

Fiche synthèse

Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec

CITRULLINÉMIE CLASSIQUE (CIT-1)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : trouble du métabolisme du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La CIT-1 est liée à un déficit en argininosuccinate synthétase, enzyme qui permet la synthèse de l'argininosuccinate à partir de la citrulline et de l'aspartate.</p> <p>Gravité La CIT-1 se manifeste chez les enfants atteints par une léthargie progressive, de la difficulté à se nourrir et une déficience intellectuelle. Dans la forme néonatale, les enfants atteints apparaissent normaux dans les 24 à 48 premières heures de vie, puis ils développent rapidement de l'œdème cérébral et d'autres symptômes non spécifiques (par exemple difficulté à se nourrir, perte de la thermorégulation, somnolence). Le diagnostic clinique de la maladie peut alors se révéler difficile [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. Si la CIT-1 n'est pas traitée, il peut y avoir aggravation de l'encéphalopathie, accompagnée d'une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique et suivie d'un coma et du décès de l'enfant. S'il survit, le patient est généralement lourdement handicapé [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; James et Levy, 2006; Scriver, 2001]. Les formes tardives produisent de l'hyperammoniémie et des complications hépatiques ou de l'hypertension [Nagamani <i>et al.</i>, 2012]. La gravité et l'âge d'apparition des symptômes varient, mais ceux-ci apparaissent généralement dans la période néonatale ou au début de l'enfance. Au Québec, le spectre est très large relativement à la gravité. Aux États-Unis, une étude rétrospective de tous les cas d'hyperammoniémie traités de 1982 à 2003 rapporte que, dans 27 % des cas, les patients sont atteints de CIT-1. Les symptômes apparaissaient dans le premier mois de vie dans 37 % des cas [Summar <i>et al.</i>, 2008].</p> <p>Incidence Au Québec, le PQDNU rapporte 5 cas dépistés entre 1973 et 2006 [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. Selon le Comité</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>d'experts : 3 cas connus au CUSM, sans décompensation, 4 cas au CHU Sainte-Justine, qui vont bien. Selon les experts, tous sont des cas dépistés par le PQDNU et ils ont donc été pris en charge précocement.</p> <p>Dans une série de 215 cas au Royaume-Uni, Chakrapani et ses collaborateurs [2010] décrivent l'incidence et l'évolution des principaux troubles du métabolisme du cycle de l'urée.</p> <p>Pour l'ensemble des troubles du métabolisme du cycle de l'urée, il y a eu 16 décès en tout, de 0 à 5 par année (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 5 et 21 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO).</p> <p>Orphanet : 1-9/100 000 Ontario : 1/60 000</p> <p>En Ontario : 10 cas de citrullinémie (non spécifiée) ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année).</p> <p>Populations particulières Glamuzina et ses collaborateurs [2011] en Nouvelle-Zélande décrivent un possible « effet fondateur » chez les populations des îles du Pacifique, une forme bénigne de la CIT-1 dépistée par le programme par MS-MS. Dans deux résumés récents, on décrit des séries de cas de patients atteints d'une forme bénigne de CIT-1, dépistée par des programmes de dépistage néonataux en Nouvelle-Zélande (n=8) [Knoll <i>et al.</i>, 2011] et en Autriche (n=9, dont 8 cas asymptomatiques au suivi et 1 cas symptomatique avant la disponibilité du résultat) [Konstantopoulou <i>et al.</i>, 2011].</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes</p> <p>Forme néonatale : coma hyperammonémique sévère, souvent mortel</p> <p>Forme infantile : hypotonie, retard de croissance staturo-pondéral, anorexie, vomissements chroniques ou troubles du comportement</p> <p>Forme tardive : coma hyperammonémique ou troubles du comportement faisant évoquer des diagnostics psychiatriques. Se présente parfois pendant la grossesse [Thoene, 2004] (Orphanet).</p> <p>Forme légère : récemment décrite (OMIM)¹. Cette forme de citrullinémie ne présente pas de décompensations métaboliques [Lindner <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Forme bénigne (synonymes : asymptomatique, atténuée) : récemment observée dans les programmes de</p>

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Citrullinemia, classic [site Web]. Disponible à : <http://omim.org/entry/215700>.

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	dépistage (voir plus haut l'étude de Konstantopoulou et ses collaborateurs). Il s'agit probablement de la forme légère.
2. Le test de dépistage	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p>Test de 1^{re} intention : MS-MS. Dosage de la citrulline (↑Cit). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios Cit/Arg (↑) (principalement) et Orn/Cit (↓).</p> <p>Test de 2^e intention : aucun</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies dépistable par une ↑Cit : citrullinémie de type 2 (CIT-2), acidurie argininosuccinique (ASA) et déficit en pyruvate carboxylase (PC).</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP varie de 0 à 4,8 par 100 000 nouveau-nés (6 études; voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : 1 cas FN a été rapporté dans une cohorte danoise (voir tableau annexé); l'échantillon présentait un niveau élevé de Cit, mais le ratio Cit/Arg était normal.</p> <p>Temps opportun : parmi 34 cas, au moins 11 étaient symptomatiques avant que le diagnostic soit établi, dont au moins 9 cas qui l'étaient avant que le résultat du test soit disponible (voir tableau annexé).</p>
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur l'hyperammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires qui montrent une élévation majeure de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine, et une diminution de l'arginine avec une acidurie orotique.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement</p> <p>Les modalités thérapeutiques pour la CIT-1 sont les suivantes :</p> <p>Épisode aigu : l'hyperammoniémie grave (> 250 µmol/L) doit être traitée par l'hémodialyse [Tuchman et Batshaw, 2002].</p> <p>Traitement courant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) la réduction de l'apport protéinique 2) l'utilisation des autres voies métaboliques pour l'élimination des composés azotés 3) le remplacement des nutriments déficients (suppléments d'arginine, de citrate et d'ornithine) [Fernandes et al., 2006]

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Efficacité du traitement</p> <p>Malgré le fait que les patients traités de façon précoce et chronique s'en sortent mieux, les risques de décompensation métabolique sont importants et les complications demeurent majeures.</p> <p>Le pronostic des anomalies du cycle de l'urée est étroitement lié à l'âge du patient et à sa condition au moment du diagnostic [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. Il a été observé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients qui présentent des symptômes en phase néonatale (> 65 %) par rapport à la phase tardive (28 %) [Nassogne <i>et al.</i>, 2005; Bachmann, 2003]. Pour ce qui est des formes tardives, l'état neurologique du patient au moment du diagnostic influe fortement sur le pronostic. L'étendue des séquelles des trois quarts des patients qui survivent est variable et les laisse, dans 40 à 60 % des cas, avec des problèmes d'apprentissage et des troubles neurologiques importants [Nassogne <i>et al.</i>, 2005; Bachmann, 2003].</p> <p>Il semble toutefois que l'état neurologique des patients chez qui un trouble du métabolisme du cycle de l'urée est dépisté et qui sont traités précocement serait meilleur que celui des patients chez qui la maladie est diagnostiquée cliniquement [Maestri <i>et al.</i>, 1991].</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Häberle et ses collaborateurs [2012] ont publié des lignes directrices pour le traitement des troubles du métabolisme du cycle de l'urée.
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	<p>L'étude danoise de Lund et ses collègues [Lund <i>et al.</i>, 2012] rapporte les résultats significatifs du programme danois de dépistage élargi. Au cours de la période du dépistage, 3 cas de CIT-1 ont été dépistés. Dans un cas, le patient est décédé avant même le prélèvement; l'autre cas était connu au stade prénatal à cause de la fratrie et il n'aurait pas été détecté à temps. Le dernier cas était un faux négatif. Le dépistage de la CIT-1 a été arrêté en 2009 à cause de la manifestation précoce des symptômes, avant que les résultats du test soient connus, et aussi en raison du nombre élevé de FP.</p> <p>Dans la cohorte allemande [Lindner <i>et al.</i>, 2011], on a détecté 4 cas de CIT-1, dont 3 symptomatiques avant le dépistage et 6 cas de CIT-1 légère sur 1 084 195 nouveau-nés testés. La CIT-1 n'a plus fait partie du programme allemand après 2005.</p>

Abréviations : Arg : arginine; ASA : acidurie argininosuccinique; CHU : Centre hospitalier universitaire; CIT-1 : citrullinémie classique; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; FN : faux négatif; FP : faux positif; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man; Orn : ornithine; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal urinaire; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de la citrullinémie classique (CIT-1), de la citrullinémie de type 2 (CIT-2) et de l'acidurie argininosuccinique (ASA)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS	EIM VISÉES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX NÉGATIFS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Lund <i>et al.</i>, 2012 (Danemark)	363 538	CIT-1	Cit et Cit/Arg	1 CIT-1	1 CIT-1	11	3,0
	504 049	ASA	Asa et (Asa/Arg ou Cit)	3 ASA	0	0	< 0,2
Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)	592 717	CIT-1, CIT-2, ASA	Cit	5 CIT-1 10 CIT-2 1 ASA	1 CIT-2	10*	1,7
Frazier <i>et al.</i>, 2006 (É.-U.)	944 078 [†]	CIT-1, ASA	Cit	5 CIT-1	0	n. s.	n. s.
	239 415			1 CIT-1	0	3 [‡]	1,3
Sander <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)	610 000	CIT-1	Cit	12 CIT-1 3 ASA	n. s.	2 [§]	0,3
Schulze <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)	250 000	CIT-1	Cit, Orn/Cit, Cit/Arg	6 CIT-1	0	12	4,8
		ASA	Asa	0	0	0	< 0,4
Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001 (É.-U.)	164 000	CIT-1, ASA	Cit et Cit/Arg	1 ASA	n. s.	2	1,2

Abréviations : Arg : arginine; Asa : acide argininosuccinique; ASA : acidurie argininosuccinique; Cit : citrulline; CIT-1 : citrullinémie classique; CIT-2 : citrullinémie de type 2; EIM : erreur innée du métabolisme; n. s. : non spécifié; Orn : ornithine.

Note : Le nombre de faux positifs fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

* Au test initial, 15 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 68 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Chez 11 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 26 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 10 ne présentaient pas d'EIM.

† L'étude présente les résultats pour 2 périodes différentes : une période de 8 ans (de 1997 à 2005) et une de 48 mois (de 2003 à 2004) au cours de laquelle le seuil de positivité du marqueur est demeuré stable.

‡ Au test initial, 4 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 2 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci, on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Aucun n'a obtenu un résultat à nouveau au-dessus du seuil limite. Des 4 nouveau-nés qui ont fait l'objet d'une confirmation diagnostique, 3 ne présentaient pas d'EIM.

§ 2 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif au test initial et un résultat négatif à un test effectué sur un second échantillon.

|| Peut inclure des nouveau-nés qui n'ont pas fait l'objet d'une confirmation diagnostique mais pour lesquels un second échantillon sanguin a été requis.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de la citrullinémie classique (CIT-1)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	1 CIT-1*	1/1	1/1
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	10 CIT-1 [†]	3/10	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	5 CIT-1 [‡]	2/5 [§]	2/5
Sander <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	12 CIT-1	n. s.	4/12
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	6 CIT-1 [¶]	1/6	1/6

Abréviations : CIT-1 : citrullinémie classique; n. s. : non spécifié.

* Dans 1 cas, le patient a eu une décompensation métabolique avant que le résultat (faux négatif) du test de dépistage soit connu. Un autre cas était connu avant la naissance à cause de la fratrie, et il a été traité dès la naissance (exclu de cette analyse); son résultat au test de dépistage a été positif, mais il n'aurait probablement pas pu être connu avant l'apparition des symptômes.

† 4 cas de la forme néonatale et 6 cas de la variante légère de CIT-1.

‡ Y compris 3 cas d'une variante légère de CIT-1 (asymptomatiques sans traitement).

§ Décompensation métabolique.

|| Dans 4 cas, les nouveau-nés ont présenté des symptômes typiques de la forme néonatale à 2, 3, 5 et 7 jours de vie, respectivement. Au moins 2 cas étaient symptomatiques avant le prélèvement de l'échantillon sanguin.

¶ 1 cas de la forme néonatale (symptomatique avant que le résultat du test soit connu) et 5 cas d'une forme variante (asymptomatiques sous traitement).

RÉFÉRENCES

- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):410-6.
- Chakrapani A, Champion M, Grunewald S, Lachmann R, Shortland G, Williams M, Morris AAM. Experience of urea cycle disorders in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 1):S119 [abstract].
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Glamuzina E, Marquis-Nicholson R, Knoll D, Love DR, Wilson C. Citrullinaemia type I: A common mutation in the Pacific Island population. *J Paediatr Child Health* 2011;47(5):262-5.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.
- James PM et Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):246-54.
- Knoll DP, Marquis-Nicholson R, Glamuzina E, Love DR, Wilson C. Mild elevations in citrulline on newborn screening and a common mutation inferring benign citullinemia type 1. *Twin Research and Human Genetics* 2011;14(4):366 [abstract].
- Konstantopoulou V, Brunner-Krainz M, Plecko B, Kasper D, Haberle J, Zschocke J, et al. Newborn screening for citrullinemia type I in Austria. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(Suppl 1):S13 [abstract].
- Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland— Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.

- Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119(6):923-8.
- Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med* 2012;14(5):501-7.
- Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):407-14.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Sander J, Jansen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):417-20.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Scriver CR, éd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1420-5.
- Thoene JG. Citrullinemia type I. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2004. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>.
- Tuchman M et Batshaw ML. Management of inherited disorders of ureagenesis. *Endocrinologist* 2002;12(2):99-109.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.