

Fiche synthèse

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

DÉFICIT EN PROTÉINE TRIFONCTIONNELLE MITOCHONDRIALE (MTP)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : trouble de l'oxydation des acides gras	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>Le déficit en MTP est un trouble de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Cette protéine assure en effet les activités énoyl-CoA hydratase, 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et 3-cétothiolase de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue et elle est localisée dans la membrane mitochondriale interne (Orphanet).</p> <p>Gravité La manifestation clinique varie. Épisodes d'hypoglycémie hypocétosique en période néonatale ou dans la petite enfance, associée à une hypotonie et une myocardiopathie hypertrophique dont le pronostic est sévère. La mort est rapide et non expliquée. Des formes plus tardives se révèlent par une neuropathie périphérique [Spiekerkoetter, 2010], des épisodes de rhabdomyolyse ou une symptomatologie musculaire de type myopathie. La présentation peut être précoce.</p> <p>Incidence Il n'y a pas de cas rapporté ou connu au Québec 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). États-Unis (ACMG) : inconnu (<1/100 000; pas de consensus). Moins de 20 cas ont été décrits. Europe (Orphanet) : inconnu</p>

Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variante de la maladie</p> <p>1-néonatale (grave et létale) 2-infantile avec apparition du syndrome de Reye 3-tardive avec myopathie</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 hydroxypalmitoylcarnitine (↑C16OH) comme marqueur principal. D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres C16:1OH, C14:OH, C18:OH et C18:1OH (↑).</p> <p>Test de 2^e intention : aucun.</p> <p>Dépistage concomitant : la MS-MS ne permet pas de discriminer le déficit isolé en LCHAD, le déficit complet en MTP et le LKAT; seul le test diagnostique peut les distinguer. 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 à la suite d'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) : aucun résultat FN n'a été rapporté dans 6 études portant sur la performance du test (voir tableau annexé).</p> <p>Temps opportun : parmi 6 cas rapportés, 3 étaient symptomatiques avant que le résultat du test soit connu. Parmi les 6 cas, 1 est décédé à 1 jour de vie (avant le test), 1 avait été diagnostiqué avant la naissance et est décédé à 8 jours de vie, et 1 est décédé à 13 mois de vie à la suite d'une infection.</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>Diète faible en acides gras à chaîne longue. Supplément de carnitine.</p>

	<p>Efficacité du traitement</p> <p>Le traitement peut prévenir les crises métaboliques et les séquelles de celles-ci.</p> <p>Une gestion clinique appropriée des maladies intercurrentes et le traitement à long terme diminuent la létalité de la maladie et ses séquelles.</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), mais les enfants ayant un déficit complet en MTP ne survivaient pas plus de 13 mois.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Les conclusions d'une conférence de consensus sur le traitement du déficit en MTP ont été publiées [Spiekerkoetter <i>et al.</i> , 2009].
Information tirée de programmes de dépistage	
	Sperk et ses collègues [2010] décrivent six patients chez qui le déficit en MTP a été dépisté par le programme allemand (dont 3 avec LCHADD). Trois sur six patients sont devenus symptomatiques à 4-5 jours de vie, avant la disponibilité des résultats. Des trois patients asymptomatiques chez qui la maladie a été dépistée, l'un est décédé à trois mois de vie, d'une infection. Les deux autres patients sont restés asymptomatiques jusqu'au suivi de trois ans, et suivaient les mesures préventives.

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; C14OH : hydroxybutyrylcarnitine; C16:1OH : hydroxyhexadecenoylecarnitine; C16OH : hydroxypalmitoylecarnitine; C18:1OH : hydroxyoleylecarnitine; C18OH : hydroxystéarylecarnitine; 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; LKAT : déficit isolé en 3-cetoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne longue; 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 : hydroxystéaroylcarnitine; 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 nouveau-né asymptomatique au moment du test est décédé l'âge de 3 mois à la suite d'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 : l'enfant est décédé à 8 jours de vie; l'autre cas 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 de vie.

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.
- 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.
- 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. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):527-32.
- 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.
- 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.