

## Fiche synthèse

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

### ACIDÉMIE GLUTARIQUE TYPE 1 (GA-1)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : acidurie organique</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La GA-1 est due à des mutations du gène codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase, une enzyme mitochondriale primordiale dans la voie catabolique commune aux acides aminés suivants : L-tryptophane, L-lysine et L-hydroxylysine. L'enzyme catalyse la transformation du glutaryl-CoA en crotonyl-CoA. Sur le plan biochimique, cette pathologie est caractérisée par l'accumulation d'acides glutariques bicarboniques, d'acides 3-hydroxyglutariques et glutaconiques ainsi que de glutaryl carnitine (Orphanet).</p> <p><b>Gravité</b> La GA-1 est une maladie neuro-dégénérative qui présente peu de signes apparents dans le premier mois de vie, mais qui peut rapidement dégénérer en encéphalopathie aiguë (environ 90 % des patients sont atteints à l'âge de 24 mois) chez les patients non traités. Cette condition aiguë produira des séquelles irréversibles dans certaines régions du cerveau. On peut aussi voir apparaître chez ces patients un syndrome dystonique-dyskinétique grave. Une mort précoce (40 % des patients avant l'âge de 20 ans) peut survenir à la suite d'une maladie infectieuse ou d'une fièvre, et de façon très soudaine [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; Kolker <i>et al.</i>, 2006]. Le risque de décompensation est toujours très présent. Besoin de vigilance à long terme. Après l'âge de quatre ans, la gravité diminue. Diagnostic différentiel avec le syndrome du bébé secoué à cause des hémorragies.</p> <p><b>Incidence</b> Au Québec, le PQDNU a dépisté un cas entre 1973 et 2006 [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. Selon le Comité d'experts, il y a eu huit cas connus au Québec, dont deux décédés. Deux familles ont plusieurs enfants atteints. Au Québec, la GA-1 a entraîné 1 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et entre 1 et 5 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). En Ontario, 5 cas ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>année).</p> <p>Orphanet : 1-9/1 000 000; 1/50 000 chez les enfants de type caucasien.</p> <p><b>Populations particulières</b></p> <p>1/300 naissances : chez les autochtones Saulteux/Ojibway au Canada (Ontario et vers l'ouest) [Kolker et Hoffmann, 2003].</p> <p>L'incidence est plus élevée chez les autochtones Lumbee aux États-Unis [Basinger <i>et al.</i>, 2006].</p> <p>Il existe une mutation de type « effet fondateur » dans la communauté des Amish de Pennsylvanie [Morton <i>et al.</i>, 1991].</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Au cours de la période de vulnérabilité correspondant au développement du cerveau, généralement entre l'âge de 6 et 12 mois, une encéphalopathie aiguë provoque des lésions striatales bilatérales, une dyskinésie et une dystonie.</p> <p>Une série de cas en Suède a fait l'objet d'une publication. Les enfants (n=57) développent des symptômes diskinétiques sévères dans 77 % des cas, un syndrome extra-pyramidal léger dans 10 % des cas et ils sont asymptomatiques dans 12 % des cas [Kyllerman <i>et al.</i>, 1994]</p> <p>Plus de 200 mutations sont décrites. Le génotype ne prédit pas nécessairement le phénotype [Mushimoto <i>et al.</i>, 2011].</p>
<b>2. Le test de dépistage</b>	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p><b>Test de 1<sup>re</sup> intention</b> : MS-MS. Dosage de la glutarylcarnitine (↑C5DC), principalement. Le programme danois utilise également des marqueurs secondaires : ratios C5DC/C3 ou C5DC/C2 (↑) [Lund <i>et al.</i>, 2012]. D'autres ratios peuvent aussi être élevés C5DC/C8 et C5DC/C16 [McHugh <i>et al.</i>, 2011].</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : LC-MS-MS. Dosage distinctif de la C5DC et de l'hydroxydecanoylcarnitine (C10OH) [Moore <i>et al.</i>, 2012]. Ces deux isomères ne peuvent pas être distingués par la MS-MS standard en raison de leur masse moléculaire identique. Ce test de 2<sup>e</sup> intention permet d'éviter les résultats faux positifs (↑spécificité) associés à une ↑C10OH et de détecter les phénotypes biochimiques « <i>low excretor</i><sup>1</sup> » qui sont souvent non détectés par la MS-MS standard (↑sensibilité). Aucune donnée de performance en situation de dépistage n'est disponible pour le test de 2<sup>e</sup> intention.</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : autres maladies associées à une ↑C5DC : acidémie glutarique type 2 (GA-2) et déficit en</p>

1 Il existe deux phénotypes biochimiques. Le phénotype « high excretor » est associé à une excrétion urinaire massive d'acide glutarique, alors que le phénotype « low excretor » est associé à une excrétion urinaire faible ou normale intermittente d'acide glutarique. Le phénotype biochimique « low excretor » ne doit pas être considéré comme un phénotype clinique « faible » [Greenberg *et al.*, 2002]. La forme classique et la variante « low excretor » ne sont pas cliniquement distinguables [Moore *et al.*, 2012].

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCADD). Aucun cas de GA-2 n'a été détecté à l'aide de la C5DC dans les études portant sur la performance du test, alors que 3 cas de MCADD ont été détectés (voir tableau annexé).</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : avec la C5DC, la proportion de résultats FP au test de 1<sup>re</sup> intention est généralement ≤ 0,8 par 100 000 nouveau-nés (3 études), mais elle atteint 17,7 par 100 000 dans 1 étude (voir tableau annexé). Les FP sont souvent liés à une ↑C10OH pouvant être associée, entre autres, à la nutrition parentérale [Moore <i>et al.</i>, 2012].</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : ils sont la majorité du temps associés au phénotype biochimique « <i>low excretor</i> », phénotype d'ailleurs présent dans la communauté autochtone Ojibway du Canada [Greenberg <i>et al.</i>, 2002]. On rapporte au moins 7 cas FN dans la littérature. Dans la cohorte de la Caroline du Nord (É.-U.) [Frazier <i>et al.</i>, 2006; Smith <i>et al.</i>, 2001], 2 cas ont été diagnostiqués à l'âge de 12 mois, dont un avait obtenu un résultat anormal au 1<sup>er</sup> test mais négatif à la répétition du test sur un second échantillon. Dans la cohorte australienne [Bijarnia <i>et al.</i>, 2008; Wilcken <i>et al.</i>, 2003], 1 cas a été diagnostiqué à l'âge de 10 mois (dystonie progressive); l'enfant avait obtenu un résultat négatif à la répétition du test. Dans la cohorte espagnole [Couce <i>et al.</i>, 2011], 1 cas a été diagnostiqué à l'âge de 8 mois en raison d'une encéphalopathie sévère avec un phénotype biochimique « <i>low excretor</i> ». Dans la cohorte allemande [Heringer <i>et al.</i>, 2010], il y a eu 3 cas FN de phénotype « <i>low excretor</i> ». Plusieurs programmes ont changé leur façon de dépister la GA-1 en abaissant le seuil de positivité et en effectuant des tests urinaires confirmatoires immédiatement après un premier test positif (sans répétition du test de dépistage), de façon à éviter les FN.</p> <p><b>Temps opportun</b> : parmi 29 cas détectés, aucun n'était symptomatique au moment où le résultat du test a été connu.</p>
Investigation diagnostique	Une analyse des acides organiques présents dans l'urine ainsi qu'un essai enzymatique chez les patients suspects permettent le diagnostic de la maladie.
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b> Une restriction protéinique, particulièrement de lysine, est prônée, surtout au cours de la période de vulnérabilité du cerveau. Un apport complémentaire en carnitine doit être prescrit de manière précoce, et les maladies intercurrentes traitées rapidement. La diète stricte ne serait plus nécessaire après l'âge de six ans [Kolker et Hoffmann, 2003].</p> <p><b>Efficacité du traitement</b> Le traitement permet d'empêcher les lésions neuronales aiguës chez la plupart des enfants atteints [Kolker et Hoffmann, 2003]. Strauss et ses collaborateurs [2003] ont conclu que seul un traitement intensif (intraveineux de</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	fluides et dextrose, cessation d'apport protéiné) en cas de maladies intercurrentes dans les deux premières années de vie avait un effet neuro-protecteur.
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	<p>Kolker et ses collègues [2011] ont publié et mis à jour des lignes directrices, de concert avec un groupe d'experts internationaux.</p> <p>En Allemagne, Heringer et ses collègues [2010] ont publié les résultats de santé des enfants ayant reçu le traitement en accord avec les lignes directrices comparativement à d'autres traitements, et ils ont fait la preuve de l'efficacité des lignes directrices de traitement pour améliorer le pronostic.</p>
<b>4. Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	<p>Parmi les enfants chez qui la GA-1 a été dépistée en Australie (n=6) [Boneh <i>et al.</i>, 2008], aucune séquelle neurologique n'a été détectée au suivi. Toujours en Australie, on a observé 10 enfants atteints de la maladie, dont 7 chez qui la maladie avait été dépistée et 3 cas non dépistés, avec un suivi moyen de 55 mois; on rapporte des résultats de santé affectant le développement moteur et cognitif ainsi que le langage. Les enfants ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique avaient des scores de sévérité élevés (3,5 et 9 sur 9) et les enfants chez qui la GA-1 avait été dépistée étaient asymptomatiques, sauf 1 qui, malgré le traitement, est décédé. Cela confirme l'efficacité d'un traitement précoce pour les enfants chez qui la GA-1 a été dépistée comparativement aux cas non dépistés [Bijarnia <i>et al.</i>, 2008].</p> <p>Au Danemark, 7 cas de GA-1 ont été dépistés et un seul cas diagnostiqué dans la cohorte comparative; 86 % des enfants étaient asymptomatiques au moment du diagnostic et 72% n'avaient pas de séquelles graves d'après le suivi [Lund <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>En Allemagne, une étude rétrospective de 52 patients suivis [Heringer <i>et al.</i>, 2010] montre que le programme de dépistage allemand (de 1999 à 2009) a considérablement amélioré la survie et diminué la morbidité des patients. Une autre étude rétrospective portant sur 100 enfants (38 cas repérés au dépistage et 62 appartenant à une cohorte historique clinique) montre que, grâce à un traitement intensif, 89 % des crises métaboliques ont été prévenues chez les enfants dont la maladie avait été dépistée [Kolker <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Aux États-Unis, une revue de 77 cas (37 Amish et 40 non-Amish) montre que, parmi les 20 Amish chez qui la maladie avait été dépistée par le programme de dépistage et qui avaient été traités précocement, seulement 35 % avaient des lésions cérébrales comparativement à 94 % de ceux ayant eu un diagnostic rétrospectif [Strauss <i>et al.</i>, 2003].</p>

Abréviations : C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; C5DC : glutarylcarnitine; C10OH : hydroxydecanoylcarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; GA-2 : acidémie glutarique type 2; LC-MS-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; MCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; 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'acidémie glutarique type 1 (GA-1)

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	GA-1	C5DC (C5DC/C3 ou C5DC/C2)	7 GA-1	0	4	0,8
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	GA-1	C5DC	13 GA-1	n. s.	4*	0,3
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078 <sup>†</sup>	GA-1, GA-2	C5DC	5 GA-1	2 <sup>‡</sup>	n. s.	n. s.
	239 415			1 GA-1	n. s.	0	< 0,4
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	GA-1	Glut, Glut/C8, Glut/C16	3 GA-1	0	59 <sup>§</sup>	23,6
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	GA-1, GA-2 <sup>  </sup>	C5DC	3 MCADD	n. s.	29	17,7

Abréviations : C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C5DC : glutarylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; GA-1 : acidémie glutarique type 1; GA-2 : acidémie glutarique type 2; Glut : glutaryl; EIM : erreur innée du métabolisme; MCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne; 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.

\* Au test initial, 11 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 684 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 6 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 17 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 4 étaient faux positifs.

† L'étude présente les résultats de 2 périodes différentes : une période de 8 ans (de 1997 à 2005) et une période de 48 mois (de 2003 à 2004) au cours de laquelle le seuil de positivité du marqueur est demeuré stable.

‡ 2 cas diagnostiqués à l'âge de 12 mois : 1 cas avait un résultat anormal au test initial, mais normal à la répétition du test; l'autre avait un résultat normal (le seuil de positivité du marqueur a été abaissé à la suite de son diagnostic).

§ 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.

|| Maladie pour laquelle la C5DC est un marqueur secondaire, et pour laquelle le dépistage doit être considéré à l'étude uniquement.

**Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de l'acidémie glutarique type 1 (GA-1)**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	DÉCÈS
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	7 GA-1	0/7	1/7*	
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	6 GA-1	0/6	n. s.	
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	13 GA-1	0/13	0/13	1 <sup>†</sup>
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	3 GA-1 <sup>‡</sup>	0/3	n. s.	

Abréviations : GA-1 : acidémie glutarique type 1; n. s.: non spécifié.

\* 1 cas était symptomatique au moment où le diagnostic a été établi (à 17 mois) en raison d'une erreur dans la transmission du résultat du test de dépistage au cours de l'étude pilote.

† 1 cas est décédé à l'âge de 6 mois en raison d'une décompensation métabolique survenue au cours d'une pneumonie.

‡ 3 cas de la forme classique; 2 ont développé des symptômes malgré le traitement.

## 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.
- Basinger AA, Booker JK, Frazier DM, Koeberl DD, Sullivan JA, Muenzer J. Glutaric acidemia type 1 in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Mol Genet Metab* 2006;88(1):90-2.
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: Outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(4):503-7.
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yaplito-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: Treatment and outcome. *Mol Genet Metab* 2008;94(3):287-91.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4<sup>e</sup> éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- 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.
- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, Thompson JR, Haworth JC, Martin B, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 2002;75(1):70-8.
- Heringer J, Boy SP, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 2010;68(5):743-52.
- Kolker S et Hoffmann GF. Glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet encyclopedia; 2003. Disponible à : <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-GDD.pdf>.
- Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):677-94.
- Kolker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59(6):840-7.

- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, Jellum E, von Döbeln U, et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 1994;9(1):22-30.
- Lindner M, Gramer G, Haegi 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.
- 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.
- Moore T, Le A, Cowan TM. An improved LC-MS/MS method for the detection of classic and low excretor glutaric acidemia type 1. *J Inher Metab Dis* 2012;35(3):431-5.
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI. Glutaric aciduria type I: A common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 1991;41(1):89-95.
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 2011;102(3):343-8.
- 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 Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller 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.
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS. Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics* 2001;107(5):1184-7.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;121C(1):38-52.
- 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.