

## Fiche synthèse

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

### HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE (HCY)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : trouble du métabolisme du cycle de la méthionine et des acides aminés sulfurés</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>L'HCY est due à un déficit en cystathionine <math>\beta</math>-synthase (CbS), enzyme du catabolisme de la méthionine, entraînant une accumulation d'homocystéine toxique pour l'organisme.</p> <p><b>Gravité</b> Atteinte des yeux (ectopie du cristallin), du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire. Sans traitement, la maladie progresse et conduit à un retard du développement et à une déficience intellectuelle, et elle entraîne un risque de thrombose.</p> <p><b>Incidence</b> La maladie est présente au Québec : 12 patients inscrits au PAQTMMH et au moins 8 personnes atteintes ne nécessitant pas de diète particulière sont connues au Québec par les experts du Comité. Pas de décès connu (période de 2000-2009) (données RAMQ) et il y a eu entre 0 et 1 hospitalisation par année (2007-2011) (données MED-ECHO). En Ontario : aucun cas sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par année). Incidence (Orphanet) : 1/200 000 à 1/1 000 000 <b>Populations particulières</b> : Qatar : 1/3 000 [El-Said <i>et al.</i>, 2006].</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et	<p>Il existe deux variantes :</p> <p>Type I (pyridoxine dépendante) (50 % des cas), non détectable dans les premiers jours de vie par MS-MS; Type II (pyridoxine résistante) (50 % des cas), détectable. Généralement, c'est une forme plus grave. Pas de symptômes à la naissance; le diagnostic clinique est possible à l'âge de 2-3 ans. Les symptômes n'étant pas</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
détectabilité de la maladie	<p>précoces, le dépistage est d'autant plus pertinent. Le dépistage évite l'errance diagnostique.</p> <p>Pour que l'hyperméthioninémie soit détectable, l'enfant doit avoir ingéré du lait. Le moment de l'échantillonnage et l'augmentation de l'allaitement maternel dans les dernières années sont des facteurs pouvant causer des faux négatifs dans les programmes de dépistage. Le prélèvement de l'échantillon sanguin avant 24 h de vie n'est pas recommandé.</p>
<b>2. Le test de dépistage</b>	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p><b>Test de 1<sup>re</sup> intention</b> : MS-MS. Dosage de la méthionine (↑Met). Possibilité de combiner avec divers ratios tels que Met/Phe, Met/Xle, Met/Cit et Met/Tyr [McHugh <i>et al.</i>, 2011] pour augmenter la spécificité du test.</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale (↑). Dans le programme de l'Ontario, ce test est fait dans les 48 h et les résultats sont disponibles dans des délais raisonnables.</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : autres maladies dépistables par une ↑Met : l'hyperméthioninémie associée à un déficit en méthionine adénosyltransférase (MAT), à un déficit en glycine N-méthyltransférase (GNMT) ou à un déficit en S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH).</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : la proportion de résultats FP au test de 1<sup>re</sup> intention varie de 1,5 à 11,1 par 100 000 nouveau-nés (4 études). Possibilité d'éviter les FP en utilisant un test de 2<sup>e</sup> intention [Matern <i>et al.</i>, 2007]. Voir le tableau annexé.</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : aucun rapporté dans les études de performance (voir le tableau annexé).</p> <p><b>Temps opportun</b> : le résultat du test arrive en temps opportun.</p>
Investigation diagnostique	Confirmation du diagnostic par la mesure de l'homocystéine dans le plasma et l'urine, en utilisant un analyseur standard.
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b></p> <p>Type I : pyridoxine (vitamine B6) combinée à des suppléments en acide folique et vit B12. La bétaine est également un traitement recommandé.</p> <p>Type II : régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine (B6), acide folique et vitamine B12.</p> <p>Article dans Orphanet [Yap, 2005] et chapitre dans GeneReviews [Picker et Levy, 2004].</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p><b>Efficacité du traitement</b>  Le traitement permet de diminuer le risque de retard du développement, le risque de thrombose et certaines autres complications associées à l'homocystinurie.</p> <p>D'après des résultats à long terme, le risque de thrombose et l'apparition d'une déficience intellectuelle diminuent lorsque le traitement est administré précocement. La réduction des risques de thrombose améliore le bilan relatif à la mortalité.</p> <p><b>Il y a un avantage préventif</b> à connaître son état : prévention de problèmes à l'occasion d'une chirurgie.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Aucune
<b>4. Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	Non

Abréviations : Cit : citrulline; HCY : homocystinurie classique; FN : faux négatif; FP : faux positif; LC-MS-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; Met : méthionine; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; Phe : phénylalanine; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Tyr : tyrosine; Xle : isoleucine et leucine.

## Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'homocystinurie classique (HCY)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-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)
<b>Niu et al., 2010 (Taiwan)</b>	1 495 132	HCY	Met	0	166*	11,1
<b>Matern et al., 2007 (É.-U.)</b>	260 936	HCY	Met	1 HCY 2 HMet	0 <sup>†</sup>	0
<b>Frazier et al., 2006 (É.-U.)</b>	944 078 <sup>‡</sup>	HCY, MAT	Met	2 HCY	n. s.	n. s.
	239 415			1 HCY	7 <sup>§</sup>	2,9
<b>Comeau et al., 2004 (É.-U.)</b>	472 255	HCY	Met et Met/Phe <sup>  </sup>	1 HCY	7 <sup>¶</sup>	1,5
<b>Schulze et al., 2003 (Allemagne)</b>	250 000	HCY	Met, Met/Phe, Met/Xle	0	8**	3,2

Abréviations : É.-U. : États-Unis; EIM : erreur innée du métabolisme; HCY : homocystinurie classique; HMet : hyperméthioninémie; MAT : déficit en méthionine adénosyltransférase; Met : méthionine; n. s. : non spécifié; Phe : phénylalanine; Xle : isoleucine et leucine.

**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.

\* Au test initial, 11 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 1 459 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 155 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 166 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique et aucun de ceux-ci ne présentait la maladie.

† Il y a eu 516 nouveau-nés (0,20 %) qui ont obtenu un résultat positif au test de 1<sup>re</sup> intention (MS-MS), chez qui on a effectué un test de 2<sup>e</sup> intention (dosage de l'homocystéine par LC-MS-MS). Aucun n'a obtenu de résultat faux positif au second test.

‡ 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 le seuil de positivité du marqueur est demeuré stable.

§ Au test initial, 3 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 63 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 5 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 8 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, parmi lesquels 7 ne présentaient pas la maladie.

|| Tel que spécifié dans Zytovicz et ses collaborateurs [2001]. Il se peut que seule la Met ait été utilisée comme marqueur dans certains cas.

¶ Sur les 472 255 nouveau-nés, 209 ont obtenu un résultat positif à un test initial, pour lesquels le médecin traitant a dû être avisé. Parmi eux, 8 ont été envoyés dans un centre de soins tertiaire, dont 7 ne présentaient pas la maladie.

\*\* 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 l'homocystinurie classique (HCY)**

<b>ÉTUDE (PAYS)</b>	<b>NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS</b>	<b>SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST</b>	<b>SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC</b>
<b>Frazier <i>et al.</i>, 2006 (É.-U.)</b>	2 HCY	0/2	0/2

Abréviations : É.-U. : États-Unis; HCY : homocystinurie classique.

## RÉFÉRENCES

- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- El-Said MF, Badii R, Bessisso MS, Shahbek N, El-Ali MG, El-Marikhie M, et al. A common mutation in the CBS gene explains a high incidence of homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat* 2006;27(7):719.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Picker JD et Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2004. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>.
- 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.
- Yap S. Homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Orphanet encyclopedia*; 2005. Disponible à : <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CbS.pdf>.