

## Fiche synthèse

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

### ACIDURIE 3-HYDROXY-3-MÉTHYLGLUTARIQUE (HMG)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : acidurie organique</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>L'HMG est liée à un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase, enzyme clé de la cétogénèse et du métabolisme de la leucine.</p> <p><b>Gravité</b> La présentation clinique varie et certaines personnes sont légèrement atteintes ou n'en présentent les symptômes que plus tard au cours de leur vie. Épisodes d'acidose et d'hypoglycémie avec hypotonie déclenchés par le jeûne ou les infections et pouvant entraîner le coma et la mort. Les épisodes récurrents risquent, à long terme, de causer des lésions cérébrales et des problèmes d'apprentissage ou une déficience intellectuelle.</p> <p><b>Incidence</b> Un cas au Québec, inscrit au PAQTMMH. 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). Selon l'expérience des experts au Québec : grande variabilité de présentation. Ontario (site Programme ontarien) : inconnu (rare) En Ontario : 20 cas de maladie liés à une augmentation du marqueur C5OH ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par année) États-Unis (ACMG) : <math>&lt;1/100\ 000</math> (rare); aucune donnée populationnelle.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Europe (Orphanet) : inconnu</p> <p><b>Populations particulières</b> : incidence plus élevée en Arabie saoudite</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p><b>Variantes de la maladie</b> : aucune variante décrite.</p> <p>La maladie commence dans la période néonatale ou dans la première année de la vie.</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 3-hydroxyisovalerylcarnitine (<math>\uparrow</math>C5OH). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que la méthylglutarylcarnitine (<math>\uparrow</math>C6DC), marqueur spécifique à l'HMG, et les ratios C5OH/C0 (<math>\uparrow</math>) et C5OH/C8 (<math>\uparrow</math>) [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 marqueur C5OH du programme en raison, entre autres, du nombre élevé de faux positifs.</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : aucun</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : autres maladies dépistables par une <math>\uparrow</math>C5OH : 3-MCC, MCD, BKT, 3MGA, 2M3HBA et BIOT. Cela devient un problème lorsque l'on ne veut pas dépister l'ensemble de ces maladies.</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : la proportion de résultats FP varie de 2,8 à 19,9 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études (voir tableau annexé); aucun cas de HMG n'a cependant été détecté dans ces études. Si on utilise des marqueurs secondaires, la proportion de FP pourrait être de 2,8 par 100 000 nouveau-nés.</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : aucun résultat FN rapporté dans 4 études (voir tableau annexé).</p> <p><b>Temps opportun</b> : aucune donnée trouvée.</p>
Investigation diagnostique	<p>Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques, qui montre l'absence de cétones et la présence des composés organiques caractéristiques.</p> <p>Au Québec, on utilise le dosage des acides organiques urinaires pour la confirmation.</p>

<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b>  Épisode aigu : administration intraveineuse d'un sérum glucosé.  Prévenir le jeûne, particulièrement lorsque l'enfant est malade.  Diète faible en protéines (ou restreinte en leucine) ou en gras, ou les deux.</p> <p><b>Efficacité du traitement</b>  La réaction au traitement varie et, par conséquent, le résultat aussi.  Le traitement prévient la plupart des conséquences négatives.  Les traitements précoces améliorent le pronostic dans les cas où le traitement prévient les crises métaboliques.</p> <p><b>Il y a un avantage préventif</b> à connaître son statut : risques de problèmes s'il y a un jeûne ou à l'occasion d'une chirurgie.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
<b>4. Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	L'Allemagne n'a pas retenu l'HMG dans son programme, au terme de son projet pilote en 2005 [Lindner <i>et al.</i> , 2011].

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; C0 : carnitine libre; C5OH : 3-hydroxyisovalerylcarnitine; C6DC : 3-méthylglutaryl carnitine; 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; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; 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 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)
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	245 747	3-MCC, HMG, MCD, 3MGA	C5OH et (C5OH/CO ou C6DC)	8 3-MCC 4 3-MCC(m)* 3 MCD <sup>†</sup> 1 3MGA	7	2,8
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	592 717	3-MCC, HMG, 3MGA <sup>‡</sup>	C5OH	14 3-MCC 4 3-MCC(m) 2 MCD	118 <sup>§</sup>	19,9
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	3-MCC, HMG, MCD	C5OH	6 3-MCC	14 <sup>  </sup>	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; CO : 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 d'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG)**

<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>Lindner <i>et al.</i>, 2011 (Allemagne)</b>	1 HMG	0/1	n. s.

Abréviations : HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; n. s.: non spécifié.

## RÉFÉRENCES

- 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.
- 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.
- 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.