



Algorithme dépistage déficit primaire en carnitine (*CUD*)

*Pr François LABARTHE,
Centre de Référence Maladies
Héréditaires du Métabolisme,
CHU Tours*

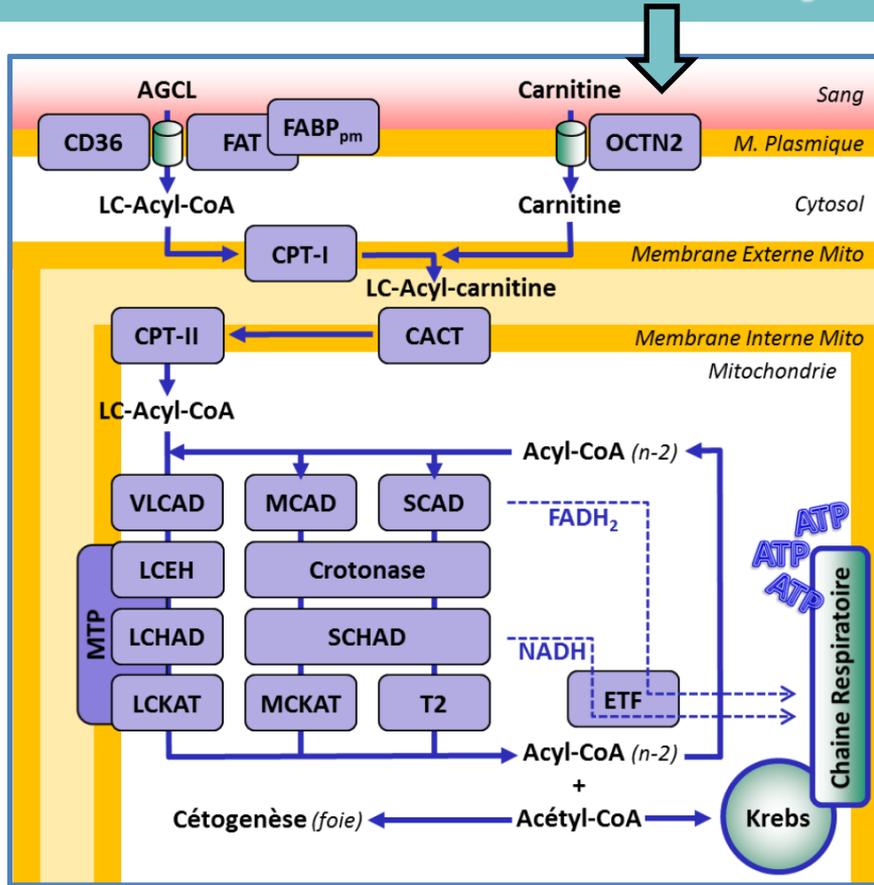
Dépistage CUD

- **Groupe de travail :**

- *Dr Cécile Acquaviva-Bourdain, Lyon,*
- *Dr Jean-Baptiste Arnoux, Paris,*
- *Mlle Charlotte Bazireau, Tours,*
- *Dr David Cheillan, Lyon,*
- *Dr Anne Frédérique Dessein, Lille,*
- *Dr Diane Dufour, Tours*
- *Mlle Anaïs Rusch, Tours,*
- *Dr Marine Tardieu, Tours,*
- *Pr François Labarthe, Tours*



Carnitine Uptake Deficiency



Déficit primaire en carnitine :

- Déficit du transport de la carnitine => Perte urinaire et absence de C° dans tissus,
- Déficit secondaire β -ox des AGCL.
- A priori pas de symptôme néonatal,
- Clinique : Hypoglycémie hypocétosique, cœur (cardiomyopathie, troubles du rythme), foie, muscles.
- Excellent pronostic avec le traitement (et ttt simple +++).

DNN du CUD

- **Revue de la littérature :**

- *Tous les pays utilisent le C0 en première intention,*
- *Problème : Peu sensible/spécifique !*
- *C0 (prélevé à J2-J3) reflète principalement la concentration maternelle en carnitine.*
- *Chevauchement des valeurs de C0 (à J2-J3) entre nnés-PCD et nnés non-malades avec C0 maternel abaissé (mère carencée, ou PCD maternel, ou une autre MHM avec consommation C0).*

- **Solutions pour diminuer faux-positifs ?**

- *Rajouter d'autres acylcarnitines (diminués),*
- *Coupler au génotypage (Chine),*
- *Refaire un contrôle à distance.*

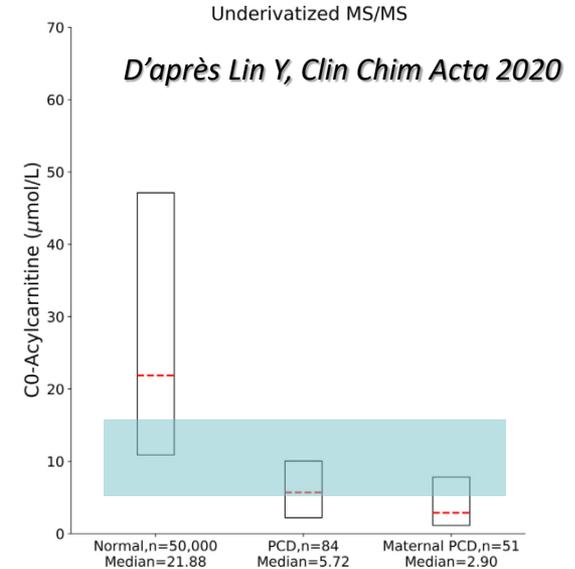


Table 1. Free Carnitine (C0) Levels in Dried Blood Spots of Infants with Primary Carnitine Deficiency as Compared with Infants of Mothers with Primary Carnitine Deficiency

	Age at first screening (days)	C0 ($\mu\text{mol/L}$)	Age at second screening (days)	C0 ($\mu\text{mol/L}$)
Infant with CUD (4)	1.5 \pm 0.6	13.7 \pm 7.1	14.0 \pm 1.8	7.2 \pm 1.7
Maternal CUD (6)	1.8 \pm 0.4	4.3 \pm 2.0*	13.2 \pm 1.2	5.0 \pm 1.3*

D'après Pasquali M, Hum Mutat 2013

DNN du CUD

Choix du marqueur biologique

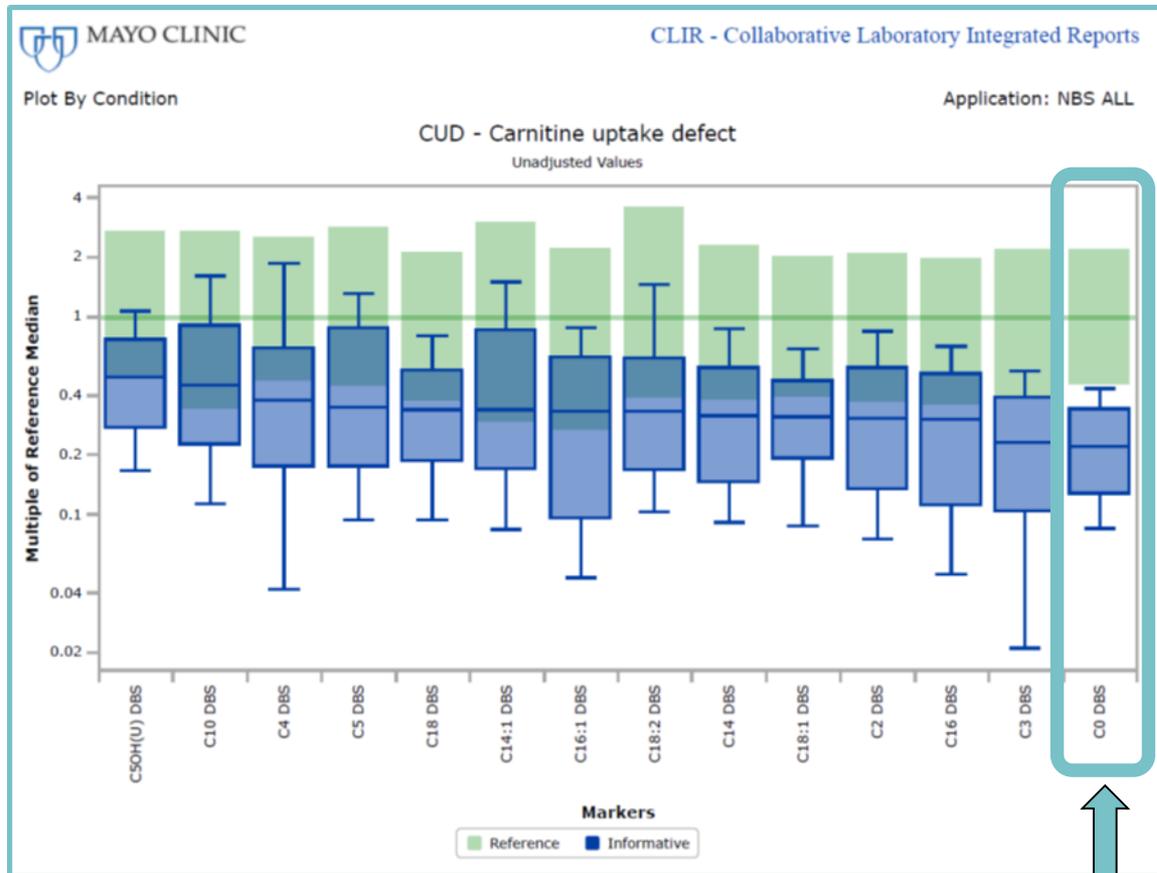
- Utiliser C0 en première intention, avec seuil « pas trop bas » pour débiter,

- Si C0 très bas => Dépistage +

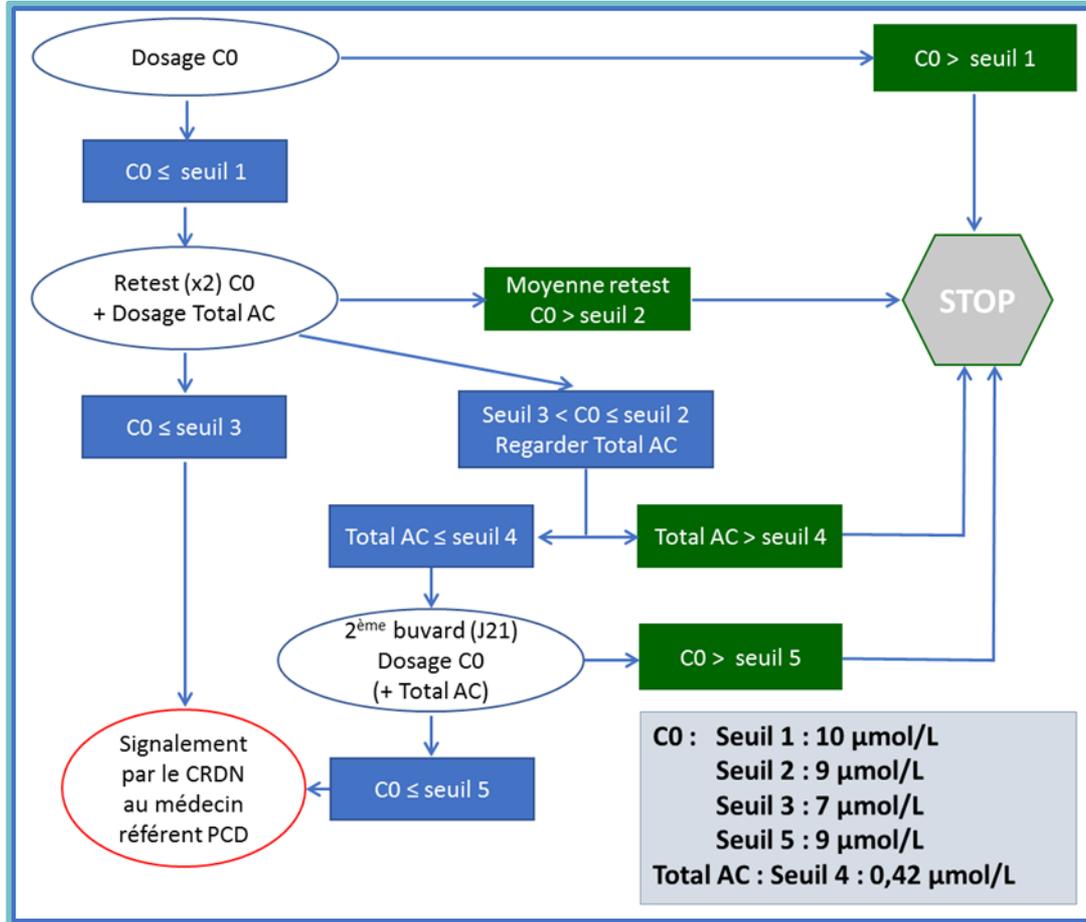
- Si C0 « un peu bas » :
=> Utiliser « **Total AC *** » pour être plus discriminant,
=> Contrôler buvard à distance (J21).

*Total AC = somme des acylcarnitines utilisées pour autres dépistages (C5, C8, C10, C5DC, C16OH)

Dans le but de limiter les faux positifs...



Algorithme du DNN du CUD



**Total AC = somme des acylcarnitines utilisées pour autres dépistages (C5, C8, C10, C5DC, C16OH)*

DNN du CUD



Données	CUD	
	C0	Total AC
Nombre d'échantillons	13404	13404
MOYENNE (µM)	25,9	0,43
ECART TYPE (µM)	11,9	0,14
MEDIANE (µM)	24,03	0,41
99e percentile (µM)	10,12	0,86
99,5e percentile (µM)	9,24	0,94
99,9e percentile (µM)	7,68	1,36
Seuils proposés	≤ 9 µM	≤ 0,41 µM
Nb > au seuil (< pour CUD)	51	
% > au seuil (< pour CUD)	0,38%	
Nb > aux seuils MARQUEURS ET RATIO (< pour CUD)	33	
% > aux seuils MARQUEURS ET RATIO (< pour CUD)	0,25%	
Nb de nné à convoquer pour 742 000 naissances	1827	

D'après les données de Diane Dufour

Marker	Reference Range (RR)					
	N	1%	10%	50%	90%	99%
C0 DBS (Low)	2736K	9.62	12.90	21.26	34.8	46.5

Condition	Disease Range (DR)								
	N	1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
CUD	268	1.80	2.26	2.71	3.60	4.70	6.10	7.19	9.10
3MCC (mat)	145	4.30	5.03	5.44	8.56	13.50	21.74	30.7	54.9
CUD (mat)	171	1.29	2.15	2.60	3.45	4.57	5.92	7.12	8.23
FP C0 (L)	164	3.12	4.00	4.33	5.07	6.12	7.07	7.53	7.87
GA-I (mat)	8	2.95	2.99	3.04	3.22	3.50	4.63	14.07	29.3
MCAD (mat)	3	5.12	5.18	5.26	5.49	5.88	8.14	9.50	10.31

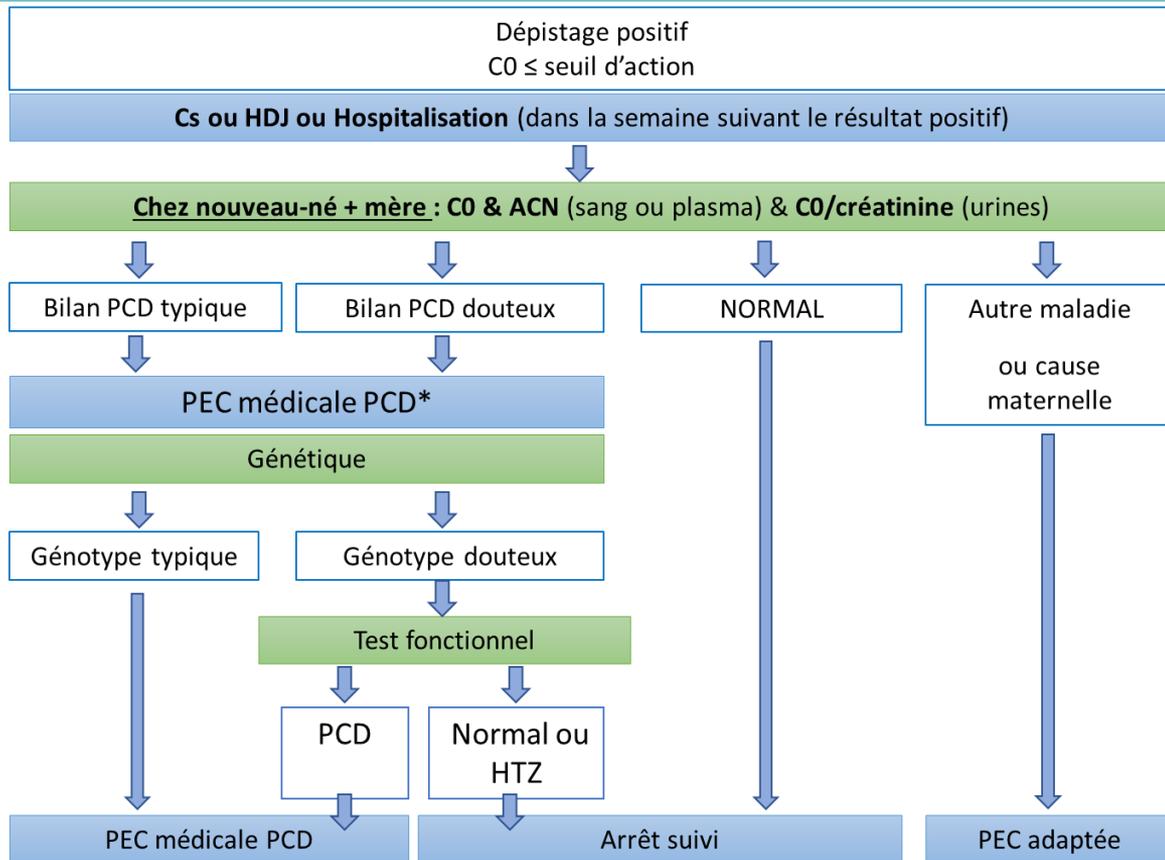
Faux Positifs

- PCD ou autre condition maternelle (PCD, 3MCC, GA-I, MCAD)
- Prématuré

Faux Négatifs

- PCD avec concentration sanguine initiale C0 > seuil 1
- Supplémentation en carnitine

Algorithme clinique du DNN du CUD



- Convocation mère + nné (dans la semaine suivant le résultat positif)

- Chez nné ET chez sa mère :

- CO (sang ou plasma ?)
- Profil AC (sang ou plasma)
- CO + créatinine urines
- Génotypage après confirmation biochimique

- Résultats : PCD nné, PCD maternelle, autre EIM nné, autre EIM maternelle, carence maternelle, nné sain.

*Avec début du traitement par carnitine

Boîte à outils « CUD »

- **Guide de l'entretien téléphonique :**
 - *Appel dans la semaine qui suit le signalement CRDN (moins urgent),*
 - *Mais proposer un RDV rapide !*
 - *Fiche conseil pour maternités (rappel pour buvard J21) ?*
- **1^{ère} consultation : nouveau-né + mère**
 - *Explications, ex clinique nné, recherche d'une carence maternelle en CO (régime ?)*
 - *Biologie de confirmation, mère + nné, sang + urines.*
- **2^{ème} consultation :**
 - *Génotypage si confirmé ou douteux,*
 - *Ttt (carnitine) si CUD confirmé,*
 - *Test fonctionnel si génotypage non concluant (+ tard...)*
- **Pas de mesure diététique.**

Questions dépistage CUD

- **Questions ?**
 - *Problème du grand nombre de faux positifs ?*
 - *Problème du grand nombre de reconvoctions à J21 (2^{ème} buvard) ?*
 - *Complexité de l'algorithme ?*
- **Autres questions ?**

