
Le Programme québécois de dépistage néonatal urinaire: d'hier à aujourd'hui



Christiane Auray-Blais, LL.M., Ph.D.

Biochimiste-responsable, PQDNU

CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Professeure-chercheuse

Service de génétique, Dép. Pédiatrie

Faculté de médecine et des sciences de la santé

Université de Sherbrooke

Dr Bruno Maranda, MD, M.Sc.

Généticien, Service de génétique, Dép. Pédiatrie

CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Faculté de médecine et des sciences de la santé

Université de Sherbrooke

PQDNSU

55 ans au service des nouveau-nés et de leurs familles

Québec, le 25 octobre 2024

CENTRE DE
RECHERCHE



Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de l'Estrie - Centre
hospitalier universitaire
de Sherbrooke

Québec 



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Faculté de médecine
et des sciences de la santé

Divulcation de conflits d'intérêt

C. Auray-Blais

Waters Corp.: frais de voyages pour des conférences

Bruno Maranda

Directeur médical chez MendeliKABS Inc.

Plan de la présentation

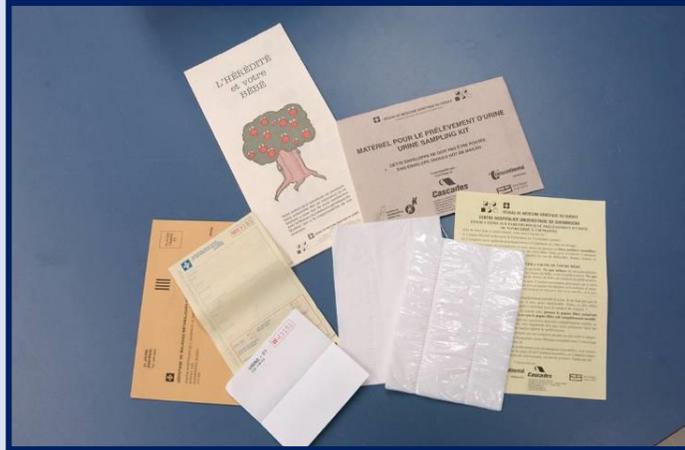
- ↳ **Programme québécois de dépistage néonatal urinaire**
 - ↳ **Collaboration des parents**
 - ↳ **Technologie actuelle**
 - ↳ **Maladies ciblées et manifestations cliniques**
 - ↳ **Rehaussement technologique: la spectrométrie de masse**
 - ↳ **Conclusions**
-

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire 1973-2023

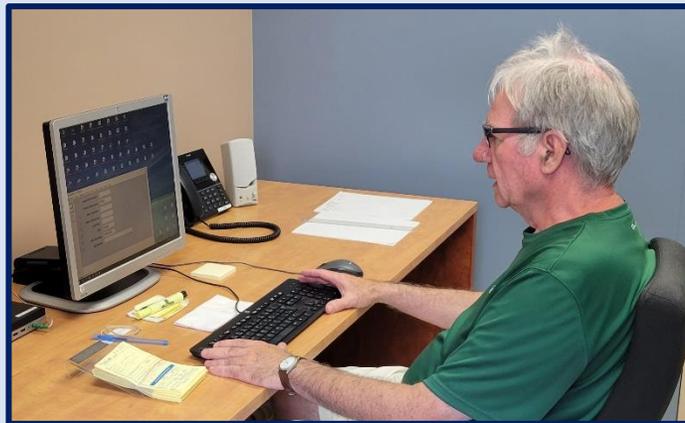
- Début ⇒ 1971 (analyses débutées en 1973)
 - Dépistage ⇒ Volontaire
 - Collecte d'urine ⇒ Parents
 - Consentement ⇒ Libre et éclairé
 - But ⇒ Médecine génétique préventive
 - Âge au dépistage ⇒ 21 jours (depuis 1981)
 - Analyses/an ⇒ ~ 66 000 à 70 000 (pour les 5 dernières années)
-

Nécessaires remis aux mamans et confidentialité

Nécessaires remis aux mamans (1 commandité)



Rappels aux parents Feuillet avec carte RAMQ du nouveau-né



Biobanque et confidentialité

Collaboration volontaire des parents

1973 à 2024
Varie de 84% à 93%

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

J. Inher. Metab. Dis. 11 (1988) 45–55

Newborn Urine Screening Experience with over one Million Infants in the Quebec Network of Genetic Medicine

B. LEMIEUX^{1*}, C. AURAY-BLAIS¹, R. GIGUÈRE¹, D. SHAPCOTT¹ and C. R. SCRIVER²

¹Département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

²deBelle Laboratory for Biochemical Genetics, Montreal Children's Hospital, 2300 Tupper Street, Montreal, Quebec, Canada, H3H 1P3

J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 393–402
© SSIEM and Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands

Newborn urine screening programme in the province of Quebec: An update of 30 years' experience

C. AURAY-BLAIS*, R. GIGUÈRE and B. LEMIEUX
Mass Urinary Screening Program, Genetic Service, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, hôpital Fleurimont, 3 001, 12^e avenue Nord, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1H 5N4

*Correspondence: E-mail: Christiane.Auray-Blais@USherbrooke.ca

The Journal of Clinical Investigation

Volume 118 Number 12 December 2008

Research article

Iminoglycinuria and hyperglycinuria are discrete human phenotypes resulting from complex mutations in proline and glycine transporters

Stefan Bröer,¹ Charles G. Bailey,² Sonja Kowalczyk,¹ Cynthia Ng,² Jessica M. Vanslambrouck,² Helen Rodgers,³ Christiane Auray-Blais,⁴ Juleen A. Cavanaugh,³ Angelika Bröer,¹ and John E.J. Rasko^{2,5}

J Inherit Metab Dis (2007) 30:515–521

DOI 10.1007/s10545-007-0607-x

NEWBORN SCREENING

Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules

C. Auray-Blais · D. Cyr · R. Drouin

ORIGINAL ARTICLE

WILEY  

J Inherit Metab Dis. 2019;42:107–116.

Combined malonic and methylmalonic aciduria due to *ACSF3* mutations: Benign clinical course in an unselected cohort

Alina Levtova^{1,2} | Paula J. Waters³ | Daniela Buhas^{4,5} | Sébastien Lévesque³ |
Christiane Auray-Blais³ | Joe T.R. Clarke³ | Rachel Laframboise⁶ | Bruno Maranda^{3,6} |
Grant A. Mitchell² | Catherine Brunel-Guitton² | Nancy E. Braverman^{4,5}



International Journal of
Neonatal Screening. 2021, 7, 18. |



Article

Neonatal Urine Screening Program in the Province of Quebec: Technological Upgrade from Thin Layer Chromatography to Tandem Mass Spectrometry

Christiane Auray-Blais * , Michel Boutin , Pamela Lavoie and Bruno Maranda 

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

Research article

The Journal of Clinical Investigation Volume 121 Number 1 January 2011

Loss-of-function mutations in the glutamate transporter SLC1A1 cause human dicarboxylic aminoaciduria

Charles G. Bailey,¹ Renae M. Ryan,² Annora D. Thoeng,¹ Cynthia Ng,¹ Kara King,¹ Jessica M. Vanslambrouck,¹ Christiane Auray-Blais,³ Robert J. Vandenberg,² Stefan Bröer,⁴ and John E.J. Rasko^{1,5}



Clinica Chimica Acta 436 (2014) 249–255

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

High-throughput tandem mass spectrometry multiplex analysis for newborn urinary screening of creatine synthesis and transport disorders, Triple H syndrome and OTC deficiency

Christiane Auray-Blais ^{*}, Bruno Maranda, Pamela Lavoie

Persistence of the Common Hartnup Disease D173N Allele in Populations of European Origin

Annals of Human Genetics (2007) 71,755–761

Dimitar N. Azmanov^{1,2}, Helen Rodgers¹, Christiane Auray-Blais³, Robert Giguère³, Charles Bailey⁴, Stefan Bröer⁵, John E. J. Rasko^{4,6}, Juleen A. Cavanaugh^{1,*}

A case of hyperlysinemia identified by urine newborn screening *JIMD Reports*. 2023;64:440–445.

Mehdi Yeganeh¹ | Christiane Auray-Blais² | Bruno Maranda² | Amanda Sabovic³ | Robert J. DeVita^{3,4} | Michael B. Lazarus^{3,4} | Sander M. Houten⁵

HUMAN MUTATION 0, 1–5, 2008

RESEARCH ARTICLE

Further Evidence for Allelic Heterogeneity in Hartnup Disorder

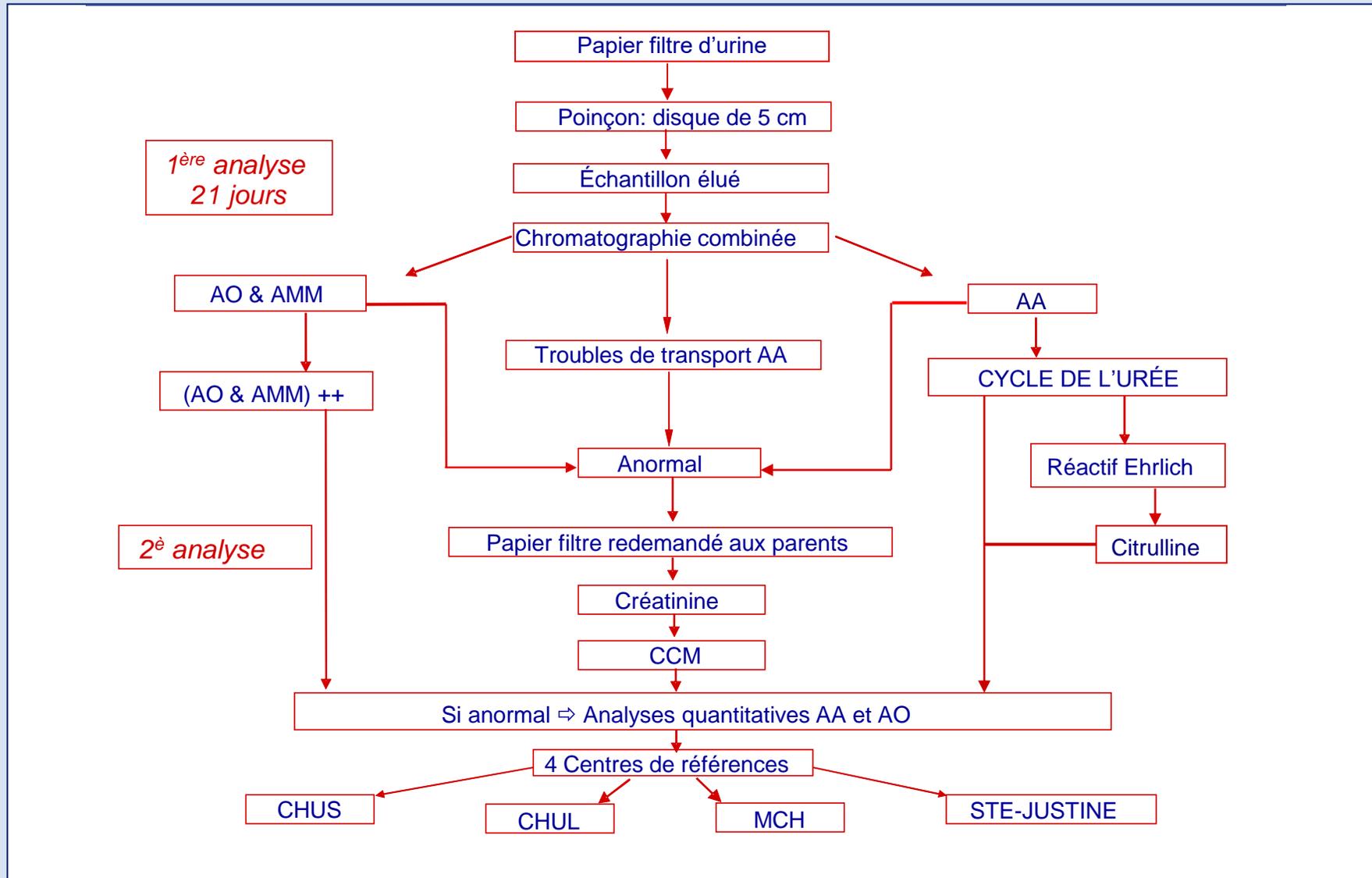
Dimitar N. Azmanov,^{1*} Sonja Kowalczyk,² Helen Rodgers,¹ Christiane Auray-Blais,³ Robert Giguère,³ John E.J. Rasko,^{4,5} Stefan Bröer,² and Juleen A. Cavanaugh¹

An Automated Method for the Determination of Orotic Acid in the Urine of Children Being Screened for Metabolic Disorders

Clin Biochem.1980 Aug;13(4):160-3.

D. PARADIS⁽¹⁾, R. GIGUERE, C. AURAY-BLAIS, P. DRAPER and B. LEMIEUX⁽¹⁾

Diagramme du processus d'analyses



CCM: Chromatographie sur couche mince

Étapes au laboratoire

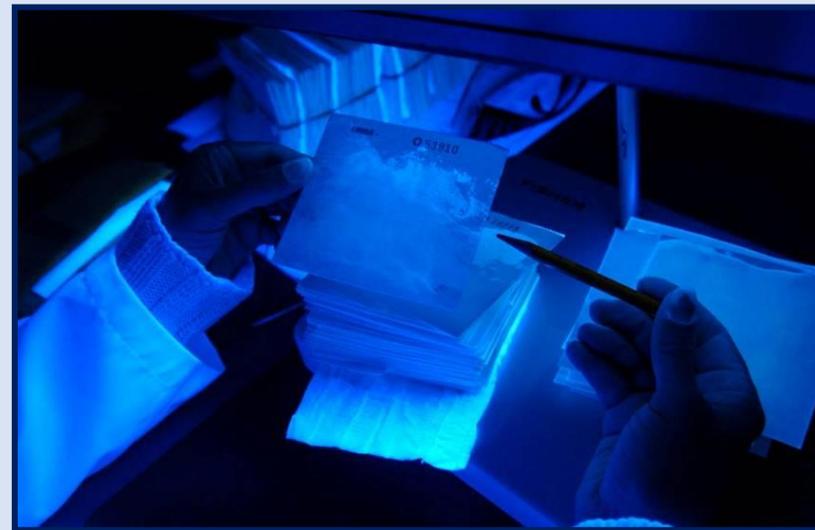


**Numérotage des papiers filtres
et formulaires**

Coupe du papier filtre



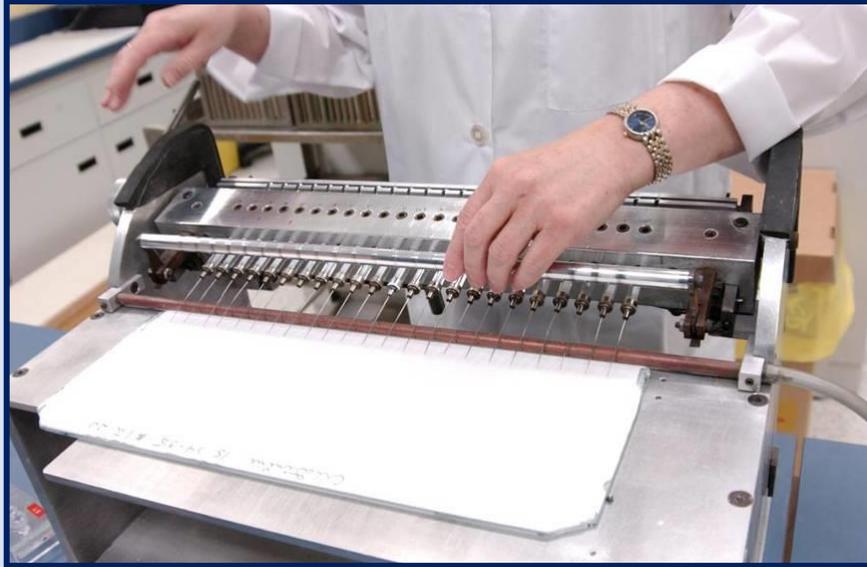
Visualiser sous lampe UV



Élution de l'échantillon: 500 analyses/jour



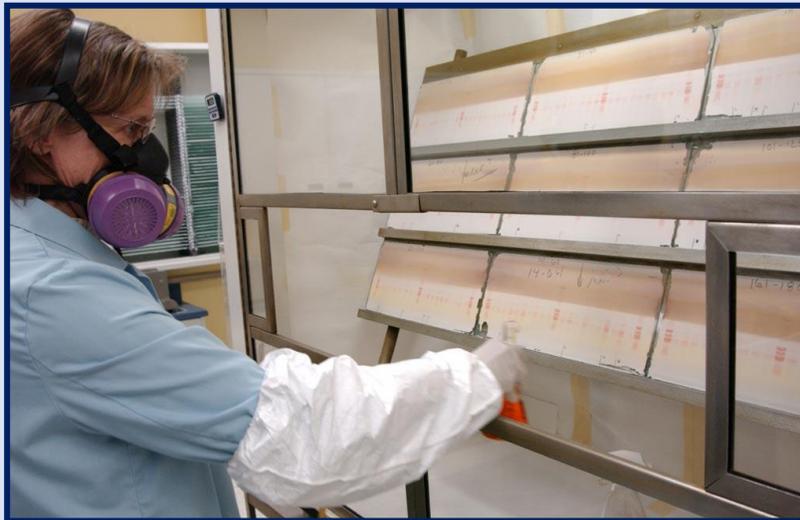
Dépôt des urines sur plaques de chromatographie



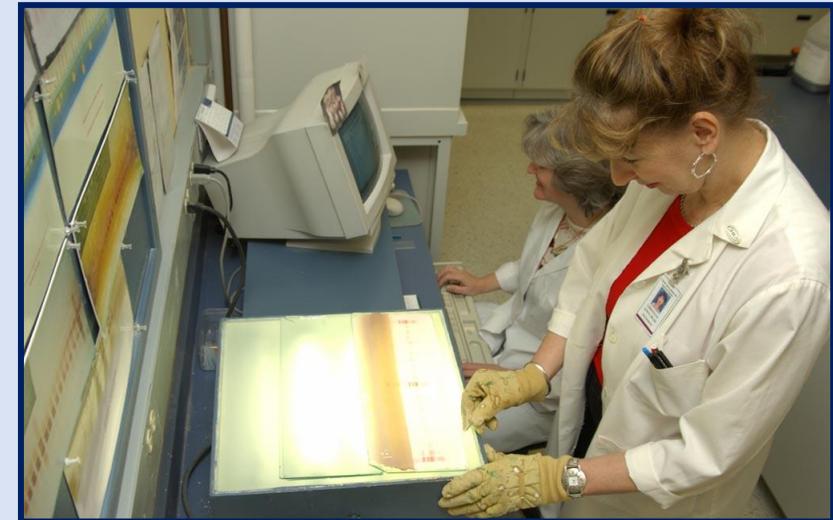
Migration dans bains de solvant



Vaporisation des réactifs



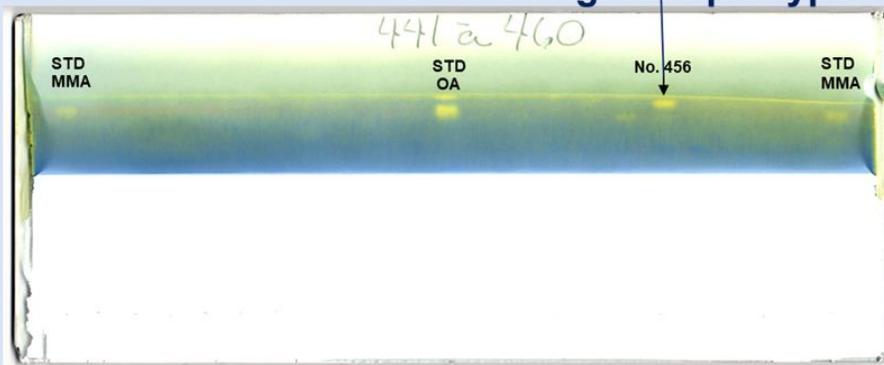
Déceler les anomalies



Programme urinaire actuel

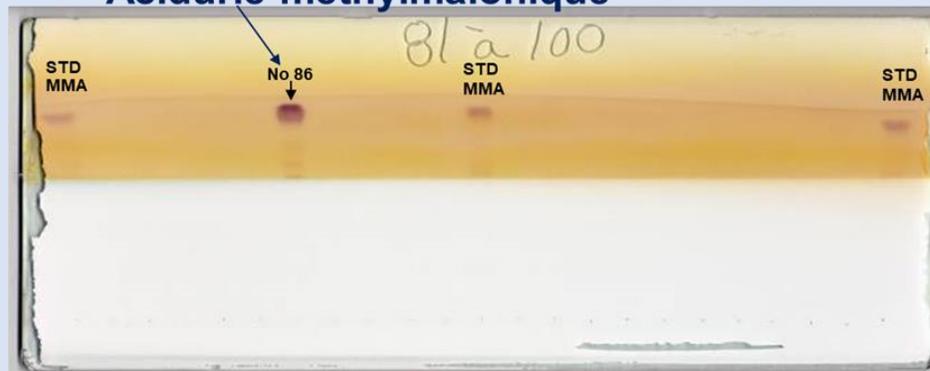
1

Acidurie glutarique type I

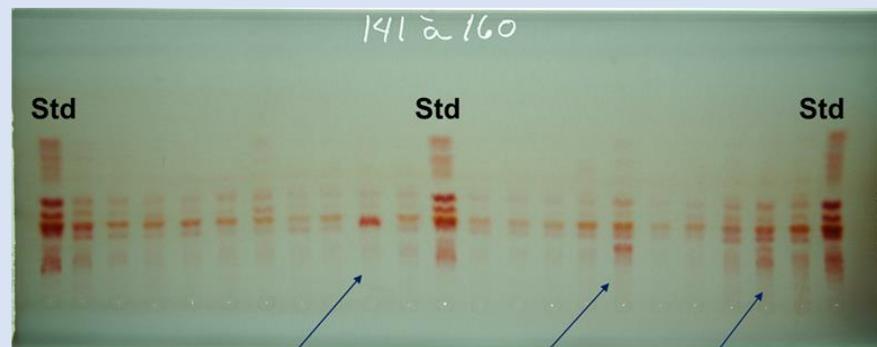


2

Acidurie méthylmalonique



3

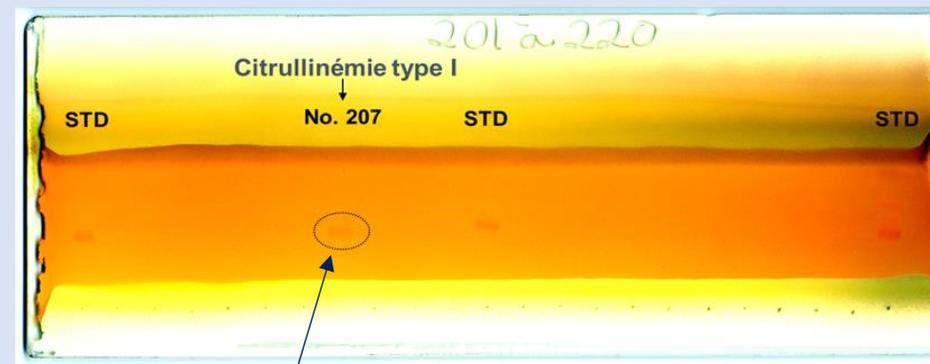


Citrullinémie type I

ASA

Hyperargininémie

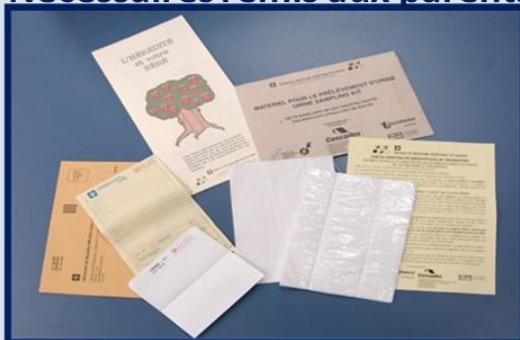
4



Réactif spécifique à la citrulline

Programme urinaire actuel

Nécessaires remis aux parents



Papier filtre sous lumière UV



Coupe - Disque 5 cm d'urine



Élution d'urine du papier filtre



Plaques de chromatographie



Échantillons d'urine sur plaque



Migration - Bains de solvant



Vaporisation - 4 réactifs



Interprétation des résultats



Maladies ciblées au Programme urinaire selon MSSS

1) Maladies du métabolisme des acides aminés

La citrullinémie classique

L'hyperargininémie

La citrullinémie de type II

Le syndrome du Triple H

2) Maladies du métabolisme des acides organiques

L'acidurie méthylmalonique

L'acidurie propionique

Le 3-méthylcrotonyl glycinurie de type I

3) Maladies de transport des acides aminés

La cystinurie complète

La cystinurie incomplète (cys+>300 umoles/m mole créat.)

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire 1973-2023

Nombre de nouveau-nés participants

- Acides aminés ⇒ 3 637 182
 - Acides organiques
 - Acide méthylmalonique ⇒ 3 569 282
 - Autres aciduries organiques ⇒ 1 642 214 (Depuis 2000)
-

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

Cas référés et confirmés de 1973-2023

<i>Maladies</i>	<i>Cas confirmés</i>
Acidurie méthylmalonique	103
Acidurie méthylmalonique déf. vit.B ₁₂ mat.	18
Acidurie argininosuccinique	19
Citrullinémie, classique	7
Citrullinémie type II	4
Hyperglycinémie cétotique	4
Hyperargininémie	5
Méthylcrotonylglycinurie	12
Acidurie glutarique type I	1
Syndrome du HHH	1
Oxoprolinurie	5
Total	179
Incidence globale	1: 20 300

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

Cas référés et confirmés de 1973-2023

<i>Troubles de transport</i>	<i>Cas confirmés</i>
Cystinurie complète (seuil homozygote)	234
Cystinurie incomplète (seuil hétérozygote)	1 120
Total	1 354
Incidence globale	1: 2 700



**Rehaussement technologique du
Programme québécois de dépistage
néonatal urinaire vers la spectrométrie
de masse**

2018-2024

INITIATIVE DE RECHERCHE PERSONNELLE

But principal de cette recherche évaluative

**Évaluer la faisabilité, la pertinence et l'utilité clinique
de faire un transfert technologique du Programme
québécois de dépistage néonatal urinaire actuel
vers la spectrométrie de masse en tandem**

Objectifs et procédures

Rehaussement technologique du Programme québécois de dépistage néonatal urinaire



Cesser la chromatographie sur couche mince ⇒ Implanter la spectrométrie de masse



Procéder à un projet de recherche évaluative de 3-5 ans

Pourquoi cette recherche évaluative?

- 1) Dépister de nouvelles maladies uniquement trouvées dans l'urine: marqueurs primaires dans l'urine
- 2) Améliorer la performance du dépistage sanguin et urinaire (Complémentarité avec le dépistage sanguin)

↳ Sang: 2 jours de vie

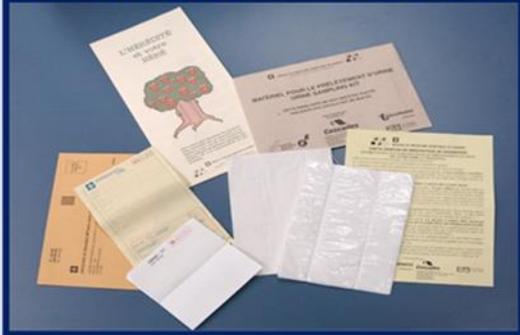
↳ Urine: 10 jours de vie



Perspectives de dépistage de d'autres maladies spécifiques à l'urine

Transition du Programme urinaire actuel vers la spectrométrie de masse

Nécessaires remis aux parents



Papier filtre sous lumière UV



Coupe - Disque 5 cm d'urine



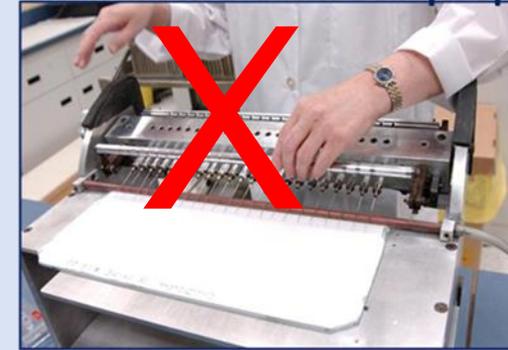
Élution d'urine du papier filtre



Plaques de chromatographie



Échantillons d'urine sur plaque



Migration - Bains de solvant



Vaporisation - 4 réactifs



Interprétation des résultats

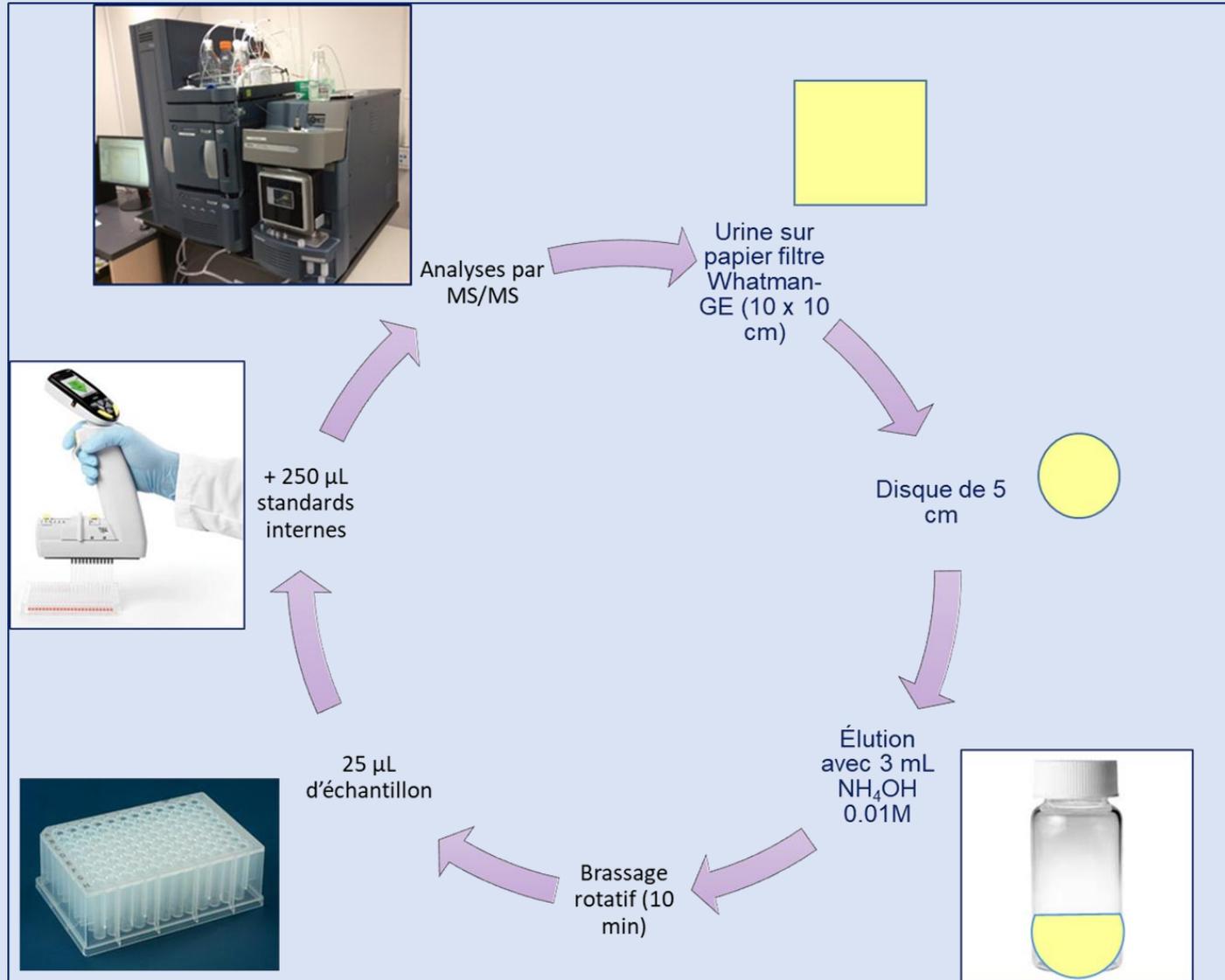


Programme urinaire actuel et futur

Analyses de 500 échantillons/jour



Transition du Programme urinaire actuel vers la spectrométrie de masse



Biomarqueurs ciblés – Standards internes

	Créatinine	Créatinine-d ₃ (pour la normalisation)
Troubles de la synthèse et transport de la créatine	Guanidinoacétate	Guanidinoacétate-d ₂
	Créatine	Créatine-d ₃
	Uracile	Uracile- ¹⁵ N ₂
	Acide orotique	Acide orotique- ¹⁵ N ₂
	Ornithine	Ornithine-d ₇
	Lysine	Lysine-d ₃
	Arginine	Arginine- ¹³ C ₆
	Cystine	Cystine-d ₆
	Citrulline	Citrulline-d₇
	Acide argininosuccinique	Arginine-¹³C₆
Amino aciduries	Homocystine	Homocystine-d ₈
	Acide méthylmalonique	Acide méthylmalonique-d ₃
	Acide 3-hydroxypropionique	Acide 3-hydroxypropionique- ¹³ C ₃
	3-Méthylcrotonylglycine	3-Méthylcrotonylglycine-d₂
	Propionylglycine	Propionylglycine-d₂
	Acide 3-hydroxyglutarique	Acide 3-hydroxyglutarique-d ₅
	Acide 3-hydroxyisovalérique	Acide 3-hydroxyisovalérique-d ₈
	Acide glutarique	Acide glutarique-d₄
	N-Isovalérylglycine	N-Isovalérylglycine-d₉
	Acide 2-méthylcitrique	Acide 2-méthylcitrique-d ₃
Aciduries Organiques	Acide malonique	Acide malonique- ¹³ C ₂

Valeur ajoutée par l'urine en MS/MS et complémentaire au dépistage sanguin

22 biomarqueurs + 22 standards internes

Maladies ciblées

- Syndrome du Triple H (Effet fondateur au Québec)
- Acidurie argininosuccinique
- Hyperargininémie
- Citrullinémie
- Citrullinémie type II
- Acidurie méthylmalonique
- Acidurie propionique
- Acidurie glutarique type 1
- 3-Méthylcrotonylglycinurie
- Homocystinurie
- Cystinurie (complète)
- Troubles de synthèse et transport de la créatine



Manifestations cliniques reliées aux maladies ciblées

Manifestations cliniques des maladies

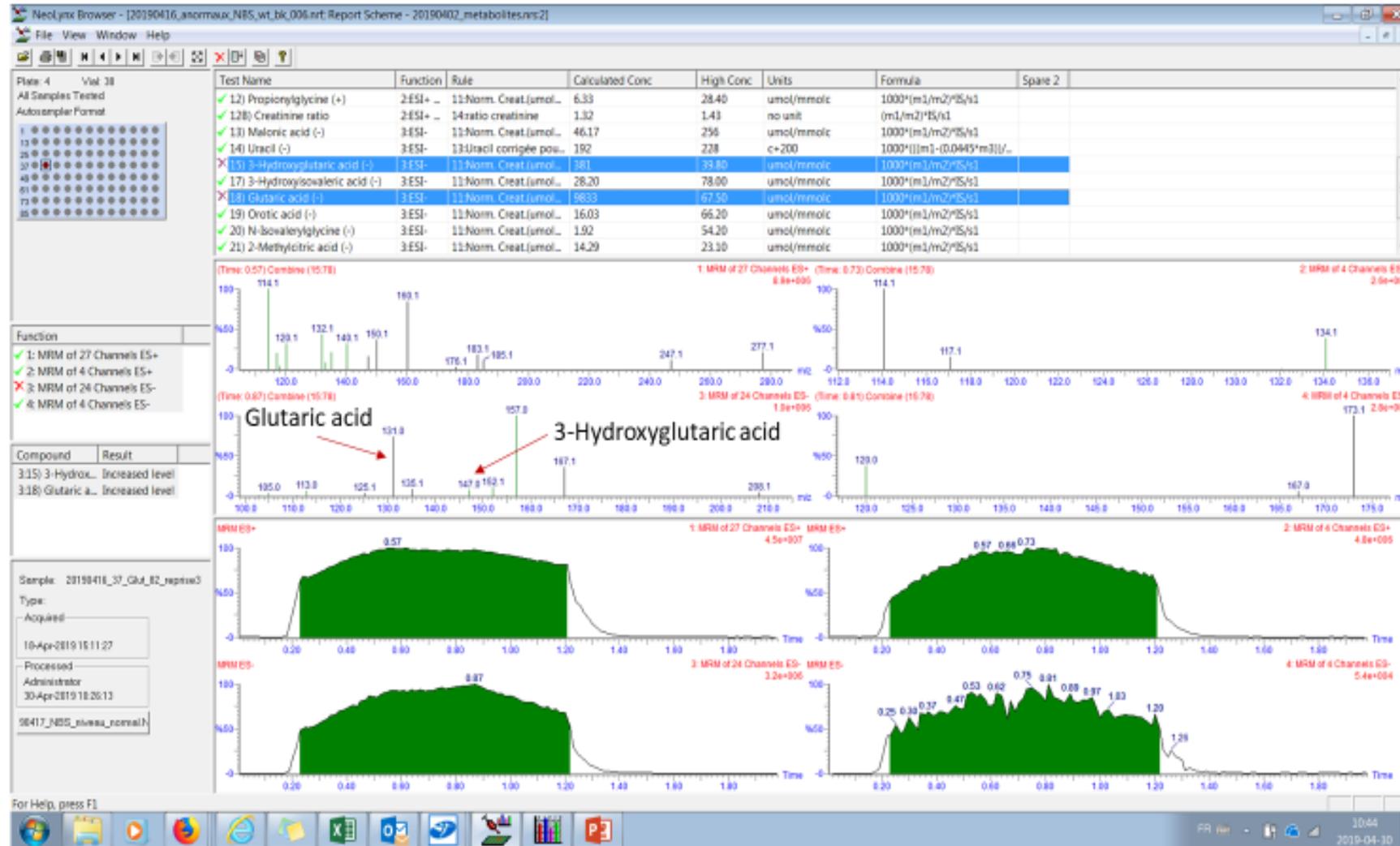
Maladies	Présentations cliniques
Syndrome du Triple H (Effet fondateur au Québec)	Encéphalopathie aiguë (léthargie, vomissements, troubles comportementaux, convulsions, coma, décès) Atteintes neurocognitives (troubles apprentissage, déficience intellectuelle, ataxie, coordination) Dysfonction hépatique pouvant aller à l'insuffisance hépatique sévère, coagulopathie.
Acidurie argininosuccinique	Hyperammoniémie, alcalose respiratoire, convulsions, coma, décès Forme tardive: déficit de l'attention & hyperactivité, troubles d'apprentissage, retard global du développement, convulsions, hépatite, cirrhose du foie, hypertension systémique, trichorrhéxis nodosa.
Hyperargininémie	Épisodes d'hyperammoniémie (variable), retard de croissance, régression cognitive, perte de la marche, perte du contrôle intestinal et vésical, convulsions, déficience intellectuelle sévère.
Citrullinémie	Hyperammoniémie, léthargie, difficulté à se nourrir, pression intracrânienne, augmentation tonus neuromusculaire, décompensation hépatique aiguë, convulsions, coma, décès.
Citrullinémie type II	Faible poids à la naissance, retard de croissance, cholestase intrahépatique transitoire, hépatomégalie, infiltration hépatique, hypoprotéinémie, déficience des facteurs de coagulation, anémie hémolytique, parfois hypoglycémie.
Acidurie méthylmalonique	Léthargie, tachypnée, hypothermie, difficultés à se nourrir (tube gavage), hypotonie, convulsions, retard de croissance, encéphalopathie hyperammoniémie coma, décès. Réf: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Manifestations cliniques des maladies

Maladies	Présentations cliniques
Acidurie propionique	Encéphalopathie progressive, léthargie, convulsions, acidose lactique, cétonurie, hyperammoniémie, cytopénie, retard de croissance et de développement, régression, cardiomyopathie, coma, décès.
Acidurie glutarique type I	Typiquement atteinte bilatérale du striatum, encéphalopathie aiguë, troubles du mouvement, convulsions, maladie rénale.
3-méthylcrotonylglycinurie	Généralement asymptomatique. Peut développer une crise métabolique, convulsions, retard du développement.
Homocystinurie	Épilepsie, déficience intellectuelle, dislocation du cristallin, ostéoporose, thrombose.
Cystinurie (complète)	Calculs rénaux récurrents dès le jeune âge, maladie rénale terminale.
Troubles de la synthèse et transport de la créatine	Déficience intellectuelle, troubles sévères du langage, convulsions, spasticité, troubles du mouvement, troubles gastrointestinaux, faible masse musculaire, hypotonie, atrophie cérébrale, arythmie cardiaque, petite taille, troubles neurologiques et psychiatriques.

Cas d'acidurie glutarique de type I

Urine de patient avec acidurie glutarique

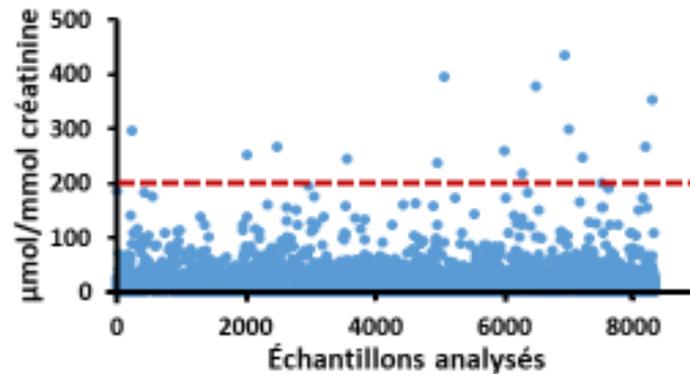


Établir les valeurs normales – Seuil de référence

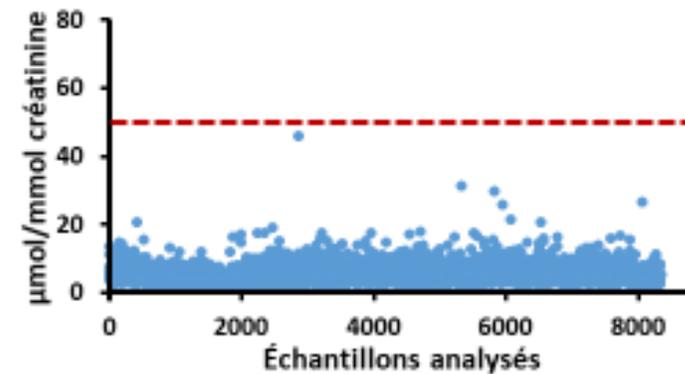
Analyse de 8277 échantillons normaux du dépistage néonatal urinaire

Ligne pointillée rouge = niveau normal

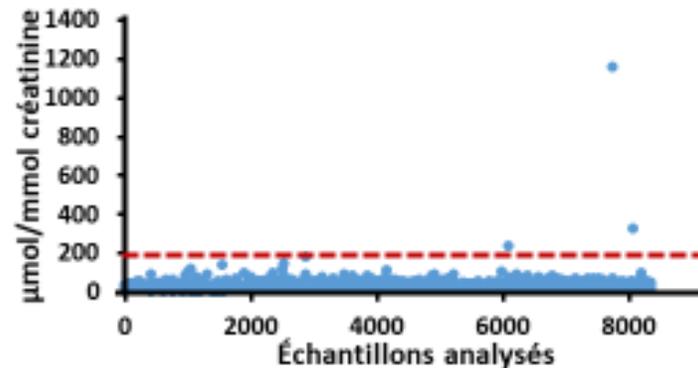
Acide méthylmalonique



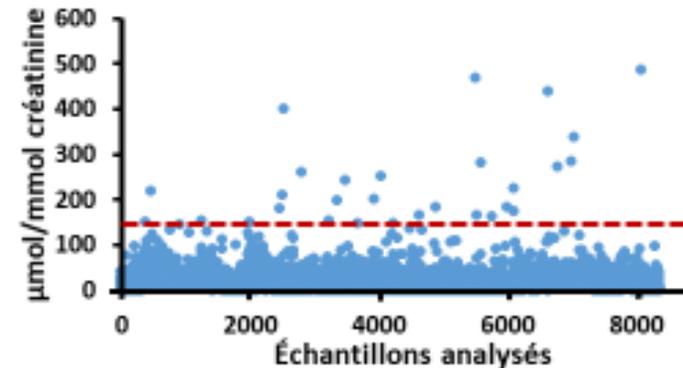
Acide argininosuccinique



Acide glutarique



Acide 3-hydroxypropionique



Test de 2^e intention pour acides aminés
et acides organiques

Buts visés par le test de 2^e intention

- ↳ **Pour confirmer les cas détectés à la 1^{ère} analyse au dépistage urinaire;**
- ↳ **Pour limiter le nombre de rappels aux parents;**
- ↳ **Pour évaluer quantitativement:**
 - **les aciduries organiques et troubles de synthèse et transport de la créatine (UPLC-MS/MS: 8 minutes)**
 - **les aminoaciduries (UPLC-MS/MS: 9 min)**

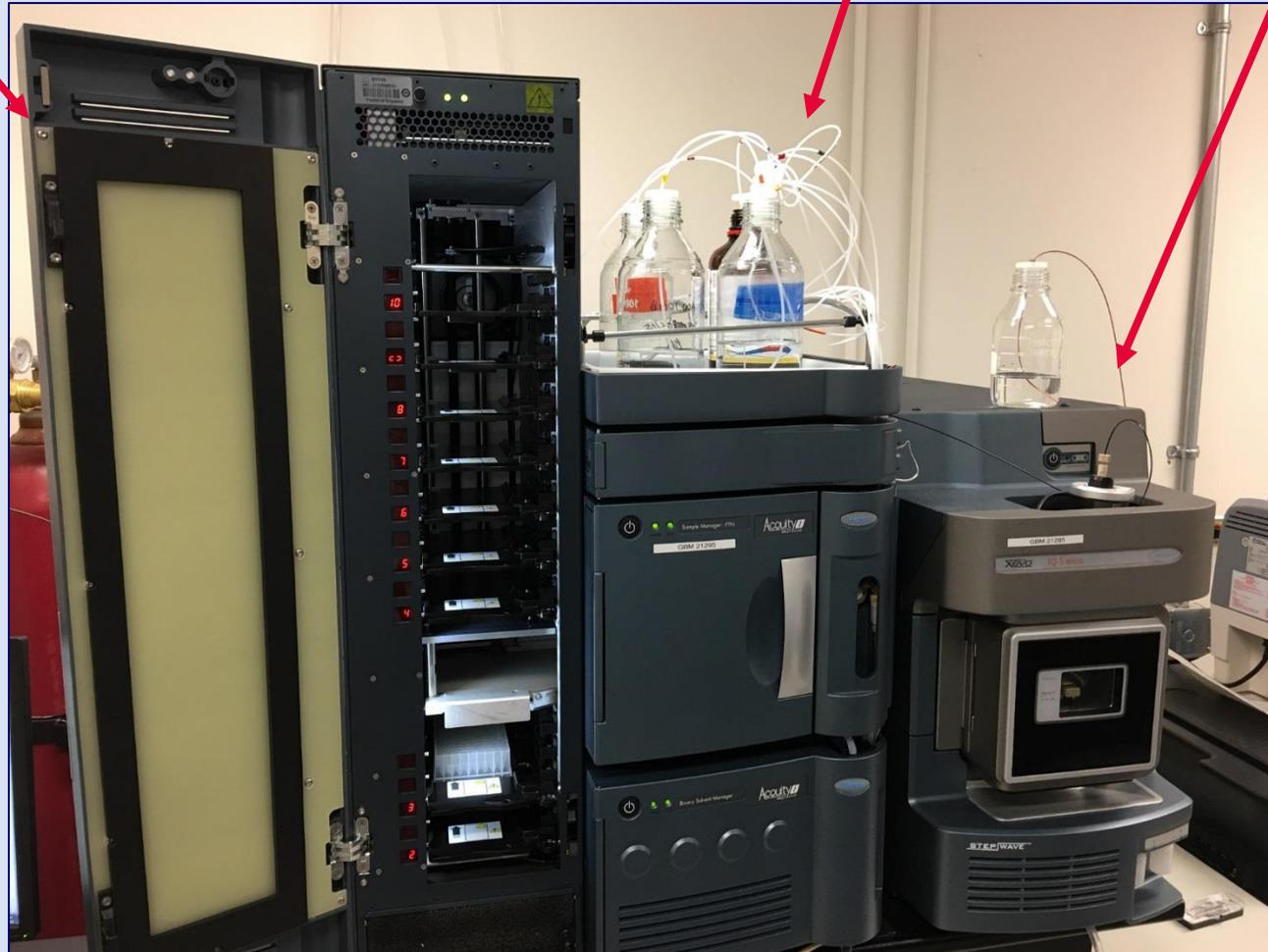
UPLC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

Test de 2^e intention par UPLC-MS/MS

Échantillonneur

Chromatographe liquide

MS/MS



Test de 2^e Intention par UPLC-MS/MS

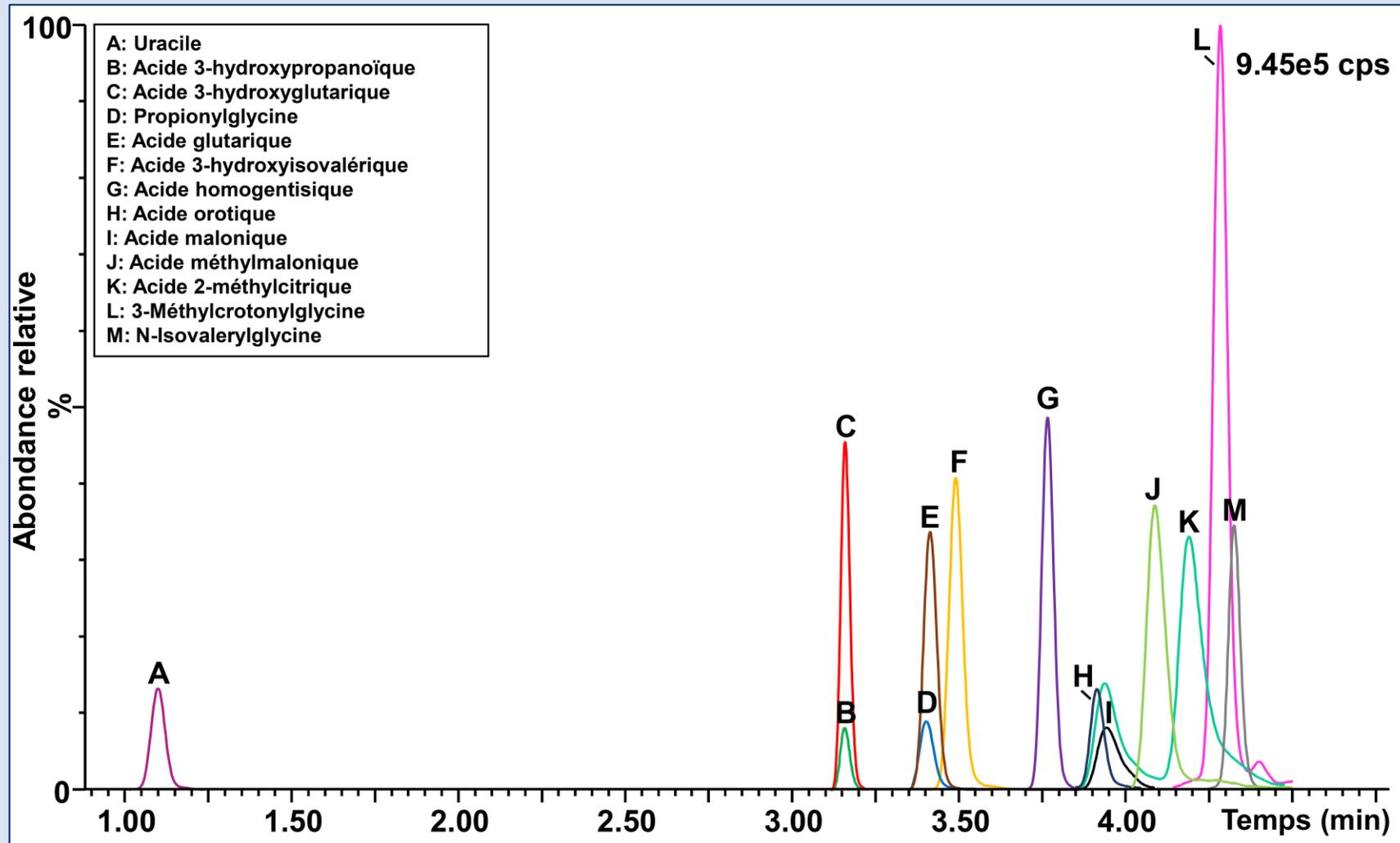
Maladies et biomarqueurs

Maladies ciblées	Profil d'excrétion de biomarqueurs
Argininosuccinic aciduria	↑Argininosuccinic acid
Homocystinuria	↑Homocystine
Isovaleric acidemia	↑N-isovalerylglycine, ↑3-Hydroxyisovaleric acid
Glutaric aciduria type 1	↑Glutaric acid, ↑3-Hydroxyglutaric acid
Hyperargininemia	↑Arginine
HHH Syndrome	↑Orotic acid, ↑Uracil
Citrullinemia type I (classical)	↑Citrulline
Citrullinemia (type II)	↑Citrulline
Methylmalonic aciduria	↑Methylmalonic acid, ↑2-Methylcitric acid, ↑Malonic acid
Propionic aciduria	↑2-Methylcitric acid
3-Methylcrotonylglycinuria type 1	↑3-Methylcrotonylglycine
Homocystinuria	↑Homocystine
Cystinuria	↑Cystine, ↑Ornithine, ↑Lysine, and ↑Arginine
Creatine synthesis and transport disorders	
GAMT	↑Guanidinoacetate, ↓Creatine
AGAT	↓Creatine, ↓Guanidinoacetate
CRTR	↑Creatine

Syndrome du Triple H: Syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie

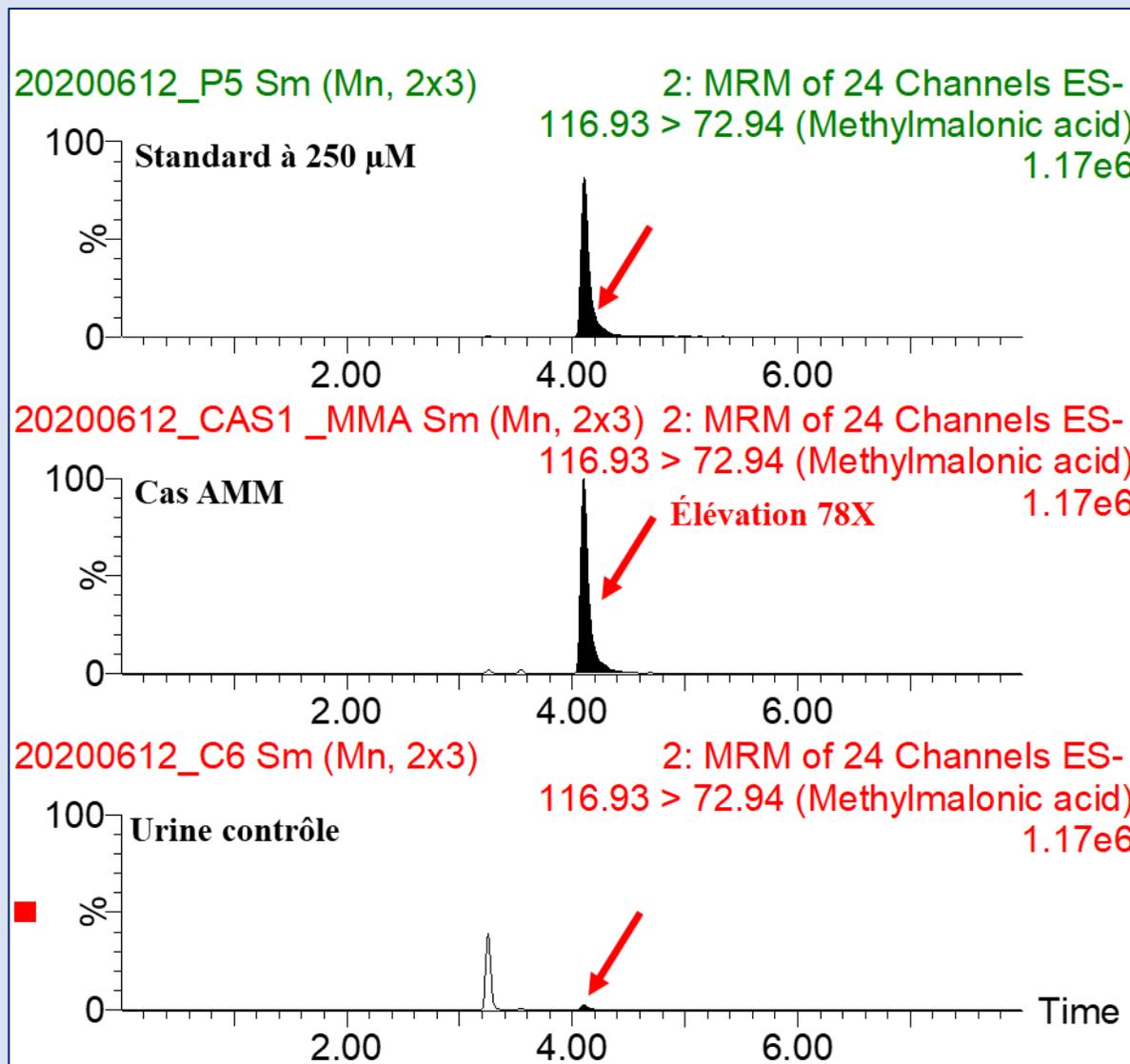
Analyse des acides organiques et autres

Méthode développée et validée en UPLC-MS/MS



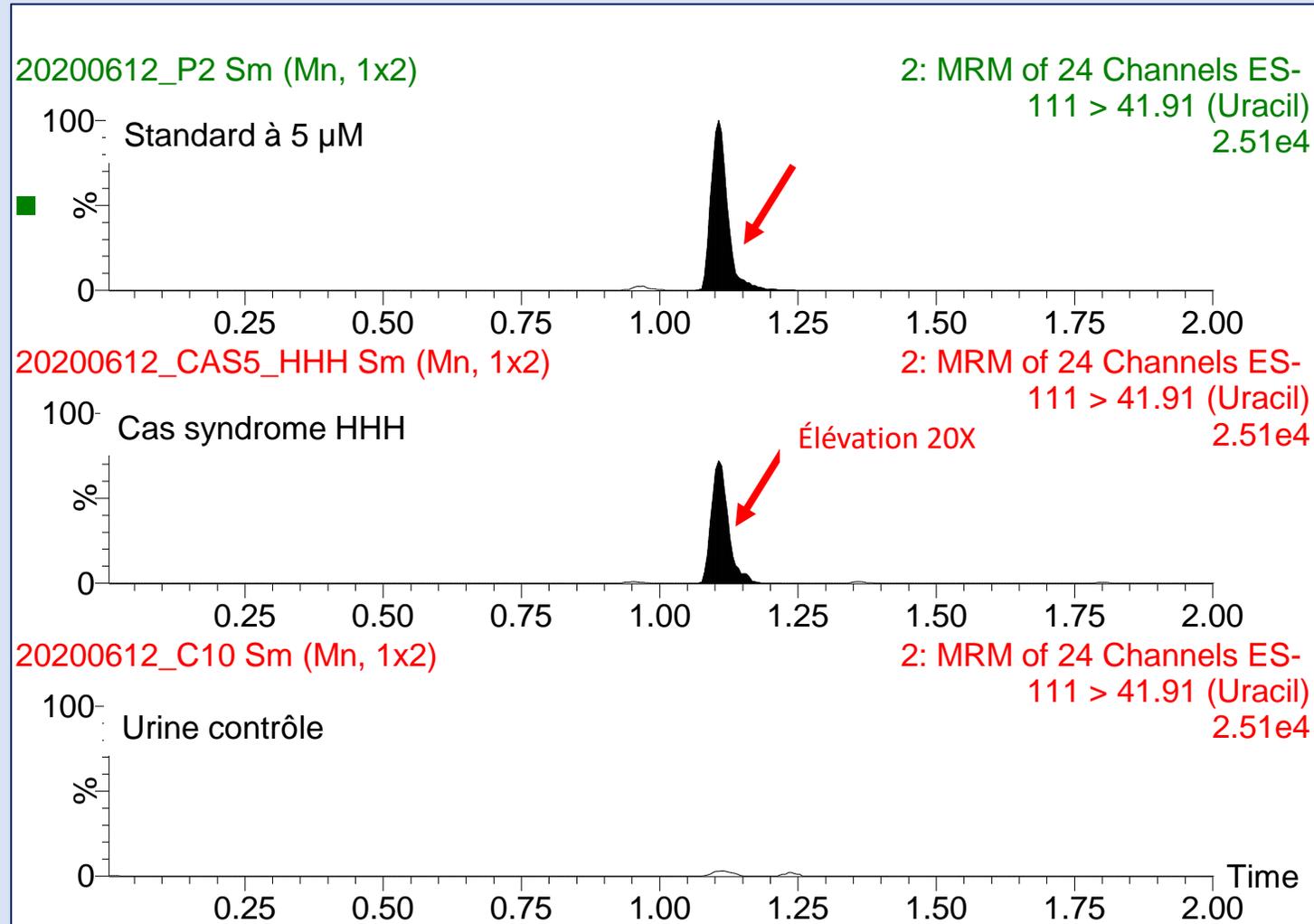
Exemples de prélèvements anormaux
d'urine chez les nouveau-nés

Dépistage de l'acidurie méthylmalonique



Dépistage du Syndrome HHH

Analyse de l'uracile urinaire



Syndrome du Triple H:
Hyperornithinémie, Hyperammoniémie
Homocitrullinurie

Qu'est-ce que le syndrome du Triple H?

- ↳ Trouble rare du métabolisme du cycle de l'urée
- ↳ Maladie génétique, autosomique récessive caractérisée:
 - 1) soit par une apparition néonatale se manifestant par une léthargie, des difficultés à s'alimenter, des vomissements et une tachypnée;
 - 2) soit, dans des cas plus fréquents, par une apparition au cours de la petite enfance, de l'enfance ou à l'âge adulte, se manifestant par un déficit neurocognitif chronique, une encéphalopathie aiguë et/ou des troubles de la coagulation ou tout autre dysfonctionnement chronique du foie.

Épidémiologie du syndrome du Triple H

- ↳ En raison d'un effet fondateur, une prévalence élevée, de: 1/1 550 naissances vivantes, est retrouvée chez la population du Nord de la Saskatchewan, au Canada.
- ↳ Effet fondateur au Québec également: incidence à 1-5/10 000¹
- ↳ Dans l'urine: augmentation de l'excrétion d'acide orotique, d'homocitrulline et d'uracile.
- ↳ Sang: normal en ornithine à 2 jours de vie²

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/415>; ¹ Orphanet cité par l'INESSS: INESSS: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_HHH.pdf;

² Sokoro et al, *JIMD*, 2010;33 (Suppl 3): S275-81

Exemple: complémentarité avec les maladies ciblées par l'INESSS - Syndrome du Triple H*

1) Non dépistable dans le sang

2) Incidence : 1-5/10 000¹

3) Dépistable dans l'urine ⇒ Biomarqueurs déjà ciblés:
Acide orotique et uracile (preuve de concept a été établie)

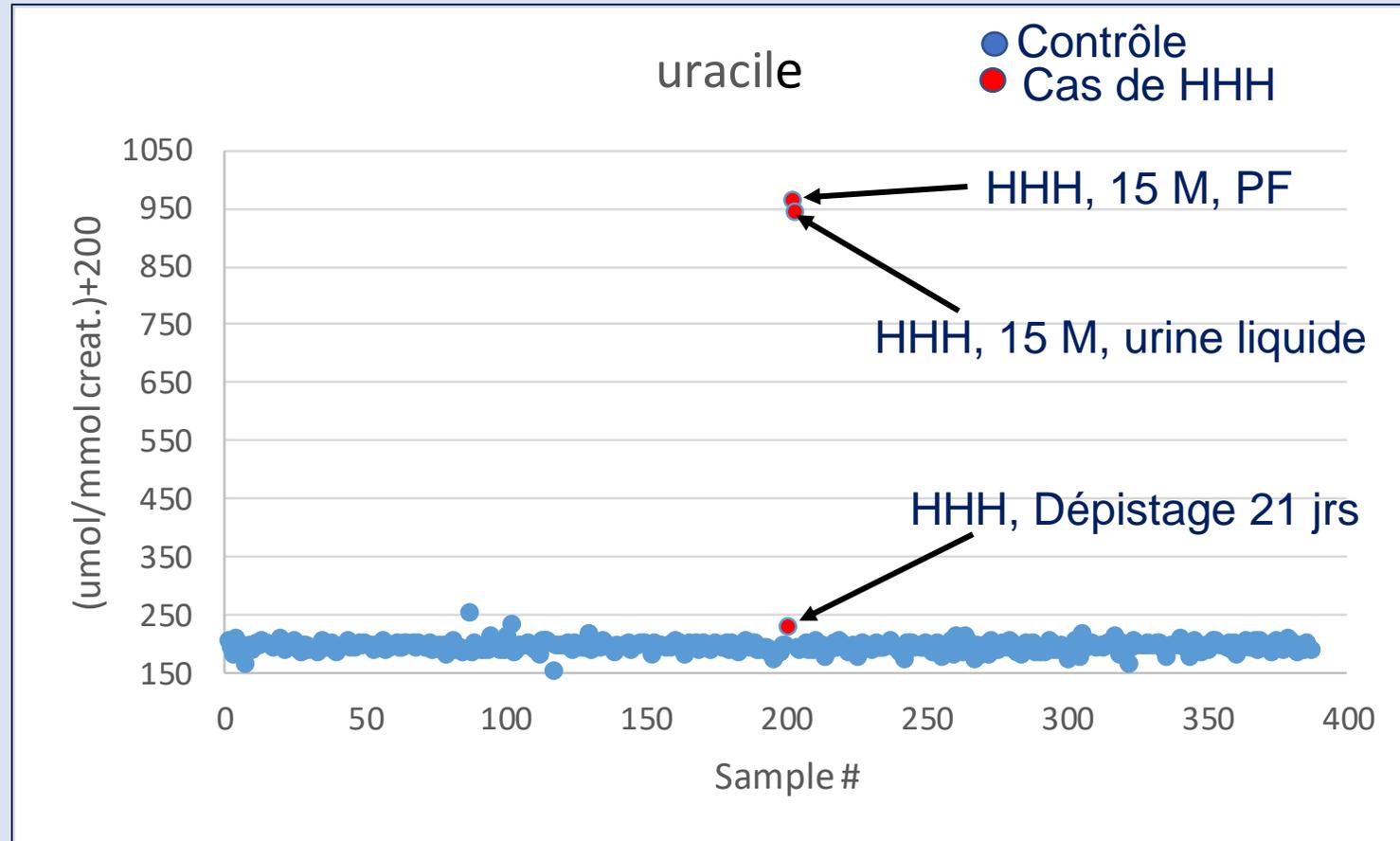


Atteinte neurologique et hépatique réversible avec traitement

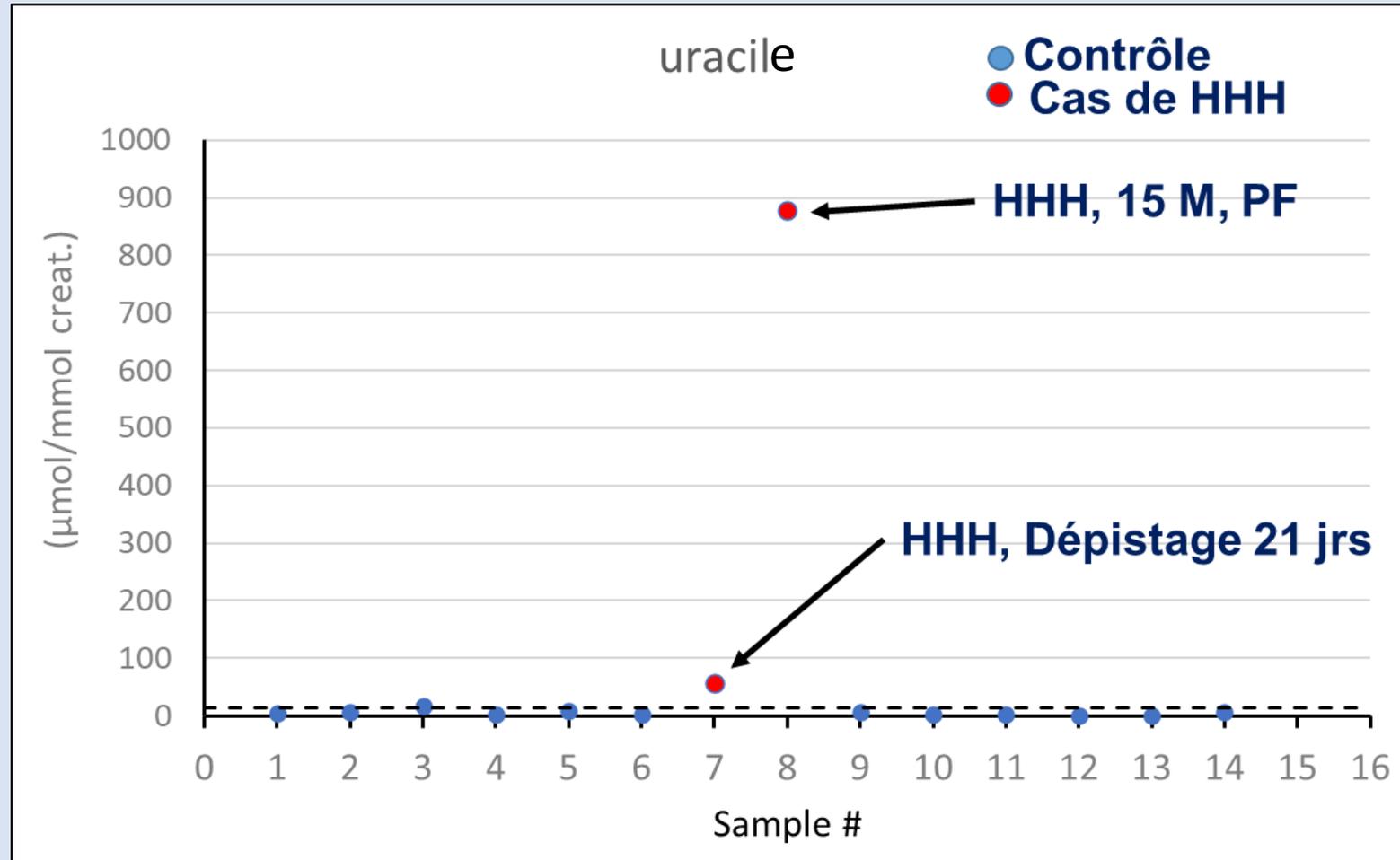
*Hyperornithinémie–hyperammoniémie–homocitrullinurie

¹ Orphanet cité par l'INESSS: INESSS: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_HHH.pdf

Cas de Triple H – Méthode du dépistage – MS/MS



Cas de Triple H – Test de 2^e intention – MS/MS



Conclusions

- ↳ **Faisabilité d'analyser 22 biomarqueurs + standards internes pour une quantification absolue → 16 maladies ciblées par une analyse multiplex pour un dépistage populationnel**
 - ↳ **Syndrome du Triple H (Effet fondateur au Québec) sera ciblé**
 - ↳ **Tests de 2^e intention seront utiles pour la confirmation des cas trouvés au dépistage urinaire et sanguin**
-

Conclusions - Recherche évaluative en MS/MS

Résumé

- 1) Dépister de nouvelles maladies uniquement trouvées dans l'urine:
marqueurs primaires dans l'urine**
- 2) Améliorer la performance du dépistage sanguin et urinaire
(complémentarité avec le dépistage sanguin)**



Perspectives de dépister d'autres maladies spécifiques à l'urine



Autres maladies décelables dans l'urine
par une recherche évaluative possible

Investigation MPS Types I, II, III, IV, VI, VII

Mucopolysaccharidose type I → ↑ dermatan sulfate & ↑ héparan sulfate
(Syndrome de Hurler)

Mucopolysaccharidose type II → ↑ dermatan sulfate & ↑ héparan sulfate
(Syndrome de Hunter)

Mucopolysaccharidose type III → ↑ héparan sulfate
(Syndrome de SanFilippo)

Mucopolysaccharidose type IV → ↑ kératan sulfate, chondroïtin sulfate
(Syndrome Morquio)

Mucopolysaccharidose type VI → ↑ dermatan sulfate
(Syndrome Maroteaux-Lamy)

Mucopolysaccharidose type VII → ↑ dermatan sulfate & ↑ héparan sulfate
(Maladie de Sly)

Importance d'une détection précoce

⇒ Intervention thérapeutique disponible

- ↳ Altérer la progression naturelle de la maladie
- ↳ Améliorer le phénotype clinique



⇒ Détection avant l'apparition de symptômes

- ↳ Emphase sur la recherche et le développement
- ↳ Facilitée par les avancements technologiques



Spectrométrie de masse

Mucopolysaccharidose type I (Maladie de Hurler)

- ➔ Chromosome: 4p16.3
- ➔ Symptômes cliniques:
 - hépatosplénomégalie
 - cardiomyopathie
 - dysmorphisme
 - maladies osseuses
- ➔ Glycosaminoglycans ↑
 - dermatan sulfate
 - héparan sulfate
- ➔ Sévérité en jeune âge
- ➔ Greffe de moelle osseuse
Thérapie enzymatique de remplacement



Mucopolysaccharidose type I (Maladie de Hurler) ⇒ Progression rapide



10 mois



12 mois



22 mois



34 mois



39 mois

Méthodes en spectrométrie de masse

Molecular Genetics and Metabolism x102(1):49-56, 2011

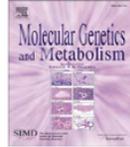
Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



ELSEVIER



Regular Article

Efficient analysis of urinary glycosaminoglycans by LC-MS/MS in mucopolysaccharidoses type I, II and VI

Christiane Auray-Blais ^{a,*}, Patrick Bhérier ^a, René Gagnon ^a, Sarah P. Young ^b, Haoyue H. Zhang ^b, Yan An ^b, Joe T.R. Clarke ^a, David S. Millington ^b

^a Service of Genetics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4

^b Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, 801-6 Capitola Drive, Durham, NC 27713, USA

Clinica Chimica Acta 413 (2012) 771–778

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



ELSEVIER



An improved method for glycosaminoglycan analysis by LC-MS/MS of urine samples collected on filter paper

Christiane Auray-Blais ^{a,*}, Pamela Lavoie ^a, Haoyue Zhang ^b, René Gagnon ^a, Joe T.R. Clarke ^a, Bruno Maranda ^a, Sarah P. Young ^b, Yan An ^b, David S. Millington ^b

^a Service of Genetics, Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

^b Division of Medical Genetics, Dept. of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, United States

Contents lists available at ScienceDirect

Analytica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/aca



ELSEVIER



UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses

Christiane Auray-Blais ^{a,*}, Pamela Lavoie ^a, Shunji Tomatsu ^b, Vassili Valayannopoulos ^c, John J. Mitchell ^d, Julian Raiman ^e, Maxime Beaudoin ^a, Bruno Maranda ^a, Joe T.R. Clarke ^e



Méthode déjà développée et validée pour le dépistage populationnel des MPSs



diagnostics 2019 Nov 18;9(4):195.

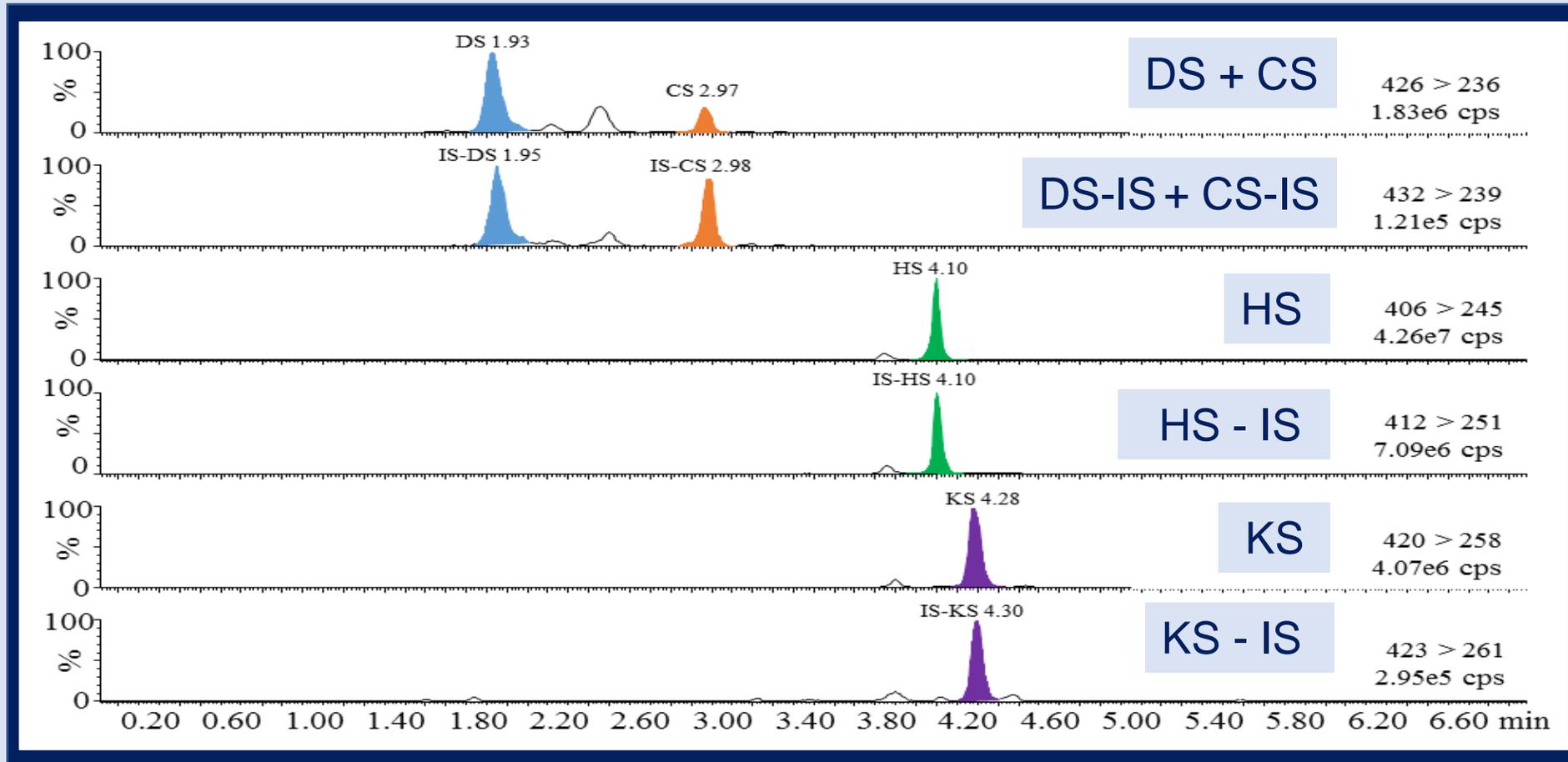


Article

Neonatal Mass Urine Screening Approach for Early Detection of Mucopolysaccharidoses by UPLC-MS/MS

Iskren Menkovic , Anne-Sophie Marchand, Michel Boutin and Christiane Auray-Blais *

Séparation chromatographique de 7-min



Conclusions

- ↳ La méthode multiplex UPLC-MS/MS est robuste et fiable ce qui permet la quantification des glycosaminoglycans:
 - ➊ Dépistage à haut-risque des MPS I, II, III, IV, VI et VII;
 - ➋ Détection de quantités infimes dans l'urine de patients MPS vs contrôles avec des biomarqueurs spécifiques (DS, HS, KS, CS);
 - ➌ Monitoring de la réponse à la TER pour les patients traités
 - ➍ Pas de substances interférentes aux temps de retention ciblés
 - ➎ Haute spécificité

Remerciements

~ 7 500 000 parents du Québec

MSSS – CIUSSS de l’Estrie-CHUS

Infirmières des maternités et des maisons de naissances du Québec

Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

- Julie Bouchard
- Nancy Ramsey
- Carmen Boucher
- Claude Alie
- Jean Béliveau

Service de génétique

- Bruno Maranda, MD, M.Sc., généticien
- Caroline Barr, infirmière, M.Sc.

Pionniers

- Dr Bernard Lemieux
- Dr Dennis Shapcott
- Dr Pierre-Paul Demers

Équipe du laboratoire de génétique biomédicale

Fondation J.A. DeSève
Fondation R. Howard Webster
Fondation du CHUS Inc.
Université de Sherbrooke
Département de pédiatrie
Service de génétique

Professionnels de recherche

- Pamela Lavoie
- Tristan Martineau
- Marie-Claude Déry
- Michel Boutin

Waters Corp.

Étudiant

- Iskren Menkovic
-



Merci!
