

Fiche synthèse

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

DÉFICIT EN 3-HYDROXYACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNE LONGUE (LCHADD)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : trouble de l'oxydation des acides gras	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD) est un des constituants de la protéine trifonctionnelle mitochondriale. Elle participe à la β-oxydation mitochondriale des acides gras. Son déficit induit une carence énergétique cellulaire.</p> <p>Gravité Hypotonie et épisodes d'hypoglycémie hypocétosique en cas de jeûne prolongé ou d'infections se compliquant souvent d'une myocardopathie hypertrophique avant l'âge de 2 ans. La plupart des patients développent une rétinopathie et une neuropathie périphérique. Les symptômes peuvent évoluer rapidement vers le coma ou la mort.</p> <p>Incidence Trois cas inscrits au PAQTMMH. Pour l'ensemble des troubles de l'oxydation des acides gras, il y a eu 6 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 0 et 6 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). En Ontario : 4 cas de LCHADD ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année). États-Unis (ACMG) : 1/50 000 à 1/200 000 Europe : 1-9/100 000 (Orphanet)</p> <p>Populations particulières : Piekutowska-Abramczuk et ses collègues [2010] rapportent une incidence élevée dans un sous-groupe de Pologne du Nord (Poméranie). On note une différence entre le nombre de cas diagnostiqués cliniquement et le nombre peu élevé de cas dépistés (possibilité de faux négatifs).</p>

Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variantes de la maladie : il ne semble pas exister de variantes.</p> <p>Les femmes porteuses d'un enfant atteint de déficit en LCHAD sont à risque de développer un syndrome HELLP (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>); cela constitue une information importante pour la prochaine grossesse.</p> <p>1 à 3 % des cas de syndrome de mort subite du nouveau-né seraient reliés aux troubles de l'oxydation des acides gras [Moczulski <i>et al.</i>, 2009].</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'hydroxypalmitoylcarnitine (↑C16OH) comme marqueur principal. D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres C16:1OH, C14OH, C18OH et C18:1OH (↑).</p> <p>Dépistage concomitant : la MS-MS ne permet pas de discriminer le déficit isolé de l'activité LCHAD, le déficit complet en MTP et le déficit isolé en 3-cetoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne longue (LKAT); seul le test diagnostique peut le faire. De plus, dans une cohorte de la Nouvelle-Angleterre, 1 cas de VLCADD et 1 cas de déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT2) ont été diagnostiqués après une augmentation du marqueur C16OH [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001].</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP varie de 0 à 1,8 par 100 000 nouveau-nés dans 5 études et elle atteint 4,0 dans 1 autre (voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : une cohorte allemande a rapporté 1 cas FN qui aurait pu être évité; le seuil de positivité du marqueur avait déjà été modifié au moment où le cas a été rapporté [Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006]. Aucun résultat FN n'a été rapporté dans 6 études portant sur la performance du test (voir tableau annexé).</p> <p>Temps opportun : sur 13 cas rapportés, 2 étaient symptomatiques avant que le résultat du test soit connu (voir tableau annexé). Dans une autre étude rapportant 3 cas de LCHADD, il y a eu 1 décès (à 3 jours de vie) avant que le résultat du test soit connu [Frazier <i>et al.</i>, 2006].</p>
Investigation diagnostique	Un profil spécifique des acides organiques urinaires, des tests enzymatiques ou une analyse de mutation du gène.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement</p> <p>Épisode symptomatique aigu : glucose intraveineux.</p> <p>Éviter les périodes de jeûne prolongées. Diète faible en acides gras à chaîne longue et un apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne.</p> <p>Supplément de carnitine ou de fécule de maïs naturelle.</p> <p>Efficacité du traitement</p>

	<p>Le traitement peut prévenir les crises métaboliques et les complications tardives. Environ 30 % des patients qui ont été suivis et traités prospectivement (données à long terme) continuent à présenter des épisodes de décompensation métabolique [Watson <i>et al.</i>, 2006]. La plupart souffriront aussi d'hypoglycémie hypocétosique et de rhabdomyolyse [Wilcken, 2010]. Malgré les épisodes récurrents de décompensation métabolique, le taux de mortalité a diminué.</p> <p>Le traitement précoce améliore le pronostic.</p> <p>Avantage préventif : le jeûne ou l'exercice intense peuvent provoquer une crise, et ils sont donc à éviter si l'on est porteur.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Les conclusions d'une conférence de consensus sur le traitement du déficit en LCHAD ont été publiées [Spiekerkoetter <i>et al.</i> , 2009].
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	<p>Spiekerkoetter et Sykut-Cegielska [2007] : cohortes pré et post-dépistage dans 7 centres européens. Diminution de la mortalité et de la morbidité dans la cohorte qui a fait l'objet d'un dépistage (n=38).</p> <p>Sykut-Cegielska et ses collègues [2011] décrivent une cohorte de 59 enfants (décrite en partie dans Spiekerkoetter et Sykut-Cegielska [2007]) en Pologne, entre 1986 et 2009. Pourcentage de décès : 44 % chez les enfants ayant reçu un diagnostic clinique; 32 % parmi les enfants à haut risque chez qui la maladie a été dépistée et seulement 9 % parmi ceux ayant fait l'objet d'un dépistage. Dans cette cohorte, le décès survient dans les trois semaines après la naissance, dans 80 % des cas.</p> <p>Sander et ses collègues [2005] : cohorte pré et post-dépistage, en Allemagne. Meilleurs résultats pour les cas dépistés que pour les cas diagnostiqués cliniquement (n=11).</p> <p>Waisbren et ses collègues [2003] : cohorte d'enfants atteints d'un groupe de maladies dans des États américains avec et sans dépistage. Les enfants qui ont reçu un diagnostic clinique souffrent davantage de déficience intellectuelle (n=88).</p> <p>Lindner et ses collègues [2010] pilotent un groupe de travail et ont publié un consensus sur la pertinence du dépistage des troubles d'oxydation des acides gras par MS-MS (MCADD, CUD, VLCADD, LCHADD, MTP).</p>

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; C14OH : hydroxybutyrylcarnitine; C16:1OH : hydroxyhexadecenoylecarnitine; C16OH : hydroxypalmitoylecarnitine; C18:1OH : hydroxyoleylecarnitine; C18OH : hydroxytearylcarnitine; CUD : défaut de captation de la carnitine cellulaire; FN : faux négatif; FP : faux positif; LCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue; LCHADD : déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue; MCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; MTP : déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; VLCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

Performance de la MS-MS pour le dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)

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)	504 049	LCHADD, MTP	C16OH C18:1OH	3 LCHADD	0	< 0,2
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	592 717	LCHADD*	C16OH C18OH ou C18:1OH	0	0	< 0,2
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078 [†]	LCHADD, MTP	C16OH	3 LCHADD	n. s.	n. s.
	239 415			2 LCHADD	0	< 0,4
Sander <i>et al.</i> , 2005 (Allemagne)	1 200 000	LCHADD, MTP	C16OH C18:1OH C14:1 C14OH	7 LCHADD 2 MTP 2 LKAT	10 [‡]	0,8
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	LCHADD, MTP	C14OH ou/et C16:1OH, C16OH, C18:1OH, C18OH	1 MTP	10 [§]	4,0
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	LCHADD, MTP	C16OH	1 VLCADD 1 CPT2	3	1,8

Abréviations : C14OH : 3-OH-myristoyl; C16OH : hydroxypalmitoylcarnitine; C16:1OH : hydroxyhexadecenoylcarnitine; C18 :1OH : hydroxyoleylcarnitine; C18OH : hydroxystearylcarnitine; CPT2 : déficit en carnitine palmitoyltransférase II; EIM : erreur innée du métabolisme; LCHADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue; LKAT : déficit isolé en 3-cetoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne longue; MTP : déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale; n. s. : non spécifié; VLCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

Note : Le nombre de faux positifs (n/100000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés. Aucun résultat faux négatif n'a été rapporté.

* Maladie pour laquelle le dépistage doit être considéré à l'étude uniquement.

† L'étude présente les résultats pour 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.

‡ Nouveau-nés ayant présenté une faible élévation transitoire et inexpliquée d'un ou de plusieurs marqueurs, laquelle n'a pu être confirmée sur un échantillon de contrôle.

§ 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.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHADD) et de déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	3 LCHADD	0/3	0/3
Sperk <i>et al.</i> , 2010 (Allemagne)	3 LCHADD	1/3*	1/3
	3 MTP	2/3 [†]	2/3
Sander <i>et al.</i> , 2005 (Allemagne)	7 LCHADD [‡]	1/7	n. s.
	2 MTP [§]	0/2	n. s.
	2 LKAT	0/2	n. s.
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	1 MTP	1/1	1/1

Abréviations : LCHADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue; LKAT : déficit isolé en 3-cetoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne longue; MTP : déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale; n. s. : non spécifié.

* 1 cas a fait une hypoglycémie à 1 jour de vie (avant que le résultat du test soit connu); 1 autre cas, asymptomatique au moment du test, est décédé l'âge de 3 mois suite à une infection.

† 2 cas symptomatiques à 2 et 3 jours de vie. Le résultat du test a été connu à 4 et 5 jours, respectivement.

‡ 6 cas ont développé des symptômes typiques, dont 1 avant que le résultat du test soit disponible.

§ 1 cas diagnostiqué avant la naissance, et cet enfant est décédé à 8 jours de vie; l'autre est décédé à 13 mois.

|| 1 cas symptomatique et diagnostiqué avant que le résultat du test de dépistage soit connu; le nouveau-né est décédé à 1 jour.

RÉFÉRENCES

- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- 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.
- Lindner M, Gramer G, Haege 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.
- Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):521-6.
- 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.
- Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009;63:266-77.
- 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.
- Piekutowska-Abramczuk D, Olsen RK, Wierzba J, Popowska E, Jurkiewicz D, Ciara E, et al. A comprehensive HADHA c.1528G>C frequency study reveals high prevalence of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency in Poland. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):373-7.
- Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab* 2005;85(2):108-14.
- 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.
- Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;101(2-3):205-7.

Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: Consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):498-505.

Spiekerkoetter U et Sykut-Cegielska J. Prognosis and treatment of LCHAD deficiency. Publication of Workshop Results ; 39th European Metabolic Group Meeting, Warsaw, June 1-3, 2007. *Milupa Metabolics*; 2007 : 16-19. Disponible à : <http://www.milupa-metabolics.de/clipart/File/EMG/results/2007/Prognosis%20and%20treatment%20of%20LCHAD-deficiency.pdf>.

Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RK, Oltarzewski M, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):185-95.

Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.

Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Main report. *Genet Med* 2006;8(5 Suppl):12S-252S.

Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: Outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.

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.