

TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN HYDRATES DE CARBONE

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

CUSM – Hôpital Royal Victoria

1.2 Date de demande d'examen : 15 juin 2012

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie : électrophorèse capillaire de zone.

2.2 Description brève de la technologie :

L'électrophorèse capillaire de zone (CZE) est une méthode qui permet de séparer des espèces ioniques selon leur charge et les forces de friction qui s'exercent sur elles. Autrement dit, la séparation des molécules chargées est basée sur leur mobilité électrophorétique selon le pH et le flux électro-osmotique. Pour la détection des anomalies congénitales de glycosylation, la CZE permet une séparation en milieu basique des isoformes de la transferrine du sérum humain, une glycoprotéine servant à transporter le fer. Ces isoformes sont séparées en fractions selon le nombre d'acides sialiques présents sur la molécule. Les formes faiblement sialylées (asialotransferrine, monosialotransferrine et disialotransferrine) sont appelées CDT (carbohydre déficient transferrine). Elles sont détectées directement sur le capillaire par spectrophotométrie d'absorbance à 200 nm. Le résultat indique le pourcentage de CDT calculé par rapport à la quantité totale de transferrine détectée (de l'asialotransferrine à la pentasialotransferrine). Une grande quantité relative de CDT indique la présence possible d'une anomalie congénitale de glycosylation.

2.3 Société ou développeur : Sebia Capillarys CDT.

2.4 Licence(s) : Sebia Capillarys CDT.

2.5 Brevet, le cas échéant : non applicable.

2.6 Statut d'homologation :

Homologué par Santé Canada : CAPILLARYS ELECTROPHORESIS SYSTEM- CDT KIT (CARBOHYDRATE DEFIC TRANSFERRIN) de la compagnie Sebia, homologation # 37197.

2.7 Valeur pondérée : 33,78.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Patients présentant des syndromes neurologiques inexpliqués ou ayant des antécédents familiaux reliés (informations soumises par le demandeur) ou pour lesquels on soupçonne une anomalie congénitale de glycosylation.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s) :

Les anomalies congénitales de glycosylation (CDG) sont un groupe de maladies héréditaires rares causées par des mutations dans les gènes codant des enzymes impliquées dans la biosynthèse des glycoprotéines et des autres glycoconjugués [Helander *et al.*, 2004; Quintana *et al.*, 2009]. Les caractéristiques cliniques sont variables, mais souvent, elles comprennent des atteintes neurologiques, psychomotrices et de croissance qui se manifestent tôt dans l'enfance.

Les CDG sont le résultat d'une synthèse anormale (assemblage et transfert) (type I) ou du processus incorrect (type II) des N-glycans, résultant en une incorporation déficiente d'acide sialique, le sucre terminal chargé négativement [Quintana *et al.*, 2009; Jaeken et Matthijs, 2001], dans des protéines ou des lipides [Denecke, 2009; Lefeber *et al.*, 2011; O'Brien, 2005; Sparks et Krasnewich, 2012]. Selon l'enzyme déficitaire, on recense 18 sous-types de CDG I et 12 de CDG II [Sparks et Krasnewich, 2012]. La transferrine déficiente en hydrates de carbone (CDT) est le marqueur le plus courant pour une détection initiale des CDG [Quintana *et al.*, 2009].

La prévalence et l'incidence réelles sont inconnues au Québec. La prévalence du type le plus courant de CDG, le PMM2-CDG (CDG-Ia) (déficit en activité phosphomannomutase II PMM), est estimée à 1 sur 20 000 [Jaeken et Matthijs, 2001]. Ces maladies ont été trouvées dans plus de 20 populations différentes : en Europe, dans les pays scandinaves [Jaeken et Matthijs, 2001], en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, en Australie et en Asie [Sparks et Krasnewich, 2012; Jaeken et Matthijs, 2001].

Le PMI-CDG Ib, associé au déficit de la phosphomannose isomérase (PMI), peut se traiter par une administration de mannose per os et c'est la seule CDG qui peut être traitée. Sa prévalence serait de moins de 1 sur 1 000 000 [Orphanet, 2013].

3.3 Nombre de patients visés :

Le demandeur estime à 900 échantillons le volume provincial attendu pour les trois prochaines années, soit environ 300 échantillons par année. L'estimation a été basée sur les demandes d'analyse reçues actuellement au CUSM – Hôpital Royal Victoria, à Montréal.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant) :

Biochimie médicale, neurologie, pédiatrie, génétique.

3.5 Modalités d'administration du test :

L'analyse devrait se faire dans un établissement suprarégional (selon la proposition du demandeur) étant donné la rareté de ces maladies.

Les sérums doivent être prélevés selon la procédure en vigueur pour tout test de laboratoire d'analyses biomédicales. Les échantillons ne doivent pas être conservés à température ambiante, mais plutôt au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) durant un maximum de 10 jours. Lors de leur transport, il est recommandé de conserver les échantillons entre 2 °C et 8 °C. Pour des conservations prolongées (pendant un mois), il est possible de congeler les échantillons rapidement, au maximum dans les huit heures suivant le prélèvement [Sebia, 2008].

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique :

Complémentaire (confirmation d'un diagnostic).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

Le test *isoelectric focusing* (IEF) des transferrines est le plus couramment utilisé pour détecter les anomalies congénitales de glycosylation [Quintana *et al.*, 2009; Jaeken et Matthijs, 2001; Carchon *et al.*, 2004]. Il est même considéré comme l'étalon or [Parente *et al.*, 2010]. Cette méthode permet la séparation des molécules par la différenciation de leur point isoelectrique (pI). Ce dernier est défini comme étant le pH pour lequel la charge globale d'une molécule est nulle ou, autrement dit, le pH pour lequel la molécule est électriquement neutre. Cependant, l'IEF est laborieux, nécessite beaucoup de temps, n'est pas automatisable et ne permet pas une quantification précise des CDT [Carchon *et al.*, 2004; Schellenberg *et al.*, 2007; Quintana *et al.*, 2009].

Depuis quelques années, des méthodes semi-automatiques comme la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et l'électrophorèse capillaire de zone (CZE) sont utilisées pour cette analyse, car elles offrent l'avantage de produire une séparation reproductible et une mesure du pourcentage relatif des différentes isoformes de transferrine [Quintana *et al.*, 2009]. De plus, elles offrent la possibilité de produire des représentations graphiques de tous les glycoformes de transferrine, facilitant ainsi la comparaison des profils d'analyse. Pour des valeurs de CDT qui se situent près des limites (*borderline*), il est recommandé d'effectuer un test de confirmation par une autre méthode comme la HPLC, qui donne des valeurs un peu plus élevées que la CZE pour des concentrations faibles de CDT [Kenan *et al.*, 2010; Quintana *et al.*, 2009].

Au Québec, cette analyse n'est pas offerte pour la détection des anomalies congénitales de glycosylation. Au besoin, les demandes sont envoyées vers des laboratoires hors Québec (information fournie par le demandeur).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

La CZE permet une séparation reproductible et une mesure du pourcentage relatif des différentes isoformes de transferrine [Quintana *et al.*, 2009] ainsi que la production de représentations graphiques permettant de montrer la qualité de la séparation des transferrines [Bortolotti *et al.*, 2005]. Les résultats (*output*) peuvent être conservés pour des fins de documentation. En outre, cette méthode est plus rapide et facilement quantifiable que l'IEF [Parente *et al.*, 2010]. Comparativement au HPLC, la CZE requiert une

plus simple préparation d'échantillon et un plus court temps d'analyse (10 min pour CZE; 36 min pour HPLC), incluant la séparation, le nettoyage et le reconditionnement du système [Bortolotti *et al.*, 2005].

Parmi les autres avantages, le demandeur mentionne la possibilité d'utiliser des équipements existants, la disponibilité d'un contrôle de la qualité externe et l'obtention des résultats quantitatifs.

Les limites de cette technologie sont les suivantes :

- la détection de la CDT n'est pas recommandée chez les nouveau-nés de trois semaines de vie, car elle n'est pas fiable pour l'exclusion du CDG [Denecke, 2009; Helander *et al.*, 2004];
- cette analyse permet de détecter seulement quelques sous-types de CDG [Denecke, 2009; Jaeken et Matthijs, 2001].

4.4 Le coût de la technologie et des options :

Informations non disponibles sur l'appareillage et les trousse d'analyse et de réactifs.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Non applicable.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

L'utilité clinique réside dans le suivi d'un traitement oral au D-mannose pour les patients atteints de la MPI-CDG (CDG-Ib). Il n'existe pas de traitement pour les autres types de CDG [Jaeken et Matthijs, 2001]. Chez les patients ayant des syndromes neurologiques inexpliqués, le diagnostic peut représenter la fin d'une recherche angoissante d'une maladie inconnue (errance diagnostique) ou la réorientation vers des soins de santé appropriés.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Il n'y a pas de choix thérapeutiques associés au résultat du test. Parmi les différents types de CDG, la MPI-CDG-Ib est la seule forme pour laquelle un traitement est disponible.

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité		✓	
Spécificité		✓	
Valeur prédictive positive (VPP)			✓
Valeur prédictive négative (VPN)			✓
Rapport de vraisemblance (LR)		✓	
Courbe ROC		✓	
Exactitude		✓	

Aucune donnée sur la validité clinique n'a été trouvée pour la détection des anomalies congénitales de glycosylation. Les valeurs prédictives ne sont pas applicables pour ces maladies rares. Par ailleurs, la plupart des études portaient sur la détection de la CDT dans

les cas d'abus d'alcool. Le fabricant recommande que chaque laboratoire établisse leur propre valeur seuil (*threshold valeurs*) [Sebia, 2005].

Un résultat normal n'exclut pas une CDG, étant donné les nombreux autres sous-types de CDG qui restent à découvrir [Jaeken et Matthijs, 2001] ou à classer [Denecke, 2009], notamment des anomalies de glycosylation non incluses dans la nomenclature des CDG de type I et II.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Répétabilité	✓		
Reproductibilité	✓		
Sensibilité analytique	✓		
Spécificité analytique		✓	
Effet de matrice			✓
Concordance	✓		
Corrélation	✓		
Autres selon de type de test		✓	

Répétabilité :

Le coefficient de variation intra-essai varie de 4,6 % [Parente *et al.*, 2010] à 6,78 % [Bortolotti *et al.*, 2007]; il varie de 5,2 % [Schellenberg et Wielders, 2010] à 18,5 % [Schellenberg *et al.*, 2007] pour des inter-essais. Pour des valeurs moyennes de CDT de 1,3 % ou moins, cette variation est inférieure à 8 % [Schellenberg et Wielders, 2010; Bortolotti *et al.*, 2007; Schellenberg et Wielders, 2010] alors que pour des valeurs supérieures, la variation est d'au plus 1,3 % [Schellenberg et Wielders, 2010]. Autrement dit, il y a une plus grande variabilité pour des valeurs de CDT de 1,3 % ou moins que pour celles qui en sont supérieures.

Les données de validation de méthode du fabricant [Sebia, 2005], pour détection de la CDT, montrent un coefficient de variation variant de 2,1 % à 10,6 % dans les intra-essais, les inter-essais et la reproductibilité entre les lots. Pour la précision, le coefficient de corrélation est de 0,940. La sensibilité du test correspond à une valeur de CDT de 0,35 %.

Reproductibilité :

Le coefficient de variation pour la précision interlaboratoire varie de 3,22 % à 8,44 %. Le test ANOVA révèle une différence significative entre les résultats des différents laboratoires [Schellenberg et Wielders, 2010].

Sensibilité analytique :

Dans deux études [Carchon *et al.*, 2004; Parente *et al.*, 2010], les résultats obtenus par CZE ont été comparés visuellement avec l'IEF. Tous les sérums de patients atteints de CDG, confirmés par IEF, ont été identifiés par CZE. Une autre étude [Bortolotti *et al.*, 2005] a comparé les méthodes de CZE et de HPLC. Dans 14 cas sur 99, l'asialotransferrine a été détectée par la HPLC, mais pas par la CZE.

Concordance :

La concordance entre la CZE et la HPLC a été analysée et représentée dans des graphiques de Bland-Altman plot [Quintana *et al.*, 2009; Kenan *et al.*, 2010; Schellenberg *et al.*, 2007].

Les valeurs obtenues par la CZE sont systématiquement inférieures à celles obtenues par HPLC (sous-estimation constante). Ce biais a été calculé à -0,5 % dans une étude [Schellenberg *et al.*, 2007].

Corrélation :

Les études montrent une corrélation linéaire élevée entre la CZE et la HPLC selon les différents tests statistiques : la régression de Passing-Bablok [Quintana *et al.*, 2009; Schellenberg et Wienders, 2010], le test de Pearson [Schellenberg et Wienders, 2010], le test de Cusum [Schellenberg et Wienders, 2010] et un test de corrélation linéaire [Bortolotti *et al.*, 2005; Bortolotti *et al.*, 2007, Quintana *et al.*, 2009].

Interférence :

Des substances interférentes peuvent produire des pics supplémentaires dans le profil d'analyse et par conséquent, vont fausser le calcul de la quantité relative d'isoformes de la transferrine. Avant d'effectuer une détection du CDG, il serait utile d'écarter les autres causes pouvant influencer la quantité de CDT, notamment : la présence excessive d'alcool (la demi-vie du CDT est de 14 jours), la fibrose kystique, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et les hépatites virales chroniques.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Informations non disponibles.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines

L'introduction du test de détection des CDT par électrophorèse capillaire de zone nécessite l'achat de l'appareil et ses réactifs ainsi qu'un contrôle de qualité régulier à l'interne et à l'externe.

Tout nouveau test biomédical nécessite la formation du personnel technique et scientifique en nombre suffisant.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois

Il s'agit d'une analyse dont le coût unitaire est peu élevé et le nombre attendu est faible. Toutefois, aucune analyse économique ne nous permet de nous prononcer sur la répercussion économique dans le système de santé et des services sociaux québécois.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Les anomalies congénitales de glycosylation soulèvent des enjeux éthiques associés au dépistage de maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement, à l'exception d'un seul sous-type.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Transferrine déficiente en hydrates de carbone

Le statut de la technologie diagnostique :

☒ **Établie**

☐ **Innovatrice**

☐ **Expérimentale** (pour la recherche uniquement)

☐ **Remplacement de la technologie :** _____ **qui devient obsolète**

La recommandation de l'INESSS :

☒ **Avis de recommandation d'introduction**

Pour le diagnostic des anomalies congénitales de la glycosylation exclusivement.

☐ **Avis de refus d'introduction**

☐ **Avis de réévaluation**

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ **Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon**

☐ **Décision de production d'un guide d'usage optimal**

☐ **Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance**

☐ **Aucun**

RÉFÉRENCES

- Bortolotti F, De Paoli G, Pascali JP, Tagliaro F. Fully automated analysis of Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) by using a multicapillary electrophoresis system. Clin Chim Acta 2007;380(1-2):4-7.
- Bortolotti F, De Paoli G, Pascali JP, Trevisan MT, Floreani M, Tagliaro F. Analysis of carbohydrate-deficient transferrin: comparative evaluation of turbidimetric immunoassay, capillary zone electrophoresis, and HPLC. Clin Chem 2005;51(12):2368-71.
- Carchon, HA, Chevigne R, Falmagne JB, Jaeken J . Diagnosis of congenital disorders of glycosylation by capillary zone electrophoresis of serum transferrin. Clin Chem 2004;50(1): 101-11.
- Denecke J. Biomarkers and diagnosis of congenital disorders of glycosylation. Expert Opinion on Medical Diagnostics 2009;3(4):395-409.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) , mis à jour le 31 décembre 2012, consulté le 16 janvier 2013 :
www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrrl/rl.cfm?lid=192901&lpcd=NAO
- Helander A, Bergstrom J, Freeze HH. Testing for congenital disorders of glycosylation by HPLC measurement of serum transferrin glycoforms. Clinical Chemistry 2004;50(5) :954-8.
- Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. Annu Rev Genomics Hum Genet 2001;2:129–51.
- Kenan N, Husand S, Helander A. Importance of HPLC confirmation of problematic carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results from a multicapillary electrophoresis routine method. Clin Chim Acta 2010;411(23-24):1945-50.
- Lefebvre DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. Journal of Inherited Metabolic Disease 2011;34 (4):849-52.
- O'Brien JF. Methods for detection of carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. Seminars in pediatric neurology 2005;12(3):159-162.
- Orphanet, version française, mise à jour le 16 janvier 2013, consulté le 17 janvier 2013 :
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79319
- Parente F, Ah Mew N, Jaeken J, Gilfix BM. A new capillary zone electrophoresis method for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDG). Clin Chim Acta 2010;411(1-2):64-6.
- Pérez-Cerdá C, Quelhas D, Vega AI, Ecay J, Vilarinho L, Ugarte M. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of

glycosylation in children with suspected metabolic disease. Clinical Chemistry 2008;54(1): 93-100.

Quintana E, Montero R, Casado M, Navarro-Sastre A, Vilaseca MA, Briones P, Artuch R. Comparison between high performance liquid chromatography and capillary zone electrophoresis for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009;877(24):2513-8.

Santé Canada, Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), mis à jour le 10 juillet 2012, consulté le 16 janvier 2013 : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/licen/mdlic-fra.php>

Sebia (2008). Capillarys CDT. Notice d'utilisation, référence 2008 (# produit), version française, 4 pages.

Sebia (2005). Capillarys CDT. Notice d'utilisation, référence 2008 (# produit) version anglaise, 12 pages

Schellenberg F, Girre C, Nalpas B, Plat A, Tome A, Pages JC. Analytical evaluation of a new capillary electrophoresis method for carbohydrate-deficient transferrin measurement. Clin Chim Acta 2007;382(1-2):48-53.

Schellenberg F, Wielders JP. Evaluation of capillary electrophoresis assay for CDT on SEBIA's Capillarys System: intra and inter laboratory precision, reference interval and cut-off. Clin Chim Acta 2010;411(23-24):1888-93.

Sparks SE, Krasnewich DM (2012). Congenital disorders of glycosylation overview. Résumé de livre. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. NCBI Bookshelf ID:NBK1332, PMID:20301507. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/>