

Trägerschaft: Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) und Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Patients avec anomalies du cycle de l'urée : Enquête collective pour l'Allemagne (ESPED), la Suisse (SPSU) et l'Autriche

(a) Allemagne et Autriche : sous les 18 ans, (b) Suisse : sous les 16 ans

1. Maladies examinées

L'objet de l'enquête sont les troubles congénitaux du cycle de l'urée (Synonymes: anomalies du cycle de l'urée, déficit du cycle de l'urée, urea cycle disorders [UCDs]).

2. Examineur

Pour l'Allemagne :

Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann
Prof. Dr. med. Stefan Kölker
Directeur médical de la clinique Kinderheilkunde I
Président-directeur général du centre pour Kinder- und Jugendmedizin
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
Tel ++49 (0) 6221 56 4101 (Secrétariat)
Fax ++49 (0) 6221 56 4330
Georg.Hoffmann@med.uni-heidelberg.de

Pour l'Autriche:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall, IBCLC
Université médicale Innsbruck
Département pour Kinder- und Jugendheilkunde
Centre hospitalier universitaire pour pédiatrie IV (néonatalogie, neuropédiatrie et troubles congénitaux du métabolisme)
Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck
Tel +43 512 504 23600
Fax +43 512 504 24941
daniela.karall@i-med.ac.at

Pour la Suisse:

Prof. Dr. med. Johannes Häberle
Hôpital pour enfants Zürich (KISPI)
Département pour les maladies du métabolisme (Chef: Prof. Dr. med. M. Baumgartner)
Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
Tel ++41 (0)44 266 73 42
Fax ++41 (0)44 266 71 67
Johannes.Haeberle@kispi.uzh.ch

3. Résumé de l'étude

Le plan consiste à répertorier des patients hospitalisés avec des troubles congénitaux du cycle de l'urée avant le 18^{ème} (Allemagne et Autriche) resp. le 16^{ème} anniversaire (Suisse). Cette étude (i) génère pour la première fois au niveau mondial des données épidémiologiques fiables pour cette maladie, (ii) est la base pour une amélioration de la prise de conscience par rapport à des nouveaux patients, (iii) permet de mieux connaître le moment précis, l'ampleur et le pronostic des premiers symptômes et (iv) représente le point de départ pour l'utilisation de nouvelles thérapies.

4. Date du début de l'étude

1.1.2012 (les premiers formulaires d'inscription sont envoyés à la fin janvier 2012, le premier mois répertorié est janvier 2012).

5. Durée prévue de l'étude

2 ans

6. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude sont :

- La détermination de la prévalence de ce groupe de maladies en Allemagne, Autriche et Suisse mieux qu'à présent (au niveau mondial)
- La perception de la morbidité et la mortalité dans le cadre des premières manifestations et
- L'augmentation de la prise de conscience pour ce groupe de maladies dans les pays participants.

Les informations obtenues par la suite contribueront à optimiser la planification de nouvelles thérapies. En outre l'inventaire permettra dans certains cas de donner un diagnostic spécifique pour des décès inexpliqués de nouveau-nés.

Finalement l'étude devrait aussi permettre de prouver les hypothèses selon lesquelles (i) la prévalence des troubles congénitaux du cycle de l'urée est en fait plus haute qu'assumée jusqu'à présent et que (ii) la mortalité à la première apparition de la maladie est une conséquence des déficits des structures de soins (surtout à cause d'une prise de conscience trop faible du problème et d'une centralisation insuffisante).

7. Arrière-plan

Chez les êtres humains la désintoxication de l'ammoniaque a lieu dans le foie grâce en partie à l'activité de six enzymes et deux transporteurs membranaires. Dans le cas d'un défaut dans le cycle de l'urée on assiste souvent à une augmentation de la quantité d'ammoniaque dans le sang qui risque d'être fatale (hyperammonémie). Les conséquences varient de l'endommagement sévère du cerveau jusqu'à la mort. Les manifestations de la maladie peuvent apparaître déjà chez les nouveau-nés après quelques jours ou bien postérieurement. La présentation clinique est variable. Chez les nouveau-nés, les bébés, et les jeunes enfants on retrouve parmi les symptômes liés au système cérébrale l'anorexie, vomissements récurrents, troubles du mouvement, opacité croissante de la conscience et spasmes cérébraux. Chez les adolescents et les adultes on retrouve souvent des troubles du comportement, des symptômes psychiatriques, et la survenue de "stroke-like episodes". En plus des problèmes neurologiques il peut y avoir une implication partielle du foie caractérisée par des symptômes comme l'hépatomégalie, l'insuffisance hépatocellulaire, la cirrhose et la fibrose hépatique. Un pronostic positif pour les patients est très dépendant d'un début rapide de la thérapie ce qui présuppose un dépistage en temps utile.

Des données fiables au sujet de la prévalence n'existent ni pour les troubles spécifiques ni pour le groupe des défauts. Les Etats-Unis ont publié en 1996 les chiffres suivants: la prévalence cumulative a été estimée à 1 :8.000 tandis que les prévalences des troubles pris un par un ont été estimées à (i) 1 :62.000 pour le déficit en carbamoyl phosphate synthétase I (CPSI), (ii) 1 :14.000 pour le déficit en ornithine carbamoyl transférase inclus les porteurs, (iii) 1 :57.000 pour le déficit en argininosuccinate synthetase 1 (citrullinémie type 1), (iv) 1 :70.000 pour le déficit en argininosuccinate lyase, (v) et 1 :350.000 pour le déficit en arginase 1. La prévalence n'est pas connue pour le déficit en N-acétylglutamate synthase. En ce qui concerne le défaut mitochondrial du transport de l'aspartate/glutamate (citrullinémie type II) il y a seulement des données du Japon (1 :21.000) tandis que la prévalence en Europe est inconnue ainsi que la prévalence pour le défaut mitochondrial du transport de l'ornithine 1 (syndrome de hyperornithinémie-hyperammonémie-homocitrullinurie).

8. Méthodes

Pendant deux années à partir du 1 Janvier 2012 (i) l'unité d'enquête pour les troubles congénitaux du cycle de l'urée en Allemagne (ESPED), (ii) la "Swiss pediatric Surveillance Unit" (SPSU) et (iii) un group de travail sur les troubles congénitaux du cycle de l'urée appartenant à la "Österreichische Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde" va questionner mensuellement tous les hôpitaux pour enfants (source A) et les laboratoires spécialisés en maladies du métabolisme (source B) en Allemagne, Autriche et Suisse. En même temps, tous les patients hospitalisés avec un diagnostic clair (sur la base d'analyses des acides aminées dans le plasma, acide orotique et orotidine dans l'urine comme par des analyses moléculaires et enzymatiques) indiquant un trouble congénital du cycle de l'urée seront répertoriés.

Grace à l'attention accrue des services sanitaires pendant l'enquête on compte que dans des cas incertains de maladie néonatale l'attention se concentre sur une possible hyperammonémie ; cela permettrait d'identifier des patients qui n'auraient pas été autrement diagnostiqués correctement.

Des annonces de faux positifs dues à un diagnostic insuffisant ou à cause de la présence d'une trouble du métabolisme (comme par exemple une acidurie organique classique) sont exclues. Les doubles annonces sont identifiées sur la base de l'enregistrement primaire (diagnostic, date de naissance, sexe).

Le calcul de la prévalence s'effectue sur la base du nombre de cas par année de naissance par rapport au nombre correspondant de naissances de l'année. En outre, une "Capture-Recapture-Analyse" sera effectuée. L'objectif de la méthode de Capture-Recapture (souvent utilisée pour des

questions épidémiologiques) est d'estimer la taille d'une population en croisant les données issues de plusieurs sources d'information distinctes. Ce projet se servira de deux différentes sources de données indépendantes (hôpitaux pour les enfants et laboratoires pour les maladies du métabolisme). Une procédure analogue a été utilisée avec succès pour une enquête du ESPED au sujet des aciduries organiques et des troubles d'oxydation des acides gras dans les années 1999-2000 (voir Klose et al. Pediatrics 2002 ; 110 :1204-1211 ; Hoffman et al. Eur. J. Ped. 2004 ; 163 : 76-80).

L'inventaire des données sera effectué avec des pseudonymes, les coordonnées ne seront pas rassemblées.

9. Définition du cas

Un cas est défini par les patients hospitalisés dans le cadre de cette enquête

- chez lesquels on soupçonne fortement un trouble congénital du cycle de l'urée après avoir effectué un diagnostic de base (acides aminés dans le plasma, soit la présence d'argininosuccinate, citrulline et arginine en quantités élevées, et la présence d'acide orotique et orotidine dans l'urine)
- avec une décompensation métabolique néonatale caractérisée par hyperammonémie après l'exclusion d'une autre cause (avant tout acidurie organique)
- avec un défaut du cycle de l'urée (y compris les défauts de transport susmentionnés) confirmé par une technique de biologie moléculaire ou enzymatique

Tous les patients en dessous des 18 ans (Allemagne et Autriche) resp. 16 ans (Suisse) seront pris en compte.

10. Questionnaire

Le questionnaire ne va pas dépasser les 2 pages (voir annexe)

11. Instruction pour les annonces

Les annonces s'effectuent sur la base des critères décrits dans le point 9. Par principe les médecins doivent annoncer les cas acquis ou non (les éventuelles double annonces seront avisées avec une note). Finalement le cas sera confirmé par les chefs de l'étude.