

## Fiche synthèse

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

### LEUCINOSE OU MALADIE DU SIROP D'ÉRABLE (MSUD)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : trouble du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>La MSUD est due à un déficit des alpha céto-décarboxylases des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine).</p> <p><b>Gravité</b> Lorsque la maladie apparaît dans les premiers jours de vie, les symptômes sont graves, mais non spécifiques. L'évolution sans traitement est caractérisée par une aggravation vers un coma profond. Dans les formes subaiguës, il y a une atrophie cérébrale dont l'évolution est extrêmement sévère, et l'enfant présente une déficience intellectuelle irréversible. Dans les formes intermittentes, l'enfant présente des comas acidocétosiques à répétition.</p> <p><b>Incidence</b> La maladie est présente au Québec : 14 patients sont traités dans le cadre du PAQTMMH. Un décès est connu (période de 2000-2009) (données RAMQ) et il y a eu entre 1 et 4 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). Ontario (Site Programme Ontarien) : 1/200 000 États-Unis (ACMG) : &lt;1/100 000 Selon le National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC) aux États-Unis (communication personnelle) : 1/230 028. Europe (Orphanet) : 1-5/10 000, HAS : 1/185 000</p> <p><b>Populations particulières</b> : incidence plus élevée chez les mennonites et les personnes d'ascendance canadienne-française.</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><b>Variantes de la maladie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• forme classique (néonatale) : se manifeste après 3 à 5 jours de vie</li> <li>• forme intermédiaire se manifeste plus tardivement</li> <li>• forme intermittente peut survenir à tout âge</li> <li>• forme thiamine-sensible (exceptionnelle)</li> </ul>
<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 des acides aminés à chaîne ramifiée (↑AACR), soit la leucine (Leu), l'isoleucine (Ile) et la valine (Val). Possibilité de combiner avec divers ratios, tels que Leu/Phe et Leu/Ala pour augmenter la spécificité du test. La MS-MS ne permet pas de distinguer la Leu, l'Ile, l'alloisoleucine (allo-Ile) et l'hydroxyproline (OH-Pro) qui sont quantifiées ensemble. Seul le test de 2<sup>e</sup> intention peut le faire.</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : LC-MS-MS. Détection de la présence d'allo-Ile, le seul marqueur pathogénomique de la MSUD, et d'hydroxyproline (OH-Pro) révélatrice d'une hydroxyprolinémie (HP, une condition bénigne). Test utilisé à la Mayo Clinic du Minnesota [Oglesbee <i>et al.</i>, 2008; Matern <i>et al.</i>, 2007]. Le test vise à augmenter la sensibilité et la spécificité du dépistage, mais aucune donnée de performance n'est disponible.</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : la proportion de résultats FP au test de 1<sup>re</sup> intention est variable selon les marqueurs utilisés, allant de 0 à 11 par 100 000 nouveau-nés (6 études; voir le tableau annexé). Les cas d'HP génèrent également des résultats FP pour la MSUD, lesquels peuvent être évités en utilisant le test de 2<sup>e</sup> intention. Les niveaux d'AACR peuvent également être élevés chez les nouveau-nés recevant une nutrition parentérale [Matern <i>et al.</i>, 2007].</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : on rapporte au moins 9 cas non détectés par le dépistage dans la littérature [Puckett <i>et al.</i>, 2010; Bhattacharya <i>et al.</i>, 2009; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006; Frazier <i>et al.</i>, 2006]. Ils présentaient tous la forme intermittente ou la forme intermédiaire de la maladie. La proportion de FN sur le nombre de cas diagnostiqués atteint jusqu'à 15 % (3/20; [Puckett <i>et al.</i>, 2010; Bhattacharya <i>et al.</i>, 2009; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006; Frazier <i>et al.</i>, 2006]), 25 % (2/8; [Puckett <i>et al.</i>, 2010; Bhattacharya <i>et al.</i>, 2009; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006; Frazier <i>et al.</i>, 2006]) et 50 % (1/2; [Puckett <i>et al.</i>, 2010; Bhattacharya <i>et al.</i>, 2009; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006; Frazier <i>et al.</i>, 2006]) dans 4 publications.</p> <p><b>Temps opportun</b> : une grande majorité de cas ont des symptômes avant que le diagnostic soit établi (22/26, si on</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	exclut les 10 cas provenant de la tribu aborigène de Taiwan; 32/36 si on les inclut). De plus, en combinant les résultats de 4 études, 9 cas sur 24 étaient symptomatiques avant que le résultat du test de dépistage soit connu. Voir tableau annexé.
Investigation diagnostique	Mesure de la concentration d'acides aminés dans le sang et des taux d'acides organiques urinaires. Élévation plasmatique et urinaire de leucine, isoleucine et valine avec présence d'alloisoleucine (caractéristique de cette maladie). Le test diagnostique est disponible dans trois centres au Québec.
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En présence d'un épisode aigu : épuration exogène (dialyse, hémofiltration), administration de glucose et de sérum par voie intraveineuse et (ou) endogène (régime hypercalorique sans acides aminés ramifiés).</li> <li>• Traitement quotidien : éviter les périodes de jeûne prolongé. Diète faible en acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Suppléments de thiamine pouvant aussi être envisagés [Strauss <i>et al.</i>, 2006].</li> </ul> <p><b>Efficacité du traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bon pronostic avec le traitement, mais le risque de décompensation métabolique persiste toute la vie.</li> <li>• Prévention de la mortalité : la mort est fréquente sans traitement.</li> <li>• Prévention de la morbidité : le traitement précoce améliore les résultats cliniques sans toutefois les normaliser complètement.</li> <li>• Le traitement peut prévenir les crises métaboliques et les séquelles qui en résultent.</li> </ul>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Des lignes directrices sur la prise en charge nutritionnelle de la MSUD sont en cours d'élaboration grâce au financement de la Southeastern Newborn Screening and Genetics Collaborative et à l'expertise de membres du Genetic Metabolic Dietitians International [Frazier <i>et al.</i> , 2010].
<b>4. Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	Battacharya et ses collègues [2009] décrivent les cas de MSUD (n=8) d'une cohorte australienne soumise au dépistage, dont deux étaient des FN au dépistage. Le diagnostic a été fait avant le jour 8 chez 5 sur 6 des enfants ayant eu un résultat positif au test de dépistage. L'enfant chez qui la maladie a été diagnostiquée au jour 9 est

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>décédé. Les enfants survivants avaient entre 8 mois et 10 ans. Tous étaient neurologiquement normaux au moment de leur dernière évaluation pour l'étude. Les 2 enfants « loupés » par le dépistage (FN) étaient atteints d'une forme intermédiaire ou intermittente; leur maladie a été diagnostiquée à 24 et 27 mois et ils souffrent d'une déficience intellectuelle établie.</p> <p>Simon et ses collègues [2006] comparent une cohorte d'enfants chez qui la MSUD a été dépistée (n=10) à une cohorte d'enfants qui ont reçu un diagnostic clinique (n=10), en Allemagne et en Autriche, entre 1999 et 2005. Les enfants chez qui la maladie avait été dépistée avaient un meilleur tableau clinique que les enfants qui n'avaient pas fait l'objet d'un dépistage dans les premières semaines de vie. Sur les 10 cas dépistés, 8 présentaient au moins un symptôme au moment du diagnostic. L'envoi immédiat du patient à un centre spécialisé pourrait améliorer les résultats cliniques.</p> <p>Le programme de dépistage allemand a retenu la MSUD au terme de son étude pilote en 2005. Parmi 7 cas diagnostiqués entre 1999 et 2009, 1 seul a été symptomatique avant que le résultat du test de dépistage soit connu. Cependant, chez 2 des 7 cas, un échantillon sanguin avait été prélevé immédiatement après leur naissance en raison d'un risque élevé d'être atteint par la MSUD [Lindner <i>et al.</i>, 2011].</p> <p>Couce et ses collègues [2011a] décrivent 4 cas dépistés par le programme espagnol, dont 3 étaient déjà symptomatiques au moment où les résultats du dépistage ont été rendus disponibles. Dans ces cas, le dépistage a permis d'éviter l'errance diagnostique. Le quotient intellectuel (QI) des enfants chez qui la maladie a été dépistée est de 105 et celui de l'enfant diagnostiqué cliniquement est de 87, après un suivi moyen de 4,5 ans (étendue de 1 à 7 ans).</p>

Abréviations : AACR : acide aminé à chaîne ramifiée; ACMG : American College of Medical Genetics; Ala : alanine; allo-Ile : alloseuleucine; FN : faux négatif; FP : faux positif; HAS : Haute Autorité de santé; HP : hydroxyprolinémie; Ile : isoleucine; LC-MS-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; Leu : Leucine; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; MSUD : leucine; Phe : phénylalanine; OH-Pro : hydroxyproline; PAQTMMH : Programme alimentaire québécois de traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Val : valine.

## Performance de la MS-MS pour le dépistage de la leucine (MSUD)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAU-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	MSUD	Leu (Leu/Phe ou Leu/Ala)	1 MSUD	0	25	5,0
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 321 123	MSUD	Leu(Ile)	13 MSUD	n. s.	56*	4,2
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	353 894	MSUD	Leu et Leu/Ala	1 MSUD	1 <sup>†</sup>	39	11,0
Frazier <i>et al.</i> , 2006 (É.-U.)	944 078 <sup>‡</sup>	MSUD	Val et Leu(Ile)	1 MSUD	1 <sup>§</sup>	n. s.	n. s.
	239 415			0	0	0	< 0,4
Comeau <i>et al.</i> , 2004 (É.-U.)	472 254	MSUD	Leu et Leu/Phe <sup>  </sup>	2 MSUD	n. s.	10 <sup>¶</sup>	2,1
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	250 000	MSUD	Leu(Ile) et Val	2 MSUD	0	23**	9,2

Abréviations : Ala : alanine; É-U. : États-Unis; EIM : erreur innée du métabolisme; Ile : isoleucine; Leu : leucine; MSUD : leucine; n. s. : non spécifié; Phe : phenylalanine; s. o. : sans objet; Val : valine.

**Note** : Le nombre de faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés. La MS-MS ne permet pas de distinguer la leucine et l'isoleucine; elle les quantifie ensemble.

\* Au test initial, 13 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 1 857 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 56 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 69 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, parmi lesquels 56 ne présentaient pas la maladie. Les 56 faux positifs incluaient 6 nouveau-nés présentant un niveau de Leu sérique élevé et persistant, chez qui une hydroxyprolinémie bénigne était suspectée.

† L'algorithme a été modifié en cours d'étude. Le cas ayant obtenu un résultat faux négatif aurait été détecté si l'algorithme final avait été appliqué.

‡ 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 les seuils de positivité des marqueurs sont demeurés stables.

§ Leucine intermittente diagnostiquée à l'âge de 4 ans.

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

¶ Il y a eu 178 nouveau-nés qui ont obtenu un résultat positif à un test initial, pour lesquels le médecin traitant a dû être avisé. Parmi eux, 12 ont été envoyés dans un centre de soins tertiaire, dont 10 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 la leucinose (MSUD)**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	1 MSUD	n. s.	1/1*
Couce <i>et al.</i> , 2011b (Espagne)	4 MSUD	3/4	3/4
Lindner <i>et al.</i> , 2011 (Allemagne)	5 MSUD	1/5 <sup>†</sup>	n. s.
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	13 MSUD <sup>‡</sup>	4/13	13/13
Bhattacharya <i>et al.</i> , 2009 (Australie)	6 MSUD	n. s.	6/6 <sup>§</sup>
Simon <i>et al.</i> , 2006 (Allemagne-Autriche)	10 MSUD <sup>  </sup>	n. s.	8/10
Schulze <i>et al.</i> , 2003 (Allemagne)	2 MSUD <sup>¶</sup>	1/2	1/2

Abréviations : MSUD : leucinose; n. s.: non spécifié.

\* Décompensation métabolique au jour 8.

† Décompensation métabolique à 4 jours de vie.

‡ 10 des 13 cas appartenaient à une tribu aborigène du sud de Taiwan.

§ 5 cas diagnostiqués au jour 8 et 1 cas au jour 9.

|| 10 formes classiques de la maladie.

¶ 1 cas atteint de la forme classique, qui était symptomatique avant que le résultat du test de dépistage soit connu et qui est demeuré symptomatique malgré le traitement, et un cas atteint d'une variante de la maladie, qui était asymptomatique au moment où le diagnostic a été établi.

## RÉFÉRENCES

- Bhattacharya K, Wiley V, Roy B, Ellaway CJ, Alexander I, Dennison B, et al. Newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD) by tandem mass spectrometry: Outcome. *Mol Genet Metab* 2009;98(1-2):109-10.
- 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.
- Couce ML, Bana A, Boveda MD, Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: Impact and long-term results. *Pediatr Int* 2011a;53(1):13-7.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011b;104(4):470-5.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Frazier DM, Ueda K, Singh RH. Development of nutrition guidelines for inborn errors of metabolism: Progress with the MSUD and PPA guidelines. *Mol Genet Metab* 2010;99(3):195-6.
- 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.
- Lindner M, Gramer G, Haegel 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.
- 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.

- Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, et al. Second-tier test for quantification of allose and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem* 2008;54(3):542-9.
- Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: Further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab* 2010;100(2):136-42.
- 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.
- Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inher Metab Dis* 2006;29(4):532-7.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2006. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>.