

Fiche synthèse

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

GALACTOSÉMIE (GALT)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : trouble du métabolisme du galactose	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La galactosémie consiste en un groupe de maladies liées à des mutations des gènes codant les 3 enzymes clés du métabolisme du galactose dont le déficit entraîne une insuffisance de catabolisme du galactose par la voie de Leloir. La maladie prend 3 formes selon l'enzyme déficitaire.</p> <p>Gravité Forme classique sévère, par déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) : manifestations graves comprenant hypotonie, difficultés alimentaires, vomissements, perte de poids, saignements et ictère. Autres symptômes : retard de croissance staturo-pondérale et état léthargique. Peut causer la mort.</p> <p>Forme légère et plus rare, par déficit en galactokinase (GALK) : elle est responsable de cataracte isolée, néonatale ou juvénile, souvent en l'absence des autres signes de la forme classique. Lorsque présente en période prénatale ou néonatale, elle peut conduire à la cécité [Hennermann <i>et al.</i>, 2011; Janzen <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Forme très rare de sévérité variable, par déficit en galactose épimérase (GALE) : se manifeste par un tableau clinique variable comprenant les signes de la galactosémie classique et ses complications, telles que retard de croissance, déficit cognitif et cataracte.</p> <p>Incidence Au Québec : 9 cas traités (PAQTMMH) Il y a eu 1 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et 1 hospitalisation (2007-2011) (données MED-ECHO), les deux évènements survenus en 2007. En Ontario : 17 cas de GALT ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année).</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Orphanet : pays occidentaux : entre 1/40 000 et 1/60 000 Au Royaume-Uni : 1/45 000 nés vivants (Walter 1999)</p> <p>Populations particulières La GALK est signalée comme plus fréquente chez les populations serbes (Romani) [Hennermann <i>et al.</i>, 2011].</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes (décrites plus haut)</p> <p>Classique (GALT) Légère (GALK) Forme très rare (GALE)</p> <p>Dans les cas graves, le début est très précoce et il faut instaurer la diète dès les premiers jours de vie.</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 : test fluorimétrique (trousse Perkin Elmer). Dosage du galactose total (↑ gal-1-phosphate + galactose). Le test dépiste toutes les formes de la maladie.</p> <p>Test de 2^e intention : un nouveau test par UPLC-MS-MS a été décrit [Ko <i>et al.</i>, 2011; Li <i>et al.</i>, 2011]. Il permet de mesurer l'activité de l'enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT), de l'enzyme galactokinase (GALK) et de l'enzyme uridine diphosphate (UDP)-galactose-4-epimerase (GALE) à partir de l'échantillon sanguin initial (buvard). Nécessiterait une étape de validation.</p> <p>Dépistage concomitant : aucun.</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP au test de première intention a été de 13,9 par 100 000 nouveau-nés testés dans une étude récente [Freer <i>et al.</i>, 2010]; dans une autre étude, la proportion de FP (envoyés en centre de soins tertiaire) a été de 15,7 par 100 000 nouveau-nés testés dans une autre [Comeau <i>et al.</i>, 2004] (voir tableau annexé). Ces 2 études impliquent un test enzymatique dans leur algorithme de dépistage, en plus du dosage du galactose total.</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun n'a été rapporté dans la seule étude disponible qui portait sur la performance du test. Cependant, le nouveau-né doit avoir bu du lait pour que le galactose total augmente. Aujourd'hui, comme beaucoup de femmes allaitent au sein et que le bébé reçoit du colostrum dans ses premiers jours de vie, le résultat du test risque d'être FN et les symptômes se présenteront probablement à la maison.</p> <p>Temps opportun : dans le programme de dépistage allemand, sur 14 enfants chez qui on a diagnostiqué la maladie, 2 ont eu des symptômes dans la première semaine de vie (4 et 8 jours) [Lindner <i>et al.</i>, 2011].</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Investigation diagnostique	<p>Test confirmatoire : mesure de l'activité de l'enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) dans les érythrocytes (méthode par fluorescence ou radioactive). Un test est disponible au CHU Sainte-Justine, mais il nécessite 5 ml de sang.</p> <p>Autrement, l'échantillon est envoyé à Atlanta et les résultats sont rapidement connus.</p> <p>Un nouveau test enzymatique est à l'essai au CUSM.</p>
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement</p> <p>Une restriction de galactose et de lactose pendant les 10 premiers jours de vie est efficace pour prévenir plusieurs complications, y inclus le décès néonatal, les troubles hépatiques et rénaux et la déficience intellectuelle. Le traitement est à vie. Calcium et vitamine D également.</p> <p>Efficacité du traitement</p> <p>L'efficacité du dépistage pour diminuer la mortalité a été étudiée aux États-Unis; le taux de mortalité est dix fois moindre depuis l'implantation des programmes de dépistage [Padilla et Lam, 2008].</p> <p>L'efficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme serait limitée [Kaye <i>et al.</i>, 2006b; Kaye <i>et al.</i>, 2006a], mais les fonctions cognitives ne se détériorent pas avec l'âge [Schadewaldt <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Les experts québécois rapportent des problèmes de langage, d'infertilité (chez les femmes) ou des problèmes d'apprentissage. Les patients sont fonctionnels malgré ces séquelles. On observe une libéralisation de la diète, car il y a toujours une certaine production endogène de l'enzyme.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Aucune
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	Non

Abréviations : CHU : Centre hospitalier universitaire; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; FN : faux négatif; FP : faux positif; GALE : déficit en galactose épimérase; GALK : déficit en galactokinase; GALT : galactosémie ou déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; UPLC-MS-MS : chromatographie liquide à ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Performance du test de dépistage de la galactosémie (GALT)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS	TEST UTILISÉ	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Freer <i>et al.</i>, 2010 (É.-U.)	1 320 000	Fluorimétrie*	19 GALT 1 GALK 6 GALE	183	13,9
Comeau <i>et al.</i>, 2004 (É.-U.)	476 410	n. s. [†]	4 GALT	75 [‡]	15,7

Abréviations : GALE : déficit en galactose épimérase; GALK : déficit en galactokinase; GALT : galactosémie (forme classique); 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. Aucun résultat faux négatif n'a été rapporté.

* Un test était considéré comme positif s'il présentait un niveau de galactose total ≥ 20 mg/dl et (ou) une faible activité de l'enzyme galactose 1 phosphate-uridyl transférase (GALT).

† Dosage du galactose total. Tous les échantillons qui présentaient un niveau élevé étaient testés pour l'activité de l'enzyme galactose 1 phosphate-uridyl transférase (GALT). Une activité réduite ou absente sur 2 échantillons différents entraînait une analyse mutationnelle du gène de la GALT.

‡ Sur les 476 410 nouveau-nés, 546 ont obtenu un résultat positif au 1^{er} test, pour lesquels le médecin traitant a dû être avisé. De ce nombre, 79 ont été adressés à un centre de soins tertiaire, dont 75 qui ne présentaient pas la maladie.

RÉFÉRENCES

- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: A review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem* 2010;56(3):437-44.
- Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Monch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):399-407.
- Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lucke T, Das AM. Early cataract formation due to galactokinase deficiency: Impact of newborn screening. *Arch Med Res* 2011;42(7):608-12.
- Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006a;118(3):e934-63.
- Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, Schaefer GB. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006b;118(3):1304-12.
- Ko DH, Jun SH, Park KU, Song SH, Kim JQ, Song J. Newborn screening for galactosemia by a second-tier multiplex enzyme assay using UPLC-MS/MS in dried blood spots. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):409-14.
- Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, Kellogg M, Berry GT. Ultra fast and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry based assay for galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;102(1):33-40.
- Lindner M, Gramer G, Haegel 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.
- Padilla CD et Lam ST. Issues on universal screening for galactosemia. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(12 Suppl):39-3.
- Schadewaldt P, Hoffmann B, Hammen HW, Kamp G, Schweitzer-Krantz S, Wendel U. Longitudinal assessment of intellectual achievement in patients with classical galactosemia. *Pediatrics* 2010;125(2):e374-81.