

DOSAGE DES ACYLCARNITINES ET ACIDES AMINÉS SUR SANG SÉCHÉ PAR MS/MS (43 MALADIES)

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur : CHUQ

1.2 Date de demande d'examen : 11 décembre 2011

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie : LC-MS/MS

Cette analyse est similaire à celle portant le code 50472 du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, et qui a été jugée pertinente par le Comité de validation accélérée en 2012. Le Comité se demande s'il s'agit d'une nouvelle analyse ou d'un mode de prélèvement différent.

2.2 Description brève de la technologie :

L'analyse consiste à extraire une zone (spot) de sang séchée sur un papier buvard ($\pm 1/8$ pouce ou 3,2 mm de diamètre) et l'analyser en utilisant un système de chromatographe en phase liquide (LC) jumelé à un MS/MS. Après préparation des échantillons biologiques à analyser (extraction avec méthanol et conversion à leur ester butylique par addition de n-butanol-HCl), les molécules d'intérêt sont séparées par LC afin de débarrasser l'échantillon de certaines interférences et d'isoler assez finement les molécules d'intérêt à analyser. Ensuite, la MS/MS permet de déterminer la nature exacte de ces molécules par l'étude de leur poids moléculaire et de leur profil chimique de fragmentation. (Information tirée du formulaire rempli par le requérant) (Smith et Matern, 2010).

2.3 Société ou développeur : PerkinElmer and Analytical Sciences Inc.; Wallac OY.

2.4 Licence(s) :

2.5 Brevet, le cas échéant :

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) :

Plusieurs troussees disponibles :

Santé Canada :

Neogram Amino Acids And Acylcarnitines Tandem Mass Spectrometry Kit de la compagnie Wallac OY: homologation #71469 (29-05-2006)

NeoBase Non-derivatized MSMS Kit de la compagnie Wallac OY: homologation #84901 (18-01-2011)

FDA :

NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Tandem Mass Spectrophotometry Kit, Model MS-8970 de la compagnie PerkinElmer Life Sciences Inc.: k031878

NeoBase Non-derivatized MSMS Kit de la compagnie PerkinElmer Inc.: k093916

2.7 Valeur pondérée : 14,8 selon le demandeur (voir 40,0 dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale; code 50472).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Nouveau-nés; examen de 2^e intention dans le cadre du dépistage néonatal sanguin (DNS) des erreurs innées du métabolisme.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s) :

L'analyse permet la détection de 43 maladies connues comme des erreurs innées du métabolisme (EIM) et impliquant des troubles du métabolisme des acylcarnitines (AC) et aminoacides (AA). Ces maladies sont rares et graves, la majorité peut occasionner des crises métaboliques graves avec des séquelles neurologiques graves. Un diagnostic et une intervention précoces permettent, dans bien des cas, d'éviter les séquelles graves. Plusieurs de ces maladies sont incluses dans différents programmes de dépistage néonatal sanguin disponibles au Canada et ailleurs. Au Québec, le dépistage néonatal sanguin (DNS) inclut quatre maladies : la phénylcétonurie, la tyrosinémie, l'hypothyroïdie et la MCAD; cette dernière a été ajoutée dernièrement. Le MSSS procède actuellement à une révision de ce programme et s'interroge sur l'ajout possible d'autres maladies. À ce sujet, l'INESSS mène un projet de priorisation des maladies potentiellement pertinentes pour ajout au programme québécois.

3.3 Nombre de patients visés:

Selon le demandeur : 200/an (476 analyses faites en 2011-2012, selon le rapport du Comité de validation accélérée).

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant) :

Médecins généticiens, pédiatres, biochimie médicale.

3.5 Modalités d'administration du test :

Cette analyse fait partie du dépistage néonatal sanguin des erreurs innées du métabolisme. L'échantillon du sang du talon est prélevé à la naissance, sur papier buvard, avant le congé

du nouveau-né du centre hospitalier. Il est ensuite acheminé à un centre suprarégional pour analyse. (Information tirée du formulaire rempli par le requérant.)

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique :

Complémentaire : utilisée comme analyse de 2^e intention ou confirmation du diagnostic.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

Le dépistage actuel inclut quatre maladies.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

Technique sensible et précise permettant en une seule analyse de visualiser plusieurs composantes (acylcarnitines et aminoacides) d'un grand nombre de maladies. (Information tirée du formulaire rempli par le requérant.) Un des problèmes majeurs du dépistage néonatal sanguin est le nombre de faux positifs, qui occasionne une surcharge de travail chez les professionnels concernés et une inquiétude inutile chez les parents. L'utilisation du LC-MS/MS permet de réduire la fréquence de faux positifs.

Information additionnelle fournie par le requérant : très grande vitesse d'analyse des échantillons [permet de balayer plus de 500 masses atomiques différentes en quelques centièmes de seconde; meilleur temps-réponse; petit volume d'échantillon nécessaire (50 µL)].

4.4 Le coût de la technologie et des options : Non analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : aucun comme test de 2^e intention.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique (en termes de résultats pour le patient) :

Mortalité : pas d'information disponible.

Morbidité : le DNS permettrait un diagnostic et un traitement précoces, avec la possibilité de prévenir des crises métaboliques et les séquelles neurologiques de plusieurs des maladies dépistées.

Survie : pas d'information.

Qualité de vie : pas d'information.

Récurrence : s.o.

Disponibilité d'un traitement : un traitement est disponible pour toutes les maladies dépistées. Le traitement améliore totalement ou partiellement la condition des patients, mais ne guérit pas les maladies.

Modifications du traitement en raison des résultats du test : s.o.

Effets indésirables : ceux en lien avec les résultats faux positifs et faux négatifs du dépistage néonatal.

5.1.3 Valeur thérapeutique : S.O.

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité	oui		
Spécificité	oui		
Valeur prédictive positive (VPP)	oui		
Valeur prédictive négative (VPN)	oui		
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC		x	
Exactitude		x	

Sensibilité pour 7 AA et 19 AC : 98,2 % (Kasper *et al.*, 2010)

Spécificité pour 7 AA et 19 AC : 99,76 % (Kasper *et al.*, 2010)

VPP

pour 7 AA et 19 AC : 12,72 % (Kasper *et al.*, 2010)

pour les aminoacidémies : 39,90 % (Kasper *et al.*, 2010)

pour les troubles d'oxydation
des acides gras (FAO) : 14,01 % (Kasper *et al.*, 2010)

pour les acidémies organiques : 8,70 % (Kasper *et al.*, 2010)

pour la MCADD : 46,3 % (Kennedy *et al.*, 2010)

VPN pour 7 AA et 19 AC : 99,9 % (Kasper *et al.*, 2010)

Principaux facteurs à considérer qui peuvent influencer le nombre de résultats faux positifs :

Petit poids à la naissance, la prématurité et les maladies du nouveau-né.

Autres facteurs :

Nutrition parentérale, médicaments (antibiotiques, suppléments de carnitine),
administration de préparations pour nourrissons [contenant des huiles de triglycérides à
chaîne moyenne (MCT)].

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Précision			
Répétabilité	Oui		
Reproductibilité	Oui		
Sensibilité analytique			
Spécificité analytique			
Effet de matrice			
Concordance	Oui		
Corrélation (linéarité)	Oui		
Autres selon le type de test			
Limite de détection	Oui		
Limite de quantification	Oui		
Récupération moyenne	Oui		

Précision : CV de 0,8 % à 18 %.

Concordance : biais < 20 % (sang séchée) et < 30 % sur plasma.

Corrélation : $r^2 > 0,95$ et généralement $> 0,99$.

Limite de détection : de 0,002 à 0,063 $\mu\text{mol/l}$.

Limite de quantification : de 0,004 à 0,357 $\mu\text{mol/l}$.

Récupération moyenne : panel d'AA et AC : de 67 % à 139 % ; généralement pas supérieure à 105 %.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions :

Aucune repérée spécifiquement sur la technique. Toutefois, le dépistage néonatal sanguin est recommandé et pratiqué dans plusieurs pays et provinces canadiennes avec l'utilisation du LC-MS/MS comme test de 2^e intention.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : pas analysé.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : pas analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : pas analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dosage des acylcarnitines et acides aminés sur sang séché par MS/MS(43 maladies)

Le statut de la technologie diagnostique :

☒ **Établie**

☐ **Innovatrice**

☐ **Expérimentale** (pour la recherche uniquement)

☐ **Remplacement de la technologie** : _____ **qui devient obsolète**

La recommandation de l'INESSS :

☒ **Avis de recommandation d'introduction**

Analyse en lien avec l'élargissement du programme de dépistage néonatal sanguin; à introduire seulement lorsque l'élargissement du programme sera effectif.

☐ **Avis de refus d'introduction**

☐ **Avis de réévaluation**

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ **Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon**

☐ **Décision de production d'un guide d'usage optimal**

☐ **Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance**

☐ **Aucun**

* L'analyse 50472 est déjà dans le répertoire. L'analyse des acylcarnitines et des aminoacides est déjà disponible sur plasma. Il s'agit ici d'un changement de mode de prélèvement (sang séché au lieu de plasma) et non pas d'une nouvelle analyse.

Le Comité est d'avis que :

- l'introduction de cette analyse doit être en lien avec l'élargissement du programme de dépistage néonatal sanguin;
- le changement du mode de prélèvement n'est pas une nouvelle analyse.

RÉFÉRENCES

- Dhillon KS, Bhandal AS, Aznar CP, Lorey FW, Neogi P. . Improved tandem mass spectrometry (MS/MS) derivatized method for the detection of tyrosinemia type I, amino acids and acylcarnitine disorders using a single extraction process. Clin Chim Acta 2011;412(11-12):873-9.
- Forni S, Fu X, Palmer SE, Sweetman L. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. Mol Genet Metab 2010;101(1):25-32.
- Gucciardi A, Pirillo P, Di Gangi IM, Naturale M, Giorgano G. A rapid UPLC-MS/MS method for simultaneous separation of 48 acylcarnitines in dried blood spots and plasma useful as a second-tier test for expanded newborn screening. Anal Bioanal Chem 2012;404(3):741-51.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TE, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. Wien Klin Wochenschr 2010.
- Kennedy S, Potter BK, Wilson K, Fisher L, Geraghty M, Milburn J, Chakraborty P. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening Ontario. BMC Pediatrics 2010;10(82).
- Lehotay DC, Hall P, Lepage J, Eichhorst JC, Etter ML, Greenberg CR. LC-MS/MS progress in newborn screening. Clin Biochem 2011;44(1):21-31.
- Miller JH, Poston PA, Karnes HT. A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2012;903:142-9.
- Rinaldo P, Matern D. Newborn screening for inherited metabolic disease. Inherited Metabolic diseases. 2010:251-61.
- Wang C, Zhu H, Zhang W, Song F, Liu Z, Liu S. Second-tier test for quantification of underivatized amino acids in dry blood spot for metabolic diseases in newborn screening. Amino Acids 2013;44(2):661-71.