

Fiche synthèse

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

HYPERORNITHINÉMIE-HYPERAMMONIÉMIE-HOMOCITRULLINURIE OU SYNDROME TRIPLE H (HHH)

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>Le syndrome triple H est un trouble de l'importation de l'ornithine dans la mitochondrie (déficit en ornithine translocase) qui donne lieu secondairement à un déficit fonctionnel en ornithine transcarbamylase et en ornithine aminotransférase.</p> <p>Gravité Symptômes cliniques attribuables à une accumulation d'ammonium. Se caractérise par des épisodes de coma, une déficience intellectuelle, une léthargie épisodique, une ataxie et des crises épileptiques. Les complications à l'âge adulte se manifestent par une para-parésie spastique progressive (démarche spasmodique). Chez les adultes avec atteinte modérée, on observe parfois une hyperammoniémie avec atteinte hépatique mais sans signe neurologique.</p> <p>Incidence C'est une des maladies les plus fréquentes au Québec dans les EIM ciblées, selon le Comité d'experts. Néanmoins, le PQDNU n'a dépisté qu'un seul cas entre 1973 et 2006 [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. Debray et ses collaborateurs [2008] rapportent le suivi d'une cohorte de 16 patients au Québec, chez qui le diagnostic a été établi entre 1974 et 2001 (1/128 435) Orphanet : 1-5/10 000 Non disponible pour l'Ontario</p> <p>Populations particulières Une mutation particulière (canadienne-française) est rapportée au Québec (n= 16 cas) [Debray <i>et al.</i>, 2008]. Dans une communauté isolée du nord de la Saskatchewan, une étude génétique révèle une concentration importante d'hétérozygotes (F188delta, mutation canadienne-française connue), donnant une prédiction de</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	1/1 550 naissances vivantes [Sokoro <i>et al.</i> , 2010].
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes La maladie apparaît généralement durant la période néonatale ou l'enfance, mais parfois à l'âge adulte. Les enfants atteints d'une anomalie du trouble de l'urée, même s'ils sont traités de façon préventive, restent à risque d'avoir certains troubles du développement (déficit d'attention, hyperactivité, troubles d'apprentissage) et des épisodes subséquents d'hyperammoniémie intercurrents [Tuchman et Batshaw, 2002].</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. Au Danemark, on utilise l'homocitrulline (↑HCit) comme marqueur principal et l'ornithine (↑Orn) comme marqueur secondaire. On a utilisé, au cours d'une étude pilote aux É.-U. (Nouvelle-Angleterre), l'Orn et le ratio Orn/Cit (↑) comme marqueurs principal et secondaire, respectivement [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001].</p> <p>Dépistage concomitant : autre maladie pouvant être associée à une ↑Orn et à une ↓Cit (mais sans ↑HCit) : déficit en ornithine amino-transférase (OAT) [Häberle <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP a été de 1,1 et 3,0 par 100 000 nouveau-nés dans 2 études ayant utilisé des marqueurs différents (voir tableau annexé). Cependant, aucun cas du HHH n'a été détecté. Une difficulté du dépistage du HHH est la production potentielle d'Orn par l'arginase des globules rouges lors du séchage des tâches de sang [Häberle <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun cas n'a été rapporté. La sensibilité du test n'est toutefois pas connue. Sokoro et ses collaborateurs [2010] soutiennent que, en ce qui concerne la mutation présente dans la population canadienne-française, les nouveau-nés présenteraient des niveaux d'Orn normaux dans les premiers jours de vie, ce qui conduirait à des résultats FN [Sokoro <i>et al.</i>, 2010]. Ces auteurs soutiennent que le seul moyen fiable pour le dépistage de la HHH est l'analyse génétique sur un échantillon de sang.</p> <p>Temps opportun : aucune information trouvée.</p>
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires et sur le dosage de l'ammoniac sanguin, qui montrent l'association caractéristique de l'hyperammoniémie, l'excrétion urinaire d'homocitrulline dérivé de la lysine et l'hyperornithinémie plasmatique, d'où le nom triple H, et l'excrétion élevée d'acide orotique. Le diagnostic peut être confirmé <i>in vitro</i> par la démonstration d'un trouble de l'importation de l'ornithine dans la mitochondrie.

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Le traitement consiste en un régime pauvre en protides associé à une supplémentation en arginine et en citrulline.</p> <p>Efficacité du traitement 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]. Il a été observé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients qui présentent des symptômes en phase néonatale (> 65 %) par rapport à la phase tardive (~ 25 %) [Nassogne <i>et al.</i>, 2005; Bachmann, 2003]. Lorsque les sujets se présentent avec une hyperammoniémie symptomatique, le pronostic est cependant décevant, et ce, malgré un traitement précoce et intensif.</p> <p>Malgré le fait que les patients traités de façon précoce et chronique s'en sortent mieux, les risques de décompensation métabolique sont importants et les complications demeurent majeures [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; Scriver, 2001]. Il semble toutefois que l'état neurologique des patients chez qui un trouble du métabolisme du cycle de l'urée est dépisté et qui sont traités précocement serait meilleur que celui des patients chez qui la maladie est diagnostiquée cliniquement [Maestri <i>et al.</i>, 1991].</p> <p>Les traitements du syndrome triple H sont efficaces pour prévenir la toxicité causée par l'ammoniac chez certains patients, mais ils ne permettraient pas de prévenir le développement tardif de la marche spasmodique, symptôme typique de cette maladie [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. Le même constat est fait dans une cohorte québécoise de 16 patients qui, malgré un bon contrôle de l'hyperammoniémie, ont un déficit intellectuel et (ou) une spasticité des membres inférieurs, non reliés à l'âge au diagnostic ni à la compliance au traitement [Debray <i>et al.</i>, 2008].</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	
	Aucune.

Abréviations : Cit: citrulline; EIM : erreur innée du métabolisme; FN : faux négatif; FP: faux positif; HCit: homocitrulline; HHH: hyperonithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie; MS-MS: spectrométrie de masse en tandem; Orn: ornithine; PQDNU: Programme québécois de dépistage néonatal urinaire.

Performance de la MS-MS pour le dépistage du syndrome triple H (HHH)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-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)	190 287	HHH	HCit* Orn	0	2	1,1
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	HHH	Orn et Orn/Cit	0	5 [†]	3,0 [‡]

Abréviations : Cit: citrulline; EIM : erreur innée du métabolisme; HCit: homocitrulline; HHH: syndrome triple H; Or : ornithine.

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.

* Dans cette étude, la HCit est le marqueur principal et l'Orn le marqueur secondaire.

† 3 des 5 nouveau-nés sont décédés, mais aucun ne s'est avéré atteint du HHH.

‡ Si l'Orn est utilisée comme seul marqueur, le nombre de faux positifs est de 6,1 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.
- Debray FG, Lambert M, Lemieux B, Soucy JF, Drouin R, Fenyves D, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet* 2008;45(11):759-64.
- 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.
- 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.
- Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119(6):923-8.
- 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.
- Scriver CR, éd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N, McDonald R, Rockman-Greenberg C, Irvine J, Lehotay DC. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):275-81.
- Tuchman M et Batshaw ML. Management of inherited disorders of ureagenesis. *Endocrinologist* 2002;12(2):99-109.
- 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.