

## Fiche synthèse

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

### ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE (IVA)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : acidurie organique</b>	
<p>Importance de la maladie (gravité et incidence)</p>	<p>L'IVA est due à un déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine.</p> <p><b>Gravité</b>            Crise métabolique avec encéphalopathie. La progression éventuelle de la maladie peut entraîner le coma et le décès.</p> <p>Autres symptômes décrits : retard de développement, retard staturo-pondéral et hypotonie, léthargie, difficulté à maintenir la chaleur du corps.</p> <p>Les manifestations cliniques varient, et certaines personnes sont légèrement atteintes ou asymptomatiques. Le Comité d'experts se questionne sur le risque de surmédicalisation des patients qui n'auraient jamais décompensé (formes ayant un phénotype moins sévère ou personnes qui demeureront toujours asymptomatiques). La venue du dépistage par MS-MS a mis en lumière ce type de cas [Ensenauer <i>et al.</i>, 2004]. Les experts indiquent qu'il y aurait moins de 50 % des patients qui décompenseraient plus tard dans la vie.</p> <p><b>Incidence</b>            Un cas au Québec inscrit au PAQTMMH et 2 cas (pédiatrique et adulte) connus par les membres du comité. Pour l'ensemble des aciduries organiques (sauf MCD et GA-1), il y a eu 2 décès (période de 2000-2009) (données RAMQ) et entre 14 et 20 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO).            En Ontario : 1 cas d'IVA a été confirmé sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (± 145 000 naissances par année).            Ontario : 1/100 000-200 000            États-Unis : 1/62 500-250 000</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	Europe : 1/100 000
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p><b>Variants de la maladie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) néonatale, aiguë : se manifeste dans les premiers jours de vie ou les premières semaines. En Allemagne, avant la venue du dépistage, 57 % des cas ont été diagnostiqués dans les premières semaines de vie [Grünert <i>et al.</i>, 2012].</li> <li>2) chronique, intermittente : se manifeste habituellement après 1 an.</li> </ol> <p>L'évolution naturelle n'est pas très claire.</p> <p>Pour les cas néonataux sévères, un gain secondaire du dépistage est un diagnostic plus précoce (évite l'errance diagnostique) et un traitement plus rapide de la décompensation, en plus de la prévention des décompensations subséquentes.</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 l'isovalerylcarnitine et de la 2-méthylbutyrylcarnitine (<math>\uparrow</math>C5). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C5/C8, C5/C4, C5/C3, C5/C2 et C5/C0 (<math>\uparrow</math>) pour augmenter la spécificité du test.</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : LC-MS-MS. Dosage de l'isovalerylglycine (IVG).</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : comme la MS-MS ne peut distinguer l'isovalerylcarnitine et la 2-méthylbutyrylcarnitine, une augmentation du marqueur C5 peut révéler la présence d'un déficit en 2-méthylbutyryl-CoA-déshydrogénase (2MBCD).</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : la proportion de résultats FP au test de 1<sup>re</sup> intention varie de 0,4 à 21,3 par 100 000 nouveau-nés dans 5 études (généralement <math>\geq</math> 10 par 100 000). L'administration chez la mère d'une antibiothérapie (dérivés de l'acide pivalique) entraîne des FP; cela pourrait être évité par une bonne connaissance de l'histoire médicale de la mère et un questionnaire général. Possibilité d'éradiquer les FP en utilisant un test de 2<sup>e</sup> intention [Shigematsu <i>et al.</i>, 2010]. Voir le tableau annexé.</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : aucun résultat FN rapporté dans les études de performance (voir tableau annexé).</p> <p><b>Temps opportun</b> : la majorité des cas semblent ne pas présenter de symptômes avant que le résultat du test de dépistage soit connu : 1 seul cas asymptomatique sur 20 (voir tableau annexé). Par ailleurs, parmi 7 cas diagnostiqués en Caroline du Nord (É.-U.), 1 décès a été rapporté, survenant le même jour où le résultat du dépistage a été connu [Frazier <i>et al.</i>, 2006].</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Investigation diagnostique	Présence d'un profil spécifique des acides organiques et de l'acylcarnitine plasmatique (Ontario). Acylglycines dans l'urine, acides organiques dans l'urine et acylcarnitine sanguin [Watson <i>et al.</i> , 2006].
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b> Épisode aigu : administration intraveineuse de glucose et de sérum et utilisation d'autres médicaments. Éviter le jeûne; diète faible en protéines ou restreinte en leucine; administration par voie orale de glycine et de carnitine ainsi que d'antibiotiques.</p> <p><b>Efficacité du traitement</b> La réaction au traitement varie et, par conséquent, le résultat aussi. Les traitements précoces améliorent le pronostic lorsque le traitement est administré avant les dommages neurologiques irréversibles, et il permet de prévenir les crises métaboliques [Ensenauer <i>et al.</i>, 2011]. Bon pronostic avec le traitement, mais le risque de décompensation métabolique persiste toute la vie. Il y a un avantage préventif à connaître son état : évitement du jeûne.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
<b>Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	<p>Dionisi-Vici et ses collègues [2006] : cohorte d'enfants avec IVA ayant reçu un diagnostic clinique en Italie comparativement à des cohortes d'enfants dont la maladie a été dépistée en Allemagne et en Australie. Mortalité moindre et meilleurs résultats neuro-développementaux pour les enfants chez qui l'IVA a été dépistée. L'étude présente des biais méthodologiques.</p> <p>Ensenauer et ses collègues [2003] : cohorte d'enfants avec IVA, pré et post-dépistage en Allemagne. Le QI était plus bas chez les 22 enfants ayant eu un dépistage plus tardif.</p> <p>Grünert et ses collègues [2012] ont fait l'analyse rétrospective de 21 cas d'IVA en Allemagne, et d'une série de 155 cas internationaux. La mortalité était de 33 % chez les enfants atteints de la forme néonatale (en moyenne à 7 jours de vie). Le QI moins élevé n'était pas associé au nombre de crises métaboliques, mais il était inversement proportionnel à l'âge au moment du diagnostic.</p>

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4 : butyryl-/isobutyrylcarnitine; C5 : isovalerylcarnitine plus 2-methylbutyrylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; GA-1 : acidémie glutarique type 1; IVA : acidémie isovalérique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; QI : quotient intellectuel; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

## Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acidémie isovalérique (IVA)

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)
Ensenauer <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	1 612 105	IVA	C5 (C5/C8, C5/C4, C5/C3)	24 IVA* 3 2MBCD <sup>†</sup>	317	19,6
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	IVA, 2MBCD <sup>‡</sup>	C5	2 IVA 4 2MBCD	131 <sup>§</sup>	9,9
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010 (Japon)	146 000	IVA	C5	1 IVA	0 <sup>  </sup>	~0
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078 <sup>¶</sup>	IVA, 2MBCD	C5	7 IVA	n. s.	n. s.
	239 415			1 IVA	1**	0,4
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	IVA	C5, C5/C2	4 IVA	33 <sup>††</sup>	13,2
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	IVA, 2MBCD	C5	0	35	21,3

Abréviations : 2MBCD : déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4 : butyrylcarnitine; C5 : isovalerylcarnitine plus 2-méthylbutyrylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; EIM : erreur innée du métabolisme; IVA : acidémie isovalérique; n. s. : non spécifié; 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.

\* Deux cas de nouveau-nés ayant une histoire familiale ont été détectés. Ces derniers avaient commencé le traitement avant le prélèvement de l'échantillon sanguin.

† Il y a eu un cas additionnel de 2MBCD détecté dans le contexte d'une investigation familiale, lequel présentait un résultat négatif au test.

‡ Maladie pour laquelle le dépistage doit être considéré à l'étude uniquement.

§ Au test initial, 25 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 6 507 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 112 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 137 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, parmi lesquels 131 ne présentaient pas d'EIM.

|| Il y a eu 1 065 nouveau-nés (0,7 %) 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'isovalérylglycine par LC-MS-MS). Un seul a obtenu un résultat positif au second test, lequel présentait la maladie.

¶ 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, 1 nouveau-né a obtenu un résultat positif, lequel a été immédiatement adressé à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 55 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. Un seul a obtenu un résultat à nouveau au-dessus du seuil limite; ce résultat était faux positif.

†† 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'acidémie isovalérique (IVA)**

<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>	14 IVA	1/14	n. s.
<b>Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)</b>	2 IVA	0/2	0/2
<b>Schulze <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)</b>	4 IVA	0/4	n. s.

Abréviations : IVA : acidémie isovalérique; n. s.: non spécifié.

## RÉFÉRENCES

- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):383-9.
- Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, Muntau AC. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: Data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011;57(4):623-6.
- Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1136-42.
- Ensenauer R, Gruenert S, Willard J, Matern D, Wendel U, Lehnert W, et al. Natural history of isovaleric acidemia (IVA). *J Inherit Metab Dis* 2003;26(Suppl 2):38 [abstract 075-O].
- 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.
- Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:9.
- 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.
- 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.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
- Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Main report. *Genet Med* 2006;8(5 Suppl):12S-252S.

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.