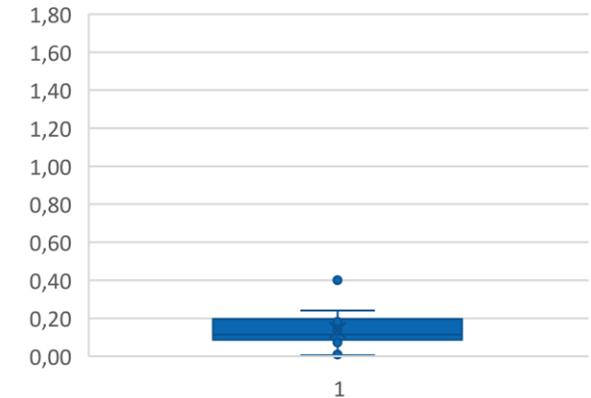
C8/C2 faux positifs buvards



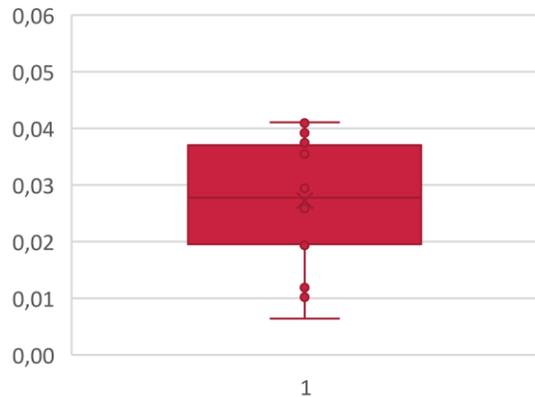
C8/C2 positifs plasma



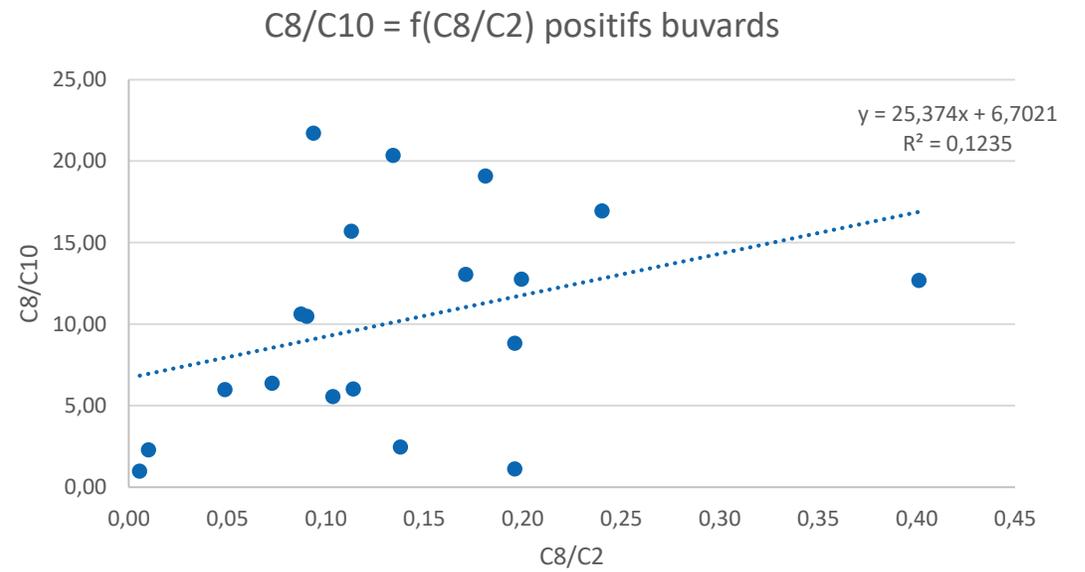
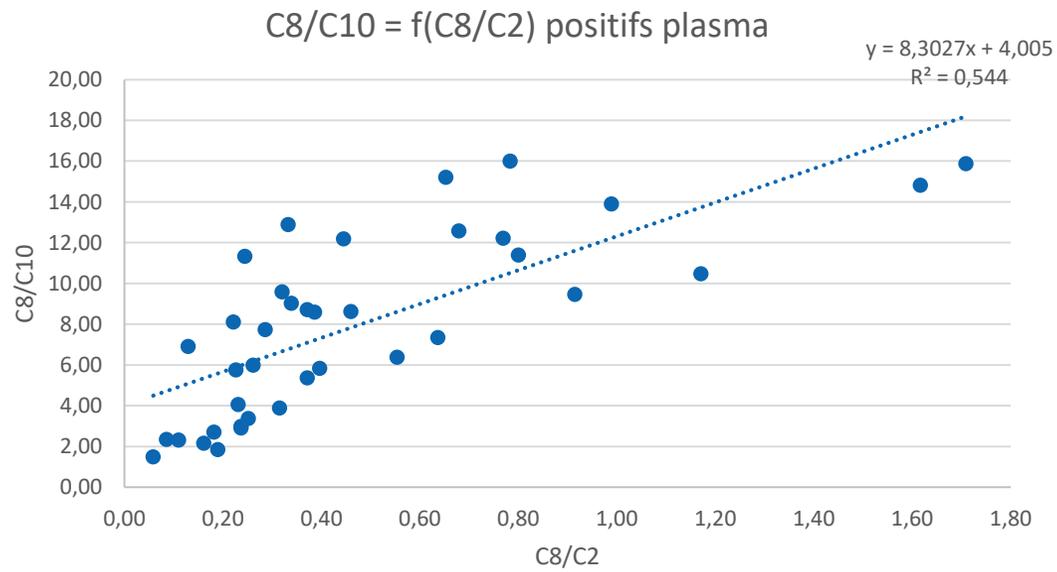
C8/C2 positifs buvards



C8/C2 hétérozygotes



	faux pos plasma	Faux pos buvard	Hétéroz.	Pos. plasma	Pos. buvards
Range	0,01 – 0,05	0,01 – 0,02	0,01 – 0,04	0,06 – 1,71	0,01 – 0,4
médiane	0,01	0,01	0,03	0,34	0,11
moyenne	0,02	0,01	0,03	0,48	0,14
N	34	14	20	48	19



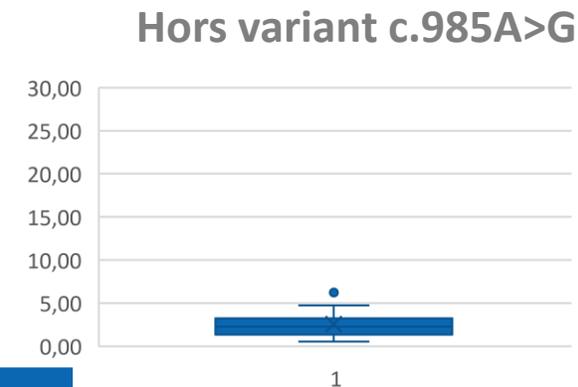
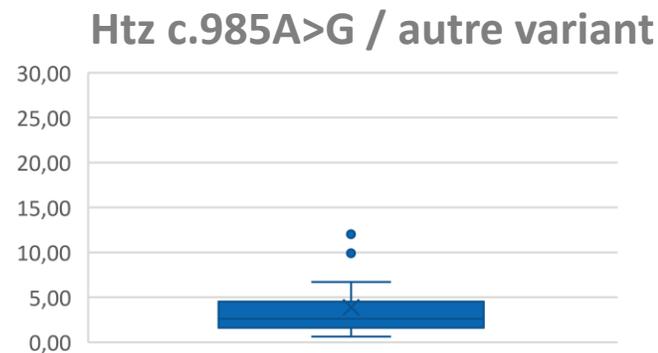
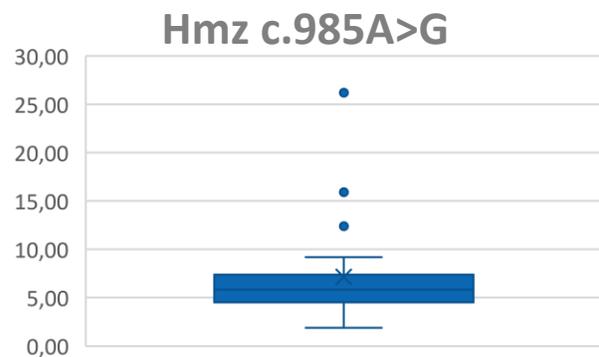
64 génotypes complets chez les sujets biochimiquement atteints

Variant prépondérant en Europe	Dépistage France
c.985A>G (p.Lys329Glu)	58% des allèles identifiés
Homozygote chez 50-70% patients	38%
Hétérozygote composite chez 20-40 % patients	41%
Absente chez 2-10% patients	22%
Autres variants	
Privés et pas toujours connus	54 allèles (dont duplication d'exon et variants introniques)
Sauf c.250C>T : formes peu sévères	7% (9 allèles / 128)

- Diagnostic clinique avant le dépistage
 - 2 homozygotes variant c.985A>G
 - 1 hétérozygote composite c.985A>G/c.846+1G>A

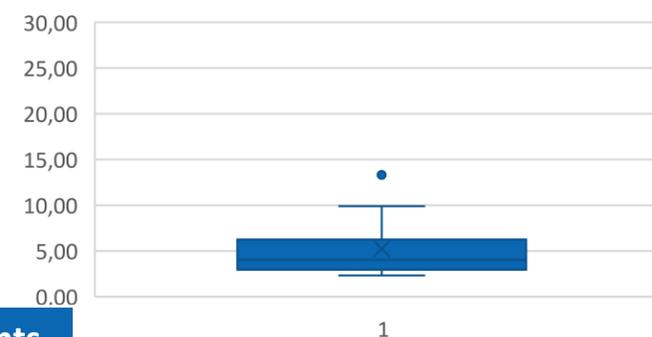
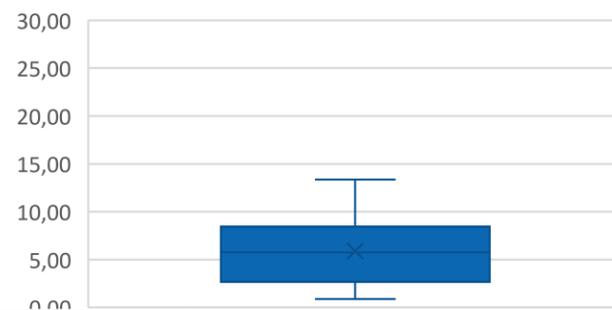
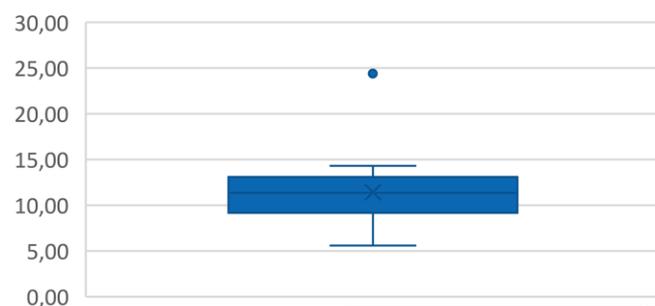
Valeurs des marqueurs DNN en fonction du génotype

C8



C8 DNN	Hmz c.985A>G	Htz compo dont c.985A>G	Autres variants pathogènes
Range	1,88 – 26,2	0,62 – 13,13	0,52 – 6,23
Médiane	5,85	2,91	2,28
N	24	26	14

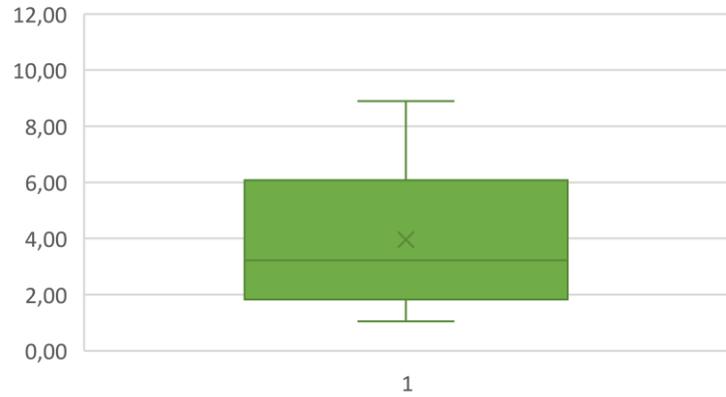
C8/C10



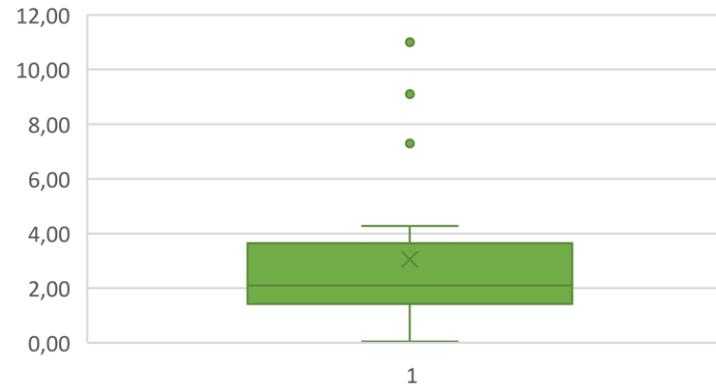
C8/C10 DNN	Hmz c.985A>G	Htz compo dont c.985A>G	Autres variants pathogènes
Range	5,59 – 24,98	0,86 – 13,35	2,3 – 13,3
Médiane	11,35	6,07	4,02
N	24	26	14

Valeurs des marqueurs diagnostiques en fonction du génotype

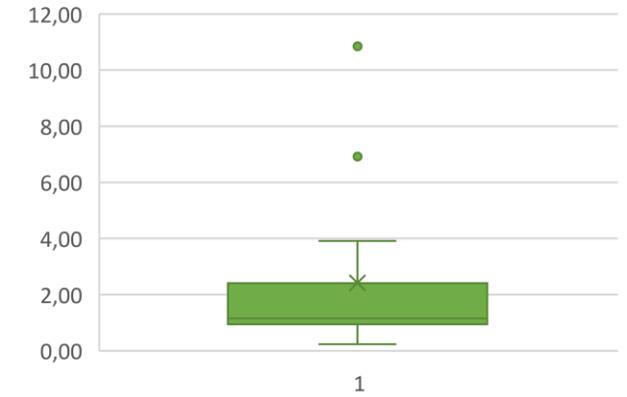
Hmz c.985A>G



Htz c.985A>G / autre variant



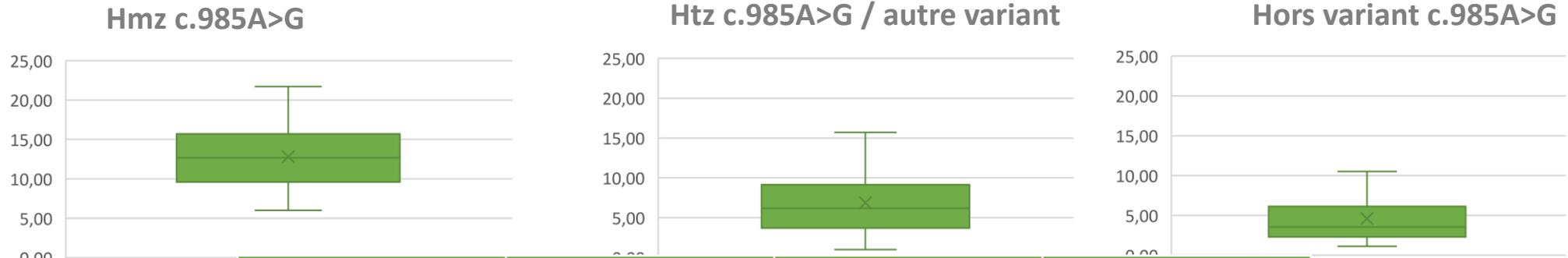
Hors variant c.985A>G



C8 diag	Hmz c.985A>G	Htz compo dont c.985A>G	Autres variants pathogènes
Range	1,05 – 8,9	0,05 - 11	0,23 – 10,85
Médiane	3,22	2,10	1,15
N	24	26	14

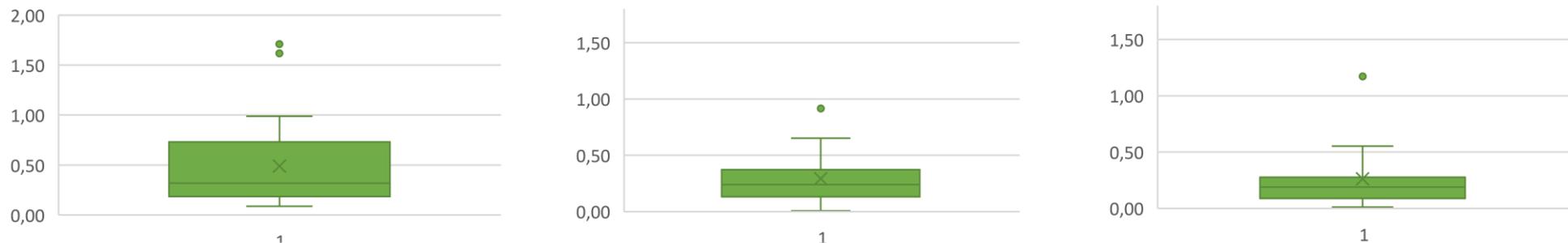
Valeurs des marqueurs diagnostiques en fonction du génotype

C8/C10



C8/C10 diag	Hmz c.985A>G	Htz compo dont c.985A>G	Autres variants pathogènes
Range	6,01 – 21,71	1 - 15,71	1,13 – 10,5
Médiane	12,69	6,19	3,54
N	24	26	14

C8/C2



C8 /C2 diag	Hmz c.985A>G	Htz compo dont c.985A>G	Autres variants pathogènes
Range	0,09 – 1,71	0,01 – 2,33	0,01 – 1,17
Médiane	0,32	0,24	0,19
N	21	20	14

Diagnostics collatéraux : déficit multiple en acyl-CoA deshydrogénases (n=4)

C8 au dépistage

	MADD	Positifs MCAD
range	0,78 – 3,11	0,86 – 24,38
médiane	1,74	8,03
N	4	67

C8/C10 au dépistage

	MADD	Positifs MCAD
range	0,46 – 0,88	0,86 – 24,38
médiane	0,61	8,03
N	4	67

C8 au diagnostic

	MADD	MCAD
Range	1,25 – 1,79	0,6 - 84
Médiane	1,38	2,79
N	4	48

C8/C10 au diagnostic

	MADD	MCAD
Range	0,1 – 0,58	1,5 – 16
Médiane	0,42	7,92
N	4	48

Curiosités : C8 dépistage > 1 μ mol/L

	C8 DNN	C8/C10 DNN	C8 diag	C8/C10 diag	C8/C2 diag	hypothèse
Patient 1	1,23	0,63	0,77	0,63	0,1	? (génétique <i>ACADM</i> + autres beta ox chaine moy N)
Patient 2	1,6	0,60	0,82	0,57	0,06	Hétérozygote ETFDH + carence en B2 maternelle
Patient 3	2,02	1,04	0,29	0,88	0,05	? (à 18 mois persistance élévation élévation acyl à chaine moyennes)
Patient 4	1,84	0,66	0,43	0,80	0,03	?

- Seuil du C8 au dépistage (0,5 $\mu\text{mol/L}$)
 - Homozygotes c.985A>G : C8 > 1,8 $\mu\text{mol/L}$
 - Formes « biochimiquement modérées » -> quid de la clinique ?
- Place des ratios
 - **C8/C2** : marqueur diagnostique très sensible dans le plasma (manque de recul sur buvard) mais peu spécifique (MADD)
 - **C8/C2** : marqueur pronostique ? À réévaluer (peu de valeurs sur buvard)
 - **C8/C10** : marqueur pronostique mais pas de valeur diagnostique
 - Homozygotes c.985A>G : C8/C10 > 5 (DNN et diagnostic)
 - Autres génotypes : données cliniques nécessaires
- Importance du registre