

Fiche synthèse

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

CITRULLINÉMIE DE TYPE 2 (CIT-2)

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-2, aussi appelée déficit en citrine, est due à une mutation du gène impliqué dans la fabrication de la citrine, une protéine qui aide les molécules de transport utilisées dans la production et la dégradation des sucres simples, la production de protéines et le cycle de l'urée.</p> <p>Gravité La CIT-2 présente une forme néonatale (NICCD; <i>neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency</i>) et une forme chez l'adulte. Les enfants âgés de moins d'un an touchés par la NICCD présentent des atteintes au foie, un faible poids à la naissance, une coagulopathie et un retard de croissance. La maladie de certains d'entre eux va graduellement évoluer vers une CIT-2 à l'âge adulte.</p> <p>La CIT-2 se caractérise par une encéphalopathie de type hépatique, accompagnée de symptômes neuropsychiatriques pouvant parfois entraîner le coma et la mort. Des pancréatites ou des carcinomes hépatiques sont également signalés au Japon [Ikeda, 2007].</p> <p>Incidence Au Québec, le PQDNU rapporte 2 cas dépistés entre 1973 et 2006 [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. La CIT-2 est observée davantage chez les Asiatiques. Selon le Comité d'experts, tous sont des cas dépistés par le PQDNU et ils ont donc été pris en charge précocement.</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 : 1-9/1 000 000</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Ontario : 1/60 000 En Ontario : 10 cas de citrullinémie (non spécifiée) ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (± 145 000 naissances par année).</p> <p>Populations particulières La CIT-2 est très prévalente au Japon (OMIM).</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes Forme néonatale : NICCD Forme tardive : la gravité et l'âge d'apparition des symptômes varient, mais la CIT-2 se présente plutôt tardivement.</p> <p>Chakrapani et ses collaborateurs [2010] décrivent l'incidence et l'évolution des principaux troubles du métabolisme du cycle de l'urée d'après une série de 215 cas rapportés au Royaume-Uni.</p>
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 un marqueur secondaire tel que le ratio Cit/Arg (↑).</p> <p>Test de 2^e intention : aucun</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies dépistables par une ↑Cit : citrullinémie classique (CIT-1), 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 taiwanaise (voir le tableau annexé). Il avait été envoyé en confirmation diagnostique en raison d'un résultat positif pour le dépistage de la galactosémie. À son admission, son niveau de Cit sérique était élevé et sa fonction hépatique était anormale.</p> <p>Temps opportun : parmi 10 cas détectés dans une cohorte taiwanaise, 3 présentaient des symptômes et signes cliniques de cholestase intrahépatique au moment du diagnostic, mais aucun n'a eu de décompensation métabolique [Niu <i>et al.</i>, 2010].</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 un abaissement de l'arginine avec une acidurie orotique.

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Pour ce qui est de la CIT-2, le traitement le plus efficace pour réduire l'hyperammoniémie demeure la transplantation hépatique. Pour les enfants atteints d'une NICCD, des suppléments de vitamines solubles et une diète riche en protéines et en lipides, faible en glucides et sans lactose (faible en calories), semblent prévenir l'hyperammoniémie tout en réduisant la symptomatologie [Kobayashi <i>et al.</i>, 2005].</p> <p>Efficacité du traitement 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]. La NICCD n'a généralement pas de conséquences graves sur la santé, et les symptômes disparaissent avant l'âge d'un an lorsque les enfants sont traités de façon appropriée. 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 laisse dans 40 à 60 % des cas le patient 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]. Pour ce qui est de la CIT-2, le traitement le plus efficace pour réduire l'hyperammoniémie demeure la transplantation hépatique.</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	
	Non

Abréviations : Arg : arginine; Cit : citrulline; CIT-2 : citrullinémie de type 2; FN : faux négatif; FP : faux positif; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; NICCD : *neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency*; OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin; 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 de type 2 (CIT-2)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)	10 CIT-2	n. s.	3/10*

Abréviations : CIT-2 : citrullinémie de type 2; n. s. : non spécifié.

* 3 présentaient des symptômes et signes cliniques de cholestase intrahépatique, mais aucun n'a eu de décompensation métabolique.

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.
- 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.
- Ikeda S. [Adult-onset citrullinemia]. *Brain Nerve* 2007;59(1):59-66 (article en japonais dont le résumé est disponible en anglais).
- Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2005. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>.
- 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.
- 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.

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.