

Fiche synthèse

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

DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNE TRÈS LONGUE (VLCADD)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : trouble de l'oxydation des acides gras	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>Le VLCADD est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue. L'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD) est une enzyme ETF-dépendante de la membrane mitochondriale interne.</p> <p>Gravité Épisodes d'hypoglycémie hypocétosique, souvent associés à une myocardopathie hypertrophique avec épanchement péricardique ou à des troubles du rythme, pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Les symptômes peuvent évoluer rapidement et entraîner un coma ou la mort.</p> <p>Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires, de la myoglobinurie et des accès de rhabdomyolyse déclenchés par le jeûne, l'effort physique, la fièvre, le froid.</p> <p>Incidence Quatre cas au Québec, inscrits au PAQTMMH.</p> <p>Pour l'ensemble des troubles 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).</p> <p>En Ontario : 11 cas de VLCADD ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (± 145 000 naissances par année).</p> <p>États-Unis : 1/30 000; Sluysmans et ses collègues [1997] (voir ACMG) rapportent une détection plus élevée par le dépistage néonatal que ce qui était attendu par les observations cliniques.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	Europe (Orphanet): inconnu
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Variants de la maladie</p> <p>1-néonatale (50 % des cas)</p> <p>2-intermédiaire de l'enfance (30 %) dont les enfants ne présentent pas de problèmes cardiaques et</p> <p>3-tardive (20 %) qui apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte.</p> <p>Les femmes porteuses d'un enfant atteint de VLCADD sont à risque de développer un syndrome HELLP (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>); 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 la tetradecenoylcarnitine (\uparrowC14:1) comme marqueur principal. D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres la tetradecanoylcarnitine (\uparrowC14) et les ratios C14:1/C0, C14:1/C2 et C14:1/C12:1 (\uparrow).</p> <p>Test de 2^e intention : Boneh et ses collaborateurs [2006] démontrent qu'en Australie, sur une période de 3 ans, 6 enfants chez qui on avait dépisté le VLCADD ont eu le prélèvement entre 48 et 72 heures de vie. Un prélèvement subséquent, après cette date, n'était plus positif chez 4/6 de ces enfants. Les échantillons urinaires étaient tous négatifs. Ils soulignent l'importance de ne pas conclure le diagnostic sans faire un échantillon d'analyse des mutations. Cela évitera des faux négatifs. Spiekerkoetter et ses collègues [2010] arrivent au même constat et recommandent qu'un test enzymatique (dans les lymphocytes) soit effectué chez tous les enfants qui obtiennent un résultat positif au test de 1^{re} intention (MS-MS), car le test de 2^e intention mesurant le ratio d'acylcarnitines n'est pas fiable.</p> <p>C'est pourquoi Hoffmann et ses collaborateurs [2012] recommandent de faire l'essai enzymatique sur tous les nouveau-nés ayant un test de 1^{re} intention positif pour le VLCADD.</p> <p>Dépistage concomitant : un test positif pour le marqueur C14, entre autres, pourrait indiquer un cas de déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT2). Cependant, les études portant sur la performance du test n'ont pas rapporté de cas de CPT2 lors du dépistage du VLCADD.</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP varie de 0,2 à 1,8 par 100 000 nouveau-nés dans 5 études et</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>elle atteint 12,4 par 100 000 dans 1 autre (voir tableau annexé).</p> <p>Faux négatifs (FN) : le test est souvent négatif en l'absence de facteurs de stress. La positivité du test dans les premiers jours de vie peut être transitoire. Le moment du prélèvement est donc très important pour éviter les FN. On recommande un prélèvement entre 36 et 72 heures de vie [Spiekerkoetter <i>et al.</i>, 2010]. Toutefois, aucun résultat FN n'a été rapporté dans 6 études portant sur la performance du test (voir tableau annexé). Par contre, dans une cohorte australienne, 1 cas FN a été diagnostiqué à l'âge de 12 mois (en raison d'une hypoglycémie). Les seuils de positivité des 2 marqueurs utilisés (C14 et C14:1) ont par la suite été ajustés [Wilcken <i>et al.</i>, 2003].</p> <p>Temps opportun : sur 10 cas, 1 seul était symptomatique au moment où le résultat du test a été connu (3 études). Dans une autre étude rapportant 12 cas de VLCADD, il y a eu 1 décès avant que le résultat du test soit connu [Frazier <i>et al.</i>, 2006]. Voir tableau annexé.</p>
Investigation diagnostique	Mesure de l'activité de la VLCAD dans les fibroblastes en culture, les lymphocytes ou sur biopsies tissulaires.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Éviter les périodes de jeûne prolongées. Diète faible en acides gras à chaîne longue et apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne.</p> <p>Supplément de carnitine ou de fécule de maïs naturelle. En présence d'un épisode symptomatique aigu, il faut administrer du glucose par intraveineuse [Leslie <i>et al.</i>, 2009].</p> <p>Efficacité du traitement Le traitement peut prévenir les crises métaboliques et les complications tardives. Le risque de décès dans les premiers mois est réel, mais la maladie est facile à traiter avec de bons résultats après le diagnostic. Environ 10 à 20 % des patients chez qui on a dépisté la maladie et qui sont sous traitement souffriront quand même d'épisodes de rhabdomyolyse. Certains ne seront jamais symptomatiques [Wilcken, 2010].</p> <p>Le traitement précoce améliore le pronostic.</p> <p>Avantage préventif : certains médicaments sont à éviter (dont les statines). Le jeûne ou l'exercice intense peuvent provoquer une rhabdomyolyse et ils sont donc à éviter si l'on est porteur. Connaître son état évite l'errance diagnostique pour les douleurs musculaires (myopathies) chez l'adulte (autrement asymptomatique).</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	Prévention de la morbidité : permet de traiter la cardiomyopathie.
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Un consensus d'experts existe [Arnold <i>et al.</i> , 2009].
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	<p>Waisbren et ses collègues [2003] : cohorte formée d'enfants atteints d'un groupe de maladies dans des États américains, avec et sans dépistage. Les cas diagnostiqués cliniquement (sans dépistage) souffrent davantage de déficience intellectuelle (n=88).</p> <p>Lindner et ses collègues [2010] pilotent un groupe de travail et publient un consensus sur la pertinence de dépister les troubles de l'oxydation des acides gras par MS-MS.</p>

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C12:1 : dodecenoylcarnitine; C14 : tetradecanoylcarnitine; C14:1 : tetradecenoylcarnitine; CPT2 : déficit en carnitine palmitoyltransférase II; FN : faux négatif; FP : faux positif; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; VLCAD : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue; 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 très longue (VLCADD)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-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	VLCADD	C14:1 (C14:1/C0 ou C14:1/C2)	3 VLCADD	9*	1,8
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	592 717	VLCADD [†]	C14, C14:1 ou C16	0	1 [‡]	0,2
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	353 894	VLCADD	n. s.	1 VLCADD	1	0,3
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078 [§]	VLCADD	C14:1 et C14:1/C12:1	12 VLCADD	n. s.	n. s.
	239 415			5 VLCADD	1	0,4
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	VLCADD	C14:1 ou C14	1 VLCADD	31	12,4
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	VLCADD	C14:1	1 VLCADD [¶]	3	1,8

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C14 : tetradecanoylcarnitine; C14:1 : tetradecenoylcarnitine; C16 : palmitoylcarnitine; EIM : erreur innée du métabolisme ; n. s. : non spécifié; VLCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

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.

* Y compris 7 hétérozygotes pour une mutation connue du gène ACADVL. Tous les résultats faux positifs ont été obtenus après que le moment de la collecte de l'échantillon sanguin fut passé de 4-9 jours à 2-3 jours de vie.

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

‡ Au test initial, 1 nouveau-né a obtenu un résultat positif nécessitant une confirmation diagnostique immédiate. Celui-ci était asymptomatique. Il n'a pas subi d'analyse génétique, car il a été perdu de vue. Il y a aussi eu 659 nouveau-nés qui 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. Aucun des 659 enfants n'a obtenu un second résultat au-dessus du seuil limite.

§ 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 les seuils de positivité des marqueurs sont demeurés stables.

|| 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.

¶ Cas présumé (↑C14:1, ↑C14:2, ↑C16OH, ↑C14:1/C16). L'enfant se portait bien. Les parents ont refusé de pousser plus loin l'investigation diagnostique.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCADD)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	DÉCÈS
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	3 VLCADD	1/3*	1/3	
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	6 VLCADD	0/6	n. s.	
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	12 VLCADD	n. s.	n. s.	1 [†]
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	1 VLCADD [‡]	0/1	n. s.	

Abréviations : VLCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

* 1 des 3 cas présentait une hypoglycémie et il a possiblement fait une convulsion le jour où le résultat du test a été connu (jour 9).

† Parmi les 12 cas, il y a eu un décès au 2^e jour de vie, soit avant que le résultat du test soit connu.

‡ Forme variante de la maladie qui était asymptomatique au moment où le résultat du test a été connu.

RÉFÉRENCES

- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;96(3):85-90.
- Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H, et al. VLCAD deficiency: Pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006;88(2):166-70.
- 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.
- Hoffmann L, Haussmann U, Mueller M, Spiekerkoetter U. VLCAD enzyme activity determinations in newborns identified by screening: A valuable tool for risk assessment. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):269-77.
- Leslie ND, Tinkle BT, Strauss AW, Shooner K, Zhang K. Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2009. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>.
- 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.

- 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.
- Sluysmans T, Tuerlinckx D, Hubinont C, Verellen-Dumoulin C, Brivet M, Vianey-Saban C. Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in two siblings: Evolution after prenatal diagnosis and prompt management. *J Pediatr* 1997;131(3):444-6.
- Spiekerkoetter U, Haussmann U, Mueller M, ter Veld F, Stehn M, Santer R, Lukacs Z. Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: The value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr* 2010;157(4):668-73.
- 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.
- Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: Outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- 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.