

# NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UN DÉFICIT PRIMAIRE EN CARNITINE (DPC ou CUD)

Version du 17/10/2022

# FICHE

# 07

[contact@filière-g2m.fr](mailto:contact@filiere-g2m.fr)



# MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidémie isovalérique (AIV). Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients.

## RÉDACTION ET RELECTURE :

Pr François LABARTHE, CRMR MHM, Tours  
Dr Marine TARDIEU, CRMR MHM, Tours  
Dr Diane DUFOUR, CRDN, Tours.  
Dr David CHEILLAN, CRDN, Lyon  
Dr Cécile ACQUAVIVA, CRMR MHM, Lyon  
Dr Anne-Frédérique DESSEIN, CRMR MHM, Lille  
Dr Hélène BLASCO, CRMR MHM, Tours  
Dr Jean-Baptiste ARNOUX, CRMR MHM, Paris

Le groupe de travail « PNDS » de la filière G2M.  
Et le groupe de travail « dépistage » de la filière G2M.

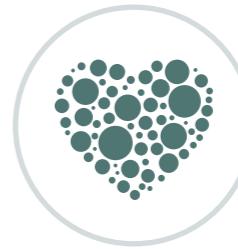
SOMMAIRE

PATHOLOGIE

DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

PRISE EN CHARGE

ANNEXES



# SOMMAIRE

## 1. PATHOLOGIE

### THESAURUS

## 2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. L'algorithme de prise en charge clinique
- B. Interprétation du résultat du dépistage

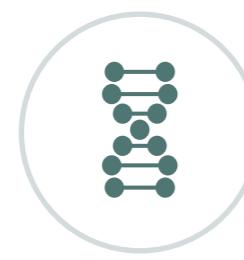
## 3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- A. Vue d'ensemble de la prise en charge-CUD
- B. Prise en charge thérapeutique du nouveau-né suspect de CUD

## 4. ANNEXES

**Annexe I :** Résumé de la prise en charge lors de la 1ère et de la 2ème consultation de prise en charge du CUD

**Annexe II :** Annonce téléphonique



# PATHOLOGIE

## THESAURUS

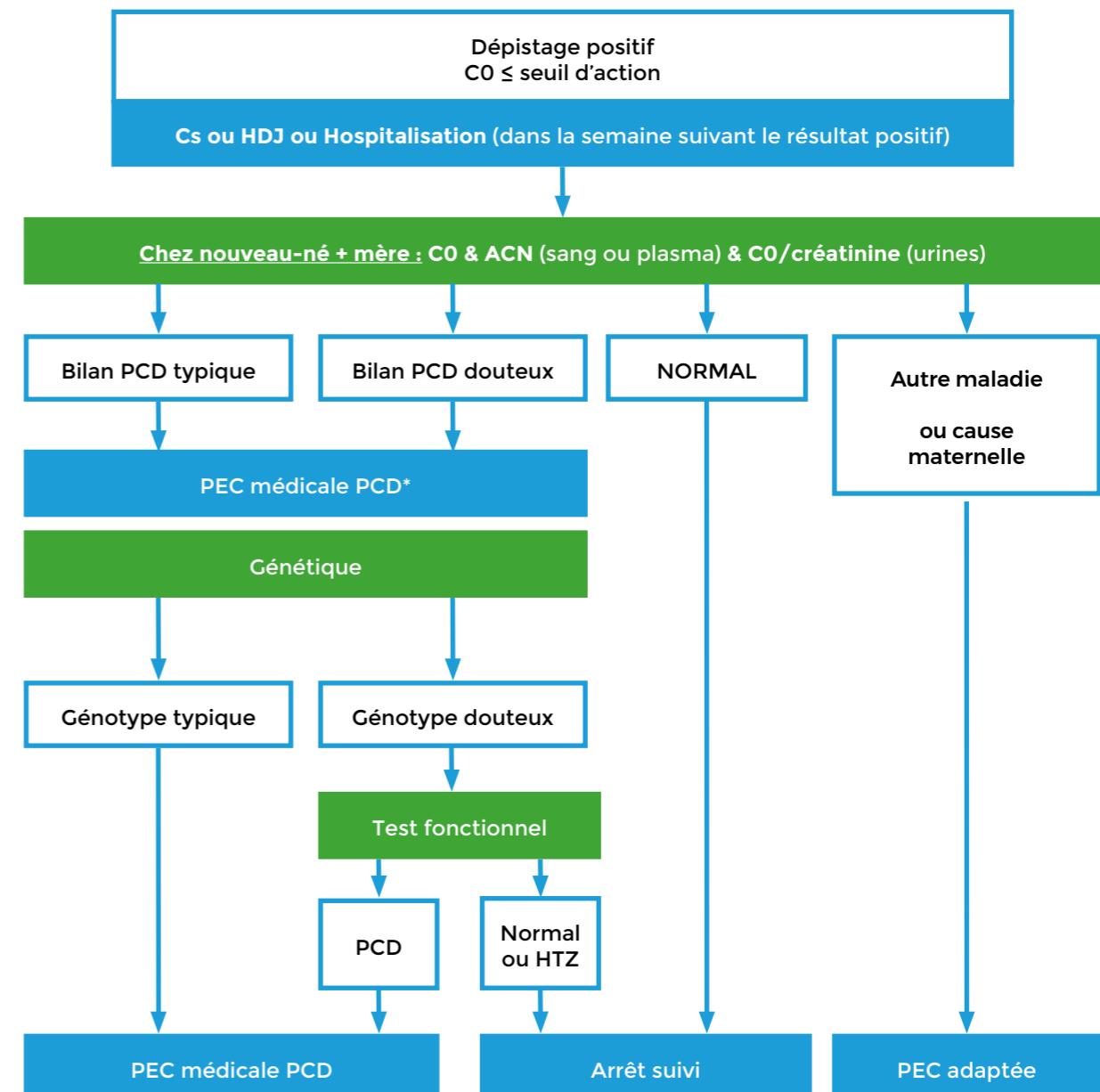
Génétique	Autosomique récessif. Gène <i>SLC22A5</i> .
Déficit enzymatique	Déficit en transporteur de la carnitine.  La carnitine ne peut pas être importée dans les cellules. Or la carnitine permet l'entrée des acides gras dans les mitochondries. Il en résulte un déficit énergétique dans les tissus très dépendants de l'oxydation des acides gras comme le cœur.
Symptomatologie	Pas de symptôme cardiaque et musculaire avant 3 mois de vie.  Coma  Troubles neurologiques aigus (troubles de conscience) ou chroniques (retard des acquisitions, retard intellectuel, troubles neurologiques variés)  Facteur aggravant : le catabolisme (fièvre, vomissements...)
Phénotypes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptôme néonatal possible : Hypoglycémies.</li> <li>Forme du petit enfant : Myocardite (sub)aigüe sévère, hypotonie.</li> <li>Forme de l'adolescent et de l'adulte : Fatigabilité, cardiomyopathie dilatée, troubles du rythme cardiaque, mort subite.</li> </ul>
Particularité clinique	Le traitement par carnitine permet de résoudre et de prévenir toutes les manifestations cliniques.



# DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

## A. L'algorithme de prise en charge clinique :

Figure 1 : Algorithme clinique du dépistage du CUD.



## B. Interprétation des résultats du dépistage :

L'algorithme d'interprétation des résultats est présenté dans la figure 2. Les marqueurs biologiques du dépistage du déficit primaire en carnitine (CUD) sont la carnitine libre (C0) et la somme des acylcarnitines utilisées pour les autres dépistages (Total AC, soit initialement : C3, C5, C8, C10, C5DC, C16OH, cette liste pouvant être modifiée en fonction de l'évolution du dépistage néonatal) et dosées sur le buvard sanguin du dépistage prélevé entre H48 et H72.

Dans le cas où, le dosage de la C0 est :

- Supérieur au seuil 1, le résultat du dépistage est négatif.
- Inférieur ou égal au seuil 1, le résultat du dépistage est suspect et nécessite un 2ème dosage en duplicita sur le même buvard initial.

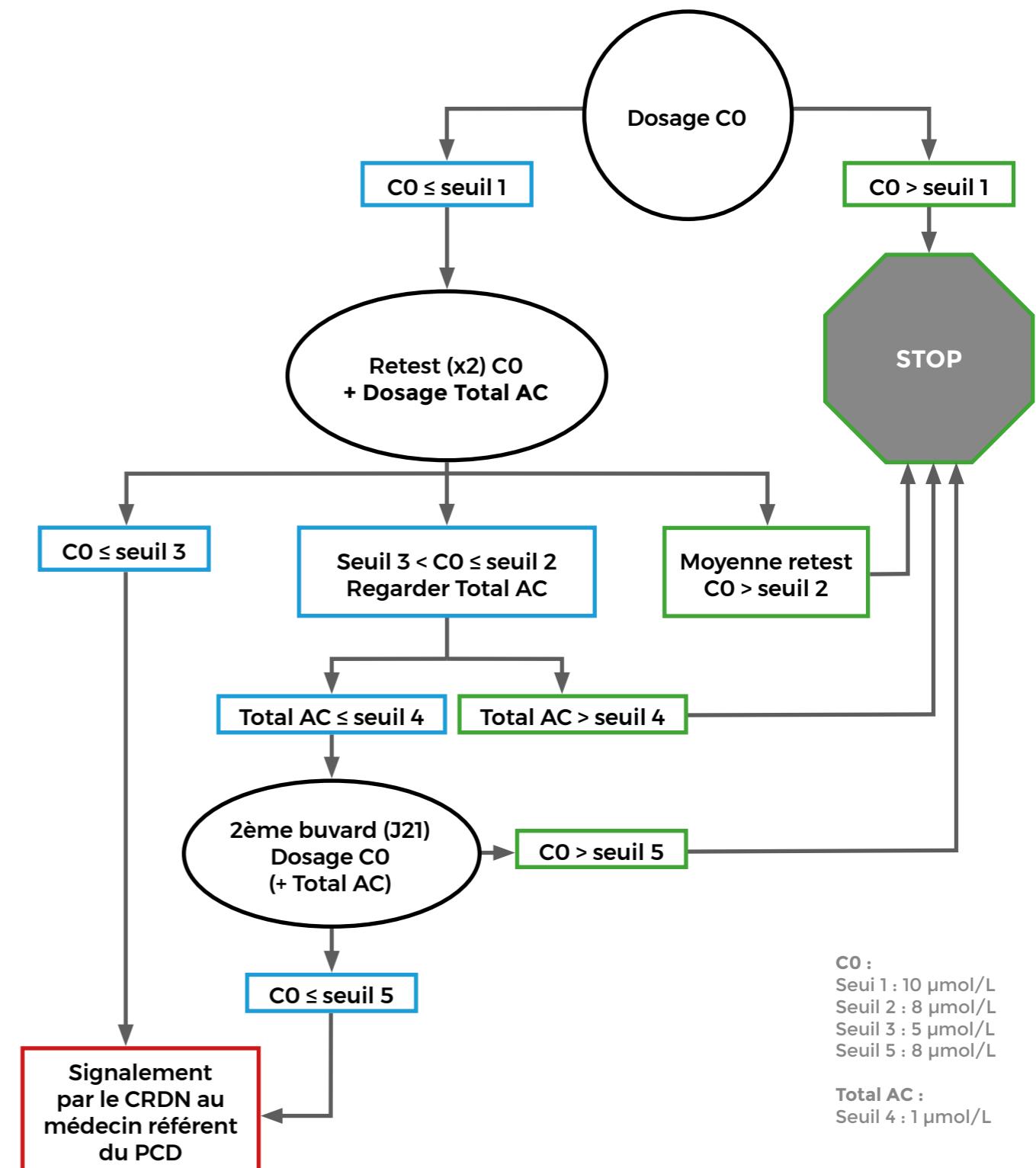
Un 2<sup>ème</sup> et un 3<sup>ème</sup> seuil sont fixés pour la valeur moyenne du redosage en duplicita du C0. Dans le cas où la moyenne des deux redosages de C0 est (3 situations possibles) :

- Supérieur au seuil 2, alors le résultat du dépistage est négatif.
- Inférieur ou égal au seuil 3, alors le résultat du dépistage est considéré comme positif. Dans ce cas, le CRDN signale le résultat positif au médecin référent du CUD et lui transmet les coordonnées de la famille et de la maternité de naissance. L'annonce téléphonique auprès des parents doit se faire dans les 7 jours suivant le résultat positif (moins urgent que la plupart des autres dépistages car risque minime de décompensation en période néonatale).
- Inférieur ou égal au seuil 2 mais supérieur au seuil 3. Dans ce cas, la décision finale est prise sur le résultat du total AC.
  - Si total AC > seuil 4, alors le résultat du dépistage est négatif.
  - Si total AC ≤ seuil 4, alors le résultat du dépistage est suspect.

Un nouveau buvard sanguin sera réalisé, à la demande du CRDN (et sans consultation spécialisée préalable), à J21 pour effectuer un nouveau dosage de la C0.

- Si C0 à J21 > seuil 5, le résultat du dépistage est considéré comme normal.
  - Si C0 à J21 ≤ seuil 5, le résultat du dépistage est considéré comme suspect.
- Le CRDN signale alors ce résultat au médecin spécialiste du CUD qui convoquera l'enfant. L'annonce téléphonique auprès des parents doit se faire dans les 7 jours suivant le résultat suspect (moins urgent que la plupart des autres dépistages car risque minime de décompensation en période néonatale).

Figure 2 : Algorithme d'interprétation des résultats du dépistage du CUD.



C0 :  
Seuil 1 : 10 µmol/L  
Seuil 2 : 8 µmol/L  
Seuil 3 : 5 µmol/L  
Seuil 5 : 8 µmol/L

Total AC :  
Seuil 4 : 1 µmol/L

Total AC correspond à la somme des acylcarnitines utilisées pour les autres dépistages (soit initialement : C3, C5, C8, C10, C5DC, C16OH, cette liste pouvant être modifiée en fonction de l'évolution du dépistage néonatal).

Il est à noter que la concentration sanguine en C0 du nouveau-né à J3 est très influencée par la concentration maternelle en C0 sanguine, ce qui implique une forte proportion de faux positifs.

**Risque de Faux-Positifs / diagnostics différentiels**

- Mère avec CUD ou autre condition maternelle responsable d'une diminution de C0 (3MCC, GA-I, MCAD) ; enfant non atteint.
- Carence maternelle nutritionnelle en carnitine (ex : régime végétarien).
- La prise (par la mère ou le nouveau-né) d'un médicament contenant de l'acide pivalique.
- La prématurité.
- Autre déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.

**Les faux négatifs sont favorisés par :**

- Une authentique CUD du nouveau-né compensée par la carnitinémie maternelle, responsable d'un seuil initial de C0 > seuil 1,
- Une supplémentation en carnitine.



# PRISE EN CHARGE

## A. Vue d'ensemble de la prise en charge-CUD :

### ○ Le jour de communication du résultat par le CRDN :

- **Le CRDN avertit le médecin clinicien référent « CUD ».**
- **Le clinicien appelle les parents dans un délai d'une semaine :**
  - Si le nouveau-né va bien (pas de fièvre, pas de vomissements) : consignes d'évitement de jeûne, et consultation dans les 24h.
  - Si signes cliniques : Hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité. Équipe locale prévenue (certificat d'urgence G2M transmis).

### ○ 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : Confirmation diagnostique

- **Consultation d'information avec le médecin :**
  - Antécédents familiaux, recherche de symptômes compatibles avec CUD dans la fratrie,
  - Examen clinique complet,
  - Evaluation de l'alimentation maternelle (carencée en carnitine), recherche de signe évocateur de CUD chez la mère,
  - Evaluation du risque de décompensation immédiat.
  - Evaluation du risque de faux-positif du dépistage.

- **Bilan biologique de confirmation du diagnostic :**  
Nouveau prélèvement (pas buvard de naissance) sang + urines, chez enfant ET chez sa mère

Prévenir le laboratoire de la relative urgence

Dosage de la carnitine (C0) et profil des acylcarnitines sanguin ou plasmatiques, juste avant le biberon pour le nouveau-né, à jeun ( $\geq 12$  heures) pour la mère.

Dosage de la C0 et de la créatinine urinaire sur 1 miction.

Les résultats de C0 sanguin ou plasmatique et urinaire, seront rendus dans les 5 jours ouvrés, à réception au laboratoire.

Chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu) sur 1 miction

### ○ Bilan biologique d'évaluation des conséquences de la maladie :

- NFS,
- Bilan de coagulation : TP/facteur V
- Glycémie, Lactate,
- Ionogramme sanguin (dont les bicarbonates), protides,
- Bilan rénal : urée, créatinine,
- Ammoniémie,
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine
- Créatine kinase (CK)

### ○ Consignes à transmettre avant le retour à domicile (cf chapitre 4) :

- Mise en place de mesures de prévention du jeûne,
- Savoir prévenir les décompensations : durées de jeûne autorisées chez le nouveau-né.
- Reconnaitre les signes et les circonstances de décompensation.
- Savoir la conduite à tenir. Protocole d'urgence G2M « Déficits de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras » transmis à la famille.

### ○ 2ème consultation : Rendu des résultats de C0 & ACN sanguin et C0 & créatinine urinaire à la famille - Confirmation du diagnostic

Les résultats doivent être idéalement disponibles dans les 48-72h  
Consultation médicale et éducation thérapeutique (ETP).

Selon les résultats biologiques, 4 situations sont possibles :

- **Si CUD est confirmé chez le nouveau-né :**
  - Prélever le génotypage
  - Dépister la fratrie par C0 et ACN sanguin.
  - Rédaction protocole de soins ALD17
  - Commencer la prise en charge du déficit primaire en carnitine (supplémentation en carnitine, cf chapitre 5)
- **Si C0 & ACN sanguin et C0 & créatinine urinaire ne permettent pas de conclure, résultats douteux :**
  - Prélever le génotypage.
  - Attendre le résultat de l'étude du gène SLC22A5 pour conclure.
  - Commencer la prise en charge du déficit primaire en carnitine (supplémentation en carnitine, cf chapitre 5).
- **Si ACN évoque une autre maladie : prendre en charge l'autre maladie.**
- **Si C0 & ACN sanguin et C0 & créatinine urinaire normaux : la famille peut être rassurée, il s'agissait d'un faux positif. Les résultats maternels permettent de savoir si la mère est suspecte et doit être explorée.**

**Génétique : recherche de mutations sur le gène SLC22A5 :** à réaliser si C0 et ACN sanguin et C0 et créatinine urinaire sont évocateurs d'un CUD. Le résultat doit pouvoir être obtenu idéalement dans les 3 mois.

### Rendu des résultats de génétique

2 situations possibles :

- L'étude génétique confirme le déficit primaire en carnitine : poursuivre la prise en charge du CUD.
- L'étude génétique ne permet pas de conclure (mutations non retrouvées ou variant de pathogénicité incertaine) => Faire un test fonctionnel (étude du transporteur de la carnitine sur rendez-vous avec le laboratoire).

## B. Prise en charge thérapeutique du nouveau-né suspect de CUD.

Il faut se rappeler que la plupart des nouveau-nés dépistés seront des faux-positifs non malades, et que les vrais malades CUD sont rarement symptomatiques avant plusieurs mois de vie, voire peuvent rester asymptomatiques toute leur vie. Il n'y a donc aucune urgence à mettre en place des mesures thérapeutiques, et celles-ci doivent rester simples. De plus, la supplémentation en carnitine prévient l'apparition des symptômes de la maladie.

En pratique :

- Lors du premier contact téléphonique avec la famille, il n'est pas justifié de les affoler. Il n'y a pas de mesure thérapeutique (diététique ou médicamenteuse) nécessaire à ce stade. Préciser juste que le nouveau-né n'a pas besoin de venir à jeun pour le bilan de contrôle.
- Lors de la première consultation médicale (prélèvement du bilan de contrôle sang + urines, nouveau-né et sa mère), il n'y a pas nécessité de mettre en place des mesures thérapeutiques. Le nouveau-né repart avec une alimentation normale et sans supplémentation en carnitine, conseiller d'éviter le jeûne prolongé ( $>4$  h).
- Lors de la consultation de confirmation du diagnostic, si le nouveau-né est atteint il repart avec une alimentation normale et la consigne d'éviter le jeûne très prolongé même s'il n'y a pas de démonstration d'intolérance au jeûne une fois la supplémentation en carnitine débutée. Le traitement curatif consiste à donner de fortes doses de L-carnitine (100-200 mg/kg/j) réparties en 4 prises orales/jour.



## ANNEXES

### ABRÉVIATIONS

**CUD** : Déficit primaire en carnitine (Carnitine uptake deficiency)

### PRESCRIPTION

#### 1<sup>ÈRE</sup> ET 2<sup>ÈME</sup> CONSULTATION DE PRISE EN CHARGE DU CUD

##### Patient(e)

Nom :

Prénom :

DDN :

(Étiquette)

Date :

!/!\ NE PAS LAISSER A JEUN !/!\

##### 1<sup>ère</sup> consultation

Par le médecin référent du CUD : idéalement, le même que celui qui a appelé la famille pour l'annonce des résultats du dépistage (cf chapitre 2). Examen clinique complet.

##### Bilan biologique

**Bilan sanguin :**  
Prélever avant le biberon (nouveau-né) et à jeun ( $\geq 12$ h) chez mère

- o Dosage de la carnitine libre et totale plasma (nouveau-né + mère).
- o Profil des acylcarnitines plasmatique ou sanguin (nouveau-né + mère).
- + Uniquement chez le nouveau-né :
  - o NFS, bilan de coagulation : TP/facteur V.
  - o Glycémie, lactate, ionogramme sanguin (avec bicarbonates), protides.
  - o Bilan rénal : urée, créatinine.
  - o Ammoniémie, bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine.
  - o Créatine kinase (CK).

**Bilan urinaire :**  
1 miction

- o Dosage de la carnitine libre (nouveau-né + mère).
- o Dosage de la carnitinurie (nouveau-né + mère).

##### Thèmes à aborder :

- o Expliquer la maladie « déficit primaire en carnitine ».
- o Expliquer le dépistage de cette maladie.
- o Consigne de retour à domicile : Conduite à tenir (limiter le jeûne  $>4$ h), reconnaître les signes de décompensation.
- o La programmation d'autres consultations si besoins.

**Documents à remettre :**

- o Coordonnées des médecins et du secrétariat (Plaquette du service).
- o Dates des prochains RDV : dans 2-3 jours (résultats de l'ACN), 1 mois et 3 mois.
- o Certificat d'urgence G2M « suspicion  $\beta$ -ox ».

**ANNEXE I :** Résumé de la prise en charge lors de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>ème</sup> consultation de prise en charge du CUD

## PREScription

### 1<sup>ÈRE</sup> ET 2<sup>ÈME</sup> CONSULTATION DE PRISE EN CHARGE DU CUD

#### 2<sup>ÈME</sup> CONSULTATION

La 2<sup>ème</sup> consultation peut se faire en distanciel (téléconsultation) d'autant plus si le nouveau-né se révèle être un faux positif.

##### Bilan biologique

**Prélèvement sanguin :**

- o Etude génétique du gène SLC22A5 : 5mL sur EDTA (consentement signé et formulaire de demande).
- o Refaire le profil d'acylcarnitines plasmatiques si celui-ci était douteux à la dernière consultation.

**Bilan urinaire :**

- o Refaire le dosage de la carnitine libre si résultat douteux à la dernière consultation.  
1 miction

**Thèmes à aborder :**

- o Début de la prise en charge thérapeutique (supplémentation en L-carnitine, 100-200 mg/kg/j en 4 prises orales/jour).
- o Education thérapeutique : reconnaître les signes de décompensation, expliquer la transmission génétique (organisation de l'exploration de la fratrie).
- o Signature du consentement génétique.

**Documents à remettre :**

- o Fiche d'information sur la maladie.
- o Certificat d'urgence G2M.

## ANNEXE II : Annonce téléphonique

Idéalement le clinicien en charge de l'annonce téléphonique est aussi celui qui sera en charge de la 1ère consultation.

Lorsque le prélèvement du dépistage retrouve une valeur de CO (carnitine libre) inférieure ou égale au seuil d'action (de première intention ou sur le buvard de contrôle de J21), le CRDN transmet au clinicien référent les coordonnées de la famille et de la maternité.

Dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce doit prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant les quelques jours de « blues » du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation doit faire l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé doit être bienveillant, chaleureux, disponible et empathique sans excès, et il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer un lien de confiance soignant/parents.

Garder en mémoire que :

- Il existe de nombreux faux positifs du DNN pour le CUD, principalement dus à des carences maternelles en carnitine.
- Le CUD est rarement symptomatique avant plusieurs mois de vie, voire peut rester totalement asymptomatique.
- L'évolution sous traitement est bénigne, sans complication décrite à long terme. L'étape potentiellement à risque est celle d'un diagnostic trop tardif sur des signes cliniques et est résolue par un diagnostic précoce par le DNN.

### Contact téléphonique

Appel des parents par le clinicien référent dans les 7 jours suivant la réception du formulaire de convocation du CRDN.

Si les parents ne répondent pas au téléphone :

- Ressayer plus tard dans la journée, éventuellement dans la soirée ou le lendemain,
- En l'absence de réponse après plusieurs appels, laisser un court message sur le répondeur, en précisant que vous rappellerez dans les 2 heures.
- Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 2 heures), laisser un message avec des coordonnées où ils peuvent rappeler, avec idéalement un numéro qui répond 24/24 hs, par exemple un service, avec un message à transmettre si le médecin référent n'est pas joignable, du style « Je n'ai pas de détails mais il n'y a rien de grave ou d'urgent, vous serez rappelés demain matin. Est-ce qu'il y a un numéro de téléphone et un horaire préférentiel pour vous joindre facilement ? », retenter d'appeler plus tard.
- Si les parents n'ont toujours pas été joints le lendemain, essayer de les rappeler, contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal. Si la maternité ne signale aucun problème, voir avec eux s'ils ont d'autres coordonnées pour joindre la famille, voir avec eux s'ils ont les coordonnées du médecin traitant (habituellement consignées sur le buvard de naissance). Essayer de joindre la famille en passant par le médecin traitant, ou à défaut par les services de PMI.

### Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant :

1. **Se Présenter.**
  2. **S'informer sur l'état de santé du nouveau-né (et de la mère).**
  3. **annoncer le résultat du dépistage en présence des 2 parents (si possible).**
  4. **Nécessité de contrôler les résultats du dépistage.**
  5. **Répondre aux questions.**
  6. **Prise d'un rendez-vous sans délai.**
- 
1. **Se Présenter :**  
Mot d'accueil permettant de se situer en tant qu'interlocuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre de dépistage. »).
  2. **S'informer sur l'état de santé du nouveau-né (et de la mère) :**  
Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité « W ». Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »). **Il n'y a habituellement pas de symptôme de CUD dans les premiers mois de vie** (peut peut-être exceptionnellement favoriser des hypoglycémies néonatales ?). **Ne pas angoisser les parents avec des questions alarmantes** (éviter les questions du type : « votre enfant est-il dans le coma ? Est-il déjà hospitalisé en réanimation ? »).
  3. **Announce en présence des 2 parents (si possible) :**  
Proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.  
- Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du dépistage est de faire de la PREVENTION pour donner à l'enfant toutes les chances d'être en pleine santé. Pas de forme grave ou de complication de la maladie avec le traitement et qualité de vie normale.**
  4. **Nécessité de contrôler les résultats du dépistage :**  
**annoncer que les résultats préliminaires du dépistage méritent d'être contrôlés**, pour confirmer ou écarter la suspicion. Possibilité de préciser que les faux-positifs sont fréquents pour ce dépistage mais qu'il n'y a malheureusement pas d'autre manière de faire.  
Idéalement, ne pas donner le nom de la maladie, en expliquant que sur internet, ce qui est lu ne reflète pas toute la réalité : cela mérite d'en parler face à face.  
Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). **Utiliser des termes très simples et clairs.**
  5. **Répondre aux questions :**  
Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (par exemple nécessité d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre à la question).

## 6. Prise d'un rendez-vous sans délai :

**Proposer aux parents de se voir rapidement, le jour même ou le lendemain matin** (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer un contrôle du résultat sur une prise de sang et une analyse d'urine.

**Même s'il y a moins d'urgence que pour la plupart des autres dépistages, une fois les parents prévenus il est impératif de pouvoir les recevoir rapidement. Par exemple, ne pas appeler un vendredi s'il n'y a pas possibilité de les recevoir le lendemain.**

### Donner les détails du rendez-vous :

- l'heure et le lieu du rendez-vous,
- le numéro de téléphone du service (s'ils rencontraient des difficultés pour s'orienter sur l'hôpital jusqu'au bon service).
- Le « programme » de ce rendez-vous (consultation médicale, bilan sanguin et d'urine...).

Transmettre les **consignes d'ici ce rendez-vous** (éventuellement à l'aide d'un courrier écrit transmis aux parents par e-mail) :

- « Dans le cas improbable où le bébé aurait de la fièvre ou des vomissements entre le moment de l'annonce téléphonique et celui de la première consultation, il faudrait - comme pour tout nouveau-né - se rendre aux urgences pédiatriques de l'hôpital le plus proche, et que vous nous contactiez ».