

Fiche synthèse

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

FORME NÉONATALE DU DÉFICIT MULTIPLE EN CARBOXYLASES OU DÉFICIT EN HOLOCARBOXYLASE SYNTHÉTASE (MCD)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
1. La maladie : acidurie organique	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La forme néonatale du déficit multiple en carboxylases est liée à un déficit en holocarboxylase synthétase, une enzyme impliquée dans le métabolisme de la biotine (vitamine B8).</p> <p>Gravité</p> <p>La présentation clinique varie et certaines personnes sont légèrement atteintes ou asymptomatiques. Épisodes d'acidocétose avec encéphalopathie et déshydratation pouvant entraîner le coma et la mort. Signes cutanés graves évoquant une carence en acides gras essentiels (alopécie, éruptions vésiculo-bulleuses et dermatose).</p> <p>Sans traitement : déficience intellectuelle, troubles de l'équilibre et de la coordination, crises d'épilepsie, perte de l'ouïe et de la vue.</p> <p>Incidence</p> <p>Il n'y a pas de données québécoises. Le MCD n'est pas visé par le PAQTMMH. Pas de données de la RAMQ ou de MED-ECHO.</p> <p>Ontario (site Programme ontarien) : rare; 1/90 000</p> <p>En Ontario : pas de mention du MCD.</p> <p>États-Unis (ACMG) : <1/100 000; estimé à 1/87 000</p> <p>Europe (Orphanet) : inconnu</p> <p>Populations particulières : îles Féroé, appartenant au Danemark [Lund <i>et al.</i>, 2007; Joensen <i>et al.</i>, 2006]</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Il existe deux variantes au déficit multiple en carboxylases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une forme néonatale (déficit en holocarboxylase synthétase; MCD) : dès la naissance ou dans les premières semaines de la vie (avant les 6 premières semaines de vie dans la plupart des cas); • une forme tardive (déficit en biotinidase ou BIOT). Le déficit en biotinidase est traité dans une autre fiche, à part entière. Il se dépiste par une autre technique que la MS-MS.
2. Le test de dépistage	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p>Test de 1^{re} intention : MS-MS. Dosage de la 3-hydroxyisovalerylcarnitine (\uparrowC5OH) ou de la propionylcarnitine (\uparrowC3). Le meilleur marqueur serait le C5OH (selon le Comité d'experts). En Ontario, si le résultat du test est positif avec le marqueur C5OH, 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 faux positifs.</p> <p>Test de 2^e intention : voir ci-dessous le dépistage concomitant.</p> <p>Dépistage concomitant : autres maladies dépistables par une \uparrowC5OH : 3-MCC, HMG, 3MGA, BKT, 2M3HBA et BIOT; autres maladies dépistables par une augmentation de la C3 : MMA, PA et TCII. Cela devient un problème lorsque l'on ne veut pas dépister l'ensemble de ces maladies. Au Danemark, on a réglé cette problématique en effectuant un séquençage du gène HLCS en 2^e intention lorsque le marqueur C5OH est élevé (sur le même échantillon sanguin et avant d'aviser la famille).</p> <p>Faux positifs (FP) avec le marqueur C5OH : la proportion de résultats FP varie de 2,8 à 19,9 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études (voir tableau annexé).</p> <p>Faux positifs (FP) avec le marqueur C3 : la proportion de résultats FP au test de 1^{re} intention est très variable selon les algorithmes, allant de 1,3 à 20,7 par 100 000 nouveau-nés dans 4 études et jusqu'à 82,0 par 100 000 dans 1 autre (voir tableau annexé). Une \uparrowC3 transitoire pourrait être observée chez les nouveau-nés dont le groupe sanguin ABO diffère de celui de la mère [Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001]. Les FP sont souvent liés à un déficit en vitamine B12 chez la mère, qui crée une augmentation de la C3. Ce déficit se présente chez les femmes végétaliennes, et leur enfant peut avoir des séquelles de déficience intellectuelle. Si les cas de déficit maternel en B12 n'ont pas été détectés avant la naissance, le dépistage néonatal peut être un avantage.</p> <p>Faux négatifs (FN) : aucun résultat FN rapporté dans 5 études (voir tableau annexé).</p> <p>Temps opportun : sur 4 cas détectés, 1 seul présentait des symptômes (eczéma) avant que le résultat du test soit disponible; toutefois, ce résultat avait été obtenu tardivement (à 3 mois).</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Investigation diagnostique	Chromatographie des acides organiques urinaires montrant une hyperlactacidémie et l'apparition d'acides organiques caractéristiques. Le diagnostic est confirmé par le dosage des carboxylases sur les fibroblastes en culture dépourvus ou supplémentés en biotine.
3. Le traitement	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p>Nature du traitement Administration de biotine par injection intramusculaire d'abord puis <i>per os</i>. Traitement largement disponible et peu coûteux [Watson <i>et al.</i>, 2006].</p> <p>Efficacité du traitement La réaction au traitement varie et, par conséquent, le résultat aussi. Bon pronostic si le traitement permet de prévenir les épisodes de crise métabolique.</p> <p>Chez les enfants symptomatiques, des suppléments diététiques peuvent faire disparaître certains symptômes, par exemple les déséquilibres biochimiques, la perte de cheveux, les crises d'épilepsie, la faible tonicité musculaire et les éruptions cutanées. Les traitements peuvent arrêter la progression de certains dommages, mais ils ne peuvent les enrayer (dommages irréversibles). Certains enfants ayant reçu un traitement risquent malgré cela de développer un handicap mental ou des problèmes d'apprentissage.</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
4. Information tirée de programmes de dépistage	
	Non

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; C3 : propionylcarnitine; C5OH : 3-hydroxyisovalerylarnitine; FN : faux négatif; FP : faux positif; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MMA : acidémie méthylmalonique; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; PA : acidémie propionique, PAQTMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; TCII : déficit en transcobalamine II.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC), 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 [†] 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; 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.

Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acidémie méthylmalonique (MMA), de l'acidémie propionique (PA) et du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) par dosage sanguin du marqueur C3

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS	EIM VISÉES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX NÉGATIFS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	504 049	MMA, PA	C3 (C3/C2 ou C4DC)*	3 MMA 2 PA	3 MMA [†]	49	9,7
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	MMA, PA, cblC	C3 ou C3/C2	13 MMA 2 PA 1 cblC	n. s.	59 [‡]	4,5
Matern <i>et al.</i> , 2007 (É.-U.)	176 819	MMA	C3 (C3/C2 ou C3/C16)	16 (<i>mut</i> , cblA, cblB, cblC et déficit maternel sévère en vit. B12)	n. s.	46	26,0 [§]
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078	MMA, PA, déficit en cbl	C3 et C3/C2	5 MMA 5 cblC 3 PA	1 MMA	n. s.	n. s.
	239 415			5 MMA ou cblC 1 PA	n. s.	3**	1,3
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	MMA, PA, cbl	C3 ou mma, C3/C0, C3/C2	1 MMA 1 PA 1 cblC 1 cblD	0	205 ^{††}	82,0
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	164 000	MMA, PA, MCD	C3	2 PA	n. s.	34 ^{††}	20,7

Abréviations : C0 : carnitine libre; C2 : acetylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4DC : méthylmalonylcarnitine; cbl : cobalamine; cblA : acidémie méthylmalonique sensible à la vitamine B12, type cblA; cblC : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblC; cblD : acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblD; EIM : erreur innée du métabolisme; MCD : déficit en holocarboxylase synthétase; MMA : acidémie méthylmalonique; mma : méthylmalonyl; PA : acidémie propionique.

Note : Le nombre de résultats faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

* La C3 est le marqueur principal. Au terme de l'étude, la C4DC n'était plus utilisée comme marqueur secondaire.

† 1 cas d'acidurie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 de type inconnu et 2 cas (d'une même famille) de déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase.

‡ Au test initial, 36 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 3 141 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 39 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 75 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 59 ne présentaient pas d'EIM.

§ Il y a eu 3 556 nouveau-nés (2,01 %) qui ont obtenu un résultat positif au test de 1^{re} intention (MS-MS), chez qui on a effectué un test de 2^e intention (dosage de l'acide méthylmalonique par LC-MS-MS). Le résultat du second test était positif chez 62 nouveau-nés dont 16 présentaient une acidémie méthylmalonique ou étaient nés d'une mère avec un déficit sévère en vitamine B12.

|| L'étude présente les résultats de 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 les seuils de positivité des marqueurs sont demeurés stables.

¶ 1 cas (cblA) s'est présenté à l'âge de 5 mois avec une faible acidémie méthylmalonique. Le seuil de positivité du marqueur C3 a été abaissé par la suite.

** Au test initial, 6 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 410 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 3 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 9 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 3 étaient 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.

‡‡ Selon le texte de l'article, seulement 2 enfants auraient obtenu un résultat positif à un test effectué sur un second échantillon.

Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic du déficit en holocarboxylase synthétase (MCD)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i>, 2012 (Danemark)	2 MCD	1/2*	1/2
Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)	2 MCD	0/2	0/2

Abréviations : MCD : déficit en holocarboxylase synthétase.

* 1 cas a obtenu le résultat du test de dépistage tardivement (à 3 mois) et présentait alors des symptômes d'eczéma.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Joensen F, Steuerwald EU, Rasmussen NH. [Three congenital metabolic diseases in the Faeroe Islands. Incidence, clinical and molecular genetic characteristics of Faeroese children with glycogen storage disease type IIIA, carnitine transporter deficiency and holocarboxylase synthetase deficiency]. *Ugeskr Laeger* 2006;168(7):667-70 (article en danois).
- 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.
- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(3):341-9.
- 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.
- 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.
- 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.