

Fiche synthèse

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

DÉFICIT EN BÊTA-CÉTHIOLASE (BKT)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : acidurie organique	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La BKT est un défaut d'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale (MAT) concernant le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine.</p> <p>Gravité</p> <p>La présentation clinique varie et certaines personnes sont légèrement atteintes ou n'en présentent les symptômes que plus tard au cours de leur vie.</p> <p>Épisodes d'acidocétose, généralement graves et parfois accompagnés de léthargie ou de coma. Les épisodes récurrents risquent, à long terme, de causer des lésions cérébrales et des problèmes d'apprentissage ou une déficience intellectuelle.</p> <p>Épisodes de crise métabolique souvent déclenchés par une maladie ou un jeûne prolongé.</p> <p>Perte progressive des aptitudes mentales et motrices.</p> <p>Incidence</p> <p>Il y a un cas de BKT connu au Québec.</p> <p>Selon les experts consultés au Québec : pas de décompensation très précoce.</p> <p>Pour l'ensemble des aciduries organiques (sauf MCD et GA-1), il y a eu 2 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 14 et 20 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). Ontario (site Programme ontarien) : inconnu (rare).</p> <p>États-Unis (ACMG) : <1/100 000 (rare); aucune donnée populationnelle.</p> <p>Europe (Orphanet) : <1/1 000 000</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	Populations particulières : incidence plus élevée en Tunisie.
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	Variantes de la maladie : aucune variante décrite. Le premier épisode de crise métabolique survient ordinairement entre cinq mois et deux ans.
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 tiglylcarnitine (↑C5:1) et possibilité de combiner avec le ratio C5:1/CO (↑) pour augmenter la spécificité. Le dosage de la 3-hydroxyisovalerylcarnitine (↑C5OH) permet également de détecter des cas de BKT, mais il s'agit d'un marqueur moins spécifique.</p> <p>Dépistage concomitant : aucune autre maladie dépistable par la C5:1. D'autres maladies sont dépistables par une augmentation de la C5OH : 3-MCC, HMG, MCD, 3MGA, 2M3HBA et BIOT; cela devient un problème lorsque l'on ne veut pas dépister l'ensemble de ces maladies.</p> <p>Faux positifs (FP) avec le marqueur C5:1 : la proportion de résultats FP peut atteindre jusqu'à 4,3 par 100 000 nouveau-nés (1 étude), mais elle est probablement inférieure à 0,4 par 100 000 (2 études) (voir tableau annexé).</p> <p>Faux positifs (FP) avec le marqueur C5OH : la proportion de résultats FP varie de 2,8 à 19,9 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études (voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : 4 cas rapportés dans la littérature : 1 cas non détecté par le marqueur C5OH, qui présentait un cétose sévère à 15 mois [Wilcken <i>et al.</i>, 2003]; 1 cas non détecté avec le marqueur C5:1 diagnostiqué à l'âge de 15 mois et qui présentait une augmentation de la C5:1 uniquement en période de stress métabolique [Frazier <i>et al.</i>, 2006]; 1 cas non détecté par les marqueurs C5:1 et C5OH et diagnostiqué à l'âge de 4 ans à l'occasion d'un second épisode acidocétosique déclenché par une infection virale [Sarafoglou <i>et al.</i>, 2011]; la sœur cadette de cet enfant a été traitée dès la naissance (malgré un test de dépistage négatif) et elle est demeurée asymptomatique. Ces 2 cas présentent des niveaux d'acides organiques urinaires et un profil d'acylcarnitines sanguin et plasmique normaux en l'absence de symptômes.</p> <p>Temps opportun : aucune information disponible autre que l'absence de décès dans les premiers jours de vie chez les 2 cas détectés par dépistage [Frazier <i>et al.</i>, 2006].</p>
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur la présence dans les urines d'acides organiques spécifiques (2-méthylacétoacétate, 2-

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	méthyl-3-hydroxybutyrate, tiglylglycine) et d'acylcarnitines plasmatiques. Le diagnostic doit être confirmé par des tests enzymatiques. Au Québec, on utilise le dosage des acides organiques urinaires pour la confirmation.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Épisode aigu : administration intraveineuse de glucose et d'un sérum et correction de l'acidose. Prévenir le jeûne. Diète faible en protéines ou en lipides; administration prophylactique de glucose; prise en charge de l'acidocétose; supplément de carnitine [Fukao, 2004].</p> <p>Efficacité du traitement La réaction au traitement varie et, par conséquent, le résultat aussi. Un diagnostic et un traitement précoces préviennent le développement anormal, surtout en raison de la prévention des crises métaboliques.</p> <p>Il y a un avantage préventif à connaître son statut : prévention de problèmes en cas de jeûne ou d'intervention chirurgicale.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	Non

Abréviations : 2M3HBA : 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase; 3-MCC : 3-méthylcrotonyl glycinurie; 3MGA : acidurie 3-méthylglutaconique type 1; ACMG : American College of Medical Genetics; BIOT : déficit en biotinidase; BKT : déficit en bêta-cétothiolase; C0 : carnitine libre; C5OH : 3-hydroxyisovalerylcarnitine; C5:1 : tiglylcarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC), de l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG), du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) et du déficit en bêta-cétothiolase (BKT) par dosage sanguin du marqueur C5OH

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS	EIM VISÉES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Lund <i>et al.</i>, 2012 (Danemark)	245 747	3-MCC, HMG, MCD, 3MGA	C5OH et (C5OH/C0 ou C6DC)	8 3-MCC 4 3-MCC(m)* 3 MCD [†] 1 3MGA	7	2,8
Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)	592 717	3-MCC, HMG, 3MGA [‡]	C5OH	14 3-MCC 4 3-MCC(m) 2 MCD	118 [§]	19,9
Schulze <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)	250 000	3-MCC, HMG, MCD	C5OH	6 3-MCC	14	5,6
Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001 (É.-U.)	164 000	3-MCC, HMG, MCD, BKT	C5OH	1 3-MCC	23	14,0

Abréviations : 3-MCC : 3-méthylcrotonyl glycinurie; 3MGA : acidurie 3-méthylglutaconique type 1; BKT : déficit en bêta-cétothiolase; C0 : carnitine libre; C5OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine; C6DC : 3-méthylglutaryl carnitine; EIM : erreur innée du métabolisme; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; (m) : maternel; s. o. : sans objet.

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

* 4 nouveau-nés non atteints dont la mère (asymptomatique) est atteinte de la maladie.

† Y compris 1 cas diagnostiqué en raison d'une histoire familiale et dont l'échantillon sanguin analysé rétrospectivement était anormal et 1 cas diagnostiqué en raison d'une histoire familiale, qui a reçu un traitement prénatal (test de dépistage non valide).

‡ Étude pilote sur les maladies dépistables par le marqueur C5OH, sans toutefois toutes les préciser.

§ Au test initial, 22 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 511 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 116 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 138 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique; chez 118 d'entre eux, aucune EIM n'a été diagnostiquée. Deux cas de 3-MCC étaient toutefois suspectés chez des nouveau-nés, mais ils n'ont pas été confirmés (faux positifs).

|| 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.

Performance de la MS-MS pour le dépistage du déficit en bêta-cétothiolase (BKT) par dosage sanguin du marqueur C5:1

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	BKT	C5:1 et C5:1/C0	0	0	1	0,3
Frazier <i>et al.</i>, 2006 (É.-U.)	944 078*	BKT	C5:1	2 BKT	1 BKT [†]	n. s.	n. s.
	239 415			0	n. s.	0	~0
Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001 (É.-U.)	164 000	BKT	C5:1	0	n. s.	7	4,3

Abréviations : BKT : déficit en bêta-cétothiolase; C0 : carnitine libre; C5:1 tiglylcarnitine; EIM : erreur innée du métabolisme; n. s.: non spécifié.

Note : Le nombre de faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

* L'étude présente les résultats de 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.

[†] Diagnostiqué à l'âge de 15 mois après l'apparition de symptômes. L'enfant présentait une augmentation de la C5:1 uniquement en période de stress métabolique.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Fukao T. Beta-ketothiolase deficiency. Orphanet encyclopedia; 2004. Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-T2.pdf>.
- 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.
- 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.
- Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, Harding CO, Rinaldo P. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics* 2011;128(1):e246-50.
- 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.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- 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.