

Fiche synthèse

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

ACIDÉMIE PROPIONIQUE (PA)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie: acidurie organique	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La PA est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase, une enzyme qui convertit le propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA.</p> <p>Gravité Cliniquement, la PA est très proche de l'acidémie méthylmalonique (MMA). La PA est plus grave et plus uniformément symptomatique que la MMA. On observe chez certains patients atteints de PA ou de MMA de graves complications [Fernandes <i>et al.</i>, 2006] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise métabolique (80 % des cas) • problèmes neurologiques : syndrome extrapyramidal¹ aigu ou progressif ainsi qu'atrophie ou infarctus cérébral et retard de myélinisation • autres systèmes : cardiomyopathie, pancréatite, néphropathie, troubles cutanés • défaillance cardiaque aiguë attribuable à une cardiomyopathie <p>Incidence Au Québec, il y a 5 ou 6 cas connus. Pour l'ensemble des aciduries organiques (sauf MCD et GA-1), il y a eu 2 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et entre 14 et 20 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO).</p>

¹Ensemble de troubles provoqués par l'altération du système extrapyramidal : ce sont essentiellement des modifications de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques.

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Incidence (Orphanet) : 1-9/100 000</p> <p>En Ontario : 3 cas de PA ou MMA ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année).</p>
<p>Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie</p>	<p>Une revue récente fait le point sur l'évolution naturelle de la maladie [Pena <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>Variantes [Carrillo-Carrasco et Venditti, 2012]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forme néonatale : la plus commune, léthargie, coma, crise métabolique. • Forme tardive : hypotonie, retard de croissance, infarctus cérébral (menant à la choréathétose) et cardiomyopathie. Possibilité de crise métabolique causée par un stress infectieux, chirurgical ou traumatique. • Cardiomyopathie isolée et arythmies : sans autres symptômes, plus rare.
<p>2. Le test de dépistage</p>	
<p>Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun</p>	<p>Test de 1^{re} intention : MS-MS. Dosage de la propionylcarnitine (\uparrowC3). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C3/C2 (\uparrow) (principalement), C3/C16 (\uparrow) et C3/C0 (\uparrow) pour augmenter la spécificité du test.</p> <p>Test de 2^e intention : celui utilisé au Québec serait la LC-MS-MS. Le dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique et de l'acide méthylcitrique [Turgeon <i>et al.</i>, 2010] permet d'augmenter la spécificité du test (\downarrowFP).</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies associées à une \uparrowC3 : acidémie méthylmalonique (MMA), déficit en transcobalamine II (TCII) et déficit en holocarboxylase synthétase (MCD).</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP au test de 1^{re} intention est très variable selon les algorithmes, allant de 1,3 à 20,7 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études et jusqu'à 82,0 par 100 000 dans 1 autre (voir tableau annexé). Une \uparrowC3 transitoire peut être observée chez les nouveau-nés dont le groupe sanguin ABO diffère de celui de la mère [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001]. Les FP sont souvent liés à un déficit en vitamine B12 chez la mère, qui crée une \uparrowC3. Ce déficit se présente chez les femmes végétaliennes, et leur enfant peut avoir des séquelles de déficience intellectuelle. Si les cas de déficit maternel en B12 n'ont pas été détectés avant la naissance, le dépistage néonatal peut être un avantage.</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun résultat FN rapporté.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	Temps opportun : parmi 11 cas, 3 étaient symptomatiques avant que le résultat du test soit connu, dont 1 qui a été diagnostiqué avant que le résultat soit connu (voir tableau annexé).
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques. Le diagnostic anténatal est possible.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Une diète hypoprotidique et hypercalorique adaptée à chaque patient [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; Scriver, 2001]. Des suppléments de vitamines et de minéraux doivent aussi être administrés pour éviter une carence nutritionnelle [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. D'autres thérapies peuvent être nécessaires, par exemple la transplantation hépatique [Barshes <i>et al.</i>, 2006] et (ou) rénale [Carrillo-Carrasco et Venditti, 2012].</p> <p>Efficacité du traitement Grünert et ses collègues [2012] rapportent une amélioration de la survie, mais pas de différence dans la morbidité (fréquence des crises métaboliques et statut neurologique) après avoir comparé une cohorte européenne de 55 patients atteints dont 20 ont été repérés par dépistage et 35 par diagnostic clinique. La revue de littérature de Dionisi-Vici et ses collègues [2006] conclut que les traitements améliorent la survie, mais qu'une détérioration neuro-cognitive se développe malgré tout à long-terme.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	À la suite des travaux d'une conférence de consensus, un guide de pratique sur la surveillance et la gestion de la maladie à long terme a été publié [Sutton <i>et al.</i> , 2012]. Des lignes directrices sur la prise en charge nutritionnelle de la PA sont en cours d'élaboration grâce au financement de la Southeastern Newborn Screening and Genetics Collaborative et à l'expertise de membres du Genetic Metabolic Dietitians International [Jurecki <i>et al.</i> , 2011; Frazier <i>et al.</i> , 2010].

Information tirée de programmes de dépistage

Dans la cohorte danoise [Lund *et al.*, 2012], 2 cas de PA ont été dépistés. Bien qu'un cas de PA se soit présenté cliniquement avant la confirmation du test de dépistage (à 4 jours de vie), l'enfant est normal au suivi. Un cas de PA qui n'a pas été identifié à cause d'une erreur technique² a eu une crise métabolique à 6 mois de vie et est resté avec un retard psychomoteur [Lund *et al.*, 2012].
Le programme de dépistage allemand n'a pas retenu la PA au terme de son étude pilote en 2005 [Lindner *et al.*, 2011].

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; LC-MS-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MMA : acidémie méthylmalonique; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PA : acidémie propionique; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

² Une deuxième analyse, à six mois, du papier buvard pris à la naissance a donné un résultat positif.

**Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acidémie méthylmalonique (MMA),
de l'acidémie propionique (PA) et du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) par dosage
sanguin du marqueur C3**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-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	MMA, PA	C3 (C3/C2 ou C4DC)*	3 MMA 2 PA	3 MMA [†]	49	9,7
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	MMA, PA, cblC	C3 ou C3/C2	13 MMA 2 PA 1 cblC	n. s.	59 [‡]	4,5
Matern <i>et al.</i> , 2007 (É.-U.)	176 819	MMA	C3 (C3/C2 ou C3/C16)	16 (<i>mut</i> , cblA, cblB, cblC et déficit maternel sévère en vit. B12)	n. s.	46	26,0 [§]
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078	MMA, PA, déficit en cbl	C3 et C3/C2	5 MMA 5 cblC 3 PA	1 MMA	n. s.	n. s.
	239 415			5 MMA ou cblC 1 PA	n. s.	3**	1,3
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	MMA, PA, cbl	C3 ou mma, C3/C0, C3/C2	1 MMA 1 PA 1 cblC 1 cblD	0	205 ^{††}	82,0
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	MMA, PA, MCD	C3	2 PA	n. s.	34 ^{††}	20,7

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4DC : méthylmalonylcarnitine; cbl : cobalamine; cblA : acidémie méthylmalonique sensible à la vitamine B12, type cblA; cblC : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblC; cblD : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblD; EIM : erreur innée du métabolisme; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MMA : acidémie méthylmalonique; mma : méthylmalonyl; PA : acidémie propionique.

Note : Le nombre de résultats faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

* La C3 est le marqueur principal. Au terme de l'étude, la C4DC n'était plus utilisée comme marqueur secondaire.

† 1 cas d'acidurie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 de type inconnu et 2 cas (d'une même famille) de déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase.

‡ Au test initial, 36 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 3 141 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 39 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 75 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 59 ne présentaient pas d'EIM.

§ Il y a eu 3 556 nouveau-nés (2,01 %) qui ont obtenu un résultat positif au test de 1^{re} intention (MS-MS), chez qui on a effectué un test de 2^e intention (dosage de l'acidémie méthylmalonique par LC-MS-MS). Le résultat du second test était positif chez 62 nouveau-nés dont 16 présentaient une acidémie méthylmalonique ou étaient nés d'une mère avec un déficit sévère en vitamine B12.

|| L'étude présente les résultats de 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 les seuils de positivité des marqueurs sont demeurés stables.

¶ 1 cas (cblA) s'est présenté à l'âge de 5 mois avec une faible acidémie méthylmalonique. Le seuil de positivité du marqueur C3 a été abaissé par la suite.

** Au test initial, 6 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 410 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 3 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 9 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 3 étaient faux positifs.

†† 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.

‡‡ Selon le texte de l'article, seulement 2 enfants auraient obtenu un résultat positif à un test effectué sur un second échantillon.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de l'acidémie propionique (PA)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	2 PA	1/2	2/2*
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	4 PA	1/4	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	2 PA	0/2	n. s.
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	1 PA	1/1 [†]	1/1
Zytkovitz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	2 PA	0/2	0/2

Abréviations: PA : acidémie propionique; n. s.: non spécifié.

* 1 cas a fait une décompensation métabolique (au jour 4) avant que le résultat du test soit connu; l'autre cas s'est présenté à 6 mois avec une décompensation métabolique (erreur technique au moment de la 1^{re} analyse de son échantillon sanguin).

† Le diagnostic de ce cas a été établi avant même que le résultat du test de dépistage soit disponible.

RÉFÉRENCES

- Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ, Goss JA. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006;10(7):773-81.
- Carrillo-Carrasco N et Venditti C. Propionic acidemia. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2012. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):383-9.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Frazier DM, Ueda K, Singh RH. Development of nutrition guidelines for inborn errors of metabolism: Progress with the MSUD and PPA guidelines. *Mol Genet Metab* 2010;99(3):195-6.
- 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.
- Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-9.
- Jurecki ER, Ueda K, Otwell E, Rohr F, Singh RH. Development of nutrition guidelines for inborn errors of metabolism (IEM): Results of the first Delphi survey on propionic acidemia guidelines. *Mol Genet Metab* 2011;102(3):294.
- 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.
- 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.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.

- 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.
- Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):5-9.
- 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.
- Scriver CR, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):26-33.
- Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(11):1686-95.
- 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.