

## Fiche synthèse

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

### DÉFAUT DE CAPTATION DE LA CARNITINE CELLULAIRE (CUD)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : trouble de l'oxydation des acides gras</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>Le CUD est un trouble dû à un défaut du transporteur de la carnitine, qui déplace la carnitine à travers la membrane plasmique. Un déficit en carnitine limite la formation d'acylcarnitine, empêchant ainsi le transport des acides gras à chaîne longue dans la mitochondrie, ce qui limite la production d'énergie.</p> <p><b>Gravité</b> La première manifestation est souvent une myocardiopathie, associée à une faiblesse musculaire (myopathie proximale avec amyotrophie) et de l'hypotonie (signes typiques de la maladie). Autres symptômes pouvant être observés au cours du jeûne ou des infections : léthargie, hypoglycémie hypocétosique, manifestations hépatiques aiguës de type syndrome de Reye, encéphalopathie et hyperammoniémie, coma et mort subite.</p> <p><b>Incidence</b> Pas de cas connus au Québec. Pas de données du PAQTMMH (car n'inclut pas la carnitine). Pour l'ensemble des troubles de l'oxydation des acides gras, il y a eu 6 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 0 et 6 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). En Ontario : 8 cas de CUD ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par année). États-Unis (ACMG) : inconnu (<math>&lt;1/100\ 000</math>; pas de consensus). Europe (Orphanet): inconnu. Estimé à <math>1/40\ 000</math> au Japon et entre <math>1/15\ 625</math> et <math>1/62\ 500</math> à Taiwan et en Chine [Niu <i>et al.</i>, 2010].</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p><b>Populations particulières</b> : dans les îles Féroé (appartenant au Danemark) une haute incidence (1/1 300) est signalée [Lund <i>et al.</i>, 2007].</p>
<p>Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie</p>	<p>1 à 3 % des cas de syndrome de mort subite du nouveau-né seraient reliés aux troubles de l'oxydation des acides gras [Moczulski <i>et al.</i>, 2009]</p> <p><b>Variantes</b> Le défaut du transporteur (CUD) répond bien au traitement; 50 % des cas se présentent entre 3 mois et 2,5 ans avec une décompensation métabolique et parfois une cardiomyopathie; 50 % des cas se présentent plus tard avec une cardiopathie.</p>
<p><b>2. Le test de dépistage</b></p>	
<p>Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun</p>	<p><b>Test de 1<sup>re</sup> intention</b> : MS-MS. Dosage de la carnitine libre (↓C0) comme marqueur principal, de l'acétylcarnitine (↓C2) et de la palmitoylcarnitine (↓C16).</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : des cas maternels (asymptomatiques) pourraient être détectés. Selon l'algorithme utilisé, des cas de déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A (CPT-1A) pourraient aussi être détectés (↑C0; ↓C16).</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : la proportion de résultats FP est de 4,2 et 5,6 par 100 000 nouveau-nés dans 2 études récentes et elle atteint 34,4 par 100 000 dans 1 autre (voir tableau annexé). L'usage chez la mère d'un antibiotique contenant de l'acide pivalique entraîne une baisse de la C0 et des résultats FP au dépistage (associé à 29 % des FP dans la cohorte danoise) [Lund <i>et al.</i>, 2012]; cela pourrait être évité par une bonne connaissance de l'histoire du nouveau-né et un questionnaire général.</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : 1 étude a rapporté 6 résultats FN dont 5 qui auraient pu être évités en utilisant un algorithme modifié.</p> <p><b>Temps opportun</b> : sur 14 cas diagnostiqués chez les nouveau-nés, 1 a eu une décompensation métabolique (à 3 jours de vie) avant que l'on ait pu faire le test.</p>
<p>Investigation diagnostique</p>	<p>Diagnostic confirmé par une analyse enzymatique (oxydation des acides gras et de la captation de la carnitine) marquée sur lymphocytes ou fibroblastes en culture effectuée au moyen d'une biopsie cutanée.</p> <p>Il existe deux façons de confirmer le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test génétique (recherche de mutations)</li> <li>• Test de fonctionnement des fibroblastes (en l'absence de supplément et avec supplément)</li> </ul> <p>Aucun des deux tests n'est disponible au Québec. Le délai est de un mois minimalement.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Il existe un dosage de la carnitine libre estérifiée (sanguin) au CHU Sainte-Justine, qui peut être fait en combinaison avec la carnitine urinaire. Ce test confirmatoire préliminaire existe au CHU Sainte-Justine et au CHUL, mais il y a un risque de surcharge si le nombre de demandes d'analyse augmente.</p> <p>La réponse au traitement est une confirmation diagnostique en soi.</p>
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b> Éviter les périodes de jeûne; administration à vie de carnitine (100 à 400 mg/kg/jour en trois prises) [El-Hattab, 2012].</p> <p><b>Efficacité du traitement</b> Un cas découvert par un dépistage néonatal peut rester asymptomatique si l'enfant prend des suppléments de carnitine.</p> <p>Le traitement semble efficace pour prévenir la plupart des conséquences négatives sur la santé, puisqu'il permet de prévenir les crises métaboliques. Toutefois, les crises métaboliques récurrentes peuvent à la longue causer des lésions neurologiques.</p> <p>Le traitement est très efficace, mais le décès peut survenir très rapidement en cas d'arrêt du traitement.</p> <p>La myocardiopathie régresse pratiquement toujours sans séquelle, en moins d'un an.</p> <p>Les traitements précoces améliorent le pronostic. Croissance et développement normal.</p> <p><b>Un avantage préventif</b> : connaître son état permet de prévenir le jeûne ou l'exercice exténuant, qui sont déclencheurs de crises métaboliques.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
<b>Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	<p>Dans une cohorte à Taïwan, 5 cas ont été suivis : 4 cas dépistés par MS-MS ayant un suivi normal sous diète et un cas ayant eu une décompensation précoce avant le résultat du dépistage, et qui a une déficience intellectuelle [Niu <i>et al.</i>, 2010]. À Taïwan, plusieurs enfants positifs au test de première intention n'avaient pas la maladie, mais il s'agissait de cas maternels. Les mères peuvent avoir une cardiomyopathie qui régresserait avec le</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>traitement [Lee <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Le programme allemand n'a pas retenu le CUD au terme de son étude pilote en 2005 [Lindner <i>et al.</i>, 2011].</p>

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; C0 : carnitine libre; C2 : acétylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; CHU : Centre hospitalier universitaire; CHUL : Centre hospitalier de l'Université Laval; CPT-1A : carnitine palmitoyltransférase 1A; CPT2 : déficit en carnitine palmitoyltransférase II; CUD : défaut de captation de la carnitine cellulaire; FN : faux négatif; FP : faux positif; LCHADD : déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue; MCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; MTP : déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; VLCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

## Performance de la MS-MS pour le dépistage du défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-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)	504 049	CUD*	C0 (C5 ou C2)*	5 CUD 8 CUD(m) <sup>†</sup>	6 <sup>‡</sup>	28 <sup>§</sup>	5,6
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	592 717	CUD <sup>  </sup>	C0 ou C2 ou C16	5 CUD	n. s.	25 <sup>¶</sup>	4,2
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	CUD	C0 et AC	1 CUD	0	86 <sup>**</sup>	34,4

Abréviations : AC : acylcarnitines totales (de C3 à C18); C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C5 : isovalerylcarnitine et 2-methylbutyrcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; CUD : défaut de captation de la carnitine cellulaire; EIM : erreur innée du métabolisme; (m) : maternel; n. s. : non spécifié.

**Note** : Le nombre de faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés. Les cas diagnostiqués chez des mères ne sont pas considérés comme des faux positifs.

\* Avant 2006, le CUD n'était pas formellement dépisté; on recherchait plutôt un « faible niveau de carnitine » (marqueurs C0 et C2). Après 2006, le CUD a commencé à être formellement dépisté et l'algorithme a alors été modifié (marqueur primaire : C0; marqueur secondaire : C5). Le résultat est disponible uniquement pour la période complète de 2002 à 2011. Il y a eu 245 747 nouveau-nés testés pour un faible niveau de carnitine avant 2006.

† Mères asymptomatiques.

‡ Si l'algorithme en vigueur au moment de la publication avait été utilisé, il y aurait eu 1 seul cas faux négatif.

§ 8 sont nés de mères qui avaient fait usage d'antibiotiques contenant de l'acide pivalique; 6 sont nés prématurément; 4 sont nés de mères hétérozygotes (gène SLC22A5) et (ou) étaient eux-mêmes hétérozygotes; 10 n'ont pu être associés à une anomalie significative.

|| Maladie pour laquelle le dépistage doit être considéré à l'étude uniquement.

¶ Au test initial, aucun nouveau-né n'a obtenu un résultat positif nécessitant une confirmation diagnostique immédiate.

En contrepartie, 116 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. Trente (30) d'entre eux ont obtenu un second résultat au-dessus du seuil limite; une investigation diagnostique a suivi. La maladie était absente ou n'a pas été confirmée chez 25 nouveau-nés (y compris 2 cas hautement suspectés mais non confirmés).

\*\* 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 du défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD)**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	5 CUD	0/5	1/5*
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	3 CUD	0/3	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	5 CUD	1/5 <sup>†</sup>	1/5
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	1 CUD <sup>‡</sup>	0/1	n. s.

Abréviations : CUD : défaut de captation de la carnitine cellulaire; n. s.: non spécifié.

\* 1 cas a obtenu un diagnostic tardif, ce qui a entraîné un retard dans le début du traitement (à 18 mois). L'enfant avait un retard staturo-pondéral et un retard moteur; il n'avait pas de séquelles à son dernier suivi à 5 ans.

† 1 cas qui a eu une décompensation métabolique à 3 jours de vie, avant que le test de dépistage n'ait pu être fait. Au moment de la publication, il présentait une déficience intellectuelle; les 4 autres étaient asymptomatiques et avaient un développement normal sous traitement (carnitine).

‡ Forme classique.

## RÉFÉRENCES

- El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. GeneReviews. Seattle, WA : University of Washington; 2012. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>.
- Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):46-50.
- Lindner M, Gramer G, Haege 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.
- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(3):341-9.
- Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009;63:266-77.
- 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.
- 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.