

Fiche synthèse

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

3-MÉTHYLCROTONYL GLYCINURIE (3-MCC)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : acidurie organique	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La 3-MCC est une anomalie du catabolisme de la leucine liée à un déficit isolé en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase.</p> <p>Gravité La manifestation clinique varie et certaines personnes sont légèrement atteintes ou asymptomatiques. Le phénotype est variable. Il peut se manifester dans la période néonatale avec des implications neurologiques sévères, ou la personne atteinte peut être encore asymptomatique à l'âge adulte. La plupart des patients ont tout de même une croissance et un développement normaux jusqu'à la présentation d'une décompensation métabolique aiguë qui survient généralement à un âge compris entre 2 et 33 mois. Cet épisode est le plus souvent secondaire à une infection mineure ou à l'introduction d'un régime riche en protéines. Le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase pourrait être une prédisposition à la maladie, qui nécessite un stress métabolique pour se manifester [Arnold <i>et al.</i>, 2008].</p> <p>Incidence La 3-MCC est l'une des maladies les plus souvent détectées dans les programmes de dépistage [Arnold <i>et al.</i>, 2008]. Au Québec : deux cas connus au CHUM. Trois cas ont été dépistés par le PQDNU (1973-2006)= (1/138 300) [Auray-Blais <i>et al.</i>, 2007]. Pour l'ensemble des aciduries organiques (sauf MCD et GA-1), il y a eu 2 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 14 et 20 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO).</p>



RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>En Ontario : 1/50 000</p> <p>En Ontario : 20 cas de maladies liés à une augmentation du marqueur C5OH ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (\pm 145 000 naissances par année).</p> <p>Orphanet : 1-9/100 000</p>
<p>Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie</p>	<p>La littérature rapporte que plusieurs patients sont porteurs de la maladie, mais que celle-ci ne leur occasionne pas de problèmes de santé [Stadler <i>et al.</i>, 2006].</p> <p>En 2012, Arnold et ses collaborateurs publient une revue de 35 cas de 3-MCC confirmés en provenance de trois pays. Ils concluent qu'on peut relier le niveau d'élévation de l'analyte C5OH avec l'activité enzymatique résiduelle, mais qu'il n'y a pas de corrélation avec la sévérité de la symptomatologie. Plusieurs des cas décrits avaient des symptômes à la naissance ou en post-néonatal. Les auteurs suggèrent que la 3-MCC crée une vulnérabilité qui déclenche des symptômes en présence de stress métabolique (tel que le jeûne). Des symptômes tels que l'hypoglycémie, le retard de croissance et l'intolérance au jeûne ont été rapportés, mais pas de façon constante. Selon les auteurs, on ne peut pas conclure que la 3-MCC est une condition bénigne. Depuis l'instauration du dépistage, les enfants chez qui la 3-MCC a été dépistée et leurs parents peuvent utiliser la prévention (éviter le jeûne, diète), ce qui pourrait expliquer en partie l'incidence moindre de décompensations métaboliques (contrairement à ce que l'on observait dans l'ère prédépistage) [Arnold <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>En Allemagne, Grünert et ses collaborateurs [2012] publient les résultats relatifs à une cohorte de 88 cas de 3-MCC, dont 57 % étaient asymptomatiques et 9 % se sont présentés avec une décompensation métabolique. Les auteurs concluent que l'on ne peut pas distinguer quels patients seront sévèrement atteints, ni par le génotype ni par le phénotype biochimique.</p> <p>Avec l'arrivée des programmes de dépistage, plusieurs enfants ont un test positif, mais ils ne sont pas atteints de la maladie; c'est leur mère qui l'est (cas maternel asymptomatique) [Rocha <i>et al.</i>, 2009].</p>
<p>2. Le test de dépistage</p>	
<p>Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en</p>	<p>Test de 1^{re} intention : MS-MS. Dosage de la 3-hydroxyisovalerylcarnitine (\uparrowC5OH). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C5OH/C0 et C5OH/C8 [McHugh <i>et al.</i>, 2011]. En Ontario, si le résultat du test est positif, on le répète sur le même échantillon. L'Ontario étudie actuellement la possibilité d'enlever le C5OH du programme en raison, entre autres, du nombre élevé de résultats faux positifs.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
temps opportun	<p>Test de 2^e intention : aucun.</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies dépistables par une ↑C5OH : MCD, HMG, BKT, 3MGA, 2M3HBA et BIOT. Cela devient un problème lorsque l'on ne veut pas dépister l'ensemble de ces maladies. Toutefois, la 3-MCC est celle qui est la plus fréquemment détectée par C5OH (ACMG¹).</p> <p>Faux positifs (FP) : la proportion de résultats FP varie de 2,8 à 19,9 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études (voir tableau annexé). L'augmentation de la C5OH chez un nouveau-né non atteint de la maladie peut être attribuable à une mère atteinte souvent asymptomatique et qui n'a pas reçu de diagnostic préalable; ces cas ne constituent pas de véritables résultats FP. Dans une cohorte danoise, jusqu'à un tiers des cas détectés étaient attribuables à des mères atteintes asymptomatiques [Lund <i>et al.</i>, 2012]. Globalement, la proportion de cas détectés qui sont uniquement maternels serait d'environ 22 %.</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun résultat FN rapporté dans 4 études (voir tableau annexé).</p> <p>Temps opportun : parmi 37 cas détectés chez les nouveau-nés, aucun n'était symptomatique au moment où le résultat du test de dépistage a été connu (voir tableau annexé).</p>
Investigation diagnostique	<p>Le dosage enzymatique, l'activité dans les fibroblastes et l'activité dans le sang. Les analytes anormaux trouvés majoritairement sont le 3-méthyl crotonyl glycine et l'acide 3-hydroxyisovalérique dans les urines, et le 3-hydroxyisovarylcarnitine dans le sang. Le diagnostic peut être coûteux et médicalement invasif (ex. : biopsie de peau pour l'essai enzymatique sur les fibroblastes). Un consensus d'experts sur le diagnostic recommande que les tests soient faits également chez la mère [Arnold <i>et al.</i>, 2008].</p>
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>À propos de la 3-MCC, il y a une controverse portant sur l'utilité d'un traitement. Les lignes directrices suggèrent certains conseils préventifs pour éviter la décompensation (en cas de jeûnes ou d'infections) et, chez les enfants et les mères symptomatiques, certaines diètes sont suggérées. Pour les enfants et les mères asymptomatiques, le consensus (partiel) recommande de ne donner aucun traitement [Arnold <i>et al.</i>, 2008].</p>

¹ American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACT sheets and confirmatory algorithms [site Web]. Disponible à : https://www.acmg.net/ACMG/Resources/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/ACMG/Resources/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/ACT_sheets_Homepage.aspx?hkey=1654e248-53f2-41a9-8d93-f3d96de05e0a.

Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Le New England Consortium of Metabolic Programs a publié des lignes directrices [NECMP, 2010] Un consensus d'experts sur la prise en charge des cas existe également [Arnold <i>et al.</i> , 2008].
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	Dans une étude rétrospective en Allemagne, Stadler et ses collègues [2006] concluent que moins de 10 % des cas de 3-MCC présentent des symptômes et que ceux-ci ne peuvent pas spécifiquement être reliés à la 3-MCC. Ils soulignent que la 3-MCC a été exclue du programme de dépistage allemand après 2005, car les bénéficiaires étaient trop minces en comparaison avec les désavantages pour les personnes identifiées et pour le système de santé.

Abréviations : 2M3HBA : 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase; 3-MCC : 3-méthylcrotonyl glycinurie; 3MGA : acidurie 3-méthylglutaconique type 1; ACMG : American College of Medical Genetics; BIOT : déficit en biotinidase; BKT : déficit en bêta-cétothiolase; C5OH : 3-hydroxyisovaleryl carnitine; CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; CO : carnitine libre; C8 : octanoylcarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal urinaire; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC), de l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG), du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) et du déficit en bêta-cétothiolase (BKT) par dosage sanguin du marqueur C5OH

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)	245 747	3-MCC, HMG, MCD, 3MGA	C5OH et (C5OH/C0 ou C6DC)	8 3-MCC 4 3-MCC(m)* 3 MCD [†] 1 3MGA	7	2,8
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	592 717	3-MCC, HMG, 3MGA [‡]	C5OH	14 3-MCC 4 3-MCC(m) 2 MCD	118 [§]	19,9
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	3-MCC, HMG, MCD	C5OH	6 3-MCC	14	5,6
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	3-MCC, HMG, MCD, BKT	C5OH	1 3-MCC	23	14,0

Abréviations : 3-MCC : 3-méthylcrotonyl glycinurie; 3MGA : acidurie 3-méthylglutaconique type 1; BKT : déficit en bêta-cétothiolase; C0 : carnitine libre; C5OH : 3-hydroxyisovalerylcarnitine; C6DC : 3-méthylglutaryl carnitine; EIM : erreur innée du métabolisme; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; (m) : maternel; s. o. : sans objet.

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.

* 4 nouveau-nés non atteints dont la mère (asymptomatique) est atteinte de la maladie.

† Y compris 1 cas diagnostiqué en raison d'une histoire familiale et dont l'échantillon sanguin analysé rétrospectivement était anormal, et 1 cas diagnostiqué en raison d'une histoire familiale, qui a reçu un traitement prénatal (test de dépistage non valide).

‡ Étude pilote sur les maladies dépistables par le marqueur C5OH, sans toutefois toutes les préciser.

§ Au test initial, 22 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 511 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 116 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 138 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique; chez 118 d'entre eux, aucune EIM n'a été diagnostiquée. Deux cas de 3-MCC étaient toutefois suspectés chez des nouveau-nés, mais ils n'ont pas été confirmés (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.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	8 3-MCC	0/8	0/8
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	8 3-MCC	0/8	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	14 3-MCC	0/14	0/14
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	6 3-MCC	0/6	n. s.
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	1 3-MCC	0/1	0/1

Abréviations : 3-MCC : 3-méthylcrotonyl glycinurie; n. s. : non spécifié.

RÉFÉRENCES

- Arnold GL, Salazar D, Neidich JA, Suwannarat P, Graham BH, Lichter-Konecki U, et al. Outcome of infants diagnosed with 3-methyl-crotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):439-41.
- Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;93(4):363-70.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(1):9.
- 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.
- McHugh DMS, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP). 3-Methylcrotonyl-CoA (3 MCC) dehydrogenase deficiency [site Web]. Boston, MA : NECMP; 2010. Disponible à : <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/3-methylcrotonyl-coa-3-mcc-dehydrogenase-deficiency/>.
- 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.
- Rocha H, Marco A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Vilarinho L. Mothers through sons - The other side of expanded newborn screening: Data from Portuguese newborn screening program. *Mol Genet Metab* 2009;98(1-2):110 [abstract 567].
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller 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.

Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006;27(8):748-59.

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.