

Fiche synthèse

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

HYPERARGININÉMIE (ARG)

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>L'ARG est liée à un déficit complet ou partiel de l'arginase, enzyme responsable d'hydrolyser l'arginine en ornithine et en urée.</p> <p>Gravité Plusieurs patients atteints d'ARG ne présentent aucun symptôme pendant la période néonatale, mais ces derniers apparaissent au début de l'enfance, vers l'âge de deux à quatre ans [Scaglia et Lee, 2006]. L'hyperammoniémie symptomatique, qui peut évoluer vers une encéphalopathie et le décès, ne se manifeste pas aussi fréquemment ni aussi gravement dans l'ARG que dans les autres troubles du métabolisme du cycle de l'urée [Scriver, 2001]. Les manifestations cliniques peuvent s'installer de façon progressive chez les sujets atteints, comme la diplégie (ou quadriplégie) spastique progressive (caractéristique de l'ARG et du HHH), ainsi que l'ataxie et un retard de développement vers l'âge de 2 à 4 ans [Häberle <i>et al.</i>, 2012; Fernandes <i>et al.</i>, 2006; James et Levy, 2006]. Les décompensations métaboliques sont plutôt rares [Häberle <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>Incidence On dénombre 6 cas d'hyperargininémie inscrits au PAQTMMH. Quatre cas ont été dépistés par le PQDNU entre 1973 et 2006 [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. On a relevé 1 cas d'ARG à l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM (originaire du Sri-Lanka) et 2 cas à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.</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 entre 5 et 21 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO).</p> <p>Orphanet : inférieure à 1/1 000 000</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes Non décrites</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 l'arginine (↑Arg). Possibilité de combiner avec le ratio Arg/Orn (↑) pour augmenter la spécificité du test [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001]. D'autres marqueurs secondaires ont été décrits, tels que les ratios Arg/Ala (↑) et Arg/Phe (↑) [McHugh <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Dépistage concomitant : aucun.</p> <p>Faux positifs (FP) : une seule étude disponible a rapporté une proportion de résultats FP de 1,2 par 100 000 nouveau-nés ou de 3,0 par 100 000 si seule l'Arg est utilisé comme marqueur (voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun cas n'a été rapporté. La sensibilité du test n'est toutefois pas connue. Le niveau d'Arg peut être normal dans les premiers jours de vie, ce qui mènerait à des résultats FN [Häberle <i>et al.</i>, 2012]. Le Comité d'experts se questionnent sur la pertinence de conserver le dépistage urinaire à 21 jours dans ce cas.</p> <p>Temps opportun : le cas détecté dans la seule étude portant sur la performance est décédé à l'hôpital quelque temps après sa naissance (temps non spécifié) [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001].</p>
Investigation diagnostique	L'augmentation du niveau d'arginine plasmatique est le marqueur caractéristique, mais cette élévation peut être minime. La confirmation diagnostique par essai enzymatique sur les érythrocytes ou par analyse génétique est fortement recommandée. Une élévation de l'acide orotique urinaire appuie le diagnostic [Häberle <i>et al.</i> , 2012].
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement</p> <p>Le but du traitement est de diminuer l'arginine plasmatique sous 200 µmol/L, par une restriction protéique. Pour les maladies du cycle de l'urée, le traitement consiste en un régime pauvre en protides associé à une supplémentation en acides aminés sans arginine.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Efficacité du traitement</p> <p>Le traitement arrête la progression de la maladie, mais l'effet sur la diplégie spastique est incertain. Si l'on ne commence pas tôt, l'enfant pourrait ne pas s'habituer au goût des produits nutritionnels thérapeutiques et le traitement pourrait ne pas être efficace. 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]. Dans les 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>Pour les conséquences graves qui peuvent se manifester tout au long de la vie, la transplantation hépatique offrirait l'espoir d'un meilleur pronostic à long terme lorsqu'elle est réalisée très tôt [Fernandes <i>et al.</i>, 2006].</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 cycle de l'urée.
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	Le dépistage de l'hyperargininémie a cessé en 2009 au Danemark [Lund <i>et al.</i> , 2012]; aucun cas n'a été dépisté entre 2002 et 2009, ni diagnostiqué cliniquement depuis 1992.

Abréviations : Ala : alanine; ARG : hyperargininémie; Arg : arginine; CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; FN : faux négatif; FP : faux positif; HHH : hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; Orn : ornithine; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires; Phe : phénylalanine; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal urinaire; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'hyperargininémie (ARG)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS	EIM VISEES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	ARG	Arg et Arg/Orn	1 ARG*	2	1,2 [†]

Abréviations : Arg : arginine; ARG : hyperargininémie; EIM : erreur innée du métabolisme; Orn : ornithine.

Note : Le nombre de faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés. Aucun résultat faux négatif n'a été rapporté.

* Le nouveau-né est décédé malgré son hospitalisation pour œdème cérébral et hypertonie. Le prélèvement de l'échantillon sanguin a été fait à 3 jours de vie.

† Si l'Arg est utilisée comme seul marqueur, le nombre de faux positifs est de 3,0 par 100 000 nouveau-nés.

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.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- 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.
- 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.
- McHugh DMS, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- 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.
- Scaglia F et Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):113-20.
- Scriver CR, éd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- 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.