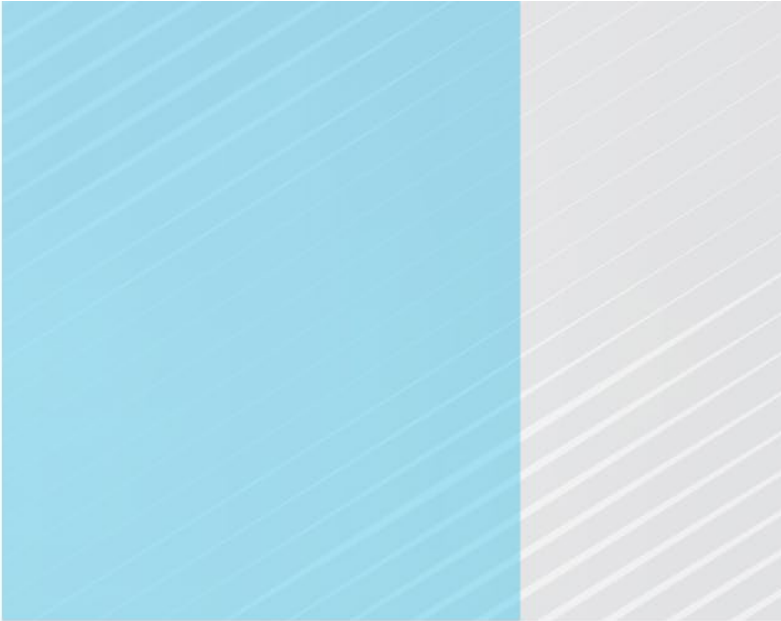


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie méthylmalonique (MMA)

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie méthylmalonique (MMA)

Rédigé par

Valérie Turcot
Ingeborg Blancquaert
Julie Brunet
Maryse St-Louis

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Sous la direction de

Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 24 janvier 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

Valérie Turcot, Dt.P., Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.
Maryse St-Louis, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, MD, FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84959-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie méthylmalonique (MMA). Rapport rédigé par Valérie Turcot, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Maryse St-Louis. Québec, Qc : INESSS; 2019. 81 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M. Pierre Allard, biochimiste clinique en génétique, CHU Sainte-Justine

M^{me} Caroline Barr, infirmière, Hôpital Fleurimont, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M^{me} Marie-Hélène Bourdages, diététiste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r Yves Giguère, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Rachel Laframboise, médecin généticienne, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r John Mitchell, médecin endocrinologue-pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M. Guillaume Sillon, conseiller en génétique, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecine interne, directrice générale adjointe, Affaires médicales et directrice des services professionnels, Hôpital général de Montréal, CUSM

Vice-présidence

D^{re} Claire Gagné, médecine de famille, médecin-conseil, pratiques cliniques et préventives, Direction régionale de santé publique de Montréal

Membres

D^r Paul Brassard, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill, chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, CUSM

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana, ajointe à la directrice locale de programme, GMF-U Les Eskers

D^{re} Madeleine Durand, médecine interne, professeure adjointe de clinique, Centre de recherche du CHUM

M. Fabien Ferguson, conseiller en soins infirmiers GMF, GMF-R, GMF-U, Direction des soins infirmiers, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Jason Robert Guertin, professeur adjoint, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

D^r Michel Labrecque, médecin de famille, professeur émérite, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

M^{me} Emmanuelle Lévesque, associée académique, Centre de génomique et politiques, Faculté de médecine, Département de génétique humaine, Université McGill

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Alicia Framarin, M. Sc., scientifique principale, Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

D^r Jean-François Boivin, ScD, médecin-conseil, Direction régionale de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Yun Jen, M.D., M.Sc., FRCPC, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Institut national de santé publique du Québec

Déclaration de conflit d'intérêts

Le D^r Yves Giguère, membre du comité consultatif en tant que médecin biochimiste, est également le directeur du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et la recommandation ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	IX
GLOSSAIRE	XII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Questions d'évaluation	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.4. Analyse des données scientifiques	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	7
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	8
2.1. Étiologie	8
2.2. Épidémiologie	12
2.3. Présentation clinique	12
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes	15
2.5. Pronostic	16
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	18
3.1. Sensibilité et spécificité	19
3.2. Taux de référence et taux de détection	20
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites	21
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	24
4.1. Modalités diagnostiques	24
4.2. Modalités de traitement et de suivi	25
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	29
5.1. Mortalité	30
5.2. Stabilité métabolique et hospitalisations	30
5.3. Développement moteur et cognitif	31
5.4. Autres issues cliniques	32
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	35
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	36
DISCUSSION	39
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION	44
RÉFÉRENCES	46
ANNEXE A Stratégie de repérage de la littérature scientifique	55

ANNEXE B	Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA	70
ANNEXE C	Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de la MMA.....	71
ANNEXE D	Moment opportun du dépistage	73
ANNEXE E	Description des neuf études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA	76
ANNEXE F	Âge au moment de l'évaluation des issues cliniques selon quatre études	79
ANNEXE G	Pratique du dépistage néonatal de la MMA au Canada	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA.....	5
Tableau 2	Caractéristiques des différents types de MMA.....	11
Tableau 3	Atteintes et fréquence des symptômes rapportés chez des patients atteints de MMA	14
Tableau 4	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA..	20
Tableau 5	Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA	21
Tableau 6	Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA	22
Tableau 7	Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA.....	23
Tableau 8	Traitement à long terme recommandé pour les patients atteints de MMA isolée et de MMA-HCY	26
Tableau 9	Décès rapportés chez les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement	30
Tableau 10	Développement moteur des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement	31
Tableau 11	Développement cognitif des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement	32
Tableau 12	Patients qui présentent d'autres issues cliniques	33
Tableau 13	Avis repérés qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA	37
Tableau 14	Avis repérés qui ont recommandé le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA	38

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Schéma de l'utilisation de la cobalamine et des déficits causant la MMA	9

RÉSUMÉ

Le principal objectif du dépistage néonatal populationnel est de repérer les nouveau-nés atteints d'une erreur innée du métabolisme (EIM) au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'acidémie méthylmalonique (MMA) par MS/MS.

La MMA est un trouble du métabolisme des acides organiques provenant, entre autres, des acides aminés des protéines alimentaires, qui se transmet principalement selon un mode autosomique récessif. Elle peut se présenter de façon isolée à l'occasion d'une déficience complète ou partielle de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase ou par une faible production de son cofacteur, l'adénosylcobalamine, causée par un trouble du métabolisme de la cobalamine (vitamine B₁₂). Une MMA peut aussi être accompagnée d'une homocystinurie (MMA-HCY) en cas de faible production des cofacteurs adénosylcobalamine et méthylcobalamine causée par d'autres types de troubles du métabolisme de la vitamine B₁₂.

La prévalence globale de la MMA est d'environ 1 cas sur 50 000 naissances. Au Québec, la MMA a atteint près de 1 personne sur 39 000 participants au dépistage néonatal urinaire. Par ailleurs, 25 patients atteints de MMA, dont 24 âgés de moins de 18 ans, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires en 2016-2017.

Il existe trois formes de MMA : une forme néonatale sévère avec décompensation métabolique aigüe, comprenant hyperammoniémie et détresse neurologique; une forme tardive aigüe et intermittente avec des épisodes récurrents de décompensation métabolique; et une forme tardive chronique et progressive avec divers signes hétérogènes, dont une hypotonie, un retard de croissance ou un retard de développement.

Près du tiers des patients atteints d'une MMA seraient symptomatiques avant l'obtention des résultats du test de dépistage néonatal sanguin. L'âge médian à l'apparition des symptômes chez les patients qui ont développé des symptômes précocement a été à 3 jours de vie, tandis que pour ceux qui se sont présentés plus tardivement il a été à 300 jours ou à 210 jours, respectivement, pour les MMA qui répondaient ou non à la

vitamine B₁₂. Globalement, entre 28 et 48 % des patients atteints de MMA isolée ont développé des symptômes aux alentours de la première semaine de vie.

Pour la MMA-HCY de type CblC, trois études ont rapporté des étendues d'âge variables à l'apparition des symptômes ou lors du diagnostic. Selon la plus grande étude, près du quart des patients atteints du type CblC repérés cliniquement ont développé des symptômes durant les deux premières semaines de vie. Une revue systématique de patients atteints de CblC tardif (âgés > 1 an) a rapporté qu'un délai diagnostique a été observé chez ces patients, possiblement lié aux symptômes hétérogènes.

Le pronostic de la MMA isolée est mauvais pour les patients atteints d'une forme précoce de la maladie et qui ne répondent pas à la vitamine B₁₂. Un mauvais pronostic est aussi observé pour les patients atteints d'une MMA-HCY, surtout ceux qui ont une forme précoce de la maladie. Les données récentes de mortalité des nouveau-nés atteints de MMA-HCY de type CblC semblent plus favorables que les données publiées avant l'administration plus systématique de vitamine B₁₂ sous forme d'hydroxocobalamine par voie parentérale.

L'évaluation de la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA est basée sur les résultats de neuf études primaires d'évaluation de programmes ou de projets pilotes menées auprès de 65 000 à 1 300 000 participants durant une période de 1 à 9 ans. Le nombre, le type et les valeurs seuils des marqueurs qui ont mené à une reprise du test, un test de deuxième intention ou une démarche diagnostique ont varié selon les études. Des imprécisions ont subsisté dans certaines études concernant la méthode de repérage des faux négatifs ou leur nombre, l'aboutissement de la démarche diagnostique pour les patients qui avaient eu un résultat positif de dépistage ainsi que les critères employés pour le diagnostic spécifique de la MMA. La sensibilité du test de dépistage a été estimée entre 50 % et 100 % et la spécificité entre 99,861 % et 99,998 %. Le taux de référence vers une démarche diagnostique a varié entre 4 et 155 nouveau-nés pour 100 000 participants. La valeur prédictive positive a varié entre 0 % et 56 %, alors que les patients atteints de l'acidémie propionique (PA) ont représenté de 0 % à 25 % des résultats faux positifs. De larges intervalles de confiance ont été obtenus pour les estimations de la sensibilité et de la valeur prédictive positive. Le repérage de patients atteints d'une déficience maternelle en vitamine B₁₂ a été peu documenté.

Le dépistage néonatal de la MMA peut être fait durant les premiers jours de vie en détectant des niveaux élevés de carnitine C3 sanguin par MS/MS, en présence ou non d'autres marqueurs anormaux. Certaines stratégies ont été proposées pour réduire le nombre des résultats faux positifs liés au dépistage de la MMA, dont un test de deuxième intention ou des algorithmes prédictifs discriminant la MMA de la PA, une autre EIM également détectée par une hausse de la carnitine C3.

Les marqueurs diagnostiques qui suggèrent une MMA sont des niveaux élevés d'acide méthylmalonique urinaire et de C3 plasmatique, en présence d'un niveau normal (MMA isolée) ou élevé (MMA-HCY) d'homocystéine totale plasmatique, et ce, en l'absence d'une déficience néonatale ou maternelle en vitamine B₁₂. Le diagnostic de la MMA est

généralement confirmé par des analyses indirectes de l'activité enzymatique et des essais de complémentarité cellulaire ou des analyses génétiques.

Il existe des lignes directrices portant sur le traitement des symptômes aigus et à long terme de la MMA. Le traitement à long terme de la MMA isolée consiste à administrer l'hydroxocobalamine (vitamine B₁₂) aux patients qui y répondent, ainsi que de la L-carnitine, des vitamines et minéraux, des antibiotiques et, au besoin, de l'hormone de croissance et certains agents épurateurs d'azote pour normaliser l'ammoniémie. Une diète restreinte en protéines est recommandée dans les cas de MMA isolée, et celle-ci est adaptée selon la tolérance et les besoins du patient. Le traitement à long terme recommandé de la MMA-HCY comprend l'administration d'hydroxocobalamine (vitamine B₁₂), de bétaïne et, au besoin, de méthionine, alors que la diète faible en protéines et les aliments thérapeutiques pauvres en méthionine ne sont pas recommandés à cause du risque de déficience en méthionine. Les situations qui peuvent déclencher une décompensation métabolique doivent être évitées ou prises en charge en assurant notamment un apport énergétique suffisant. Aucune ligne directrice n'existe concernant la prise en charge des patients asymptomatiques.

Six études observationnelles ont comparé les issues cliniques colligées prospectivement ou rétrospectivement chez des groupes de 1 à 73 patients repérés par le dépistage néonatal ou cliniquement aux États-Unis, en Europe, au Japon, à Taiwan ou en Australie. Les principales limites de ces études incluent un biais de sélection inhérent aux modes d'inclusion des sujets, une courte période de suivi ainsi que des différences sur le plan de l'âge au moment de l'évaluation des issues cliniques, de la forme de la maladie, des traitements reçus et des méthodes d'évaluation des issues cliniques. Une seule étude, portant sur plus de 30 patients par groupe, a réalisé des analyses statistiques comparatives pour chaque issue clinique mesurée, en tenant compte de l'effet de l'âge. Chez les patients atteints d'une MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂, une différence significative a été rapportée concernant les troubles du mouvement et le retard de développement de la motricité fine et globale. À cet égard, les patients repérés par dépistage néonatal sont favorisés par rapport à ceux repérés cliniquement. Aucune différence significative n'a été rapportée concernant la fréquence de l'insuffisance rénale ou de manifestations cardiaques entre les deux groupes chez les patients atteints de MMA isolée qui répondent ou non à la vitamine B₁₂.

Parmi les études qui n'ont pas réalisé d'analyses statistiques comparatives, trois études ont rapporté de 0 % à 33 % de décès chez les patients repérés par le dépistage néonatal et entre 0 % et 60 % de décès chez ceux repérés cliniquement. Un seul décès a été constaté chez un patient qui avait participé au dépistage mais obtenu un résultat faux négatif. Le nombre de décompensations métaboliques durant les deux premières années de vie a été de 1 pour un patient repéré par dépistage néonatal et de plus de 10 pour chacun des deux patients repérés cliniquement dans une étude. Un retard cognitif a été rapporté chez 50 % des patients repérés par le dépistage néonatal contre 80 % à 100 % de ceux repérés cliniquement dans deux études de petite taille. Une étude a rapporté une fréquence plus importante d'atteintes oculaires chez les patients atteints d'une forme précoce (< 1 an de vie) de CblC s'ils avaient été repérés cliniquement par rapport à ceux

repérés par le dépistage néonatal. Aucune étude sélectionnée n'a comparé la qualité de vie entre les deux groupes de patients, ni les risques physiques ou psychosociaux du dépistage néonatal de la MMA.

Il ne semble pas y avoir de consensus à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA dans le monde. Plusieurs pays, dont les États-Unis, l'Autriche, quelques régions de la Belgique, le Danemark, la Hongrie, l'Islande, le Portugal et l'Espagne, offrent le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de types variables de MMA. Au Canada, tous les provinces et territoires, sauf Terre-Neuve-et-Labrador, offrent le dépistage néonatal de la MMA, mais les types ciblés peuvent varier. Parmi sept avis publiés depuis 2000 sur la pertinence du dépistage néonatal de la MMA, quelques-uns n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en raison du dépistage secondaire d'autres maladies et des incertitudes liées à la performance du test, à l'efficacité du dépistage et des traitements et aux traitements à offrir aux patients asymptomatiques. À l'opposé, d'autres avis ont recommandé ce dépistage, notamment à cause d'un possible avantage pour la santé qui serait lié à l'administration précoce d'un traitement.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for methylmalonic acidemia (MMA)

The primary objective of population-based neonatal screening is to identify newborns with an inborn error of metabolism (IEM) at the asymptomatic stage and promptly initiate management in order to improve their prognosis.

Following previous work, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) plans to gradually transfer the screening of IEMs currently screened for on a urine sample to screening on dried blood spots, and will subsequently discontinue urine-based neonatal screening. However, the MSSS questions the relevance of tandem mass spectrometry (MS/MS)-based newborn blood spot screening for the seven IEMs for which urine-based screening is currently used. The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) therefore assessed the relevance of newborn blood spot screening for these IEMs. The criteria that guided this assessment included test performance, the timeliness of newborn screening results, the effectiveness of neonatal screening, and the effectiveness of early treatment. This report examines the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for methylmalonic acidemia (MMA).

MMA is a disorder of the metabolism of organic acids originating mainly from amino acids in food proteins. Its mode of inheritance is predominantly autosomal recessive. Isolated MMA occurs when there is a complete or partial deficiency of the enzyme methylmalonyl-CoA mutase or a reduced synthesis of its cofactor, adenosylcobalamin, caused by a disorder of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism. MMA can also occur in combination with homocystinuria (MMA-HCY), as a result of a reduced synthesis of the cofactors adenosylcobalamin and methylcobalamin, caused by other types of disorders of vitamin B₁₂ metabolism.

The global prevalence of MMA is about 1 case per 50,000 births. In Québec, MMA affects close to 1 in 39,000 participants in neonatal urinary screening. In 2016-2017, 25 MMA patients, including 24 under 18 years of age, were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires.

There are three forms of MMA: a severe neonatal form with acute metabolic decompensations, including hyperammonemia and neurological distress; an acute, intermittent late-onset form with recurrent episodes of metabolic decompensation; and a chronic, progressive late-onset form with various heterogeneous signs, such as hypotonia, failure to thrive and developmental delay.

Nearly one-third of MMA patients are reportedly symptomatic before the results of the screening test are obtained. The median age at onset of symptoms in patients who developed symptoms early was 3 days, while for the patients who developed symptoms later, it was 300 days or 210 days, respectively, for those who responded or did not respond to vitamin B₁₂. Overall, between 28% and 48% of patients with isolated MMA developed symptoms around the first week of life.

For the CblC type of MMA-HCY, three studies reported variable age ranges for onset of symptoms or diagnosis. According to the largest study, nearly one-fourth of the clinically identified patients with the CblC type developed symptoms during the first two weeks of life. A systematic review of patients with late-onset CblC (> 1 year of age) reported that a diagnostic delay was observed for these patients, possibly because of the heterogeneity of symptoms.

The prognosis for isolated MMA is poor for patients with an early form of the disease who do not respond to vitamin B₁₂. The prognosis is also poor for patients with MMA-HCY, especially those with an early form of the disease. Recent mortality data for newborns with CblC MMA-HCY appear to be more favourable than the data published before parenteral administration of vitamin B₁₂ (hydroxocobalamin) became more systematic.

The evaluation of the performance of MS/MS as screening test for MMA is based on the results of nine primary studies that evaluated programs or pilot projects involving 65,000 to 1,300,000 participants over a period of 1 to 9 years. The number, type and threshold values of the markers that led to retesting, second-tier testing or diagnostic procedures varied across the studies. In certain studies, information is lacking regarding the methods in place for tracking false negative results, the diagnostic outcomes for the patients who had screened positive, and the criteria used to determine the specific type of MMA. The screening test's sensitivity was estimated between 50% and 100% and its specificity between 99.861% and 99.998%. The referral rate for diagnostic procedures varied between 4 and 155 newborns per 100,000 participants. The positive predictive value ranged from 0% to 56%, and the patients with propionic acidemia (PA) accounted for 0% to 25% of the false positive results. Wide confidence intervals were obtained for the sensitivity and positive predictive value estimates. The identification of patients with maternal vitamin B₁₂ deficiency has been poorly documented.

MS/MS-based screening can be done during the first days of life by detecting high C3-carnitine levels, which can be combined with other abnormal markers. Certain strategies have been proposed to reduce the number of false positive results, including a second-tier test or predictive algorithms that discriminate between MMA and PA, another IEM detected by an elevated C3-carnitine level.

The diagnostic markers suggestive of MMA are high levels of urinary methylmalonic acid and plasma C3 in the presence of a normal (isolated MMA) or high (MMA-HCY) total plasma homocysteine level. Neonatal or maternal vitamin B₁₂ deficiency needs to be excluded. A diagnosis of MMA is usually confirmed by enzymatic studies and cell complementation or genetic analyses.

There are guidelines for the treatment of the acute and long-term symptoms of MMA. The long-term treatment of isolated MMA consists in administering hydroxocobalamin (vitamin B₁₂) to patients who respond to it, as well as L-carnitine, vitamins, minerals, and antibiotics. If necessary, growth hormone can be prescribed, as well as certain nitrogen-scavengers for the purpose of normalizing the blood ammonia levels. A protein-restricted diet is recommended in cases of isolated MMA and is adapted according to the patient's tolerance and needs. The recommended long-term treatment for MMA-HCY includes the

administration of hydroxocobalamin (vitamin B₁₂), betaine and, if necessary, methionine, but a low-protein diet and low-methionine therapeutic foods are not recommended because of the risk of methionine deficiency. Situations that can trigger metabolic decompensation should be avoided or managed by ensuring, among other things, an adequate energy intake. There are no guidelines for the management of asymptomatic patients.

Six observational studies have compared the clinical outcomes, collected prospectively or retrospectively, in groups of 1 to 73 patients identified by neonatal screening or clinically in the United States, Europe, Japan, Taiwan and Australia. The main limitations of these studies include a selection bias inherent to the subjects' inclusion modalities, a short duration of follow-up, as well as differences in age at the time of clinical outcome assessment, in forms of the disease, in treatment modalities and in methods used to assess the clinical outcomes. Only one study, which involved more than 30 patients per group, performed comparative statistical analyses for each clinical outcome, taking into account the effect of age. In the patients with isolated MMA who did not respond to vitamin B₁₂, a significant difference was reported for movement disorders and delayed development of fine and gross motor skills. In this regard, the patients identified by neonatal screening fared better than those identified clinically. No significant differences were reported in the incidence of renal failure or cardiac manifestations between the two groups for patients with isolated MMA, whether responders or non-responders to vitamin B₁₂.

Three of the studies that did not perform comparative statistical analyses reported 0% to 33% deaths in the patients identified by neonatal screening and 0% to 60% deaths in those identified clinically. One death was reported in a patient who had participated in screening but had a false negative result. The number of metabolic decompensations during the first two years of life recorded in one study was 1 for a patient identified by neonatal screening and more than 10 for each of two patients identified clinically in one study. Cognitive delay was reported in 50% of patients identified by neonatal screening compared to 80% to 100% of those identified clinically in two small studies. One study reported a higher incidence of ophthalmic abnormalities in the patients with an early form (< 1 year of age) of CblC if they had been identified clinically than in those identified by neonatal screening. None of the retrieved studies compared quality of life between the two groups of patients or the physical or psychosocial risks associated with neonatal MMA screening.

Internationally, there seems to be no consensus on the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for MMA. Several countries, including the United States, Austria, certain areas of Belgium, Denmark, Hungary, Iceland, Portugal and Spain, offer MS/MS-based neonatal screening for various types of MMA. In Canada, all the provinces and territories, except Newfoundland and Labrador, offer neonatal MMA screening, but the types of MMA targeted may vary. Of seven reports published on the relevance of newborn MMA screening published since 2000, some do not recommend such screening, mainly because of secondary detection of other diseases and the uncertainties regarding the test's performance, the efficacy of screening and treatments,

and the management to be offered to asymptomatic patients. On the other hand, other reports recommend screening for MMA, notably because of a possible health benefit associated with early treatment.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AAP	Acides aminés plasmatiques
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACP	Acylcarnitines plasmatiques
ADN	Acide désoxyribonucléique
AdoCbl	Adénosylcobalamine
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AF	Antécédents familiaux
AHS	Alberta Health Services
AOU	Acides organiques urinaires
ASA	Académie arginosuccinique
AVC	Accident vasculaire cérébral
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C4-DC	Méthylmalonylcarnitine
C5-OH	3-Hydroxyisovalérylcarnitine
C16	Palmitoylcarnitine
C17	Heptadécanoylcarnitine
Cbl	Cobalamine
CMAMMA	MMA modérée combinée à une acidurie malonique
CoA	Coenzyme A
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
DN	Dépistage néonatal
DN+	Dépistage néonatal positif
Dx	Diagnostic
Dx C.	Diagnostic complété
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases</i>
ENZ	Activité enzymatique
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

EVIDEM	<i>Evidence and Value: Impact on Decision Making</i>
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA1	Acidurie glutarique type 1
GI	Gastro-intestinal
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HCN	Health Council of the Netherlands
HCY	Homocystinurie
HF	Histoire familiale
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MCEE	Déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase
MeCbl	Méthylcobalamine
Met	Méthionine
MMA	Acidémie méthylmalonique
MMA-Cbl ⁺	MMA isolée répondant à la vitamine B ₁₂
MMA-Cbl ⁻	MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B ₁₂
MMA-HCY	MMA combinée à une homocystinurie
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MUT	Déficit en méthylmalonyl-CoA mutase (mut ⁰ ou mut ⁻)
Mut ⁰	Déficit complet en méthylmalonyl-CoA mutase
Mut ⁻	Déficit partiel en méthylmalonyl-CoA mutase
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NSO	Newborn Screening Ontario
OHcbl	Hydroxocobalamine
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
PAQTMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
PA	Acidémie propionique

Prog.	Programme
QD	Quotient développemental
QI	Quotient intellectuel
R4S	Region 4 Stork
RS	Revue systématique
s.o.	Sans objet
TC	Transcobalamine
TCbIR	Récepteur de la transcobalamine
UK NSC	National Screening Committee du Royaume-Uni
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Acidurie organique

Classe de maladies métaboliques héréditaires, qui comprend notamment les erreurs innées du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées.

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'ADN.

Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes.

Biais de sélection

Biais dû à une erreur dans l'estimation de l'effet d'une intervention à cause de la façon dont les sujets ont été choisis dans la population étudiée [INESSS, 2018].

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques.

Hydroxocobalamine

Forme synthétique de vitamine B₁₂ utilisée en clinique et qui possède une activité équivalente à celle de la vitamine naturelle.

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur un autosome, soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Quartiles

Pour déterminer l'intervalle interquartile, on divise l'ensemble des données en quatre parties égales. Chaque valeur marquant un palier est appelée quartile, soit premier quartile (Q1), deuxième quartile (Q2) et troisième quartile (Q3). Le deuxième quartile est aussi appelé la médiane (adaptée de [Statistique Canada, 2017]).

Rapport de cotes

Rapport entre la cote d'exposition chez les cas et chez les témoins.

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$ [INESSS, 2018].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2018].

Taux de détection

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage.

Taux de référence

Proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage anormal et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés référés par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage.

Valeur prédictive positive

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2018].

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation ».

Vitamine B₁₂

Composé organique soluble dans l'eau, essentiel au bon fonctionnement du cerveau, du système nerveux et de la formation du sang. La vitamine B₁₂ existe sous plusieurs formes appartenant à la famille des cobalamines¹.

¹ National Institutes of Health (NIH). Vitamin B12 [site Web]. Disponible à : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.

INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. La présence de ces variants génétiques peut causer un arrêt ou un ralentissement de la voie métabolique et l'accumulation du substrat ou de ses métabolites toxiques ou encore une carence du produit du métabolisme. Ces conséquences peuvent être critiques pour les fonctions de divers organes et pour la survie de l'individu. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM [Saudubray *et al.*, 2016]. Plusieurs EIM peuvent être prises en charge par l'ajustement de la diète, la prise de médicaments ou de suppléments en produits de métabolisme déficitaires ainsi que par la prévention d'un stress métabolique, tel que le jeûne [Saudubray *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2013].

Le principal objectif du dépistage des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Therrell *et al.*, 2015]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans les années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement [Mak *et al.*, 2013]. La MS/MS mesure la masse de ces métabolites et de leurs fragments. Après une ionisation, ceux-ci sont séparés, identifiés et quantifiés sur la base du rapport de leur masse moléculaire sur leur charge. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment utilisé est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) inclut huit EIM détectées par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin² et sept EIM détectées par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon urinaire [MSSS, 2018a; Auray-Blais *et al.*, 2007]. À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui guident cette décision sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'acidémie méthylmalonique (MMA) par MS/MS.

² Deux EIM précédemment détectées sur la plateforme urinaire ont été transférées sur la plateforme sanguine (acidémie argininosuccinique [ASA] et acidémie glutarique de type I [GA1]).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la MMA par MS/MS est pertinent?

Questions spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant la MMA, notamment au Québec?
2. Est-ce possible de repérer précocement les patients atteints de MMA et d'intervenir plus efficacement qu'en l'absence de dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage de la MMA est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage de la MMA est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage de la MMA est sécuritaire et n'entraîne que peu d'effets indésirables?
3. Est-ce qu'on dispose des outils cliniques au Québec pour maximiser les bénéfices et de minimiser les risques associés au dépistage de la MMA?

1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure 1 présente les activités généralement effectuées dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal des EIM par la MS/MS à partir d'échantillons sanguins (adaptée de [MSSS, 2016]).

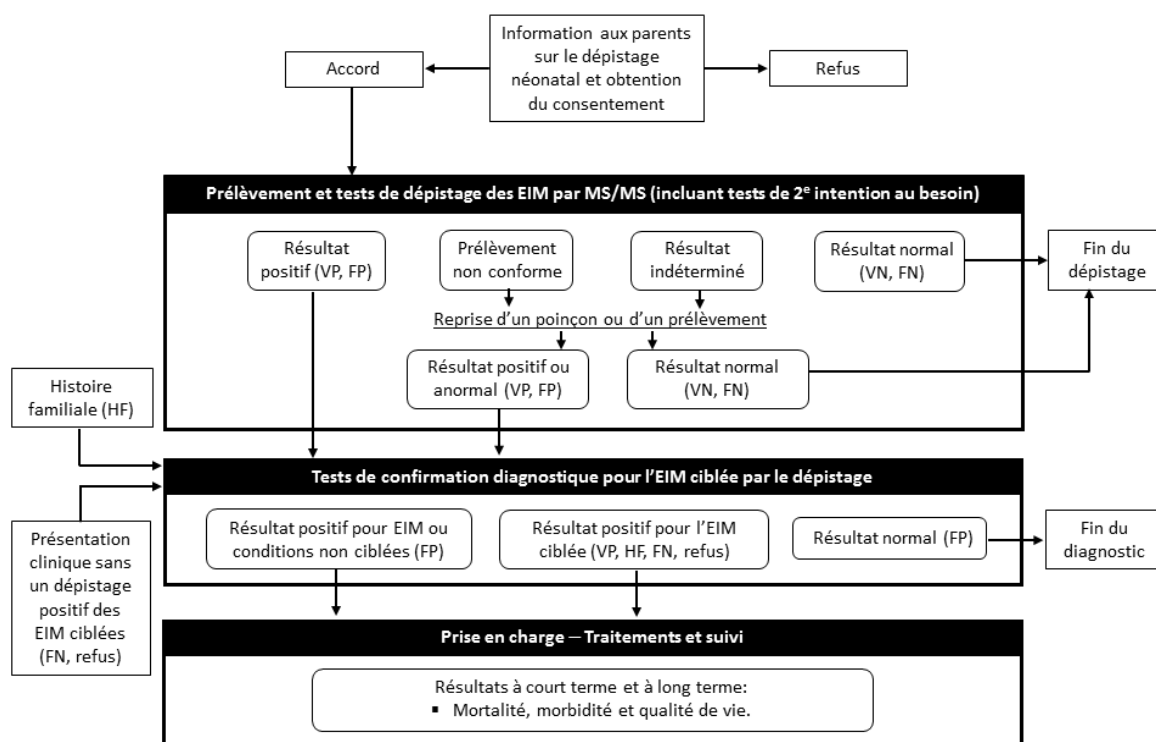
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

Une revue sommaire du livre intitulé *Inborn Metabolic Disease – Diagnosis and Treatment* de Saudubray et ses collaborateurs [2016], des revues systématiques, des revues narratives traitant de la MMA et des publications québécoises ont servi pour répondre à la question 1 qui porte sur la problématique de santé.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2 qui porte sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA. De plus, une revue sommaire des enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM a été réalisée pour compléter ce dossier.

Figure 1 **Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS**



Ce modèle conceptuel est une adaptation des activités du PQDNSU publiées dans le cadre de référence du MSSS de 2016 [MSSS, 2016].

Abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; HF : histoire familiale; VN : vrai négatif; VP : vrai positif.

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

Une première recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase* et *EBM Reviews* (période : 2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des EIM. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'annexe A. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes.

Une seconde recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase*, *PsycINFO*, *CINAHL Complete*, *Social Sciences Abstracts* et *EBM Reviews* (période : 2013 à août 2017; français ou anglais) pour identifier les enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM. Cette recherche correspond à une mise à jour de la revue exhaustive de Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2014] concernant les enjeux éthiques et légaux de l'expansion du dépistage néonatal. La seconde stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'annexe A.

La dernière mise à jour de ces stratégies de recherche a été effectuée au mois de janvier 2019.

Stratégie de repérage de la littérature grise

Les sites Web d'organisations qui ont publié des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des revues systématiques et des guides de pratique de même que les sites gouvernementaux et d'organisations qui ont publié des rapports sur le dépistage néonatal ou sur les maladies génétiques ont été consultés. Des sites Web de laboratoires de biologie médicale actifs dans le domaine du dépistage néonatal ou du diagnostic des EIM au Québec et aux États-Unis ont aussi été examinés. Une liste des sites consultés est présentée à l'annexe A.

Critères de sélection de la littérature

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'épidémiologie, l'histoire naturelle, les modalités diagnostiques, de suivi et de traitement et le pronostic. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, le livre de référence de Saudubray et ses collaborateurs [2016] et les données publiées propres au Québec.

Une sélection des publications sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a été réalisée pour repérer les rapports d'ETMIS, les revues systématiques, les rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal, les études primaires liées au dépistage néonatal de la MMA ainsi que les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage et la prise en charge des patients atteints de MMA. Les rapports d'ETMIS et les revues systématiques ont été priorisés, ainsi que les études primaires publiées après la période couverte par ces rapports et revues. Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

Les critères de sélection des études primaires pour évaluer la performance ont été les suivants : nombre de participants au dépistage de plus de 30 000 et disponibilité de données de performance ou de données permettant de calculer la performance. Concernant l'efficacité du dépistage, les études retenues devaient avoir colligé le même type de mesures chez des patients atteints de MMA repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.

Une professionnelle scientifique a sélectionné les publications et extrait les données scientifiques sur la problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité. La sélection et l'extraction ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique. Enfin, une professionnelle scientifique a effectué la sélection des publications et l'extraction des données portant sur les enjeux éthiques du dépistage des EIM.

Tableau 1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA

Paramètres	Performance test	Efficacité dépistage	Innocuité dépistage
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin		
Intervention	Test de dépistage néonatal pour la MMA par la MS/MS avec sang séché	Démarches de dépistage, de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement pour la MMA	
Comparateur	Tests de confirmation diagnostique pour la MMA	Démarches de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement en l'absence d'un dépistage positif pour la MMA	
Résultats	• Indicateurs de performance • Moment opportun du test de dépistage	• Mortalité • Morbidité • Qualité de vie	• Risques physiques • Risques psychosociaux • Démarches diagnostiques et de prise en charge entreprises pour les cas de faux positifs
Moment	Tests de dépistage et de confirmation diagnostique avec ou sans suivi		
Contexte	Dépistage néonatal de la MMA via un programme, un projet pilote ou un projet de recherche		

Sigle : MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

1.4. Analyse des données scientifiques

Le texte des références repérées suggérant un rapport d'ETMIS ou une revue systématique ainsi qu'une évaluation de programme ou de projet pilote de dépistage néonatal a été consulté pour ne conserver que les références concernées par le dépistage de la MMA. Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité de la MMA est présenté à l'annexe B. Les publications non retenues sont présentées à l'annexe C ainsi que les raisons de leur exclusion. À noter qu'un rapport d'ETMIS du National Screening Committee du Royaume-Uni [UK NSC, 2015] a évalué la performance et l'efficacité du dépistage de la MMA à partir d'une revue systématique de la littérature publiée entre 2001 et janvier 2015. Le présent avis met donc à jour les données de performance et d'efficacité.

Calcul des indicateurs de performance

L'ensemble des indicateurs rapportés ont été calculés par l'INESSS (présentés en italique dans les tableaux) à partir de l'information disponible dans les études primaires. Les sujets dont les démarches diagnostiques n'ont pas été complétées ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs. En l'absence de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des sujets ayant eu un résultat anormal au dépistage. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson.

Collecte de données contextuelles et expérientielles

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts à l'occasion des rencontres du comité consultatif et du Comité ministériel du PQDNSU et lors de consultations individuelles. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques et organisationnels et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Une entrevue a également été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec (la présidente et directrice générale et l'agent d'information; octobre 2018).

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé d'un médecin généticien, d'un endocrinologue-pédiatre, d'un biochimiste clinique, d'un médecin biochimiste, d'un conseiller en génétique, d'une diététiste et d'une infirmière détenant une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques, à la collecte de données contextuelles et expérientielles ainsi qu'à la formulation de la recommandation.

Le Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques est composé de professionnels de la santé et des services sociaux, d'un gestionnaire, d'un éthicien, d'un économiste de la santé, de chercheurs et de citoyens. Ce comité délibère en prenant en considération différentes dimensions et assure la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS.

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

Le processus qui a mené à l'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération. Les membres du groupe de travail ont rédigé des résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies pour chaque dimension de l'évaluation et ils les ont validés avec les membres du comité consultatif. Chacun des membres a eu l'occasion de commenter l'interprétation des données. Les données contextuelles et expérientielles recueillies ont été triangulées avec les données scientifiques.

Cette démarche visait à identifier et à apprécier la nature et l'ampleur des bénéfices et des risques liés au dépistage néonatal d'une l'EIM via la plateforme sanguine du PQDNSU. Avant de porter un jugement sur les bénéfices et les risques, les dimensions suivantes ont systématiquement été discutées : la fréquence et l'histoire naturelle de la maladie, le moment opportun du dépistage, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal ainsi que la performance du dépistage par MS/MS (sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive). Les enjeux éthiques ont également été abordés de même que l'impact sur le plan organisationnel.

Des constats et des propositions de recommandation ont été discutés avec les membres du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques. Les membres des comités ont ensuite été invités à se prononcer à tour de rôle à l'occasion d'un tour de table. La formulation finale de la recommandation a été peaufinée à partir des échanges avec les membres du comité consultatif (décembre 2018) et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques (janvier 2019).

1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent avis font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée. Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations remplies par les collaborateurs pour cet avis ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel et les conséquences potentielles.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler la recommandation ont été structurées à l'aide d'un processus clair et transparent.

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plus de vingt publications ont été utilisées pour documenter la problématique de santé, dont deux chapitres du livre de Saudubray et ses collaborateurs [Schiff *et al.*, 2016; Watkins *et al.*, 2016], le rapport biannuel d'Orphanet [2019], le rapport d'ETMIS du National Screening Committee du Royaume-Uni [2015], trois lignes directrices [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014; NACB, 2009], un algorithme diagnostique de l'ACMG [2009], une revue narrative de Fraser et Venditti [2016], deux études sur les traitements diététiques [Manoli *et al.*, 2016a; Manoli *et al.*, 2016b], deux sites Web [NLM, 2018; OMIM, 2018] et deux études de séries de cas [Kolker *et al.*, 2015b; Lerner-Ellis *et al.*, 2009].

Des données spécifiques au Québec ont été extraites d'un rapport de l'INESSS [2013], du programme de dépistage néonatal urinaire [Auray-Blais *et al.*, 2007] et de trois études de cas dont les patients ont été repérés par le dépistage urinaire [Levtova *et al.*, 2019; Gizicki *et al.*, 2014; Sniderman *et al.*, 1999].

2.1. Étiologie

La MMA³ est un trouble du métabolisme des acides organiques qui proviennent, entre autres, des acides aminés des protéines alimentaires. De 50 à 66 % des patients atteints de MMA ont une déficience de l'activité de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase (déficit complet : type mut⁰; déficit partiel : type mut⁻) et les autres ont une déficience du métabolisme intracellulaire de la cobalamine (Cbl), aussi nommée vitamine B₁₂ [Schiff *et al.*, 2016]. Plusieurs conversions intracellulaires de la cobalamine conduisent à la production des cofacteurs adénosylcobalamine et méthylcobalamine, nécessaires à l'activité des enzymes méthylmalonyl-CoA mutase et méthionine synthase, respectivement [Schiff *et al.*, 2016; Watkins *et al.*, 2016]. Selon les voies métaboliques concernées, on distingue deux classes de MMA, soit la MMA isolée et la MMA combinée à une homocystinurie ou MMA-HCY. En outre, au sein de chaque classe, on distingue plusieurs types de MMA selon les gènes et les différentes étapes du métabolisme de la cobalamine en cause.

La figure 2 présente les principaux déficits qui peuvent causer une MMA isolée qui regroupe les types mut⁰, mut⁻, CblA, CblB et CblDv2 [Schiff *et al.*, 2016; Watkins *et al.*, 2016]. Une MMA isolée peut aussi se produire lorsqu'il y a un déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase (MCEE) nécessaire à la conversion du D- en L-méthylmalonyl-CoA [Schiff *et al.*, 2016]. Le blocage de la conversion du L-méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA résulte en une accumulation de métabolites toxiques, dont l'acide méthylmalonique,

³ Identifiants OMIM pour les phénotypes (type de MMA) : 251100 (CblA), 251110 (CblB), 277410 (CblDv2, cblD), 251000 (mut⁰ et mut⁻), 251120 (MCEE), 277400 (CblC), 277380 (CblF), 614857 (CblJ), 309541 (CblX), 614265 (CMAMMA) [OMIM, 2018].

soupçonnés d'être impliqués dans le développement des différentes issues cliniques observées pour cette maladie [Haijes *et al.*, 2019b].

La MMA combinée à une homocystinurie (MMA-HCY), qui regroupe les types CblF, CblJ, CblC, CblX et CblD, survient lorsque la synthèse des deux cofacteurs est réduite [Watkins *et al.*, 2016]. Une MMA-HCY peut aussi se produire lorsqu'il y a un déficit dans la protéine *host cell factor C1* (HCFC1) associée au type CblX. Cette protéine participe de surcroît à la régulation de la transcription de multiples gènes, dont le gène *MMACHC* lié au type CblC [Watkins *et al.*, 2016] (tableau 2). Les troubles de la cobalamine de type CblDv1, CblE et CblG ne sont pas abordés dans cet avis [Watkins *et al.*, 2016]⁴.

Figure 2 Schéma de l'utilisation de la cobalamine et des déficits causant la MMA

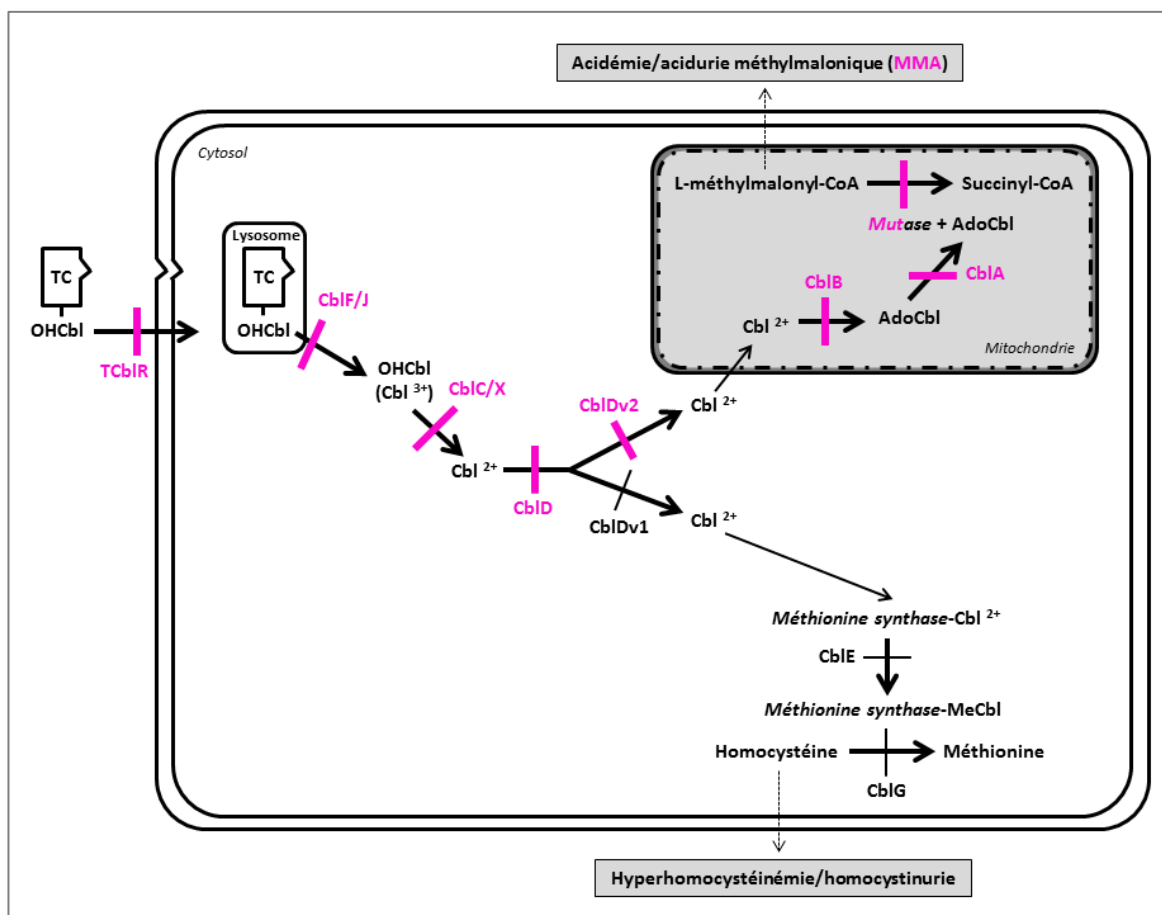


Figure adaptée de Watkins *et al.*, 2016.

Les lignes roses indiquent à quelles étapes du métabolisme de la cobalamine des déficits peuvent survenir et les sigles CblA à CblG renvoient au type de MMA qui en découle.

Sigles : AdoCbl : adénosylcobalamine; Cbl : cobalamine (les exposants 2⁺ et 3⁺ désignent l'état oxydatif du cobalt au centre de la cobalamine); CoA : coenzyme A; MeCbl : méthylcobalamine; Mutase + AdoCbl : forme active de la méthylcobalamine mutase contenant le cofacteur AdoCbl; OHCbl : hydroxocobalamine; TC : transcobalamine; TCblR : récepteur de la cobalamine.

⁴ Les formes de déficit en cobalamine CblE, CblG et CblDv1 ne sont pas associées à une acidurie méthylmalonique et ne seraient pas détectables par une élévation de la C3 (propionylcarnitine).

La MMA se transmet de façon autosomique récessive, sauf la MMA CblX qui est liée au chromosome X [OMIM, 2018]. Une MMA survient donc en général lorsque le père et la mère transmettent chacun à leur enfant un variant génétique localisé sur l'un des gènes en cause⁵. Selon Baumgartner et ses collaborateurs [2014], le phénotype clinique observé pour la MMA isolée est influencé par le défaut enzymatique (mut⁰, mut⁻, CblA et CblB) (tableau 2).

Pour la MMA-HCY de type CblC, certains variants génétiques spécifiques ont été associés à une forme sévère précoce (c.331C>T et c.271dupA) ou tardive (c.394C>T) de la maladie [Lemoine *et al.*, 2019]. Aucune corrélation apparente entre le génotype et le phénotype n'a été observée chez les cas atteints du type CblF [Huemer *et al.*, 2017]. Selon la localisation du variant génétique dans le gène *MMADHC*, une MMA isolée (CblD) ou une MMA-HCY (CblC) peuvent survenir [Watkins *et al.*, 2016].

⁵ Gènes et identifiants OMIM (type de MMA) : *MMAA* [607481] (CblA), *MMAB* [607568] (CblB), *MMADHC* [611935] (CblDv2, CblD), *MUT* [609058] (mut⁰ et mut⁻), *MCEE* [608419] (MCEE), *MMACHC* [609831] (CblC), *LMBRD1* [612625] (CblF), *ABCD4* [603214] (CblJ), *HCFC1* [300019] (CblX), *ACSF3* [614245] (CMAMMA) [OMIM, 2018].

Tableau 2 Caractéristiques des différents types de MMA

Classe de MMA	Type	Caractéristiques	Gène
MMA isolée	Mut ⁰	- Déficit complet en méthylmalonyl-CoA mutase (MUT) - Serait une forme plus précoce, de moins bon pronostic - Ne répond pas bien à la vitamine B₁₂	<i>MUT</i>
	Mut ⁻	- Déficit partiel en méthylmalonyl-CoA mutase (MUT) - Répond bien à la vitamine B₁₂ - Moins sévère que mut⁰ avec moins de complications	
	CblA	- Défaut dans la conversion intracellulaire en cobalamine - Répond bien à la vitamine B₁₂ - Bon pronostic	<i>MMAA</i>
	CblB	- Défaut dans la conversion intracellulaire en cobalamine - Serait une forme plus précoce, de moins bon pronostic - Ne répond généralement pas bien à la vitamine B₁₂	<i>MMAB</i>
	CblD*	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Extrêmement rare	<i>MMADHC</i>
	MCEE	- Déficit en méthylmalonyl-CoA épimérase nécessaire à la conversion du D en L-méthylmalonyl-CoA - Très rare	<i>MCEE</i>
MMA-HCY	CblF	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Extrêmement rare	<i>LMBRD1</i>
	CblJ	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Extrêmement rare	<i>ABCD4</i>
	CblC	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Serait la forme la plus fréquente	<i>MMACHC</i>
	CblX	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Liée au chromosome X	<i>HCFC1</i>
	CblD*	- Défauts de synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et de la méthylcobalamine (MeCbl) - Excessivement rare	<i>MMADHC</i>

Sources : OMIM, 2018; Watkins *et al.*, 2016; Orphanet, 2012.

* Selon les études, la CblD est classée soit parmi les MMA isolées, soit parmi les MMA-HCY

2.2. Épidémiologie

La prévalence globale de la MMA est d'environ 1 cas pour 50 000 naissances [Schiff *et al.*, 2016]. Les auteurs d'une revue systématique ont noté des différences selon les régions du monde avec une prévalence à la naissance de 1 cas pour 16 000 naissances au Moyen-Orient et en Afrique du Nord à 1 cas pour 82 000 naissances en Amérique du Nord, tous types de MMA confondus [Almasi *et al.*, 2019].

Au Québec, Auray-Blais et ses collaborateurs [2007] ont rapporté 60 patients atteints de MMA⁶ repérés par le dépistage néonatal urinaire entre 1975 et 2006, ce qui correspondrait à un taux de détection d'environ 1 cas pour 39 000 participants.

La distribution des types de MMA n'a pas été précisée dans cette publication. Levtova et ses collaborateurs [2019] ont décrit 25 cas de MMA, dont 24 repérés par le dépistage urinaire, atteints d'une MMA modérée combinée à une acidurie malonique (CMAMMA)⁷. Cette condition ne cause pas d'élévation du niveau de C3 et ne sera pas abordée dans cet avis. Par ailleurs, Sniderman et ses collaborateurs [1999] ont rapporté le type de MMA de 15 Québécois repérés par le dépistage urinaire depuis 1975, soit 1 mut⁰, 2 mut⁻, 2 CblA, 1 CblB, 8 CblC et 1 CblF. En tout, 25 patients atteints de MMA, dont 24 âgés de moins de 18 ans, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires selon le rapport annuel de 2016-2017 [PAQTMH, 2017]. Les experts du comité consultatif ont souligné qu'une quarantaine de patients, en majorité atteints du type CblC avec présentation clinique néonatale, seraient actuellement suivis et traités au Québec.

2.3. Présentation clinique

Formes de la MMA

Selon le livre de Saudubray et ses collaborateurs [Schiff *et al.*, 2016; Watkins *et al.*, 2016], il existe trois formes de MMA :

- une forme néonatale sévère avec décompensation métabolique aigüe, avec hyperammoniémie et détresse neurologique;
- une forme tardive aigüe et intermittente avec des épisodes récurrents de décompensation métabolique;
- une forme tardive chronique et progressive avec divers signes hétérogènes, dont une hypotonie, un retard de croissance ou un retard de développement.

Le retard de développement, les troubles du mouvement et les crises épileptiques sont fréquents, tandis que l'encéphalopathie aigüe ou chronique est plus rare [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014]. L'insuffisance rénale chronique est davantage observée chez les patients atteints de MMA isolée [Baumgartner *et al.*, 2014], tandis que les

⁶ Les auteurs ont rapporté ces phénotypes OMIM [2018] pour les types de MMA identifiés dans le programme : types mut⁰ et mut⁻ (251000), CblA (251100) et CblF (277380) [Auray-Blais *et al.*, 2007].

⁷ La CMAMMA a été causée chez ces patients par un déficit en acyl-CoA synthétase (ACSF3) qui permet de former le lien thioester entre les acides gras et le coenzyme A [OMIM, 2018].

patients atteints d'une MMA-HCY (surtout CblC) présentent plus souvent un syndrome hémolytique urémique, des troubles de l'alimentation, un retard de croissance, une atrophie optique et une rétinopathie [Huemer *et al.*, 2017].

Le tableau 3 présente la fréquence des symptômes des patients atteints de MMA. Les données des deux publications citées, celles de Baumgartner [2014] et d'Huemer [2017], se fondent sur une revue de la littérature et des discussions d'experts.

Tableau 3 Atteintes et fréquence des symptômes rapportés chez des patients atteints de MMA

Organe / système	Symptômes aigus ou chroniques	MMA isolée [Baumgartner <i>et al.</i> , 2014]	MMA-HCY* [Huemer <i>et al.</i> , 2017]		
		mut ⁰ , mut ⁻ , CblA, CblB, CblDv2	CblC	CblD	CblF
		Nombre ou %	% (n = 169)	% (n = 16)	% (n = 13)
Croissance, troubles de l'alimentation et troubles GI	Trouble de l'alimentation, retard de croissance	n.r.	25-50 %	> 50 %	25-50 %
	Pancréatite	22 patients	n.r.	n.r.	n.r.
	Chéilite, gastrite	n.r.	–	–	25-50 %
Système nerveux	Microcéphalie	n.r.	10-25 %	–	–
	Hydrocéphalie	n.r.	10-25 %	–	–
	Retard de développement	25-65 %	25-50 %	25-50 %	> 50 %
	Encéphalopathie	Fréquente lors des crises	Possible	Possible	Possible
	État de conscience altéré avec/sans apnée	n.r.	10-25 %	Cas unique	–
	Convulsions	16-53 %	25-50 %	> 50 %	10-25 %
	Troubles du mouvement, hypotonie	30-45 % (troubles du mouvement seulement)	25-50 %	25-50 %	25-50 %
	AVC d'origine métabolique, lésions aux ganglions de la base	< 35 %	Cas unique	–	–
	Neuropathie périphérique, dégénérescence subaigüe combinée de la moelle épinière	n.r.	10-25 %	Cas unique	–
	Atrophie optique, rétinopathie	1 patient	25-50 %	10-25 %	–
	Symptômes neuropsychiatriques / troubles comportementaux	Rare	10-25 %	10-25 %	–
Reins	Insuffisance rénale chronique	28-47 %	n.r.	n.r.	n.r.
	Syndrome hémolytique urémique	n.r.	10-25 %	10-25 %	–
Cœur	Cardiomyopathie	Peu de patients	10-25 %	–	–
	Malformation cardiaque	n.r.	< 10 %	–	25-50 %
Sang et système immunitaire	Anémie mégaloblastique	n.r.	10-25 %	10-25 %	25-50 %
	Pancytopénie, neutropénie	Rare (immunodéficiences)	10-25 %	–	25-50 %

Tableau adapté de Baumgartner [2014] et de Huemer [2017]. Baumgartner et ses collaborateurs [2014] ont constaté que les études n'ont pas toujours distingué les symptômes présents lors de la démarche diagnostique de ceux qui se présentent au cours de l'évolution de la MMA isolée alors que Huemer et ses collaborateurs [2017] ont rapporté le moment auquel certains symptômes ont été observés chez les patients atteints de MMA-HCY.

* Seulement les symptômes ayant une fréquence > 10 % pour le type CblC et > 25 % pour les types CblD et CblF ont été rapportés dans le tableau.

Sigle et abréviations : – : aucune donnée dans les études; AVC : accident vasculaire cérébral; GI : gastro-intestinal; n : nombre; n.r. : non rapporté.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Le moment de l'apparition des premiers symptômes permet d'apprécier si le résultat du test de dépistage est disponible en temps opportun pour éviter des complications et ainsi favoriser un meilleur pronostic.

En combinant les données provenant de cinq études de programmes de dépistage néonatal auprès de populations différentes [UK NSC, 2015; INESSS, 2013], on a estimé que 35 % (9/26) des patients atteints de MMA ont été symptomatiques avant l'obtention du résultat du dépistage. Environ 40 % (6/15) des patients atteints des types mut^0 et mut^- et 75 % (3/4) des patients atteints des types CblC et CblD étaient dans cette situation (tableau D-1, annexe D).

L'âge médian à l'apparition des symptômes et au diagnostic ainsi que la proportion de patients symptomatiques à un âge donné sont présentés à l'annexe D pour des études observationnelles, principalement des séries de cas. Les limites de ces études incluent un recoupement possible des patients entre les études, le peu d'information ou de distinction quant au mode de repérage et au type de MMA ainsi que le faible nombre de patients.

Pour la MMA isolée, les deux plus grandes études ont rapporté un âge médian à l'apparition des symptômes situé entre 2 et 3 semaines de vie et un âge médian au diagnostic entre 1 et 1,5 mois de vie [Kolker *et al.*, 2015a; Horster *et al.*, 2009].

Ces données portent sur des patients qui ont été repérés en majeure partie cliniquement. Selon deux études européennes [Merinero *et al.*, 2008; Horster *et al.*, 2007], les types mut^0 et CblB semblent se présenter plus tôt comparativement aux types CblA et mut^- . Horster et ses collaborateurs [2007] ont rapporté un âge médian de 5 et 10 jours pour les types mut^0 et CblB par rapport à 25 et 75 jours pour les types CblA et mut^- .

Selon Heringer et ses collaborateurs [2016], l'âge médian à l'apparition des symptômes chez les patients qui ont développé des symptômes précocement a été à 3 jours de vie, tandis que pour ceux chez qui les symptômes sont apparus plus tardivement il était à 300 jours ou à 210 jours dans les cas de MMA répondant ou non à la vitamine B₁₂. Globalement, entre 28 et 48 % des patients atteints de MMA isolée ont développé des symptômes autour de la première semaine de vie.

Pour la MMA-HCY de type CblC, trois études ont rapporté des étendues d'âge variables à l'apparition des symptômes ou lors de la démarche diagnostique. Selon la plus grande étude, près du quart des patients atteints du type CblC repérés cliniquement ont développé des symptômes durant les deux premières semaines de vie [Lerner-Ellis *et al.*, 2009]. Une revue systématique de patients atteints de CblC tardif (âgés > 1 an) a rapporté qu'un délai associé au diagnostic a été observé chez ces patients, possiblement lié aux symptômes hétérogènes [Huemer *et al.*, 2014].

2.5. Pronostic

Selon la revue de littérature de Baumgartner et ses collaborateurs [2014], les patients atteints de MMA isolée auraient une meilleure survie à long terme depuis les vingt dernières années. Toutefois, le pronostic demeure mauvais, et ce, malgré les traitements, sauf pour les cas de MMA isolée qui répondent bien à la vitamine B₁₂. Les facteurs liés à un mauvais pronostic sont une MMA isolée qui ne répond pas à la vitamine B₁₂, une forme précoce de la maladie, une hyperammoniémie dès l'apparition des symptômes et un antécédent de crise épileptique. À cet égard, Kolker et ses collaborateurs [2015b] ont observé que les patients du registre EIM-D (*European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases*) atteints de MMA qui répondent bien à la vitamine B₁₂ auraient moins de risques de développer une insuffisance rénale chronique que ceux qui n'y répondent pas. Jusqu'à 61 % des patients atteints de MMA de type mut⁰ et 66 % des patients atteints de MMA de type CblB développeraient de l'insuffisance rénale [Haijes *et al.*, 2019a].

Huemer et ses collaborateurs [2017] ont observé que les patients avec une MMA-HCY présentent habituellement des complications sévères, malgré les traitements et l'amélioration des paramètres métaboliques. Les séquelles neurologiques sont présentes chez une grande proportion des patients, surtout si le début des traitements a été retardé ou si le traitement a été insuffisant. Tout comme pour la MMA isolée, les formes tardives de la MMA-HCY ont un pronostic plus favorable que les formes précoces. Les patients atteints de la forme tardive développent tout de même des complications, dont des difficultés d'apprentissage, des retards de développement et des symptômes neurocomportementaux. En contrepartie, ils souffrent moins de troubles visuels comparativement aux patients atteints de la forme précoce. Selon Huemer et ses collaborateurs [2017], les données récentes relatives à la mortalité des nouveau-nés atteints de CblC semblent plus favorables que les données publiées avant l'administration plus systématique d'hydroxocobalamine par voie parentérale.

Au Québec, les 15 patients atteints de MMA de types mut⁰, mut⁻, CblA, CblB, CblC et CblF rapportés par Sniderman et ses collaborateurs [1999] ont tous développé des symptômes, sauf un cas mut⁻ qui a été perdu de vue à 3 ans. Gizicki et ses collaborateurs [2014] ont rapporté que douze patients québécois atteints du type CblC et orientés vers l'ophtalmologie ont été traités avec l'hydroxocobalamine intramusculaire, la carnitine, la bétaïne, l'acide folique et des apports variables en protéines dans le but de normaliser les marqueurs biochimiques. De ces 12 patients, 10 ont développé des symptômes oculaires, dont 9 avant l'âge de 1 an, alors que les deux autres patients n'avaient pas développé de symptômes oculaires à l'âge de 6 ans [Gizicki *et al.*, 2014].

Résumé

La MMA est un trouble du métabolisme des acides organiques qui proviennent, entre autres, des acides aminés des protéines alimentaires.

La prévalence globale de la MMA est d'environ 1 cas sur 50 000 naissances et la prévalence à la naissance de la MMA au Québec entre 1975 et 2006 était d'environ 1 cas sur 39 000 participants au dépistage urinaire.

Les deux principales classes présentées dans cet avis sont la MMA isolée et la MMA combinée à une homocystinurie. Ces classes se subdivisent en plusieurs types.

La MMA est transmise de façon autosomique récessive, sauf le type CblX lié au chromosome X. Le phénotype clinique varie selon le déficit enzymatique en cause et la réponse à la supplémentation en hydroxocobalamine (vitamine B₁₂).

Parmi les patients repérés cliniquement, de 30 % à 50 % de ceux atteints d'une MMA isolée et près de 20 % de ceux atteints d'une MMA-HCY de type CblC ont développé des symptômes durant la première semaine de vie.

Parmi l'ensemble des patients atteints d'une MMA repérés par le dépistage néonatal, 35 % ont été symptomatiques avant l'obtention du résultat du dépistage, dont près de la moitié étaient de type mut⁰ et mut⁻.

Des délais associés au diagnostic ont été rapportés chez des patients atteints d'une forme tardive de MMA-HCY de type CblC.

Selon les auteurs d'une revue, les patients atteints d'une MMA isolée auraient une meilleure survie à long terme qu'il y a une vingtaine d'années. Cependant, le pronostic demeure mauvais pour les patients avec une MMA isolée précoce et ceux qui ne répondent pas à la vitamine B₁₂. Un mauvais pronostic est aussi observé pour les patients avec une MMA-HCY, mais les données récentes sur la mortalité des nouveau-nés atteints de CblC seraient plus favorables que les données publiées avant l'administration plus systématique d'hydroxocobalamine par voie parentérale.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal de la MMA consiste principalement à mesurer le niveau de la carnitine C3 (propionylcarnitine) par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin prélevé durant les premiers jours de vie [Huemer *et al.*, 2017; ACMG, 2006]. Dans les aciduries organiques, la carnitine se lie aux composés toxiques non métabolisés pour former des acylcarnitines dont les concentrations sont élevées dans le sang et dans les urines [Hoppel, 2003].

Une concentration élevée en carnitine C3 n'est pas spécifique à la MMA; elle peut être associée à l'acidémie propionique (PA), la déficience en succinyl-CoA synthétase et la déficience néonatale et maternelle en vitamine B₁₂ [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014; ACMG, 2009; NACB, 2009]⁸. Des marqueurs secondaires peuvent être utiles pour cibler les cas de MMA isolée, dont la méthylmalonylcarnitine (C4-DC) et les ratios C3/C2, C3/C16, C3/C0 et C4-DC/C5-OH [NLM, 2018; NACB, 2009]. De plus, la méthionine (Met), l'heptadécanoylcarnitine (C17) et le ratio C3/Met peuvent être utiles pour cibler les cas de MMA-HCY [NLM, 2018; Huemer *et al.*, 2017; Turgeon *et al.*, 2010; NACB, 2009]. Dans le but de mieux distinguer les cas de MMA isolée de ceux de MMA-HCY ou de PA, un test de deuxième intention peut être effectué en dosant l'acide méthylmalonique, l'homocystéine totale et l'acide méthylcitrique sanguin [Al-Dirbashi *et al.*, 2017; Turgeon *et al.*, 2010]. Le dosage des deux premiers marqueurs en seconde intention a d'ailleurs été recommandé par Huemer et ses collaborateurs [2017] pour cibler rapidement les patients atteints de CblC qui présentent la forme précoce de la maladie. Des algorithmes prédictifs ont également été développés pour réduire les risques de résultats faux positifs [Peng *et al.*, 2019b; Fleischman *et al.*, 2014]. Peng et ses collaborateurs [2019a] ont récemment démontré que les nouveau-nés avec un résultat faux positif seraient quatre fois plus susceptibles d'être nés prématurément, mais qu'il pourrait aussi y avoir des différences entre groupes ethniques dans les niveaux moyens de C3 à la naissance.

Deux rapports d'ETMIS [UK NSC, 2015; INESSS, 2013] qui regroupent les résultats de huit études de programmes ou de projets pilotes ainsi qu'une récente étude d'évaluation de programme [Yang *et al.*, 2018] ont été retenus pour évaluer la performance du test de dépistage sanguin par MS/MS de la MMA. Le tableau de l'annexe E présente une description des études primaires menées auprès de 65 000 à 1 300 000 nouveau-nés aux États-Unis, en Europe ou en Asie. Les prélèvements sanguins ont été effectués entre 24 et 72 heures de vie dans quatre études, tandis que des prélèvements ont pu être faits au-delà de 72 heures dans cinq études. Les protocoles appliqués ont différé selon les études sur plusieurs plans, dont le type et le nombre de marqueurs ciblés ainsi que le nombre d'essais et de prélèvements réalisés avant l'orientation vers un processus diagnostique. Deux études ont mesuré l'acide méthylmalonique en deuxième intention,

⁸ Certains experts du comité consultatif ont mentionné qu'en raison de l'augmentation du végétarisme au cours des dernières années on observe une plus grande fréquence de déficit maternel en vitamine B₁₂.

mais seulement une a rapporté les résultats de ce test [Lim *et al.*, 2014]. Dans la majorité des études sauf deux, la classe de MMA ou le type était précisé pour chacun des patients qui avait reçu un diagnostic de MMA [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006].

Dans deux études, une structure ou un mécanisme favorisant le repérage des faux négatifs était appliqué, soit par des contacts étroits entre les centres métaboliques [Frazier *et al.*, 2006] ou la présence d'un seul centre métabolique centralisé [Lund *et al.*, 2012]. Une étude a rapporté l'utilisation de questionnaires mensuels envoyés aux hôpitaux pédiatriques et centres métaboliques pour colliger l'ensemble des cas d'EIM diagnostiqués qui ont fait l'objet du dépistage [Schulze *et al.*, 2003]. Pour les six autres études, peu de détails ont été rapportés concernant la façon dont les faux négatifs ont pu être repérés. Les auteurs de deux études ont discuté de résultats faux négatifs, soit en disant ne pas avoir été informé de l'existence de résultats faux négatifs [Zytkovicz *et al.*, 2001] ou en rapportant un certain nombre de faux négatifs pour d'autres EIM sans mentionner la MMA [Lim *et al.*, 2014].

3.1. Sensibilité et spécificité

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité. Ces deux indicateurs reflètent la capacité du test à discriminer les patients atteints de ceux non atteints de la maladie.

La sensibilité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat positif de dépistage parmi les nouveau-nés atteints de MMA. Les données disponibles ont permis de calculer une sensibilité de 100 % pour 4 études dans lesquelles de 3 à 14 patients étaient atteints de MMA et de 50 % pour une étude dans laquelle 6 patients étaient atteints de cette maladie (tableau 4). Cette étude a rapporté trois résultats faux négatifs [Lund *et al.*, 2012]⁹. Le faible nombre de patients qui ont fait l'objet d'un diagnostic entraîne une imprécision sur les estimations de sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance. Les estimations de la sensibilité à 100 % pourraient être surestimées puisque des résultats faux négatifs auraient pu être manqués, notamment en raison de la courte période de suivi pour deux études [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003] et de l'absence de méthode systématique de repérage des faux négatifs.

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage négatif parmi les nouveau-nés non atteints de MMA. La spécificité a été estimée entre 99,861 % et 99,998 % (tableau 4).

⁹ Deux patients atteints d'une déficience en méthylmalonyl-CoA épimérase (MCEE) et un patient atteint de MMA ne répondant pas à la vitamine B₁₂.

Tableau 4 Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Études	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Yang <i>et al.</i> , 2018*	100 077	n.d.	99,861 % (99,836-99,882)
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	100 % (43,85-100)	99,986 % (99,977-99,991)
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	50,0 % (18,76-81,24)	99,990 % (99,987-99,992)
Niu <i>et al.</i> , 2010*	1 321 123	100 % (78,47-100)	99,995 % (99,994-99,996)
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010*	65 000	n.d.	99,978 % (99,964-99,987)
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	n.d.	99,987 % (99,985-99,989)
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	100 % (56,55-100)	99,998 % (99,996-99,999)
Schulze <i>et al.</i> , 2003‡	249 499	100 % (43,85-100)	99,918 % (99,906-99,928)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001*	164 000	n.d.	99,974 % (99,965-99,981)

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

* L'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient reçu un résultat de dépistage néonatal positif avaient complété la démarche diagnostique.

† 27 patients ont été exclus des calculs puisqu'ils n'avaient pas complété la démarche diagnostique.

‡ Un patient a été exclu des calculs puisqu'il n'avait pas complété la démarche diagnostique.

Sigles : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible.

3.2. Taux de référence et taux de détection

Le taux de détection et le taux de référence reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées et les ressources à mobiliser pour accomplir la démarche diagnostique et prendre en charge des patients atteints de MMA.

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données de sept études ont permis de calculer un taux de référence variant entre 3,8 et 25,6 nouveau-nés pour 100 000 participants (tableau 5). Les deux autres études se sont démarquées avec un taux de référence de 84,0 [Schulze *et al.*, 2003] et de 154,9 sur 100 000 [Yang *et al.*, 2018]. Les auteurs d'une de ces deux études [Schulze *et al.*, 2003] ont utilisé un test de dépistage basé sur la hausse de l'un des quatre marqueurs parmi C3, C3/C2, C3/C0 ou C4-DC, tandis que les autres ont procédé à une orientation pour diagnostic après un essai positif. La première étape de la démarche diagnostique consistait à reprendre le test de MS/MS [Yang *et al.*, 2018]. De plus, les valeurs seuils employées dans cette étude étaient parmi les plus basses des neuf études. Le taux de référence pour ces deux dernières études dépasse la norme établie par le PQDNSU qui est de moins de 35 sujets pour 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018a].

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de MMA qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données rapportées dans 8 études ont permis de calculer un taux de détection de 1 cas sur 6 255 à 1 cas sur 168 016 participants (tableau 5), près de la moitié des formes de MMA observées dans ces études étant de type MUT. Ces taux de détection sont compatibles avec la prévalence globale de la MMA de 1 cas sur 50 000 naissances [Schiff *et al.*, 2016].

Tableau 5 Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Études	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Yang <i>et al.</i> , 2018*	100 077	154,9	1 : 6 255
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	16,9	1 : 37 430
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	10,7	1 : 168 016
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	5,7	1 : 94 366
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010*	65 000	n.r.	1 : 32 500
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	18,1	1 : 38 704
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	3,8	1 : 47 883
Schulze <i>et al.</i> , 2003‡	249 499	84,0	1 : 83 333
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001*	164 000	25,6	n.d.

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

* L'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient reçu un résultat de dépistage néonatal positif avaient complété la démarche diagnostique.

† 27 patients ont été exclus des calculs du taux de détection puisqu'ils n'avaient pas complété la démarche diagnostique.

‡ Un patient a été exclu des calculs du taux de détection puisqu'il n'avait pas complété la démarche diagnostique.

Abréviations : n.r. : non rapporté.

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

La valeur prédictive positive, les faux positifs et les découvertes fortuites dressent un portrait des patients référés pour des démarches diagnostiques. Ces données permettent de mieux renseigner les familles aux prises avec des résultats positifs au dépistage.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints de MMA. Les données disponibles ont permis de calculer une valeur prédictive positive de 0 à 18,7 % pour huit études et de 55,6 % pour l'étude de Frazier et ses collaborateurs [2006] (tableau 6). Cette dernière étude a utilisé un test ciblant un niveau élevé pour les deux marqueurs C3 et C3/C2 et elle a eu recours à un deuxième prélèvement chez les patients qui présentaient un niveau limite de ces deux marqueurs. Weisfeld-Adams et ses collaborateurs [2010] ont employé une approche semblable, mais un niveau élevé de C4-DC a aussi été ciblé. L'étude qui a utilisé un test de deuxième intention a vu son nombre de patients orientés vers une démarche diagnostique diminuer de façon importante (670 à 19), réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs à 16 et donnant une valeur prédictive de 15,8 % [Lim *et al.*, 2014]. Le petit nombre de cas de MMA rapportés dans les études peut expliquer les grands intervalles de confiance obtenus pour la valeur prédictive positive. Des incertitudes demeurent concernant ces estimations, puisque l'ajout d'un cas de MMA peut les faire varier et qu'un certain nombre de patients référés pour des démarches diagnostiques n'ont pas, ou n'ont peut-être pas, terminé ces démarches durant l'étude.

Tableau 6 Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Études	Nombre de participants	Patients référés avec Dx complété	VPP (IC95%)
Yang <i>et al.</i> , 2018*	100 077	155	10,3 (6,5-16,1)
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	19	15,8 (5,5-37,6)
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	54	5,6 (1,9-15,1)
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	75	18,7 (11,5-28,9)
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010*	65 000	16	12,5 (3,5-36,0)
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	155	16,8 (11,7-23,4)
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	9	55,6 (26,7-81,1)
Schulze <i>et al.</i> , 2003‡	249 499	209	1,4 (0,5-4,1)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001*	164 000	42	0,0 (0,0-8,4)

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'article.

* L'INESSS a supposé que tous les patients qui avaient reçu un résultat positif au dépistage néonatal avaient complété la démarche diagnostique.

† 27 patients ont été exclus des calculs puisqu'ils n'avaient pas complété la démarche diagnostique.

‡ Un patient a été exclu des calculs puisqu'il n'avait pas complété la démarche diagnostique.

Sigles : Dx : diagnostic; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; VPP : valeur prédictive positive.

Dans cet avis, les faux positifs ont inclus la détection d'EIM non visées par le dépistage de la MMA, y compris la PA et d'autres découvertes fortuites comme des cas de déficience maternelle en vitamine B₁₂. Toutefois, peu d'information a été rapportée quant au nombre ou à la proportion de patients référés en raison d'une déficience maternelle en vitamine B₁₂. Dans l'ensemble des études, la proportion des faux positifs provenant des cas de PA a varié entre 0 % et 25 % (tableau 7). Le taux de détection calculé pour la PA a varié de 1 cas sur 32 500 à 1 cas sur 660 562 participants, ce qui est comparable à la prévalence de la PA rapportée par Baumgartner et ses collaborateurs [2014].

Tableau 7 Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Études	Nombre de participants	Nombre de PA / nombre total de FP (%)	Taux de détection de la PA
Yang <i>et al.</i> , 2018*	100 077	0/139 (0 %)	n.d.
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	0/16 (0 %)	n.d.
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	2/51 (3,9 %)	1 : 252 025
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	2/61 (3,3 %)	1 : 660 562
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010*	65 000	n.d.	1 : 32 500
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	5/129 (3,9 %)	1 : 201 260
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	1/4 (25,0 %)	1 : 239 415
Schulze <i>et al.</i> , 2003‡	249 499	1/206 (0,5 %)	1 : 249 999
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001*	164 000	2/42 (4,8 %)	1 : 82 000

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

* L'INESSS a supposé que tous les patients qui avaient reçu un résultat positif au dépistage néonatal avaient complété la démarche diagnostique.

† 27 patients ont été exclus des calculs puisqu'ils n'avaient pas complété la démarche diagnostique.

‡ Un patient a été exclu des calculs puisqu'il n'avait pas complété la démarche diagnostique.

Sigles : FP : faux positif; n.d. : non disponible; PA : acidémie propionique.

Résumé

Le dépistage néonatal sanguin de la MMA s'effectue par la mesure du C3 par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin, associé ou non à d'autres marqueurs secondaires. Certaines approches, dont un test de deuxième intention, un second prélèvement ou des algorithmes prédictifs, pourraient aider à réduire le nombre des résultats faux positifs.

Parmi les neuf études réalisées auprès de 65 000 à 1 300 000 nouveau-nés, le nombre de cas référés pour un bilan diagnostique a été de 762, dont 72 étaient atteints de MMA.

La sensibilité a été estimée entre 50 et 100 % et la spécificité a varié de 99,861 à 99,998 %.

Le taux de référence a été de 3,8 à 154,9 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage et le taux de détection a varié de 1 cas sur 6 255 à 1 cas sur 168 016 naissances.

La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 56 %. La découverte secondaire de cas de PA a expliqué de 0 à 25 % des résultats faux positifs. Au total, dans 8 études, 13 cas de PA ont été repérés parmi 648 faux positifs (2,0 %).

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Pour que le dépistage d'une maladie soit jugé pertinent, les tests diagnostiques et les traitements doivent être accessibles, les traitements doivent être acceptables et il doit y avoir un consensus à propos du groupe à traiter.

4.1. Modalités diagnostiques

Selon les lignes directrices sur les modalités diagnostiques, l'histoire clinique, les antécédents familiaux et les analyses de laboratoire sont pris en considération pour établir le diagnostic chez les patients référés à la suite d'un dépistage ou dont la présentation clinique suggère une EIM [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014; NACB, 2009]. Dans le cas d'un patient qui présente des signes cliniques suggestifs d'une EIM, les analyses de laboratoire incluent un dosage des acylcarnitines plasmatiques, des acides organiques urinaires, des acides aminés plasmatiques, de l'acide orotique urinaire et des analyses biochimiques de base [Baumgartner *et al.*, 2014; ACMG, 2009; NACB, 2009]. Une acidurie organique causée par la MMA ou la PA peut être suspectée dans les cas d'une acidose métabolique, d'une élévation du lactate, d'une hyperammoniémie, d'une cétonurie, et parfois d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie et d'une anémie [Baumgartner *et al.*, 2014]. Dans le cas où un patient est orienté vers une démarche diagnostique à la suite d'un résultat positif de dépistage, les analyses de laboratoire recommandées se limitent au dosage des acylcarnitines plasmatiques, des acides organiques urinaires et de l'homocystéine plasmatique [ACMG, 2009; NACB, 2009].

À partir de ces analyses, les marqueurs suggérant la présence d'une MMA isolée sont des niveaux élevés de carnitine C3 plasmatique et d'acide méthylmalonique urinaire, accompagnés de niveaux normaux d'homocystéine plasmatique [APHL, 2013; ACMG, 2009]. L'absence d'une déficience néonatale ou maternelle en vitamine B₁₂ doit cependant être vérifiée pour tous les types de MMA suspectés [APHL, 2013]. Selon l'algorithme de l'American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2009], une déficience en succinyl-CoA synthétase peut entraîner une hausse des mêmes marqueurs plasmatiques et urinaires que la MMA isolée, en plus d'entraîner une hausse du C4-DC non observée pour la MMA.

Les patients atteints d'une MMA-HCY peuvent présenter une anémie mégalo-blastique, un niveau faible ou normal en méthionine et un niveau normal en vitamine B₁₂ [Huemer *et al.*, 2017]. Les marqueurs suggérant une MMA-HCY¹⁰ sont les mêmes que ceux observés pour une MMA isolée. La différence réside dans le niveau élevé en homocystéine plasmatique dans le cas d'une MMA-HCY [APHL, 2013; ACMG, 2009]. Selon l'algorithme recommandé par Huemer et ses collaborateurs [2017], l'analyse des acides aminés plasmatiques et des niveaux sériques de vitamine B₁₂ et de folate est utile

¹⁰ Ces marqueurs diagnostiques détectent aussi la déficience en transcobalamine II, condition non abordée dans cet avis.

au diagnostic différentiel entre la MMA-HCY et les autres EIM liées aux troubles de la cobalamine tels que le CblE et le CblG, notamment.

Des analyses indirectes de l'activité enzymatique dans des fibroblastes¹¹ suivies par des essais de complémentarité cellulaire¹² [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014; ACMG, 2009] ou des analyses génétiques [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014] peuvent confirmer le diagnostic pour l'un des types de MMA. Au Québec, le laboratoire de diagnostic moléculaire du Centre universitaire de santé McGill réalise les tests de confirmation diagnostique des divers types de MMA, soit des analyses de variants génétiques, le dosage de cofacteurs ou l'essai de complémentarité cellulaire [MSSS, 2018b].

4.2. Modalités de traitement et de suivi

Traitement en phase symptomatique aiguë

En présence d'une EIM, diagnostiquée ou non, la première démarche de traitement des patients qui présentent une hyperammoniémie consiste à stabiliser leur état, à cesser les apports protéiques et à administrer une solution intraveineuse de glucose et d'électrolytes. Certains agents épurateurs d'azote peuvent être prescrits et une dialyse peut parfois s'avérer nécessaire [Baumgartner *et al.*, 2014]. La diurèse forcée et l'alcalinisation des urines avec le bicarbonate de sodium peuvent aider à éliminer l'acide méthylmalonique [Baumgartner *et al.*, 2014]. Après l'amélioration de l'état métabolique et la normalisation de l'ammoniémie, les acides aminés doivent être réintroduits dans l'alimentation selon la tolérance du patient [Baumgartner *et al.*, 2014].

Pour la MMA-HCY, Huemer et ses collaborateurs [2017] ont recommandé d'entreprendre rapidement un traitement à l'hydroxocobalamine (vitamine B₁₂) par voie parentérale pour tous les cas suspectés. Il n'existerait aucun consensus concernant la dose à administrer [Lemoine *et al.*, 2019]. Aussitôt qu'une homocystinurie est confirmée, le traitement recommandé comprend de la bêtaïne ainsi que des suppléments d'acide folique et de méthionine selon les besoins individuels.

Traitement à long terme

L'administration d'hydroxocobalamine devrait faire partie du plan de traitement pour les patients qui y répondent bien. Cette réponse devrait être analysée chez tous les patients atteints de MMA isolée, au moyen d'un test standardisé [Baumgartner *et al.*, 2014]¹³.

Une bonne réponse est presque toujours observée chez les cas CblA, moins fréquemment chez les cas CblB et mut⁻, et presque jamais chez les cas mut⁰. De plus,

¹¹ Analyse d'incorporation du propionate marqué [¹⁴C] dans les protéines et du méthyltétrahydrofolate marqué [¹⁴C] dans la méthionine [Huemer *et al.*, 2017; Baumgartner *et al.*, 2014].

¹² Analyse indirecte de l'activité enzymatique en fusionnant des fibroblastes du patient avec des fibroblastes pour lesquels le type de MMA est connu [Fleuriau, 2006].

¹³ La réponse à la vitamine B₁₂ est testée *in vivo* en administrant l'hydroxocobalamine et en mesurant si la concentration d'acide méthylmalonique urinaire descend sous un seuil prédéterminé [Baumgartner *et al.*, 2014; Horster *et al.*, 2009].

les traitements à long terme peuvent inclure l'administration de L-carnitine, de vitamines et minéraux, d'antibiotiques et la prescription d'une diète faible en protéines qui respecte les seuils sécuritaires en protéines et en énergie (tableau 8).

Tableau 8 Traitement à long terme recommandé pour les patients atteints de MMA isolée et de MMA-HCY

Traitement	MMA isolée*	MMA-HCY†	Effet recherché**
Hydroxocobalamine (vitamine B ₁₂)	Recommandé pour ceux qui y répondent	Fortement recommandé	• Prévenir l'accumulation d'acide méthylmalonique plasmatique et urinaire
Bétaïne	s.o.	Recommandé	• Réduire l'accumulation d'homocystéine
L-carnitine	Recommandé	Aucun bénéfice démontré	• Restaurer les niveaux de carnitine plasmatique • Favoriser l'excrétion de métabolites toxiques
Antibiotiques	Recommandé	n.r.	• Réduire la production de propionyl-CoA par la flore intestinale
Diète faible en protéines, ajustée selon la tolérance	Recommandé	Non recommandé (aucun bénéfice démontré)	• Stabiliser le métabolisme • Assurer une croissance normale
Suppléments de vitamines et minéraux	Recommandé	n.r.	• Assurer une bonne santé osseuse • Prévenir des déficiences
Hormone de croissance	Recommandé si retard de croissance sévère	n.r.	• Améliorer les signes cliniques et biochimiques (effet anabolique possible)
Agents épurateurs d'azote	Certains sont recommandés	n.r.	• Abaisser l'hyperammoniémie chronique observée chez quelques patients

* Information tirée de Baumgartner et ses collaborateurs [2014].

† Information tirée de Huemer et ses collaborateurs [2017]. Ces recommandations ont visé principalement la MMA type CblC, puisque davantage de données étaient disponibles pour cette condition. Ils ont tout de même étendu leurs recommandations aux autres types de MMA-HCY.

Sigles : HCY : homocystinurie; n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet.

Selon la tolérance et les besoins du patient, les protéines peuvent provenir des aliments naturels ou de produits nutritionnels thérapeutiques contenant peu d'acides aminés précurseurs d'acide propionique [Baumgartner *et al.*, 2014]. Un déséquilibre dans les apports en certains acides aminés a déjà été associé à un retard staturopondéral chez 61 patients atteints de MMA isolée, dont 85 % avaient reçu des aliments thérapeutiques [Manoli *et al.*, 2016b]. Dans leur revue narrative, Fraser et Venditti [2016] ont souligné le manque d'études prospectives contrôlées qui démontrent l'efficacité des produits nutritionnels thérapeutiques sur la morbidité des patients atteints de MMA.

Concernant le traitement des MMA-HCY, Huemer et ses collaborateurs [2017] ont recommandé l'administration parentérale d'hydroxocobalamine dans tous les cas CblC, ainsi que pour les cas CblF, CblJ et CblD. L'administration orale de bêtaïne a aussi été recommandée chez tous les patients atteints de ces types de MMA, malgré le peu de données qui démontrent son efficacité à abaisser l'homocystéine plasmatique totale [Huemer *et al.*, 2017]. Aucun bénéfice n'a été démontré relativement à l'administration de L-carnitine et d'acide folique. Une diète restreinte en protéines et les aliments thérapeutiques sans méthionine sont contre-indiqués pour les patients atteints de CblC et les autres cas de MMA-HCY, notamment à cause du risque de réduction des concentrations plasmatiques de méthionine [Huemer *et al.*, 2017; Manoli *et al.*, 2016a]. Ce traitement a été associé à un retard de croissance staturale et crânienne chez 28 cas de CblC [Manoli *et al.*, 2016a]. Selon les experts du comité consultatif, l'accent est mis, depuis la parution des nouvelles lignes directrices, sur la pharmacothérapie pour les patients atteints de CblC et moins sur la diète, les patients ayant une restriction protéique transitoire jusqu'à l'identification du type de MMA.

Depuis les dernières décennies, la transplantation hépatique est considérée comme une option thérapeutique pour les patients atteints de MMA qui ont des décompensations métaboliques fréquentes ou une condition clinique difficile à stabiliser [Chu *et al.*, 2019; Jiang et Sun, 2019; Critelli *et al.*, 2018]. Des complications neurologiques et rénales peuvent survenir ou perdurer malgré la transplantation hépatique qui ne guérit pas complètement la maladie mais corrige partiellement la déficience enzymatique [Jiang et Sun, 2019]. Une étude très récente a rapporté, pour des patients avec MMA de type MUT qui avaient eu la transplantation assez tôt (0,6-6,7 ans), une amélioration de la qualité de vie après l'intervention avec une réduction significative du nombre annuel de jours d'hospitalisation et de jours avec gavage [Chu *et al.*, 2019]. Une transplantation rénale combinée ou non à une transplantation hépatique peut aussi être effectuée en cas d'insuffisance rénale terminale [Baumgartner *et al.*, 2014]. Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de la transplantation rénale demeurent toutefois limitées [Fraser et Venditti, 2016]. Les experts du comité consultatif ont souligné que la transplantation n'est pas un mode de traitement auquel on a fréquemment recours au Québec et qu'elle ne serait pas nécessairement justifiée pour les cas de MMA actuellement suivis.

Suivi à long terme

Selon Baumgartner et ses collaborateurs [2014], le suivi métabolique, diététique et clinique à long terme des patients atteints de MMA isolée doit être assuré par une équipe multidisciplinaire spécialisée en maladies métaboliques. L'intervalle entre les épisodes de suivi peut varier de 3 à 12 mois, selon l'âge, la croissance, la stabilité métabolique, la survenue de complications et l'observance des traitements. Les situations qui peuvent déclencher une décompensation métabolique doivent être évitées¹⁴, notamment en

¹⁴ Infection, fièvre, jeûne prolongé, certains médicaments, activité physique intense ou prolongée, chirurgie et/ou anesthésie générale, traumatismes, hémorragie importante, stress psychologique, apport protéique excessif [Baumgartner *et al.*, 2014].

assurant des apports nutritionnels suffisants pour prévenir le jeûne. Il est recommandé de suivre le calendrier de vaccination et d'administrer le vaccin contre la grippe saisonnière annuellement. Un protocole indiquant la démarche en cas de maladie intercurrente devrait normalement être remis à la famille de chaque patient. Ce document devrait contenir de l'information sur les ajustements de la diète et sur les dispositions à prendre si la condition de l'enfant se détériore [Schiff *et al.*, 2016; Baumgartner *et al.*, 2014].

Pour les patients atteints de MMA-HCY, un suivi régulier des paramètres métaboliques, de la diète et des complications à long terme propres à cette classe de MMA a été recommandé par Huemer et ses collaborateurs [2017].

Traitement et suivi des patients asymptomatiques

D'après le rapport de l'UK NSC [2015], aucune recommandation n'a été faite précisément pour la prise en charge des patients asymptomatiques repérés par le dépistage néonatal. Baumgartner et ses collaborateurs [2014] ont recommandé de tester la réponse de tous les patients à la vitamine B₁₂ et d'administrer l'hydroxocobalamine lorsqu'une bonne réponse est obtenue. L'UK NSC [2015] a mentionné que cette recommandation s'appliquerait aussi aux patients asymptomatiques. Aucune recommandation concernant le traitement des patients asymptomatiques atteints de MMA-HCY n'a été élaborée par Huemer et ses collaborateurs [2017].

Résumé

Le diagnostic différentiel de la MMA repose sur des niveaux élevés d'acide méthylmalonique urinaire et de C3 plasmatique, en présence d'un niveau normal (MMA isolée) ou élevé (MMA-HCY) d'homocystéine totale plasmatique, et ce, en l'absence d'une déficience néonatale ou maternelle en vitamine B₁₂. La confirmation du diagnostic est réalisée par des analyses de l'activité enzymatique suivies d'essais de complémentarité cellulaire ou par des analyses génétiques.

Il existe des lignes directrices pour le traitement des symptômes aigus et à long terme de la MMA. Le traitement à long terme consiste principalement à administrer de la vitamine B₁₂ sous forme d'hydroxocobalamine aux patients qui y répondent bien ainsi que des suppléments et certains agents épurateurs d'azote. Une diète restreinte en protéines est recommandée, sauf pour les cas de MMA-HCY. La transplantation hépatique peut être une option dans certains cas.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Un rapport d'ETMIS [UK NSC, 2015] et six études observationnelles ont été retenus pour évaluer l'efficacité du dépistage de la MMA [Bacci *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; Wilcken *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006; Waisbren *et al.*, 2003], dont deux études ont été publiées après le rapport de l'UK NSC.

L'évaluation de l'efficacité du dépistage consiste à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Les principales issues cliniques suivantes ont pu être évaluées : le taux de mortalité, les indices de stabilité métabolique et la fréquence des hospitalisations, le développement moteur et cognitif et les complications liées à d'autres systèmes. Aucune étude repérée n'a rapporté de données sur la qualité de vie pour les deux groupes. L'âge au moment de l'évaluation des issues cliniques de trois des études est présenté à l'annexe F.

Les six études primaires retenues ont rapporté des données colligées auprès de patients repérés par le dépistage néonatal et des patients identifiés cliniquement. Ces patients étaient suivis pour une MMA dans un centre spécialisé aux États-Unis, en Europe, au Japon, à Taiwan ou en Australie. Pour deux études, la collecte de données a été effectuée rétrospectivement en consultant les dossiers médicaux des patients [Wilcken *et al.*, 2009] ou en examinant un registre de patients [Heringer *et al.*, 2016]. Deux autres études ont effectué une collecte de données prospective en cours d'étude sur les effets oculaires et le développement neurologique [Bacci *et al.*, 2017; Waisbren *et al.*, 2003]. Des imprécisions relatives à la méthode de collecte des données ont subsisté pour deux études [Barends *et al.*, 2014; Dionisi-Vici *et al.*, 2006].

Les études ont présenté un biais de sélection inhérent au mode d'inclusion des participants. Le repérage plus systématique des patients qui ont participé au dépistage néonatal comparativement aux patients repérés cliniquement peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie entre les groupes. De plus, les patients repérés par le dépistage néonatal étaient plus jeunes que ceux repérés cliniquement au moment de l'évaluation des issues cliniques [Heringer *et al.*, 2016; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. Les patients les plus âgés avaient entre 10 à 17 ans pour ceux atteints d'une MMA isolée [Heringer *et al.*, 2016] et 6 ans pour ceux qui avaient un CblC (MMA-HCY) [Bacci *et al.*, 2017].

D'autres limites méthodologiques des études sont associées aux différences observées dans la méthode de collecte des données et la mesure des issues cliniques. De plus, trois études [Barends *et al.*, 2014; Wilcken *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006] ont inclus certains patients repérés cliniquement avant la période d'implantation du dépistage, alors que la démarche diagnostique et la prise en charge pourraient avoir évolué avec le temps. La majorité des études n'ont pas comparé les issues cliniques entre les deux groupes à l'aide de tests statistiques, sauf Heringer et ses collaborateurs [2016]. Concernant l'influence de certaines covariables sur les issues cliniques, Heringer et ses collaborateurs [2016] ont évalué celle de l'âge au moment de l'évaluation.

L'évaluation de l'efficacité du dépistage selon le type de MMA est complexe étant donné le manque de distinction entre les types et le faible nombre de patients de certaines études. Une étude a porté sur la MMA isolée [Heringer *et al.*, 2016] et une seconde sur le type CblC [Bacci *et al.*, 2017].

5.1. Mortalité

La proportion de décès observée sur le nombre total de patients de chaque groupe est indiquée au tableau 9. Wilcken et ses collaborateurs [2009] ont rapporté un décès dans le groupe de patients qui ont participé au dépistage néonatal et un dans le groupe de patients repérés cliniquement. Le patient du premier groupe avait toutefois reçu un résultat faux négatif au test de dépistage. Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont rapporté trois décès de patients atteints de la forme néonatale de la MMA repérés cliniquement et aucun décès chez ceux qui avaient participé au dépistage néonatal. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude de Waisbren et ses collaborateurs [2003].

Tableau 9 Décès rapportés chez les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Études	Type MMA	Nombre de décès/nombre de patients dans chaque groupe (%) [âge au décès]	
		Dépistage néonatal	Repérage clinique
Wilcken <i>et al.</i> , 2009	Mut ⁰ , mut ⁻ , CblA, CblB, CblC	1/3 (33 %); 1 CblC faux négatif [suivi de 6 ans; âge n.r.]	1/16 (6,3 %) [suivi de 6 ans; âge n.r.]
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006	Forme néonatale (type n.r.)	0/4* (0 %)	3/5† (60 %) [2,6 et 6 ans]
Waisbren <i>et al.</i> , 2003	Type n.r. (sauf 1 CblC)	0/2 (0 %)	0/1 (0 %)

Abréviation : n.r. : non rapporté.

* Les quatre enfants atteints qui ont participé au dépistage ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage.

† Les données étaient disponibles seulement pour cinq patients atteints de la forme néonatale sur les quinze repérés cliniquement. Les auteurs ne précisent pas le nombre total de patients avec une forme néonatale versus une forme tardive. Ils mentionnent qu'il n'y a pas eu de décès chez les patients repérés cliniquement avec forme tardive.

5.2. Stabilité métabolique et hospitalisations

Barends et ses collaborateurs [2014] ont rapporté un épisode de décompensation métabolique chez un patient repéré par dépistage néonatal et suivi pendant douze ans (sur 11 hospitalisations au total) comparativement à plus de dix décompensations métaboliques qui ont requis l'hospitalisation au cours des deux premières années de vie chez deux patients repérés cliniquement. Ces patients étaient atteints de MMA de type mut⁰ ou mut⁻.

Waisbren et ses collaborateurs [2003] ont documenté le nombre de patients qui avaient été hospitalisés dans des unités de soins intensifs néonataux avant l'obtention du diagnostic. Aucun patient des deux groupes n'a eu besoin de ces soins.

5.3. Développement moteur et cognitif

Pour les patients atteints de MMA isolée qui ne répondent pas à la vitamine B₁₂ (MMA-Cbl⁻), Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté une différence significative en faveur des patients repérés par le dépistage néonatal en ce qui concerne les troubles du mouvement et le retard de développement de la motricité fine ou globale (tableau 10). Cette différence n'a pas été constatée pour la MMA isolée répondant bien à la vitamine B₁₂ (MMA-Cbl⁺). Dans des analyses secondaires, les auteurs n'ont pas pu déterminer la supériorité d'un protocole thérapeutique pour la prévention des issues cliniques évaluées.

Tableau 10 Développement moteur des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement

Étude	Indices du développement moteur	Dépistage néonatal	Repérage clinique	Statistiques comparatives*
Heringer <i>et al.</i> , 2016	Troubles du mouvement [†]	MMA-Cbl ⁻ : 3/31 (10 %) MMA-Cbl ⁺ : 0/7 (0 %)	MMA-Cbl ⁻ : 26/67 (39 %) MMA-Cbl ⁺ : 6/28 (21 %)	OR : 5,20 (IC95% : 1,72–20,76) <i>p</i> = 0,002 OR : 4,33 (IC95% : 0,42–590,2) <i>p</i> = 0,26
	Retard motricité fine ou globale	MMA-Cbl ⁻ : 2/30 (7 %) MMA-Cbl ⁺ : 1/7 (14 %)	MMA-Cbl ⁻ : 16/63 (25 %) MMA-Cbl ⁺ : 8/29 (28 %)	OR _{âge} : 5,63 (IC95% : 1,52–30,95) <i>p</i> = 0,008 OR : 1,71 (IC95% : 0,29–18,24) <i>p</i> = 0,57

* Rapport de cotes ajusté (OR_{âge}) ou non ajusté selon l'âge (OR) obtenu par régression logistique. L'OR_{âge} a été rapporté par les auteurs seulement lorsqu'un effet significatif de l'âge sur l'issue clinique a été observé.

† Pour les auteurs, les troubles du mouvement incluent : dystonie, chorée, ataxie et spasticité.

Sigles : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; MMA-Cbl⁻ : MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂; MMA-Cbl⁺ : MMA isolée répondant à la vitamine B₁₂; n : nombre; OR : rapport de cotes.

Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont constaté que deux des quatre patients repérés par le dépistage néonatal ont eu un retard cognitif comparativement à quatre des cinq patients avec une forme néonatale repérés cliniquement, ce qui inclut les trois enfants décédés¹⁵. D'après les auteurs, les conséquences neurocognitives seraient moins sévères dans les formes tardives, mais ils ne fournissent pas les données à l'appui pour la MMA. À l'aide de tests standardisés, Waisbren et ses collaborateurs [2003] ont rapporté qu'un patient a manifesté un retard cognitif dans chaque groupe chez les enfants de trois ans et moins. Les auteurs n'ont pas précisé si leur série de cas comptait des patients atteints de MMA âgés de plus de 3 ans (tableau 11).

¹⁵ Parmi les survivants, un enfant avait un développement cognitif normal et l'autre une déficience intellectuelle. Le patient qui avait un développement cognitif normal était âgé de 12 ans et avait subi des décompensations métaboliques multiples et un coma.

Tableau 11 Développement cognitif des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement

Études	Type MMA	Indices du développement cognitif	
		Dépistage néonatal	Repérage clinique
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006	Type n.r. (forme néonatale)	Retard léger*† : 2/4 (50 %)	Retard de léger à sévère* : 4/5 (80 %)
Waisbren <i>et al.</i> , 2003	Type n.r. (sauf 1 CbIC)	À ≤ 3 ans : • Retard : 1/2 (50 %)	À ≤ 3 ans : • Retard : 1/1 (100 %) avec CbIC

* Les auteurs n'ont pas rapporté la façon dont la sévérité du retard cognitif a été évaluée pour les patients repérés par le dépistage néonatal. Pour les patients repérés cliniquement, la sévérité a été basée sur le quotient intellectuel (QI) et le quotient développemental (QD) : normal (QI > 79, QD > 74), retard léger (QI = 50-79, QD = 60-74), retard sévère (QI < 49, QD < 59).

† Les quatre enfants atteints qui ont participé au dépistage ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage. Les données étaient disponibles seulement pour cinq patients avec une forme néonatale sur les quinze repérés cliniquement. Les auteurs ne précisent pas le nombre total de patients avec une forme néonatale versus la forme tardive.

Sigles : QD : quotient développemental; QI : quotient intellectuel; n.r. : non rapporté.

5.4. Autres issues cliniques

Trois études ont rapporté la proportion de patients qui ont eu des atteintes d'autres systèmes dans les deux groupes de patients (tableau 12). Bacci et ses collaborateurs [2017] ont observé une fréquence élevée d'atteintes oculaires chez les patients atteints d'une forme précoce (< 1 an de vie) de CbIC, surtout chez les patients repérés cliniquement. Heringer et ses collaborateurs [2016] n'ont observé aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'insuffisance rénale ou les manifestations cardiaques. Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont constaté que tous les patients repérés cliniquement qui avaient atteint l'âge de 6 ans avaient développé des signes d'insuffisance rénale chronique, tandis qu'une dysfonction rénale légère a été observée chez un des quatre patients repérés par le dépistage néonatal.

Tableau 12 Patients qui présentent d'autres issues cliniques

Études	Dépistage néonatal	Repérage clinique	Statistiques comparatives [‡]
Bacci <i>et al.</i> , 2017*	Nystagmus : 1/5 (20 %) Strabisme : 0/5 (0 %) Maculopathie : 3/5 (60 %) [†]	Nystagmus : 5/6 (83 %) Strabisme : 5/6 (83 %) Maculopathie : 6/6 (100 %) [†]	n.r.
Heringer <i>et al.</i> , 2016	Insuffisance rénale : MMA-Cbl ⁻ : 8/32 (25 %)	Insuffisance rénale : MMA-Cbl ⁻ : 31/73 (43 %)	OR _{âge} : 1,70 (IC95% : 0,68–4,53), <i>p</i> = 0,26
	MMA-Cbl ⁺ : 1/7 (14 %)	MMA-Cbl ⁺ : 3/32 (9 %)	OR : 0,51 (IC95% : 0,07–5,95), <i>p</i> = 0,55
	Manifestations cardiaques [§] : MMA-Cbl ⁻ : 0/32 (0 %)	Manifestations cardiaques [§] : MMA-Cbl ⁻ : 3/73 (4 %)	OR : 3,23 (IC95% : 0,30–438,7), <i>p</i> = 0,38
	MMA-Cbl ⁺ : 0/7 (0 %)	MMA-Cbl ⁺ : 1/32 (3 %)	OR : 0,71 (IC95% : 0,03–108,5), <i>p</i> = 0,85

* Calculs effectués par l'INESSS à partir de l'information rapportée par les auteurs pour chaque patient.

† La maculopathie a commencé à 3, 7 et 9 mois pour les trois patients repérés par le dépistage néonatal et entre 7 et 12 mois pour les patients repérés cliniquement.

‡ L'OR_{âge} a été rapporté par les auteurs lorsqu'un effet significatif de l'âge sur l'issue clinique a été observé.

§ Prolongement de l'intervalle QT corrigé et cardiomyopathie.

Sigles : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; MMA-Cbl⁻ : MMA ne répondant pas à la vitamine B₁₂; MMA-Cbl⁺ : MMA répondant à la vitamine B₁₂; n.r. : non rapporté; OR : rapport de cotes.

Résumé

Plusieurs limites ont été notées dans les études, dont un biais de sélection, une courte période de suivi et des méthodes d'évaluation des issues cliniques variables ou non spécifiées. Des analyses statistiques ajustées selon l'âge ont été effectuées dans une étude comprenant plus de 30 patients par groupe.

Même si quelques études ont rapporté des décès parmi les enfants repérés cliniquement et aucun décès parmi les enfants atteints repérés par dépistage néonatal, les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'effet du dépistage sur la mortalité.

Une étude a rapporté un épisode de décompensation métabolique chez un patient repéré par dépistage néonatal et suivi pendant douze ans comparativement à plus de dix décompensations métaboliques au cours des deux premières années de vie chez deux patients repérés cliniquement.

Les patients repérés cliniquement atteints de MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂ auraient significativement plus de troubles du mouvement et de retard de développement de la motricité fine et globale que ceux repérés par le dépistage néonatal. Aucune différence significative n'a été observée pour les patients atteints de MMA isolée répondant à la vitamine B₁₂. Dans deux autres études de petite taille, un retard cognitif a été constaté chez 50 % des patients repérés par le dépistage néonatal contre 80 % à 100 % de ceux repérés cliniquement.

La proportion d'atteintes oculaires semble plus faible chez cinq patients repérés par le dépistage néonatal comparativement à six patients repérés cliniquement.

Aucune différence significative n'a été constatée dans la fréquence de l'insuffisance rénale ou de manifestations cardiaques entre les patients atteints de MMA isolée repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.

Aucune étude repérée n'a rapporté de données concernant la qualité de vie pour les deux groupes de patients.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Plusieurs enjeux éthiques relatifs au dépistage néonatal ont été soulevés par différents auteurs [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles qui reçoivent un résultat anormal suivant le dépistage. Selon les données disponibles, l'enjeu principal du dépistage de la MMA serait le risque de faux positifs.

Selon la littérature portant sur les conséquences des résultats faux positifs, ceux-ci sont souvent associés à un niveau élevé de stress et d'anxiété chez les parents au moment où ils reçoivent le résultat positif du DN et pendant la période d'incertitude qui s'étend jusqu'à l'obtention du résultat du bilan diagnostique qui confirme que leur enfant n'est pas atteint de l'EIM. L'enfant sera aussi soumis à des examens complémentaires. La fréquence accrue de l'utilisation des services de santé et l'augmentation du nombre des hospitalisations ont également été décrites. La littérature sur les conséquences à plus long terme est moins homogène. Certaines études démontrent que les parents qui ont reçu un résultat FP pour leur enfant ont, à moyen terme, un niveau d'anxiété, de détresse et de dépression comparable à celui observé chez les autres parents. Cependant, dans certaines études, l'anxiété et les préoccupations persistantes concernant la santé de l'enfant et son avenir ont été observées à long terme, ainsi qu'une relation parents-enfant altérée. Les risques découlant des faux positifs soulèvent des enjeux éthiques, puisqu'ils ne sont pas justifiés par la condition de santé réelle de l'enfant; ils découlent plutôt des limites de la technologie [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Tous les États aux États-Unis offrent le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA isolée, et la plupart offrent également la MMA-HCY de type CblC et CblD (dépistage primaire ou secondaire, selon les États) [NNSGRC, 2014]. D'après un sondage européen réalisé en 2010, l'Autriche, quelques régions de la Belgique, le Danemark, la Hongrie, l'Islande, le Portugal et l'Espagne offraient le dépistage de la MMA isolée de types Cbl A, B, C et D. Seulement l'Islande offrait en plus le dépistage de la MMA de type mut⁰ et mut⁻ [Burgard *et al.*, 2012]. Concernant l'Allemagne, le programme de dépistage néonatal n'a pas retenu la MMA au terme de son étude pilote complétée en 2005 [Lindner *et al.*, 2011], mais un test de deuxième intention est en cours d'essai depuis 2016 [Gramer *et al.*, 2018]. Au Canada, toutes les provinces et territoires offraient ce dépistage en 2015, sauf Terre-Neuve-et-Labrador, mais les types visés peuvent varier [CORD, 2015] (annexe G).

Depuis 2000, quelques avis ont été repérés sur la pertinence du dépistage néonatal de la MMA. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. Parmi ces avis, certains n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en raison du dépistage secondaire de maladies non ciblées ainsi que des incertitudes liées à la performance du test, à l'efficacité du dépistage et des traitements ainsi qu'aux traitements à offrir aux patients asymptomatiques (tableau 13). À l'opposé, d'autres avis ont recommandé ce dépistage, notamment à cause d'un possible bénéfice sur la santé lié à l'administration précoce d'un traitement (tableau 14).

Le Health Council of the Netherlands a modifié sa position par rapport au dépistage néonatal de la MMA. L'avis publié en 2005 était défavorable [HCN, 2005], alors que celui publié en 2015 était favorable au dépistage néonatal, principalement en raison des bénéfices liés au traitement précoce [HCN, 2015]. En outre, l'ACMG a inclus la MMA dans la liste des 54 maladies proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006]. Les types mut⁰, mut⁻, CblA et CblB font partie des principales maladies recommandées par l'ACMG (cibles primaires), tandis que les types CblC et CblD font partie des maladies dépistées secondairement. La méthodologie appliquée pour l'élaboration de ces recommandations a été critiquée, notamment en raison du manque de preuves que les bénéfices d'un dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. En 2009, Dietzen et ses collaborateurs de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Dietzen *et al.*, 2009] ont évalué le niveau de preuve à A-II¹⁶ quant à l'évolution clinique résultant d'un diagnostic précoce d'un cas de MMA repéré par le dépistage néonatal.

¹⁶ Force de la recommandation **A** : Le NACB recommande fortement le dépistage néonatal, sur la base de preuves solides indiquant que le dépistage améliore des issues cliniques importantes, et il conclut que les bénéfices surpassent largement les inconvénients. Qualité de la preuve **II** : Les preuves sont suffisantes pour évaluer les effets sur la santé, mais la force de la preuve est limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles, la transférabilité à la pratique clinique ou la nature indirecte de la preuve.

Selon l'UK National Screening Committee [UK NSC, 2015], les recommandations états-uniennes de l'ACMG s'appuient sur les différences observées dans l'histoire naturelle et sur l'efficacité des traitements des différents types de MMA pour justifier leur subdivision dans la liste des maladies recommandées.

Tableau 13 Avis repérés qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Organisme	Pays	Argumentaire contre le dépistage
UK NSC [2015]	Royaume-Uni	• Dépistage de maladies non ciblées • Efficacité ou bénéfice à long terme du dépistage incertain • Traitement incertain des patients asymptomatiques (possibilité de surtraitement) • Enjeux éthiques et légaux peu documentés
NHS [Pandor <i>et al.</i> , 2004]		• Peu de données d'incidence au Royaume-Uni • Incertitudes sur l'efficacité des traitements • Données de performance du test limitées
HCN [2005]	Pays-Bas	• Incertitudes sur la définition de la maladie et le pronostic sous traitement

Sigles : HCN : Health Council of the Netherlands; NHS : National Health Service; UK NSC : National Screening Committee du Royaume-Uni.

Tableau 14 Avis repérés qui ont recommandé le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Organisme	Pays	Argumentaire pour le dépistage
HCN [2015]	Pays-Bas	Gains pour la santé pour la forme tardive liés à l'administration précoce d'un traitement*
INESSS [2013]	Canada (Québec)	- Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère selon l'outil EVIDEM [2017] - Dépistage par MS/MS de la MMA recommandé dans la 2^e vague d'implantation
AETMIS [2009]		Équilibre entre avantages et inconvénients en faveur du dépistage néonatal de la MMA†
ACMG [2006]	États-Unis	- À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage. - Types mut⁰, mut⁻, CblA et CblB inclus dans les cibles primaires - Types CblC et CblD inclus dans les cibles secondaires

* Les avantages liés aux traitements précoces de la MMA étaient notamment appuyés par les données de l'étude comparative de Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006].

Sigles : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*; HCN : Health Council of the Netherlands; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MMA : acidémie méthylmalonique.

DISCUSSION

Dans le contexte où, à la suite de travaux préalables, le MSSS a pris la décision de mettre fin au dépistage néonatal par voie urinaire, le mandat d'évaluer la pertinence d'offrir ou non le dépistage de sept erreurs innées du métabolisme sur la plateforme sanguine a été confié à l'INESSS. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité du traitement précoce. Aucune comparaison directe n'a été effectuée entre le dépistage néonatal par voie sanguine et par voie urinaire. Pour le moment opportun du résultat du dépistage, la pratique actuelle du dépistage néonatal sanguin au Québec a été prise en considération, soit un prélèvement recommandé entre 24 et 48 heures de vie et un résultat généralement obtenu entre 10 et 13 jours de vie du nouveau-né. Cela contraste avec le dépistage néonatal urinaire pour lequel le prélèvement est recommandé autour de 21 jours de vie. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la MMA par MS/MS.

Problématique de santé

La MMA est un trouble du métabolisme des acides organiques qui proviennent, entre autres, des acides aminés des protéines alimentaires. La MMA se transmet principalement selon un mode autosomal récessif. Elle peut se présenter de façon isolée ou s'accompagner d'une homocystinurie.

La prévalence globale de la MMA est d'environ 1 cas pour 50 000 naissances. La MMA est l'une des EIM les plus fréquemment repérées chez les nouveau-nés qui participent au dépistage urinaire au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007]. En tout, 25 patients atteints de MMA, dont 24 âgés de moins de 18 ans, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires selon le rapport annuel de 2016-2017, dont environ la moitié souffraient du type CblC [PAQTMMH, 2017]. Les experts du comité consultatif ont soutenu qu'un plus grand nombre de patients, soit une quarantaine, seraient connus et suivis au Québec.

La présentation clinique et la sévérité des symptômes varient selon la forme de la maladie, soit néonatale ou tardive. Les symptômes peuvent inclure des décompensations métaboliques, une encéphalopathie, un retard de développement, des troubles du mouvement, des crises épileptiques, des dysfonctions rénales et des atteintes oculaires. Le phénotype clinique de la MMA isolée est tributaire du défaut enzymatique en cause. Pour la MMA-HCY de type CblC, certains variants génétiques spécifiques ont été associés à une forme précoce (c.331C>T et c.271dupA) ou tardive (c.394C>T) de la maladie [Lemoine *et al.*, 2019].

Près du tiers des patients atteints de MMA ont été symptomatiques avant l'obtention du résultat du test de dépistage. Pour les patients repérés cliniquement, près du quart à la moitié d'entre eux ont présenté des symptômes durant la première semaine de vie. Les patients atteints des types mut⁰ et CblC ont été symptomatiques plus précocement que ceux atteints des autres types de MMA. Huemer et ses collaborateurs [2014] ont

rapporté des délais diagnostiques chez des patients atteints d'une forme tardive du CblC (> 1 an), en partie liés aux symptômes hétérogènes.

Le pronostic demeure mauvais pour les patients atteints de MMA isolée de forme précoce qui ne répondent pas à la vitamine B₁₂ [Baumgartner *et al.*, 2014] de même que pour ceux atteints de la MMA-HCY (surtout CblC), particulièrement pour la forme précoce [Huemer *et al.*, 2017]. Les experts du comité consultatif ont toutefois mentionné qu'une prise en charge rapide grâce au dépistage néonatal permettrait de distinguer plus rapidement les cas de répondants et de non-répondants à la vitamine B₁₂, d'entreprendre plus rapidement un traitement approprié selon le type de MMA et d'éviter les décompensations métaboliques sévères en stabilisant le métabolisme des patients atteints.

Performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS

Le dépistage néonatal de la MMA est fait par MS/MS sur un échantillon sanguin prélevé durant les premiers jours de vie en détectant des niveaux élevés de carnitine C3 en présence ou non d'autres marqueurs secondaires.

Neuf études primaires ont permis d'évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA. Les protocoles ont grandement varié entre les études. La sensibilité du test a été estimée entre 50 % et 100 % et la spécificité a varié entre 99,861 % et 99,998 %. La sensibilité de l'étude de Lund et ses collaborateurs [2012] n'a pas satisfait aux normes fixées par le PQDNSU [MSSS, 2018a]. Le faible nombre de patients atteints dans les études et l'absence de méthode systématique de repérage des faux négatifs compliquent l'interprétation des estimations de sensibilité. Le taux de référence a varié entre 4 et 155 nouveau-nés pour 100 000 participants. Le taux de détection est compatible avec la prévalence globale de la MMA rapportée dans la littérature [NSO, 2017; Schiff *et al.*, 2016]. Les taux de référence des études de Schulze et ses collaborateurs [2003] et Yang et ses collaborateurs [2018] n'ont pas satisfait aux normes fixées par le PQDNSU [MSSS, 2018a]. La valeur prédictive positive a été estimée entre 0 % et 56 %. La découverte secondaire de cas de PA a expliqué de 0 % à 25 % des résultats positifs au dépistage. Dans les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage, peu d'information a été rapportée quant au nombre ou à la proportion de patients référés en raison d'une déficience maternelle en vitamine B₁₂.

Des modalités ont été proposées, comme un test de deuxième intention ou des algorithmes prédictifs, pour réduire les risques de résultats faux positifs liés au dépistage de la MMA en la discriminant, entre autres, de la PA et de la déficience maternelle en vitamine B₁₂ [Peng *et al.*, 2019b; Fleischman *et al.*, 2014; Turgeon *et al.*, 2010]. Dans l'étude qui a utilisé un test de deuxième intention (acide méthylmalonique), le nombre de patients référés a diminué de façon importante, réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs [Lim *et al.*, 2014]. En outre, le groupe ontarien d'Al-Dirbashi et ses collaborateurs [2017] a proposé l'utilisation de l'acide méthylcitrique comme test de deuxième intention. Ce test de deuxième intention a permis d'améliorer la valeur prédictive positive de 8,7 % à 64,3% pour le test de dépistage combiné de la PA et de la MMA, tout en maintenant une sensibilité de 100 %. Par ailleurs, des outils prédictifs, dont ceux élaborés par le Region 4 Stork (R4S) au Minnesota, peuvent indiquer la probabilité

qu'un patient soit atteint d'une EIM en comparant son profil de marqueurs mesurés à la MS/MS avec les profils de marqueurs mesurés chez des patients atteints et non atteints de l'EIM concernée. Dans le cas de la MMA, les outils du R4S peuvent estimer la probabilité qu'un échantillon soit associé à une MMA isolée (mut⁰, mut⁻, CblA ou CblB), à une MMA-HCY (CblC et CblD) ou à une déficience maternelle en vitamine B₁₂ [Fleischman *et al.*, 2014]. Selon les experts consultés, cette approche, différente de celle qui emploie des valeurs seuils pour chaque marqueur ciblé par le protocole de dépistage, est en cours de validation clinique.

Le nombre élevé de résultats faux positifs dans certaines études est une source de préoccupation pour les experts, tant en raison des répercussions psychosociales qu'organisationnelles. Toutefois, certains experts ont relevé que les études plus anciennes appliquaient un protocole désuet qui ne serait plus employé dans le contexte actuel du dépistage. Au cours des dernières années, des approches ont été développées pour réduire significativement le nombre de résultats faux positifs du test de dépistage néonatal par MS/MS de la MMA, notamment par l'ajout d'un test de deuxième intention. Par ailleurs, les experts ont exprimé un souci de cohérence dans la prise de décision pour les cas de PA et de MMA, puisque ces EIM sont toutes deux détectées par le même marqueur primaire. Advenant l'ajout des deux EIM au programme de dépistage néonatal, la performance de la MS/MS estimée conjointement pour les deux EIM afficherait un nombre moins élevé de faux positifs.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les critères diagnostiques suggérant une MMA sont des niveaux élevés d'acide méthylmalonique urinaire et de C3 plasmatique en présence d'un niveau normal ou élevé d'homocystéine totale plasmatique, et ce, en l'absence d'une déficience néonatale ou maternelle en vitamine B₁₂. Le diagnostic définitif du type de MMA est possible par des analyses de l'activité enzymatique et de complémentarité cellulaire ou des analyses génétiques.

Des lignes directrices européennes ont été publiées concernant le traitement des symptômes aigus, le traitement à long terme et les modalités de suivi des patients atteints de MMA isolée [Baumgartner *et al.*, 2014] et de MMA-HCY [Huemer *et al.*, 2017]. La prise en charge doit être faite par une équipe spécialisée en maladies métaboliques et s'ajuster aux besoins et à l'observance de chaque patient. Les situations qui peuvent déclencher une décompensation métabolique doivent être évitées.

Les traitements recommandés pour la MMA-HCY se distinguent de ceux recommandés pour la MMA isolée. Dans les récentes lignes directrices d'Huemer et ses collaborateurs [2017], la restriction protéique et l'administration de suppléments ou de médicaments n'est pas recommandée, mis à part l'hydroxocobalamine, la bêtaïne et, au besoin, la méthionine. Pour la MMA isolée, l'administration d'hydroxocobalamine est recommandée seulement lorsque le patient répond bien à cette supplémentation [Baumgartner *et al.*, 2014]. Aucune ligne directrice n'a été repérée concernant la prise en charge des patients asymptomatiques. Selon les experts du comité consultatif, depuis la parution des nouvelles lignes directrices, l'accent est mis sur la pharmacothérapie pour traiter les

patients atteints de CblC et moins sur la diète. Ces patients font généralement l'objet d'une restriction protéique transitoire jusqu'à l'identification du type de MMA.

Efficacité du dépistage néonatal

Concernant l'efficacité du dépistage de la MMA, de nombreuses limites ont été observées dans la majorité des études, dont des biais de sélection et des biais d'observation potentiels. Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté une fréquence significativement plus élevée de troubles du mouvement et de retards de développement de la motricité fine et globale chez les patients repérés cliniquement dans le contexte de la MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂. La diversité des pratiques n'a pas permis de déterminer si un protocole thérapeutique était supérieur à un autre [Heringer *et al.*, 2016]. Une seconde étude a suggéré que les patients atteints d'un CblC précoce (< 1 an) repérés par le dépistage néonatal pourraient avoir moins d'atteintes oculaires que ceux repérés cliniquement avant 40 jours de vie [Bacci *et al.*, 2017]. Cette observation doit être validée par des analyses statistiques chez un plus grand nombre de patients. La démarche serait importante considérant l'importance des atteintes oculaires chez les patients atteints du type CblC précoce, notamment au Québec [Gizicki *et al.*, 2014]. Aucune étude examinée n'a permis de comparer la qualité de vie des patients atteints d'une MMA repérés par le dépistage néonatal à celle des patients repérés cliniquement.

Selon les lignes directrices de Baumgartner [2014], parues avant la publication d'Heringer [2016] qui a rapporté des bénéfices en faveur du dépistage, les données disponibles sur les issues cliniques des patients atteints d'une MMA isolée ne permettaient pas de déterminer si le dépistage entraîne des bénéfices à long terme. Quant à Huemer et ses collaborateurs [2017], leurs lignes directrices¹⁷ recommandent le traitement précoce des cas de CblC puisqu'il permettrait d'améliorer la survie, de corriger les anomalies hématologiques et pourrait prévenir le syndrome hémolytique urémique et l'hydrocéphalie. Le traitement précoce aurait peu d'influence sur les maladies oculaires et un effet incertain sur le pronostic neurocognitif chez les patients atteints du type CblC. Les auteurs ont souligné que le dépistage néonatal devrait être considéré pour le type CblC. Les données étaient jugées insuffisantes pour déterminer l'efficacité du traitement précoce ou du dépistage néonatal pour les patients atteints d'un autre type de MMA-HCY [Huemer *et al.*, 2017]. Les experts consultés ont souligné le peu de recul disponible depuis la publication des nouvelles lignes directrices sur la prise en charge des cas de MMA-HCY.

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été trouvée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA. L'enjeu éthique principal serait lié aux résultats faux positifs.

¹⁷ Les articles scientifiques qui ont servi à formuler les lignes directrices ont d'abord été évalués par les auteurs selon la méthodologie SIGN puis les recommandations ont été discutées selon l'approche GRADE.

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

Divers pays industrialisés ont inclus la MMA dans leur programme de dépistage néonatal sanguin par MS/MS. La disparité dans les recommandations élaborées par les programmes nationaux a récemment été analysée par Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2018] à l'aide d'une revue systématique et d'une méta-analyse. Selon les auteurs, l'utilisation d'une revue systématique¹⁸ pour évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin a été associée à une probabilité plus faible de recommander le dépistage¹⁹.

Parmi sept avis publiés depuis 2000, quelques-uns n'ont pas recommandé le dépistage néonatal de la MMA principalement au regard de l'incertitude entourant le pronostic sous traitement, alors que les bénéfices pour une proportion des patients ont penché en faveur du dépistage néonatal de la MMA d'après d'autres avis.

Les membres du comité consultatif se sont prononcés unanimement en faveur du dépistage néonatal de la MMA en raison de possibles bénéfices, principalement pour les patients atteints de MMA qui développent des symptômes un peu plus tardivement en période néonatale ou en période postnéonatale. En effet, une intervention plus rapide en cas d'hyperammoniémie et de décompensation métabolique permettrait à leur avis d'éviter la dégradation clinique et possiblement certaines des séquelles à long terme. La performance du test devra cependant être optimisée, tout comme les modalités organisationnelles, afin de réduire les délais entre le moment du prélèvement et celui de l'obtention des résultats du test de dépistage.

¹⁸ Pour qu'une étude soit considérée comme une revue systématique, sa recommandation devait avoir été évaluée à partir d'un rapport ayant décrit au moins deux éléments de la stratégie de recherche ou une sélection systématique des preuves tirées de la recherche.

¹⁹ Au total, 276 recommandations tirées de 93 rapports nationaux couvrant 104 conditions ont été examinées.

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

Les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont exprimé d'entrée de jeu un malaise relativement au mandat puisqu'ils n'avaient pas été parties prenantes de la décision du dépistage néonatal de transfert de la plateforme urinaire vers la plateforme sanguine. Le processus de délibération n'a donc été centré que sur la pertinence d'offrir ou non le dépistage sur la plateforme sanguine en tenant compte des critères précédemment décrits. Par ailleurs, les membres ont aussi déploré le peu d'information disponible sur les patients québécois atteints de maladies qui font l'objet du programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme, information qui aurait pu être précieuse pour guider la délibération et la recommandation concernant le maintien ou non des sept maladies ciblées par la première phase de nos travaux.

Sur le plan méthodologique, il avait été convenu de ne pas procéder à une évaluation des retombées organisationnels et de l'impact économique des analyses qui seraient maintenues sur la plateforme sanguine étant donné qu'il ne s'agit pas de nouvelles maladies. Certains membres du Comité d'excellence clinique ont exprimé des réserves quant à ce choix méthodologique.

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, plusieurs membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont dits préoccupés par le fait que les résultats du test de dépistage sont obtenus trop tard dans plusieurs cas néonataux sévères. La prise en charge précoce pourrait changer les choses pour les cas néonataux qui se présentent un peu plus tardivement, particulièrement en ce qui a trait à la prévention des décompensations métaboliques et des hospitalisations. Les personnes consultées ont aussi accordé de l'importance au fait que significativement moins de troubles du mouvement et de retards de développement de la motricité fine et globale ont été observés chez les patients atteints de MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂ repérés par le dépistage néonatal par rapport à ceux repérés cliniquement, d'après une étude. Par ailleurs, il a été souligné que certaines modalités organisationnelles pourraient être optimisées pour réduire les délais entre le moment du prélèvement et celui de l'obtention des résultats du test de dépistage.

En ce qui concerne la performance de la MS/MS, la proportion élevée de résultats faux positifs dans les études repérées a fait l'objet de discussions. Des approches ont été élaborées pour réduire le nombre de résultats faux positifs, entre autres par l'introduction d'un test de deuxième intention. Dans cette optique, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont insisté sur le fait que le laboratoire fiduciaire doit privilégier un protocole qui cible les maladies spécifiques au programme et réduit le plus possible les faux positifs et la détection des maladies associées.

Enfin, une collecte de données prospective sur l'évolution clinique des patients et sur l'utilisation des services devrait faire partie d'un suivi optimal du programme de dépistage

néonatal québécois. La nécessité de créer un registre provincial des maladies rares a été soulignée par l'ensemble des personnes consultées.

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis à l'INESSS de formuler les constats suivants concernant le dépistage néonatal de la MMA :

- La prévalence globale de la MMA est d'environ 1 cas sur 50 000 naissances et la MMA est l'une des EIM les plus fréquentes au Québec.
- Le phénotype de la MMA isolée est tributaire du déficit enzymatique et de la réponse à la vitamine B₁₂.
- Les manifestations cliniques et le pronostic sont variables, allant d'une atteinte légère à une atteinte sévère pouvant mener au décès.
- Il existe des lignes directrices pour le traitement des formes aiguës et à long terme de la MMA isolée ainsi que pour le traitement de la MMA-HCY.
- L'ajout d'un test de deuxième intention au protocole de dépistage néonatal sanguin par MS/MS permettrait de réduire le nombre de sujets référés et le nombre de résultats faux positifs.
- Le résultat du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA serait obtenu en temps opportun pour 25 à 65 % des patients atteints selon le type de MMA.
- Les patients atteints de MMA isolée qui ne répondent pas à la vitamine B₁₂ repérés par le dépistage néonatal sanguin par MS/MS ont présenté significativement moins de troubles du mouvement et de retard de développement de la motricité que les patients repérés cliniquement.
- Selon les données expérientielles, le nombre des hospitalisations et la fréquence des décompensations métaboliques pourraient aussi être réduits chez les patients repérés par le dépistage néonatal par rapport à ceux repérés cliniquement.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en faveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA en raison du possible bénéfice de la prise en charge précoce pour une partie des patients, des preuves d'efficacité du dépistage néonatal concernant certaines issues cliniques et de la possible amélioration de la performance du test avec l'ajout d'un test de deuxième intention.

L'INESSS recommande que le dépistage néonatal de l'acidémie méthylmalonique (MMA) par spectrométrie de masse en tandem soit introduit sur la plateforme sanguine du Programme québécois du dépistage néonatal.
--

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al-Dirbashi OY, McIntosh N, Chakraborty P. Quantification of 2-methylcitric acid in dried blood spots improves newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. *J Med Screen* 2017;24(2):58-61.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Alberta Health Services (AHS). AHS Provincial Newborn Metabolic Screening Program report 2015-2016. Edmonton, AB : AHS; 2016.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Almasi T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Voko Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):84.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). C3 Elevated (Isolated). Bethesda, MD : ACMG; 2009. Disponible à : <http://www.acmg.net/docs/ACT%20Sheets/Algorithms/Visio-C3.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- Association of Public Health Laboratories (APHL). Case Definitions [site Web]. Silver Spring, MD : APHL; 2013. Disponible à : <https://www.newsteps.org/case-definitions> (consulté le 12 juillet 2018).
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Bacci GM, Donati MA, Pasquini E, Munier F, Cavicchi C, Morrone A, et al. Optical coherence tomography morphology and evolution in cbIC disease-related maculopathy in a case series of very young patients. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e776-82.

- Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):46-52.
- Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
- Berry SA, Leslie ND, Edick MJ, Hiner S, Justice K, Cameron C. Inborn Errors of Metabolism Collaborative: Large-scale collection of data on long-term follow-up for newborn-screened conditions. *Genet Med* 2016;18(12):1276-81.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haegi G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inher Metab Dis* 2012;35(4):613-25.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <http://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Cheng KH, Liu MY, Kao CH, Chen YJ, Hsiao KJ, Liu TT, et al. Newborn screening for methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry: 7 years' experience from two centers in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2010;73(6):314-8.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: A three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- Chu TH, Chien YH, Lin HY, Liao HC, Ho HJ, Lai CJ, et al. Methylmalonic acidemia/propionic acidemia – The biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):73.
- Coles P. Knowledge update on newborn screening for methylmalonic and propionic acidaemias. Londres, Angleterre : NHS; 2009.
- 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* 2011;104(4):470-5.
- Critelli K, McKiernan P, Vockley J, Mazariegos G, Squires RH, Soltys K, Squires JE. Liver transplantation for propionic acidemia and methylmalonic acidemia: Perioperative management and clinical outcomes. *Liver Transpl* 2018;24(9):1260-70.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem* 2009;55(9):1615-26.

- 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.
- EVIDEM. Evidence and values: Impact of decision making [site Web]. EVIDEM; 2017. Disponible à : <https://www.evidem.org>.
- 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.
- Fleischman A, Thompson JD, Glass M. Systematic data collection to inform policy decisions: Integration of the Region 4 Stork (R4S) collaborative newborn screening database to improve MS/MS newborn screening in Washington State. *JIMD Rep* 2014;13:15-21.
- Fleuriau M. Déficit en cobalamine C à propos d'un cas à révélation précoce [thèse]. Nancy, France : Université de Lorraine; 2006. Disponible à : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732263/document>.
- Fraser JL et Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):682-93.
- 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.
- Genetics Education Canada - Knowledge Organization (GEC-KO). Newborn Genetics - Newborn screening [site Web]. Ottawa, ON : Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO); 2017. Disponible à : <http://geneticseducation.ca/public-resources/newborn-genetics>.
- Gizicki R, Robert MC, Gomez-Lopez L, Orquin J, Decarie JC, Mitchell GA, et al. Long-term visual outcome of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *Ophthalmology* 2014;121(1):381-6.
- Goldstein A et Vockley J. Clinical trials examining treatments for inborn errors of amino acid metabolism. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017;5(2):153-64.
- Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, Hoffmann GF. High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: First results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018;14(5):470-81.
- Haijes HA, Jans JJ, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis* 2019a [Epub ahead of print].
- Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJ, Verhoeven-Duif NM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. *J Inherit Metab Dis* 2019b [Epub ahead of print].
- Han B, Cao Z, Tian L, Zou H, Yang L, Zhu W, Liu Y. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocystinemia (cbIC type) in Shandong province, China. *Brain Dev* 2016;38(5):491-7.

- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2009. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/cadrage_spectro_msms_vf_2009-12-22_14-50-22_231.pdf.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening: New recommendations. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-53.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 4):S4-12.
- Horster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: Combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(5):630.
- Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62(2):225-30.
- Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21-48.
- Huemer M, Scholl-Burgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, et al. Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:161.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 juin 2018).

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Jiang YZ et Sun LY. The value of liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Front Pediatr* 2019;7:87.
- Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: A twelve-year experience. *Clin Biochem* 2013;46(18):1787-92.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015a;38(6):1041-57.
- Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015b;38(6):1059-74.
- La Marca G, Malvagias S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: Benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):209-18.
- Lemoine M, Grangé S, Guerrot D. Atteintes rénales au cours du déficit en cobalamine C. *Nephrol Ther* 2019;15(4):201-14.
- Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2009;30(7):1072-81.
- Levtova A, Waters PJ, Buhas D, Levesque S, Auray-Blais C, Clarke JTR, et al. Combined malonic and methylmalonic aciduria due to ACSF3 mutations: Benign clinical course in an unselected cohort. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):107-16.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;494:106-11.
- 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.

- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- 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.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Carrillo-Carrasco N, Morava E, Strauss KA, et al. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 2: Cobalamin C deficiency. *Genet Med* 2016a;18(4):396-404.
- Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Shchelochkov OA, Venditti CP. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: Isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med* 2016b;18(4):386-95.
- Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: The Massachusetts and New England experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;3(Suppl 3):111-4.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov 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.
- Merinero B, Perez B, Perez-Cerda C, Rincon A, Desviat LR, Martinez MA, et al. Methylmalonic acidemia: Examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):55-66.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018a. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale. Laboratoire de diagnostic moléculaire - Centre universitaire de santé McGill (Montréal – CUSM) [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2018b. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/fiche_lab.php?nofiche=22&noana=50409.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?idf=158258.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.

- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.
- National Library of Medicine (NLM). Newborn Screening Coding and Terminology Guide [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH); 2018. Disponible à : <https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov>.
- National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report. Austin, TX : NNSGRC; 2014. Disponible à : <https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Methylmalonic acidemia (MMA) [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2017. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease/methylmalonic-acidemia-mma>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report - Calendar year 2015. Ottawa, ON : NSO; 2016. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2015_nso_annual_report_final_sep_2016_public_version.pdf.
- 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.
- Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, et al. Spectrum of MMACHC mutations in Italian and Portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Mol Genet Metab* 2008;93(4):475-80.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). OMIM [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins Hospital; 2018. Disponible à : <https://www.omim.org>.
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 1. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- Orphanet. Acidémie méthylmalonique avec homocystinurie [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2012. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=26.
- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(12):iii, 1-121.
- Peng G, de Fontnouvelle CA, Enns GM, Cowan TM, Zhao H, Scharfe C. Elevated methylmalonic acidemia (MMA) screening markers in Hispanic and preterm newborns. *Mol Genet Metab* 2019a;126(1):39-42.
- Peng G, Shen P, Gandotra N, Le A, Fung E, Jelliffe-Pawlowski L, et al. Combining newborn metabolic and DNA analysis for second-tier testing of methylmalonic acidemia. *Genet Med* 2019b;21(4):896-903.

- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schiff M, De Baulny HO, Dionisi Vici C. Branched-chain organic acidurias/acidemias. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 277-94.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller 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.
- Scolamiero E, Cozzolino C, Albano L, Ansalone A, Caterino M, Corbo G, et al. Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. *Mol Biosyst* 2015;11(6):1525-35.
- Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry. Part II: Methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2014. Disponible à : <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
- Sniderman LC, Lambert M, Giguère R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999;134(6):675-80.
- Statistique Canada. Glossaire [site Web]. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2017. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/edu/power-pouvoir/glossary-glossaire/5214842-fra.htm#g>.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.

- Tsai SS, Tsai CY, Yang CY. Fine particulate air pollution associated with increased risk of hospital admissions for hypertension in a tropical city, Kaohsiung, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2018;81(13):567-75.
- Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(11):1686-95.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Newborn screening for methylmalonic acidemia. Version 1. Londres, Angleterre : UK NSC; 2015. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=561.
- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
- Watkins D, Rosenblatt DS, Fowler B. Disorders of cobalamin and folate transport and metabolism. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 385-99.
- Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, Salveson BR, Wasserstein MP, McGuire PJ, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):116-23.
- Wilcken B. The consequences of extended newborn screening programmes: Do we know who needs treatment? *J Inher Metab Dis* 2008;31(2):173-7.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: Outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: Outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zhou W, Li H, Wang C, Wang X, Gu M. Newborn screening for methylmalonic acidemia in a Chinese population: Molecular genetic confirmation and genotype phenotype correlations. *Front Genet* 2018;9:726.
- 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.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français et mise à jour janvier 2019

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 neonatal screening[mh]
- #2 mass screening[mh:noexp] OR genetic testing[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp]
- #3 infant, newborn[mh]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)
- #5 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp]
- #6 metabolic diseases[mh:noexp]
- #7 argininosuccinate synthase[mh] OR citrullinemia[mh] OR HHH syndrome[nm] OR ornithine transporter[nm] OR hyperammonemia[mh] OR propionic acidemia[mh] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency[nm] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 2 deficiency[nm] OR (methylcrotonoyl-CoA carboxylase[nm] AND (carbon-carbon ligases[mh:noexp] OR ligases[mh:noexp])) OR methylmalonic acidemia[nm] OR methylmalonyl-CoA mutase[mh] OR isovaleric acidemia[mh] OR isovaleryl-CoA dehydrogenase[mh] OR holocarboxylase synthetase deficiency[mh] OR holocarboxylase synthetases[nm] OR biotinidase[mh] OR acetyl-CoA c-acyltransferase[mh:noexp] OR cystathionine beta-synthase[mh] OR homocystinuria[mh] OR carnitine[mh:noexp] OR maple syrup urine disease[mh] OR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency[nm] OR galactosemia[mh]
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab]
- #11 screen*[tiab]
- #12 (inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR diseases*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
- #13 CIT-1[tiab] OR CIT-I[tiab] OR CIT-2[tiab] OR CIT-II[tiab] OR argininosuccinate synthase*[tiab] OR citrullinemia*[tiab] OR citrullinaemia*[tiab] OR citrullinuri*[tiab] OR citrin[tiab] OR argininemia*[tiab] OR argininaemia*[tiab] OR hyperargininemia*[tiab] OR hyperargininaemia*[tiab] OR ARG[tiab] OR arginase[tiab] OR (((argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab]) OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab]))
- #14 triple H syndrome[tiab] OR (HHH[tiab] AND syndrome[tiab]) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[tiab] OR hyperornithinaemia-

- hyperammonaemia-homocitrullinuria[tiab] OR (hyperornithin*[tiab] AND hyperammon*[tiab] AND homocitrullin*[tiab]) OR ornithine translocase[tiab] OR ornithine transporter[tiab]
- #15 propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic aciduri*[tiab] OR propionyl-CoA carboxylase*[tiab] OR propionyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (ketotic[tiab] OR (ketoacid*[tiab] AND leukopeni*[tiab])) AND (glycin*[tiab] OR hyperglycin*[tiab])) OR (propionic[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab])) OR (propionyl*[tiab] AND carboxyla*[tiab])
- #16 3-MCC*[tiab] OR MCC[tiab] OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase*[tiab] OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (methylcroton*[tiab] OR (methyl[tiab] AND croton*[tiab]) AND (glycinuri*[tiab] OR carboxyla*[tiab]))
- #17 methylmalonicacidaemi*[tiab] OR methylmalonicaciduri*[tiab] OR (methylmalon*[tiab] OR (methyl[tiab] AND malon*[tiab])) AND ((acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab] OR aciduria*[tiab]) OR ((CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND (mutase*[tiab] OR isomerase*[tiab] OR epimerase*[tiab]))) OR cobalam*[tiab] OR cbl*[tiab] OR mut[tiab] OR transcobalam*[tiab] OR tcblr[tiab] OR MMA[tiab] OR MCM[tiab]
- #18 isovalericacidaemi*[tiab] OR isovalericacidemi*[tiab] OR ((isovaleric[tiab] OR isovaleryl*[tiab]) AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab] OR dehydrogenase*[tiab]))
- #19 HLCS[tiab] OR HCS[tiab] OR (multiple[tiab] AND carboxylase*[tiab]) OR ((holocarboxylase*[tiab] OR (holo[tiab] AND carboxylase*[tiab])) AND synthetase*[tiab])
- #20 biotinidase*[tiab]
- #21 beta-ketothiolase*[tiab] OR BKT[tiab] OR (2-methyl*[tiab] AND 3-hydroxybutyr*[tiab] AND (acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab])) OR (alpha[tiab] AND methylacetoacetic[tiab] AND aciduria*[tiab]) OR ((3-alpha-oxothiolase[tiab] OR 3-alpha-ketothiolase[tiab] OR T2[tiab] OR 3-alpha-ktd[tiab] OR MAT[tiab]) AND (defect*[tiab] OR deficien*[tiab])) OR (mitochondrial[tiab] AND (acetoacetyl[tiab] OR 2-methylacetoacetyl[tiab]) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND thiolase*[tiab])
- #22 homocystinuri*[tiab] OR hypermethioninaemi*[tiab] OR hypermethioninemi*[tiab] OR (cystathionine[tiab] AND beta[tiab] AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab])) OR cystathionine-b-synthase*[tiab] OR cystathionine-b-synthetase*[tiab] OR CBS deficienc*[tiab]
- #23 carnitine transport defect[tiab] OR carnitine uptake defect[tiab] OR ((carnitine[tiab] AND (transport*[tiab] OR uptake[tiab])) AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab])) OR CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSP[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficienc*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCBCKDHA[tiab] OR BCKDHB[tiab] OR DBTt[tiab] OR (maple[tiab] AND syrup[tiab] AND (urine[tiab] OR disease*[tiab])) OR

- (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND ((keto[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR ketoaciduri*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND alpha[tiab] AND ((keto[tiab] AND acid[tiab]) OR ketoacid[tiab]) AND dehydrogenase*[tiab])
- #25 hydroxymethylglutaricaciduri*[tiab] OR (hydroxymethylglutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutaric[tiab] OR methyl glutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR HMGCL[tiab] OR ((hydroxymethylglutar*[tiab] OR HMG[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutar*[tiab] OR (methyl[tiab] AND glutar*[tiab])))) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND lyase*[tiab]))
- #26 galactosemia*[tiab] OR galactosaemia*[tiab] OR (classic[tiab] AND galactosemia*[tiab]) OR GALT[tiab] OR ((galactose[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR UTP*[tiab]) AND hexose[tiab])) AND phosphate[tiab] AND ((uridylyltransferase[tiab] OR uridylyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridylyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites²⁰ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires.

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)
 #5 inborn error of metabolism/
 #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder
 #7 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR citrullinemia type II/ OR hyperargininemia/ OR hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/ OR hyperammonemia/ OR ornithine/ OR propionic acidemia/ OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase/ OR multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/ OR methylmalonic acidemia/ OR methylmalonic aciduria/ OR isovaleric acid/ OR isovaleryl coenzyme A dehydrogenase/ OR "disorders of carbohydrate

²⁰ La recherche a été effectuée en trois temps : le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en utilisant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

- metabolism"/ OR biotinidase/ OR biotinidase deficiency/ OR acetyl coenzyme A acyltransferase/ OR cystathionine beta synthase/ OR homocystinuria/OR carnitine/ OR maple syrup urine disease/ OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ OR galactosemia/
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #11 screen*.ti,ab
- #12 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #13 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #14 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #15 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR MMA OR MCM).ti,ab
- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab

- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #22 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #23 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #24 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #25 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #26 (galactosemia* OR galactosaemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab

- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*)).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*)).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcb1r OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*)).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab
- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR

- ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

Stratégie de repérage de la littérature scientifique en lien avec les enjeux éthiques, légaux et sociaux de l'expansion du dépistage néonatal

Objectif : Mise à jour de la revue extensive de Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2014]

Base de données bibliographique

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : janvier 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 – ; anglais et français

- #1 exp neonatal screening/ OR exp dried blood spot testing/
- #2 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #3 exp ethics/ OR exp attitude/ OR exp public opinion/ OR exp legal aspect/ OR exp health knowledge, attitudes, practice/ OR exp patient acceptance of health care/
- #4 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Embase (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français; article, erratum, rapport, revue, étude sommaire

- #1 newborn screening/ OR neonatal screening/ OR dried blood spot testing/
- #2 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti
- #3 exp ethics/ OR exp experience/ OR exp social aspect/ OR exp personal experience/ OR exp wellbeing/ OR exp attitude/ OR exp public opinion/ OR exp legal aspect/ OR exp health belief/ OR exp health knowledge, attitudes, practice/ OR exp patient acceptance of health care/
- #4 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

PsycINFO (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

CINAHL Complete (EBSCO)

Date de la recherche : 4 août 2017

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)

- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

- #1 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #2 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #3 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports ETMIS, des revues systématiques ou des guides de pratique

Canada

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)

https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1

Alberta Health Evidence Reviews

<https://www.alberta.ca/health-evidence-reviews.aspx>

BC Guidelines

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>

CTFPHC ou GECSSP (Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs)

<https://canadiantaskforce.ca/?lang=fr>

Health Quality Ontario (HQP)

<https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care>

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

<https://jouleamc.ca/cpg/homepage>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>

Institute of Health Economics (IHE)

<https://www.ihe.ca/>

Toward Optimized Practice (TOP)

<http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/>

États-Unis

Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children (SACHDNC)

<https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/reportsrecommendations/index.html>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>

Europe

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique

<https://kce.fgov.be/fr>

Haute Autorité de Santé (HAS), France

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee

Health Council of the Netherlands (HCN), Pays-Bas

<https://www.healthcouncil.nl/>

NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni

<https://www.nice.org.uk/guidance>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

<https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php>

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

<http://www.ace-hta.gov.sg/>

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

Singapore Clinical Practice Guidelines

<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

International

Guidelines International Network (G-I-N)

<http://g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

<http://www.chu-rouen.fr/cismef/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

Collaboration between CRD and the Pan-Canadian HTA Collaborative Working Group for a Canadian HTA

<https://www.cadth.ca/resources/hta-database-canadian-search-interface>

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB_1477

Geneva Foundation for Medical Education and Research

https://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics_gynecology_guidelines.php

Health Technology Assessment Guide

<http://hta-guide.bigg.at/?q=en/node/83>

Sites gouvernementaux, de santé publique et d'organisations qui ont publié des rapports sur le dépistage néonatal ou sur les maladies génétiques

Canada

Alberta Health Services (AHS) – *Newborn Metabolic Screening Program*

<https://www.albertahealthservices.ca/info/Page9014.aspx>

BC – Health

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health>

British Columbia Medical Services Commission

<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/msp/publications>

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

<https://www.raredisorders.ca/>

Conseil canadien de la santé (CCS)

<https://conseilcanadiendelasante.ca/types/publications/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

<https://www.inspq.qc.ca/publications>

Maritime Newborn Screening Program

http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterforum.org/>

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/>

Newborn Screening Ontario (NSO)

<https://www.newbornscreening.on.ca/>

Perinatal Services BC

<http://www.perinatalservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<https://rqmo.org>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

<https://www.saskatchewan.ca/government/health-care-administration-and-provider-resources/treatment-procedures-and-guidelines/sk-disease-control-laboratory-compendium-of-tests>

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

<https://www.cps.ca/fr/>

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

<https://www.acmg.net/>

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

<http://www.astho.org/default.aspx>

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

<https://ibem-is.org/>

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

<http://genes-r-us.uthscsa.edu/>

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

<https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/>

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org>

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov>

Europe

Allemagne – centre médical universitaire de Greifswald – Programme de dépistage néonatal

<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=neoscreen0>

Angleterre – Public Health England

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>

Danemark – Data and policies for rare diseases

<http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Denmark-Report-06.10.2017.pdf>

Écosse – Scottish Government – Newborn Screening

<https://www2.gov.scot/Topics/Health/Services/Screening/Newborn>

Eurogentest

<http://www.eurogentest.org/index.php?id=160>

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

<https://metab.ern-net.eu/>

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)

<https://www.e-imd.org/>

France – Santé publique France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Irlande – Newborn Bloodspot Screening

<http://www.newbornscreening.ie/>

Irlande – National Screening Service

<http://www.screeningservice.ie/about/index.html>

Portugal – Service national de santé

<http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoces/>

Royaume-Uni - UK Genetic Testing Network (UK-GTN)

<https://ukgt.nhs.uk/>

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales
<http://www.newbornbloodspotscreening.wales.nhs.uk/home>

Suisse – Dépistage néonatal
<http://www.neoscreening.ch/fr/pathologies.htm>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie – COAG Health Council (CHC)
<http://www.coaghealthcouncil.gov.au/Publications/Reports>

Australie – Ministry of Health – NSW
<http://www.health.nsw.gov.au/publications/Pages/default.aspx>

Nouvelle-Zélande – Ministry of Health New Zealand
<http://www.health.govt.nz>

Nouvelle-Zélande – National Screening Unit NZ
<https://www.nsu.govt.nz>

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
<http://www.ifcc.org/>

Orphanet
<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)
<https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines>

Sites des laboratoires de biologie médicale en lien avec le dépistage néonatal, le diagnostic et le suivi des EIM

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM
<https://cusm.ca/laboratoires-biologie-medecale>

Laboratoire du CHUQ
<https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante.aspx>

Laboratoires du CHU Sainte-Justine
<https://www.chusj.org/fr/soins-services/L/Laboratoires>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories
<https://www.mayocliniclabs.com/index.html>

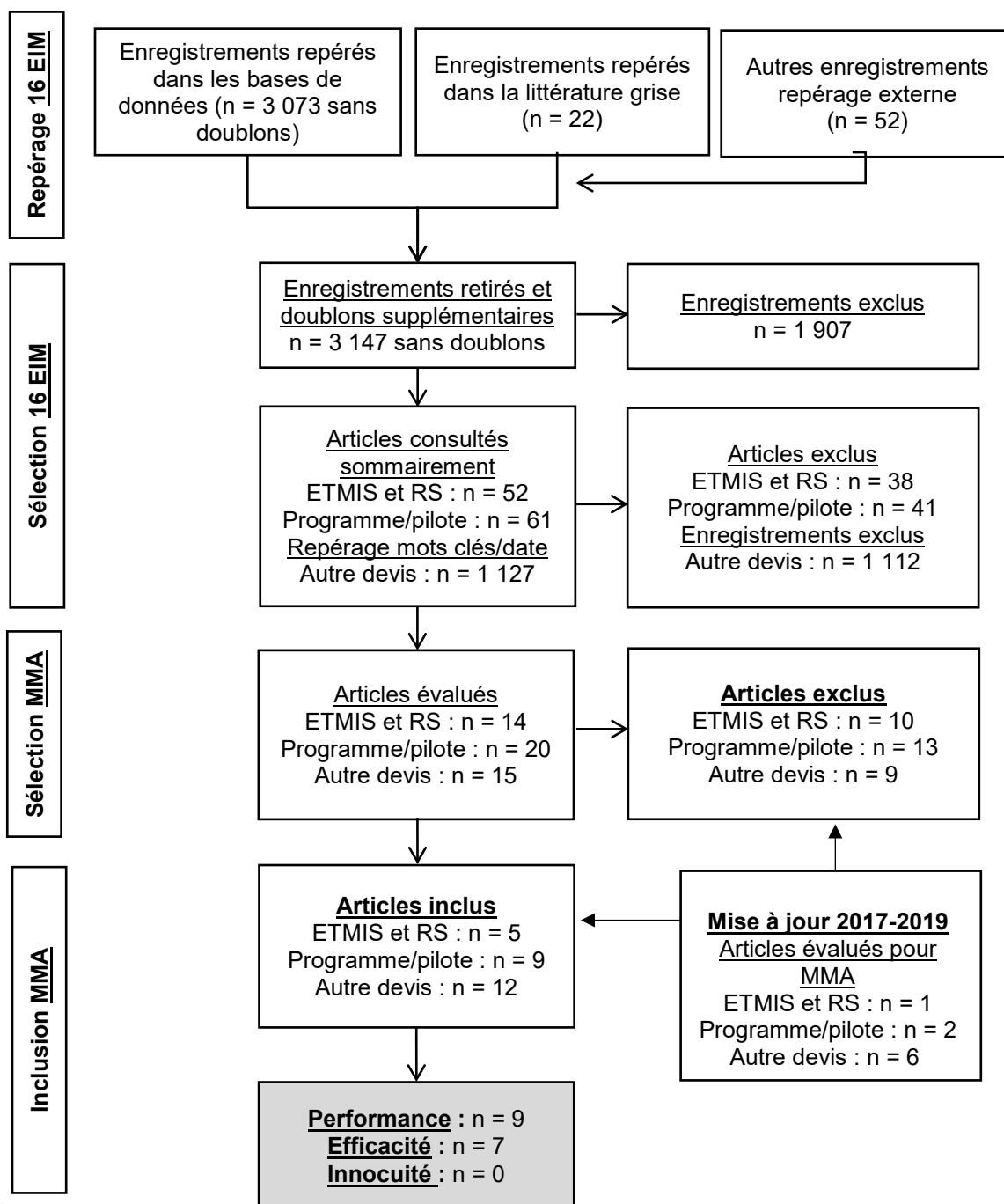
ANNEXE B

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la MMA

Figure B1 Diagramme de flux de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la MMA

Années incluses dans le repérage :

1^{er} janvier 2000 au 31 mars 2017 et mise à jour janvier 2019



ANNEXE C

Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de la MMA

Références	Raisons
Rapport d'ETMIS (7)	
ACMG, 2006	Évaluation non basée sur une RS
AETMIS, 2009	Aucune donnée sur la performance, l'efficacité ou l'innocuité du dépistage sanguin de la MMA
HAS, 2009	Note de cadrage avec aucune donnée sur la performance, l'efficacité ou l'innocuité du dépistage sanguin de la MMA
HCN, 2015	Aucune donnée sur la performance, l'efficacité n'est pas basée sur une RS d'études comparatives
HCN, 2005	Évaluation non basée sur une RS
Pandor <i>et al.</i> , 2004	Données sur la performance pour groupes d'EIM seulement, et l'efficacité du dépistage de la MMA non évaluée à partir d'études comparatives
Seoane-Mato <i>et al.</i> , 2014	Publication en espagnol
Revue systématique (3)	
Coles, 2009	Résultats de repérage de la littérature
Goldstein et Vockley, 2017	Aucune donnée sur l'efficacité du dépistage de la MMA
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité du dépistage de la MMA
Évaluation de programme ou projet pilote (13)	
Lin <i>et al.</i> , 2019	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Zhou <i>et al.</i> , 2018	Données sur la performance incomplètes ne permettant pas de faire les calculs
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
Cheng <i>et al.</i> , 2010	Recoupement des participants au dépistage avec Niu <i>et al.</i> , 2010
Chong <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
Couce <i>et al.</i> , 2011	Données sur la performance incomplètes pour la MMA ne permettant pas de faire les calculs
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	Publié < 2015 (performance), aucune donnée d'innocuité pour la MMA
Han <i>et al.</i> , 2016	Données sur la performance incomplètes pour la MMA ne permettant pas de faire les calculs
Hassan <i>et al.</i> , 2016	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
La Marca <i>et al.</i> , 2008	Données sur la performance incomplètes pour la MMA ne permettant pas de faire les calculs
Matern <i>et al.</i> , 2007	Données sur la performance incomplètes pour la MMA ne permettant pas de faire les calculs

Références	Raisons
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Évaluation de programme (rapport d'activité) (2)	
AHS, 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
NSO, 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
Autre devis d'étude (7)	
Berry <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée comparative sur l'efficacité du dépistage de la MMA
Kolker <i>et al.</i> , 2015a	Aucune donnée comparative sur l'efficacité du dépistage de la MMA
Landau <i>et al.</i> , 2017	Données comparatives sur l'efficacité mais sans cas de MMA dans le groupe de patients dépistés
Lipstein <i>et al.</i> , 2009	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'innocuité pour la MMA
Marsden, 2003	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'innocuité pour la MMA
Scolamiero <i>et al.</i> , 2015	Données sur la performance incomplètes pour la MMA ne permettant pas de faire les calculs
Wilcken, 2008	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'innocuité pour la MMA

Sigles : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; AHS : Alberta Health Services; EIM : erreur innée du métabolisme; HAS : Haute Autorité de Santé; HCN : Health Council of the Netherlands; MMA : acidémie méthylmalonique; n : nombre; NSO : Newborn Screening Ontario; RS : revue systématique.

ANNEXE D

Moment opportun du dépistage

Tableau D-1 Proportion de patients symptomatiques avant le résultat du dépistage et au moment du diagnostic

Étude	Type d'étude	Proportion des patients symptomatiques avant le résultat du dépistage
INESSS, 2013	4 études* : [Lund <i>et al.</i> , 2012; Lindner <i>et al.</i> , 2011; Niu <i>et al.</i> , 2010; Schulze <i>et al.</i> , 2003]	8/24 (33 %) • Mut ⁰ : 4/13 (31 %) • Mut ⁻ : 1/1 (100 %) • CblA, B : 0/2 • CblC, D : 3/4 (75 %)
UK NSC, 2015†	1 étude : [Shigematsu <i>et al.</i> , 2010]	1/2 (50 %) • MUT : 1/1 (100 %) • Répondant à la vit. B ₁₂ : 0/1

* Le type de MMA n'a pas été précisé pour quatre patients.

† L'UK NSC a aussi rapporté des données provenant d'une étude de séries de cas [Karam *et al.*, 2013] (voir tableau 11) et d'une étude de programme [Cheng *et al.*, 2010] recoupant l'étude de Niu et ses collaborateurs [2010].

Sigles : INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MUT : mut⁰ ou mut⁻; n.r. : non rapporté; vit.B₁₂ : vitamine B₁₂; UK NSC : National Screening Committee du Royaume-Uni.

Tableau D-2 Âge médian à l'apparition des symptômes ou lors du diagnostic et proportion de patients symptomatiques durant les premiers mois de vie

Études Lieu	Nombre de patients, type MMA (repérage)	Âge à l'apparition des symptômes	Âge au diagnostic	Âge, proportion de patients symptomatiques
		Médiane (étendue; Q1-Q3)	Médiane (étendue; Q1-Q3)	
MMA isolée				
Heringer <i>et al.</i> , 2016 International	7 MMA-Cbl ⁺ 32 MMA-Cbl ⁻ (DN)	MMA-Cbl ⁺ : 4 j (Q1-Q3 : 3-n.d.) [†] MMA-Cbl ⁻ : 3 j (Q1-Q3 : 2-12) [†]	MMA-Cbl ⁺ : 7 j (Q1-Q3 : 5-21) MMA-Cbl ⁻ : 8 j (Q1-Q3 : 4-23)	5 et 8 j [‡] : • MMA-Cbl ⁺ : 33 % et 29 % [†] • MMA-Cbl ⁻ : 31 % et 48 % [†]
	29 MMA-Cbl ⁺ (dont 11 formes précoces) 66 MMA-Cbl ⁻ (dont 31 formes précoces) (clinique)	MMA-Cbl ⁺ : • précoce : 3 j (Q1-Q3 : 3-18) • tardive : 300 j (Q1-Q3 : 165-540) MMA-Cbl ⁻ : • précoce : 3 j (Q1-Q3 : 2-4) • tardive : 210 j (Q1-Q3 : 148-360)	MMA-Cbl ⁺ : • précoce : 7 j (Q1-Q3 : 3-28) • tardive : 348 j (Q1-Q3 : 173-678) MMA-Cbl ⁻ : • précoce : 6 j (Q1-Q3 : 4-21) • tardive : 224 j (Q1-Q3 : 180-390)	5 et 8 j [‡] : • MMA-Cbl ⁺ : 28 % et 28 % • MMA-Cbl ⁻ : 38 % et 41 % < 30 j (précoce) : • MMA-Cbl ⁺ : 39 % • MMA-Cbl ⁻ : 47 % ≥ 30 j (tardive) : • MMA-Cbl ⁺ : 61 % • MMA-Cbl ⁻ : 53 %
Kolker <i>et al.</i> , 2015a International	149 MMA, type n.r. (repérage n.r.)	21 j (Q1-Q3 : 3-210) [†]	30 j	Lors de l'évaluation initiale : • < 28 j (précoce) : 38 % • ≥ 28 j (tardive) : 40 % [§] • asymptomatique : 22 %
Karam <i>et al.</i> , 2013* Liban	23, type n.r. (5 DN)	n.r.	1,4 an (étendue : 6 j-14 ans)	Au résultat du dépistage : 0 % (0/5)
Horster <i>et al.</i> , 2009* Europe	273, type n.r. (239 clinique, 9 DN, 25 AF)	2 sem (étendue : 1 sem.-4,5 ans)	Symptomatiques. : 7 semaines (étendue : 1 sem.-4,5 ans) Asymptomatiques : 1 sem. (prénatal-1,5 an)	≤ 28 j : n = 131 (~50 %)
Merinero <i>et al.</i> , 2008* Europe	14 mut ⁰ , 5 mut ⁻ 9 CblA, 4 CblB (n.r.) [¶]	Mut ⁰ : étendue : 2 j-1,5 mois Mut ⁻ : étendue : 4 j-2 ans CblA : étendue : 2 mois-8 mois CblB : étendue : 1 j-6 j	Mut ⁰ : étendue : 3 j-9 mois Mut ⁻ : étendue : 1 an-2 ans CblA : étendue : 7 mois-8 ans CblB : étendue : 1 j-6 j	n.r.

Études Lieu	Nombre de patients, type MMA (repérage)	Âge à l'apparition des symptômes	Âge au diagnostic	Âge, proportion de patients symptomatiques
		Médiane (étendue; Q1-Q3)	Médiane (étendue; Q1-Q3)	
Horster <i>et al.</i> , 2007* Europe	41 mut ⁰ , 8 mut ⁻ , 18 CblA, 10 CblB (n.r.)	Mut ⁰ : 5 j Mut ⁻ : 75 j CblA : 25 j CblB : 10 j	n.r.	À 1 sem. de vie : 48 % En période néonatale : • Mut ⁻ : 37 % • CblA, CblB : 55 %, 60 %
MMA-HCY				
Karam <i>et al.</i> , 2013* Liban	11 CblC (11 clinique)	n.r.	3 mois (étendue : 1 mois– 12 ans)	n.r.
Lerner-Ellis <i>et al.</i> , 2009* International	118 CblC (94 clinique, 5 DN, 1 AF, 1 prénatal, 17 n.r.)	Étendue : 1 j-14,4 ans	n.r.	Clinique (sur 94 patients) [¶] : • 1-7 j : 19 % • > 1-2 sem. : 7 % • > 2 sem.-1 mois : 18 % • > 1 mois-1 an : 32 % • > 1 an : 16 %
Nogueira <i>et al.</i> , 2008* Portugal, Italie	41 CblC (repérage n.r.)	3 mois (étendue : 6 j-25 ans)	• À 1 sem : 5 % • À > 1 sem.-1 mois : 22 % • À > 1 mois-1 an : 51 % • À > 1 an : 22 % (étendue : 2 j-25 ans)	À 1 an : 88 % À > 1 an : 12 %

* Données extraites du rapport d'ETMIS de l'UK NSC [2015].

† En raison de données manquantes, près de la moitié des patients MMA-Cbl⁺ et MMA-Cbl⁻ ont été « utilisés » [Heringer *et al.*, 2016; Kolker *et al.*, 2015a].

‡ En raison de données manquantes, près des trois quarts des patients MMA-Cbl⁺ et MMA-Cbl⁻ ont été « utilisés » [Heringer *et al.*, 2016].

§ Parmi ces patients, 77 % se sont présentés avec une décompensation métabolique [Kolker *et al.*, 2015a].

|| Les auteurs ont exclu 3 patients de 7, 12 et 20 ans pour l'âge à l'apparition des symptômes et 3 patients de 7, 13 et 14 ans pour l'âge au diagnostic puisqu'il s'agissait de valeurs extrêmes.

¶ L'âge à l'apparition des symptômes et lors du diagnostic n'était pas disponible pour quelques patients [UK NSC, 2015].

Sigles : AF : antécédents familiaux; DN : dépistage néonatal; MMA-Cbl⁻ : MMA ne répondant pas à la vitamine B₁₂; MMA-Cbl⁺ : MMA répondant à la vitamine B₁₂; n.r. : non rapporté; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile.

ANNEXE E

Description des neuf études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la MMA

Études Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Tests Dx	Résultats des tests de dépistage et diagnostiques			
			Marqueurs ciblés MS/MS	Démarche à compléter pour une référence		Patients référés [DN+, Dx C.]	Vrais positifs (types)	Faux négatifs	Faux positifs ^{††}
Yang <i>et al.</i> , 2018 Chine	Prog : 2014- 2015 n = 100 077	3-37 j (moyenne : 5,2 j)	C3 : > 4 µmol/l C3/C2 : > 0,17	≥ VS en 1 essai sur 1 ^{er} prélèvement	AOU ADN	DN+ : 155 Dx C. : n.r	16 (2 MUT, 14 CblC)	n.r.	139
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Prog : 2010- 2014 n = 112 289	> 24 h (moyenne : 47,9 h)	C3 : > 5,5 µmol/l C3/C2* : > 0,20 + test de 2 ^e intention : acide méthyl- malonique	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement acide méthylmalonique ≥ VS	ACP AAP AOU ADN	DN+ : 19 Dx C. : n.r.	3 (1 MMA isolée, 2 MMA-HCY)	0	16
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark, îles Féroé, Groenland	Pilote : 2002-2009 Progr. : 2009-2011 n = 504 049	Pilote : 4 à 9 j Progr. : 2 à 3 j	Pilote : C3 : > 5,1 µmol/l C3/C2 : > 0,35 C4-DC : > 0,4 U Progr. : C3 : > 6 µmol/l C3/C2 : > 0,25	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU ACP AAP ADN ENZ	DN+ : 54 Dx C. : n.r.	3 (1 mut., 1 CblA, 1 CblB)	3 [†]	51

Études Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Tests Dx	Résultats des tests de dépistage et diagnostiques			
			Marqueurs ciblés MS/MS	Démarche à compléter pour une référence		Patients référés [DN+, Dx C.]	Vrais positifs (types)	Faux négatifs	Faux positifs ^{††}
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	Progr. : 2000-2009 n = 1 321 123	1 à 3 j	VS limite : C3 : > 7 µmol/l C3/C2 : > 0,2 VS positive : C3 : > 14 µmol/l C3/C2 : > 0,5	≥ VS en 1 essai; ou ≥ VS limite en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement	AOU ACP ADN	DN+ : 75 Dx C. : 75	14 (13 mut ⁰ , 1 CblC)	n.r.	61
Shigematsu <i>et al.</i> , 2010 Japon	Pilote : 2008-2009 n = 65 000 (environ)	5 à 6 j	C3 : > 2,7 µmol/l C3/C2 : > 0,25 2 ^e intention : acide méthyl- malonique	Test 2 ^e intention si ≥ VS en 1 essai	AOU ADN	DN+ : 16 Dx C. : n.r.	2 (1 MUT, 1 MMA répond à la B ₁₂)	n.r.	14
Weisfeld- Adams <i>et al.</i> , 2010 États-Unis	Progr. : 2005-2008 n = 1 006 325	2 à 5 j	C3 : > 7 µmol/l C3/C2 : > 0,2 [‡] C4-DC : > 1 µmol/l	≥ VS élevées en 1 essai, ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement ou ≥ VS limites et Met faible en 1 essai	ADN	DN+ : 182 Dx C. : 155 [§]	26 ^l (12 MUT, 10 CblC, 4 MMA n.s.)	n.r.	129
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	Progr. : 2003-2004 n = 239 415	≥ 24 h (moyenne : 39 h)	VS limite : C3 : > 4,82 µmol/l C3/C2 : > 0,15 VS positive : C3 : > 9 µmol/l C3/C2 : > 0,15	≥ VS positive en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement ou ≥ VS limite en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement	AOU ACP ADN ENZ	DN + : 9 Dx C. : n.r.	5 (n.s.)	0	4

Études Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Tests Dx	Résultats des tests de dépistage et diagnostiques			
			Marqueurs ciblés MS/MS	Démarche à compléter pour une référence		Patients référés [DN+, Dx C.]	Vrais positifs (types)	Faux négatifs	Faux positifs ^{††}
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	Progr. : 1998-2001 n = 250 000	3 à 7 j	C3 : > 6,8 µmol/l C3/C2 : > 0,39 C3/C0 : > 0,19	≥ VS en 2 à 3 essais [¶] sur 1 ^{er} prélèvement	n.r.	DN+ : 210 Dx C. : 209 [¶]	3 (1 MUT, 2 CblC, D)	0	206
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	Pilote : 1999-2001 n = 164 000	1 à 3 j	C3 : > 8 µmol/l ± C4-DC : > 0,8 µmol/l	≥ VS très élevée en 1 essai ^{**}	AOU ACP ENZ ADN	DN+ : 42 Dx C. : n.r.	0	0	42

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

* Les auteurs ont mentionné deux autres marqueurs pour cibler la MMA et la PA, soit C3/C16 et C3/Met, mais ils ne les ont pas inclus dans l'algorithme [Lim *et al.*, 2014].

† Deux patients atteints d'une déficience en méthylmalonyl-CoA épimérase (MCEE) et un autre atteint d'une MMA ne répondant pas à la vitamine B₁₂ [Lund *et al.*, 2012].

‡ Deux mois avant la fin de l'étude, la méthionine (< 13,4 µmol/l) a été ajoutée au protocole pour cibler plus rapidement les types CblC, D, F (2 CblC détectés sur 10) [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010]. Les auteurs ont employé des algorithmes complexes qui ont changé en cours d'étude.

§ Vingt-sept patients référés n'ont pas complété les démarches diagnostiques (2 décès, 9 perdus de vue, 16 en attente) [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010].

|| Si le résultat du 1^{er} essai a été supérieur à 130 % des VS et le 2^e essai a été normal, un 3^e essai a été effectué [Schulze *et al.*, 2003].

¶ Un patient avec une MMA suspectée n'a pas complété la démarche diagnostique [Schulze *et al.*, 2003].

** Les patients qui ont eu des concentrations très élevées dès le 1^{er} essai pourraient avoir été référés pour un Dx (valeur seuil non précisée) [Zytkovicz *et al.*, 2001].

†† Les faux positifs incluent les cas de PA.

Sigles : AAP : acides aminés plasmatiques; ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acides organiques urinaires; ADN : acide désoxyribonucléique; C0 : carnitine libre; C2 : acétylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4-DC : méthylmalonylcarnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx : diagnostic; Dx C. : diagnostic complété; ENZ : activité enzymatique; Met : méthionine; MMA : acidémie méthylmalonique; MMA-HCY : acidémie méthylmalonyl combinée à l'homocystinurie; MUT : mut⁰ ou mut⁻; n : nombre; n.r. : non rapporté; n.s. : non spécifié; PA : acidémie propionique; Progr. : programme; VS : valeur seuil.

ANNEXE F

Âge au moment de l'évaluation des issues cliniques selon quatre études

Étude	Dépistage néonatal		Repérage clinique	
	n	Âge au moment de l'évaluation*	n	Âge au moment de l'évaluation*
Bacci <i>et al.</i> , 2017	5 CblC	Entre 5 j et 6 ans [†]	6 CblC	Entre 5 j et 6 ans [†]
Heringer <i>et al.</i> , 2016	30-32 MMA-Cbl ⁻	Médiane : 5,3 ans Étendue : 2,6 ans à 10,9 ans	63-73 MMA-Cbl ⁻	Médiane : 9,0 ans Étendue : 3,0 ans à 14,9 ans
	7 MMA-Cbl ⁺	Médiane : 10,1 ans Étendue : 2,5 ans à 11,7 ans	28-32 MMA-Cbl ⁺	Médiane : 12,8 ans Étendue : 4,5 ans à 17,1 ans
Wilcken <i>et al.</i> , 2009	3 MMA (2 MUT ou CblA, B; 1 CblC)	6 ans Étendue : 5,5 ans à 6,5 ans	16 MMA (10 MUT ou CblA, B; 6 CblC)	6 ans Étendue : 5,5 ans à 6,5 ans
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006	4 MMA néonatale [‡] (type n.r.)	Étendue : 2,5 ans à 6,5 ans	5 MMA néonatale [§] (type n.r.)	Étendue : 2 ans à 12 ans

* La définition de l'âge au moment de l'évaluation varie selon les études : pour Bacci et ses collaborateurs [2017], il s'agit de la première visite d'évaluation postdiagnostic, pour Heringer et ses collaborateurs [2016], il s'agit de la dernière visite régulière, pour Wilcken et ses collaborateurs [2009], il s'agit de la visite à 6 ans et pour Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006], l'évaluation des différentes issues cliniques était faite à différents âges.

[†] Les patients des deux groupes ont été combinés pour le calcul de cet intervalle d'âge.

[‡] Les quatre enfants atteints qui ont participé au dépistage ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage.

[§] Les données étaient disponibles pour seulement 5 patients atteints d'une forme néonatale sur les 15 repérés cliniquement.

Sigles : MMA : acidémie méthylmalonique; MMA-Cbl⁻ : MMA isolée ne répondant pas à la vitamine B₁₂; MMA-Cbl⁺ : MMA isolée répondant à la vitamine B₁₂; MUT : mut⁰ ou mut⁻; n : nombre; n.r. : non rapporté.

ANNEXE G

Pratique du dépistage néonatal de la MMA au Canada

Provinces et territoires	Âge recommandé du prélèvement*	Type de prélèvement pour le dépistage néonatal de la MMA selon les types*		
		Isolée (mut ⁰ et mut ⁻)	Isolée (CblA, CblB)	Avec homocystinurie (CblC, CblD) [‡]
Québec	21 jours	U	U	U
Alberta	24-72 heures	–	SS	–
Colombie-Britannique	24-48 heures	SS	SS	SS
Île-du-Prince-Édouard	24-48 heures	SS	SS	–
Manitoba	48-72 heures	SS	SS	SS
Nouveau-Brunswick	24-48 heures	SS	SS	–
Nouvelle-Écosse	24-48 heures	SS	SS	–
Nunavut (Kitimeot)	24-72 heures	–	SS	–
Nunavut (Kivilliq)	48-72 heures	SS	SS	SS [§]
Nunavut (Baffin)	48-72 heures	SS	SS	–
Ontario	48-72 heures	SS	SS	–
Saskatchewan	48-72 heures	SS	SS	SS
Terre-Neuve-et-Labrador[†]	24-72 heures	n.d.	n.d.	n.d.
Territoires du Nord-Ouest	24-72 heures	–	SS	–
Yukon	24-48 heures	SS	SS	SS

* Information tirée d'un rapport publié par la Canadian Organization for Rare Disorders [CORD, 2015] et du site officiel de chaque programme de dépistage (consulté le 24 février 2017, mise à jour le 12 octobre 2018). La source d'information priorisée a été celle qui distinguait le mieux les types de MMA visés par le programme. Les adresses des sites Web consultés se trouvent à l'annexe A.

† D'après le Genetics Education Canada - Knowledge Organization [GEC-KO, 2017], le programme de dépistage néonatal de Terre-Neuve-et-Labrador serait le même que celui des autres provinces maritimes. Cette information n'était pas disponible sur le site officiel du programme de dépistage de la province.

‡ Selon le rapport du CORD [2015], la MMA-HCY (types CblC et CblD) fait partie des maladies dépistées secondairement au dépistage d'une autre maladie primaire.

§ Le rapport du CORD [2015] a indiqué que le CblC n'était pas visé dans le programme de dépistage, mais la région de Kivilliq au Nunavut est servie par le programme de dépistage du Manitoba qui cible le CblC.

Abréviations : – : aucun dépistage néonatal; n.d. : non disponible; SS : sang séché; U : urine.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

