

RECOMMANDATION EN SANTE PUBLIQUE

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  
(volet 2)

Document en cours de relecture orthographique et typographique

22 Janvier 2020

Cette recommandation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**  
Service Communication – Information  
5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

Abréviations et acronymes .....	5
Messages clés.....	8
<b>1. Introduction .....</b>	<b>14</b>
1.1 Rappel des saisines .....	14
1.2 Cibles de la recommandation.....	14
<b>2. Contexte de l'évaluation .....</b>	<b>15</b>
2.1 Le dépistage néonatal en France.....	15
2.2 L'élargissement du programme de DNN prévu dans le plan national maladies rares	17
2.3 Les erreurs innées du métabolisme .....	17
2.4 La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) .....	18
2.5 Les applications de la MS/MS au diagnostic des EIM .....	19
2.6 Performance de la MS/MS .....	21
2.7 Enjeux éthiques de l'extension du DNN aux EIM par MS/MS .....	21
2.8 Aspects psychosociaux du dépistage néonatal .....	23
<b>3. Méthode de travail.....</b>	<b>25</b>
3.1 Définition du champ de l'évaluation.....	25
3.2 Questions hors champ de l'évaluation proposée .....	25
3.3 Objectifs de l'évaluation.....	25
3.4 Revue de la littérature .....	29
<b>4. Revue des critères et modalités d'évaluation des maladies métaboliques dépistées par MS/MS .....</b>	<b>30</b>
4.1 Recensement des maladies dépistées à l'étranger .....	30
4.2 Méthodologie d'inclusion des maladies dans les programmes de dépistage : description des pratiques selon les pays .....	35
4.3 Critères utilisés en France et dans les autres pays pour évaluer l'inclusion d'une maladie dans un programme de dépistage néonatal.....	36
4.4 Analyse de l'utilisation des grilles et pondération de critères dans le monde .....	45
4.5 Revue des analyses multicritères utilisées à l'étranger .....	47
<b>5. Evaluation des maladies.....</b>	<b>51</b>
5.1 Maladies évaluées.....	51
5.2 Les critères et le logigramme d'analyse construits ad hoc et utilisés pour cette évaluation .....	55
5.3 Résumé de l'évaluation .....	59
<b>6. Propositions de recommandations.....</b>	<b>62</b>
<b>7. Perspectives .....</b>	<b>63</b>
Annexe 1. Séminaire de partage de connaissances sur les critères d'évaluation .....	64
Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM examinées .....	72
Annexe 3. Critères utilisés à l'étranger pour évaluer les maladies.....	73
Annexe 4. Grille envoyée aux membres du panel d'experts pour chaque EIM évaluée .....	80
Annexe 5. Aminoacidopathies .....	83
Annexe 6. Aciduries organiques .....	114

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 (volet 2)

---

Annexe 7. Déficits de béta-oxydation .....	145
Annexe 8. Recherche documentaire .....	183
Bibliographie .....	196
Participants .....	224

## Abréviations et acronymes

Abréviation/Acronyme	Signification
AA	Acides aminés
ABM	Agence de la biomédecine
ACMG	American College of Medical Genetics
ADELFF	Association des épidémiologistes de langue française
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AMR	Alliance Maladies rares
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence nationale de sécurité de médicaments
ARG	Argininémie
ASA	Acidurie argininosuccinique
BKT	bêta-cétothiolase
C	Carbone
CACT	carnitine-acylcarnitine translocase
CAH	Hyperplasie congénitale des surrénales
CBL A, B	Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12-sensible
CbS	Cystathionine bêta synthase
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CEESP	Commission d'évaluation économique et santé publique
CNEMa	Conférence nationale des enseignants en maïeutique
CF	Mucoviscidose
CH	Hypothyroïdie congénitale
CIM	Classification internationale des maladies
Cit	Citrulline
CIT	Citrullinémie
CNCDN	Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
CNOGF	Collège national des obstétriciens et gynécologues français
CNSF	Collège national des sages-femmes
CoA	Coenzyme A
CPT-Ia	carnitine palmitoyltransférase I
CPT-II	carnitine palmitoyltransférase II
CRDN	Centre Régional de Dépistage Néonatal
CRMR	Centre de Référence des Maladies Rares
CUD	captation de la carnitine cellulaire
Da	Dalton (unité de masse moléculaire)
DGS	Direction générale de la santé
DNN	Dépistage néonatal
EIM	Erreur innée du métabolisme
et al.	et alii, et les autres
EUNENBS	European Union Network of Experts on Newborn Screening
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FMO	Fédération des maladies orphelines
FN	Faux négatifs
FP	Faux Positifs
FSMR	Filière Santé Maladies Rares
GA-1	glutarylCoA-déshydrogénase
GA-2 ou MADD	déshydrogénases des acyl-CoA à FAD

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 (volet 2)

Abréviation/Acronyme	Signification
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GT	Groupe de Travail
HCS	Hyperplasie Congénitale des Surrénales
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HCY	Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase
HMG	3-hydroxy-3-méthylglutarique
HMP	Hyperphénylalaninémie modérée permanente
HPA	Hyperphénylalaninémie
HTA	Health Technology Assessment
IC	Intervalle de confiance
INATHA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut National d'excellence en santé et en services sociaux
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IVA	Académie isovalérique
LCHAD	Déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue
MADD	déshydrogénases des acyl-CoA à FAD
MAT	Acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale
MCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne
MCC	3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
MCD	holocarboxylase synthétase
Met	Méthionine
MRM	Multiple reaction monitoring
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose
MTP	Protéine trifonctionnelle mitochondriale
MUT	Mutase
NSC	Nation Screening Committee
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Ornithine transcarbamylyase
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
Phe	Phénylalanine
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national Maladies rares
PROP	Académie propionique
QALY	Quality-adjusted life year ; année de vie ajustée sur la qualité
QI	Quotient intellectuel
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
SCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte
SCD	Sickle Cells Disease (Drépanocytose)
SEESP	Service d'Évaluation Économique et Santé Publique
SFBC	Société française de biologie clinique
SFDN	Société Française du dépistage néonatal
SFEIM	Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme
SFGH	Société française de génétique humaine
SFMP	Société française de médecine périnatale

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 (volet 2)

<b>Abréviation/Acronyme</b>	<b>Signification</b>
SFP	Société française de pédiatrie
SFSP	Société française de santé publique
SRM	Selected reaction monitoring
Tyr	Tyrosine
TYR-1	Tyrosinémie de type 1
UE	Union européenne
VLCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

## **Messages clés**

### **Les erreurs innées du métabolisme : des maladies rares, graves mais pas de consensus sur celles à dépister**

Le terme « erreurs innées du métabolisme » (EIM) ne caractérise pas une maladie mais un groupe de maladies du métabolisme. Il s'agit de maladies rares, héréditaires, transmises le plus souvent selon un mode autosomique récessif. Il existe un nombre très important d'EIM, mais le cadre de cette saisine se restreint aux maladies du métabolisme intermédiaire (hors phénylcétonurie et déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, MCAD) : aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale. Bien que la prévalence individuelle de ces maladies soit faible (1 sur 10 000 à 1 100 000), leur prévalence collective et leur impact sur la morbidité et la mortalité en font un problème de santé publique. Elles se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (déficit intellectuel, troubles neurologiques, retard de croissance).

Un diagnostic précoce, instauré avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter des hospitalisations prolongées à visée diagnostique et, lorsqu'une intervention est décidée, d'améliorer le pronostic. En l'absence d'intervention précoce, les EIM peuvent entraîner. Cependant, il existe une incertitude sur la signification clinique de certaines de ces anomalies pour lesquelles il y a un grand nombre de variants génétiques avec des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. En effet, si certaines EIM telle la phénylcétonurie (PCU) sont connues depuis plusieurs décennies, d'autres n'ont été décrites que très récemment et d'autres encore seront probablement découvertes dans le futur.

Le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a révolutionné le paysage des programmes de dépistage néonatal (DNN) dans le monde entier. L'apport fondamental de la MS/MS est la possibilité de réaliser simultanément en quelques minutes sur de faibles quantités de prélèvement (comme une tache de sang déposé sur papier buvard) le repérage de nombreuses EIM. Cependant, au-delà de la PCU, il n'y a pas de consensus sur les maladies à inclure dans les programmes, actuellement très hétérogènes. En Europe, malgré des efforts d'harmonisation, le nombre et la nature des maladies métaboliques dépistées sont très variables aussi bien au niveau national qu'infranational.

### **La nécessité de critères précis pour éclairer le choix des EIM à intégrer dans le groupe des maladies à dépister à la naissance**

Une révision des critères utilisés dans les programmes de dépistage européens et d'Amérique du Nord a été réalisée. La plupart des recommandations émises par les pays s'appuient sur les principes de Wilson et Jungner qui constituent un socle historique qui s'est complexifié avec le temps dans chaque pays, avec une adaptation au contexte de santé publique national, en fonction de l'évolution technologique, et avec l'évolution des opinions publiques sur les différents enjeux éthiques associés au du DNN des maladies rares.

Même si les méthodes d'évaluation sont différentes, et que les programmes de DNN n'incluent pas exactement les mêmes pathologies, il existe une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des examens, enjeux éthiques, économiques, sociaux et organisationnels.

Cette révision a conclu que les critères définis en 2004 par l'ex Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) et utilisés par la HAS restent robustes, et toujours d'actualité. Dans le cadre de maladies rares, il faut intégrer notamment la notion de bénéficiaire et de réduction de l'errance diagnostique. L'état de l'art des pratiques actuelles du DNN



dans le monde montre le besoin de bien poser la problématique de chaque maladie en France d'après son contexte de santé publique.

### **Une méthode d'analyse multicritères pour chacune des maladies dépistées avec les contributions d'un groupe de travail et d'un panel d'experts et structurée en trois étapes**

Devant la difficulté de se prononcer sur la pertinence de dépister chacune des maladies en procédant à une évaluation séquentielle maladie par maladie, il a été décidé, dans le cadre des présents travaux, de mettre en œuvre une démarche générique d'évaluation portant sur l'ensemble des maladies incluses dans le périmètre retenu, avec comme objectif d'aboutir à un choix des EIM qui pourraient être intégrées dans le programme national de DNN. Le travail ici proposé a reposé sur une démarche d'évaluation à la fois systématique (mobilisant les critères habituels d'évaluation d'un dépistage) et originale (étant donné le nombre de maladies évaluées et les modalités de consultations des experts), permettant de tenir compte des enjeux identifiés.

Pour ce faire, une méthode d'analyse décisionnelle multicritère a été mise en œuvre. Les critères d'évaluation déterminés en lien avec le groupe de travail (GT) ont été transcrits sous forme de grille. Cette méthode a permis à un panel de 35 experts différents d'évaluer chaque EIM à l'aide d'un logigramme construit ad-hoc, puis de les comparer entre elles. La présente recommandation est ainsi structurée autour de trois étapes.

La première étape de la démarche a consisté à déterminer les critères propres à l'évaluation des EIM. Ainsi, le GT a considéré que pouvaient être distingués des critères majeurs (la connaissance de l'histoire naturelle ; la gravité de la maladie ; l'efficacité du traitement ; le bénéfice individuel d'une intervention précoce ; et la fiabilité de l'examen de dépistage) et mineurs (l'incidence d'une maladie rare et l'impact organisationnel). Les notions de bénéficiaire (enfant) et de réduction de l'errance diagnostique ont été intégrées. Le chef de projet en lien avec les membres du GT a également examiné la pertinence, la non-redondance, l'indépendance et le pouvoir discriminant (entre les maladies) de chacun des critères potentiels ont été vérifiés et une liste des critères pertinents a ainsi pu être déterminée.

La seconde étape a présenté l'état des connaissances et des pratiques pour chacune des 24 maladies examinées. Pour chacune d'entre elles, une fiche de synthèse a été réalisée par le chef de projet en charge de la recommandation, afin de documenter chacun des critères. Ces fiches de synthèse ont été relues et validées par les membres du GT par sous-groupes de travail (aminoacidopathies, aciduries organiques et déficits de béta-oxydation).

Parallèlement, il a été proposé aux membres du GT une méthode ad-hoc pour l'évaluation des maladies à dépister. Cette évaluation a consisté à développer une grille d'évaluation hiérarchisant/organisant les critères selon une suite logique. L'application de ce logigramme a permis de discerner les EIM examinées à proposer au DNN.

Lors d'une troisième étape, le panel des 35 experts (cliniciens et biochimistes/biologistes) ont noté chaque critère pour chaque EIM à l'aide de la grille d'évaluation et des synthèses bibliographiques produites à cet effet.

### **Les maladies retenues à l'issue de l'évaluation**

Sur la base des fiches bibliographiques et des résultats du panel d'experts, une proposition d'EIM à intégrer au programme national du DNN pouvant être dépistées par MS/MS a été finalisée lors de la dernière réunion du GT.

Le GT a procédé à l'analyse puis a discuté les résultats du panel d'experts pour chacune des 24 EIM évaluées. L'analyse et la discussion ont tenu compte des cinq critères décisionnels

majeurs, en considérant qu'il devait y avoir un consensus de plus de 85 % pour chaque critère pour que la maladie soit éligible.

Ainsi, trois catégories de maladies ont été définies (Tableau 1) : celles pouvant être proposées pour être incluses au programme de DNN (cible primaire), celles qui ne peuvent pas être proposées actuellement et méritent une réévaluation d'ici trois ans (en fonction de nouvelles données attendues), et celles dont les connaissances ne permettent pas de les proposer au programme national de DNN, les critères n'étant pas remplis à ce jour.

**Tableau 1. Résultat de l'évaluation des maladies métaboliques : maladies proposées pour être intégrées au programme national de DNN, en plus de la PCU et du déficit en MCAD, et maladies non proposées.**

Maladies	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de béta-oxydation
Proposées	<b>HCY</b> Homocystinurie <b>MSUD</b> Leucinose <b>TYR1</b> Tyrosinémie type 1	<b>GA-1</b> , Acidurie glutarique de type 1 <b>IVA</b> , Acidurie isovalérique	<b>LCHAD</b> , déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue <b>CUD</b> , déficit en captation de carnitine
Non proposées à réévaluer	<b>CIT1</b> , Citrullinémie type 1 <b>OTC</b> Ornithine transcarbamylase	<b>PA</b> , Acidurie propionique <b>MMA</b> , Ac. méthylmalonique	<b>VLCAD</b> , déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes
Non proposées	<b>ASA</b> Acidurie argininosuccinique <b>ARG</b> Argininémie	<b>3MCC</b> , Méthylcrotonyl glycinurie <b>HMG</b> , Ac. hydroxyméthylglutarique <b>MCD</b> , Holocarboxylase Synthétase <b>BKT</b> , $\beta$ -cétotiolase	<b>SCAD</b> , déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte <b>CPT1</b> , déficit en carnitine palmitoyl transférase I <b>CPT2</b> , déficit en carnitine palmitoyl transférase II <b>CACT</b> , déficit en carnitine-acylcarnitine translocase <b>MTP</b> déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale <b>MADD</b> , Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases

### Impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS

Pour rappel, lors du volet I de cette recommandation, la HAS avait préconisé de réduire le nombre de laboratoires réalisant le DNN. En effet, l'analyse des maladies métaboliques par MS/MS nécessite une centralisation des examens dans un nombre limité de laboratoires équipés en MS/MS afin d'assurer l'acquisition et le maintien de l'expertise, ainsi que l'efficacité du processus. Cette réorganisation a été faite en fonction de critères démographiques, des compétences existantes et des réseaux de collaboration inter-régionaux. Elle a nécessité la réduction du nombre de laboratoires mais aussi l'équipement des 13 centres régionaux avec des machines de spectrométrie de masse dédiées à cet effet.

Parallèlement aux investissements matériels, l'extension du DNN nécessite une attention toute particulière sur divers aspects :

- **Aspects organisationnels** : il est indispensable de rappeler et d'insister sur un délai de rendu de résultats strictement inférieur à 8 jours après la naissance. Pour rappel, le sang doit être prélevé entre 48-72 h de vie (ni plus tôt, ni plus tard). Les buvards doivent être transmis au centre dans les 24 h pour que le dépistage soit utile.
- L'introduction et l'augmentation du nombre de pathologies dépistées par MS/MS va impacter l'organisation des centres de référence et de compétence en maladies héréditaires du métabolisme, notamment en termes de charge de travail et de gestion des contrôles de résultats. Il est également attendu un impact sur l'articulation avec les services cliniques pour garantir une prise en charge optimale et rapide des patients dépistés. Les processus de travail devront être clairement définis.

- Les questions sur la conservation des données de MS/MS, pour une utilisation *a posteriori* à des fins diagnostiques, et sur la durée de leur stockage (infrastructure, confidentialité des données, protection des données) devront être clairement résolues en adéquation avec les normes en vigueur.
- L'importance de documenter les antécédents familiaux, le mode de vie et les expositions notamment de la mère au moment de la naissance (alimentations, carences dues au régimes végétalien, prise d'antibiotiques) a été soulignée.
- **Aspects techniques** : une définition des marqueurs biochimiques et des valeurs seuils pour chaque EIM devra être réalisée. Cet axe de travail ne rentre pas dans le cadre de la présente recommandation mais doit être mentionné. Un rappel sur les précautions à prendre vis-à-vis des prématurés (notamment le déficit de captation en carnitine, CUD à faire à la sortie de la maternité en même temps que l'hyperplasie congénitale) ou en cas de situations de carence de carnitine (nécessité de refaire les analyses après supplémentation) devra être fait. La mise en place du dépistage néonatal de chaque erreur du métabolisme, tout comme le déficit en MCAD, nécessite le développement et l'utilisation d'un algorithme de dépistage, visant à obtenir un diagnostic présomptif pourvu d'un degré de certitude le plus élevé possible à partir du premier échantillon et une confirmation (ou infirmation) du diagnostic dans les délais les plus brefs. Un tel dépistage nécessite également l'adoption d'un protocole standardisé de prise en charge des cas dépistés et des cas positifs
- **Aspects professionnels** : le renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens est impératif. L'introduction des EIM dans le programme du DNN va amener à une meilleure connaissance des maladies, à l'organisation de la prise en charge par les cliniciens, imposant la rédaction des protocoles nationaux des soins (PNDS) en priorité pour chaque pathologie retenue lors de cette évaluation. Le Réseau de périnatalité va devoir anticiper l'information qui pourrait être délivrée au stade prénatal ; le périmètre des formations devra être élargi.
- La formation de personnels capables d'utiliser les machines, d'interpréter les résultats et d'assurer les investigations nécessaires à la confirmation des examens positifs, est impérative au bon déroulement du programme. L'extension du DNN implique que l'ensemble des professionnels qui interviennent dans la prise en charge aient été formés.
- **Aspects relatifs à l'information des publics** : il faudra prévoir deux moments distincts d'information des familles et des professionnels de santé impliqués autour de la naissance sur la nature de ces nouvelles maladies qui seront dépistées.
- Le premier concerne toutes les familles dont les enfants seront dépistés. L'élargissement du dépistage à de nouvelles maladies risque d'augmenter la difficulté de transmettre efficacement une information complexe aux parents sous contrainte d'un temps limité disponible pour la dispenser. D'après la littérature et l'avis du groupe de travail, les jours suivant la naissance ne constituent pas le meilleur moment pour fournir l'information aux parents sur la réalisation d'examens biologiques recommandés pour le dépistage de maladies rares à partir d'une goutte de sang. Il conviendrait de la délivrer en plus au cours du troisième trimestre de la grossesse, d'une part pour éviter les refus, d'autre part pour diminuer l'anxiété au moment d'un éventuel rappel dont ils n'auraient jamais entendu parler auparavant. L'importance de donner l'information au cours de la grossesse avait été aussi souligné lors du volet I (1) et est mentionné dans l'arrêté du 28 février 2018 (2).
- Le second moment d'information concernera les familles dont les enfants seront touchés par ces maladies. Des fiches d'information du public et des professionnels de santé devront être réalisées pour accompagner le dispositif d'annonce. Il est prévu que les fiches bibliographiques produites dans le cadre de cette expertise soient utilisées pour la mise à jour ou la création de fiches Orphanet.

## Suivi du programme

Un programme de dépistage doit inclure un plan de gestion et de contrôle du programme et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale. Par ailleurs, les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base de données probantes.

En cohérence avec l'arrêté du 28 février 2018 (2), des évaluations régulières avec des indicateurs bien définis permettront de faire un suivi prospectif des maladies introduites au programme de DNN au niveau national et par territoire (le taux de participation, le taux de rappel pour résultat anormal, la prévalence (et la distribution des différentes mutations), la valeur

prédictive positive, le nombre de faux positifs, de faux négatifs, le nombre de cas avérés, le moment du prélèvement en jours après la naissance, le moment du résultat rendu au pédiatre, le délai de rencontre avec la famille, le délai de prise en charge, le taux de suivi, les résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès), coût global et par EIM, etc.). Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres indicateurs pouvant être définis en fonction d'objectifs spécifiques du programme.

La participation des laboratoires à des programmes d'assurance qualité et à des collaborations internationales est essentielle à l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité de l'examen et de l'algorithme de dépistage. Il est important qu'un système d'assurance qualité soit également mis en place pour les autres composantes du programme de dépistage (information, diagnostique, suivi et prise en charge, évaluation). Un système de suivi et d'évaluation comprend le suivi de routine et les diverses formes d'évaluation, à savoir celles s'appliquant aux structures, aux processus, aux résultats et aux impacts. Le recueil des données statistiques de routine permet essentiellement d'évaluer la structure et les processus et dans une moindre mesure, certains résultats. Le recueil de données statistiques de routine devra être étendu aux informations pertinentes au dépistage des déficits dépistés par MS/MS et intégré dans le système d'information informatisé. Il est important de disposer d'une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

Il est en outre très important d'évaluer l'impact du DNN, en particulier l'impact à long-terme et de mesurer les effets positifs et les effets négatifs du programme. Ceci implique de pouvoir comparer l'évolution clinique des enfants dépistés à celle des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'évaluation de l'impact du dépistage devra faire appel à des études observationnelles. Ceci nécessite la mise en place de registres contenant des informations sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage et sur la base de symptômes cliniques. La mise en place d'études sur les maladies rares à l'échelle internationale est importante car elle permet d'augmenter la puissance statistique des études. L'évaluation d'aspects spécifiques comme par exemple l'impact des faux positifs nécessite la mise en place d'études ad hoc.

Une veille scientifique active ainsi que le suivi et l'évaluation du programme du DNN, permettront d'évaluer l'opportunité d'élargir ce dépistage à de nouvelles maladies. C'est dans cette perspective, que le GT a proposé la réévaluation de cinq maladies (CIT1, OTC, PA, MMA et VLCAD) dans les trois ans, si des nouvelles données le permettent.

## Propositions de recommandations

### Messages principaux

#### ► Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

- 1) LA HAS recommande d'élargir aux déficits TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD, et CUD, le DNN en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.

#### ► Modalités de mise en œuvre

- 2) La HAS recommande que soient utilisés des algorithmes validés de dépistage pour chaque EIM recommandé ainsi qu'un schéma de prise en charge standardisé des cas de déficits « TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD et CUD » dépistés.
- 3) La HAS recommande que le dépistage de TYR-1 prévoie l'utilisation de succinylacétone comme marqueur afin de réduire le nombre de faux positifs.

- 4) La HAS recommande que le dépistage de HCY prévoie l'utilisation de tHCy comme test de deuxième intention afin de réduire le nombre de faux positifs.
- 5) La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin d'optimiser le rendu des résultats.
- 6) La HAS recommande que la proposition d'élargissement du DNN soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information.
- 7) La HAS recommande qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre.
- 8) La HAS recommande que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les patients et leurs familles ainsi que le public en général.
- 9) La HAS recommande l'adéquation de moyens humains et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre et au suivi de ce dépistage.

#### ► Suivi et évaluation

- 10) La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.
- 11) La HAS souligne la nécessité de favoriser la mise en œuvre de projets de recherches/épidémiologiques notamment à partir des données collectées et l'importance de leurs évaluations. Dans ce cadre, elle rappelle le rôle central de la commission d'épidémiologie du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDNN).

## 1. Introduction

### 1.1 Rappel des saisines

Ce rapport répond à deux saisines :

La première, en 2008, a été faite simultanément par la Direction générale de la Santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal (DNN) aux erreurs innées du métabolisme (EIM) par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) en population générale. Cette évaluation a été réalisée en deux volets :

- Le 1er volet n'a concerné que le seul déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD) a abouti à recommander l'extension du DNN à cette maladie par l'utilisation de MS/MS, et également le passage à la dite technologie pour le DNN de la PCU (recommandation mise en ligne en juillet 2011<sup>1</sup>).
- Le 2e volet, ici traité, concerne les autres EIM dépistables par MS/MS.

La seconde saisine, faite en mars 2017 par la DGS, afin de mener une réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation d'un DNN. Cette analyse a donc été nécessaire avant de mener l'évaluation des EIM.

### 1.2 Cibles de la recommandation

Ce rapport d'évaluation en santé publique est destiné aux décideurs publics (DGS, Comité de Pilotage du DNN et Assurance maladie), aux institutions publiques (Agence de la biomédecine, Agence Nationale de Santé Publique) ainsi qu'aux acteurs concernés par cette recommandation de santé publique (pédiatres, sages-femmes, biologistes, biochimistes, médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, généticiens et conseillers en génétique, Société Française de Biologie Clinique, Société Française de DNN, Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme, Société Française de Pédiatrie) et aux associations de patients et d'usagers.

---

<sup>1</sup> Le dépistage du déficit en MCAD sera déployé au début de l'année 2020 dans le cadre du programme national de dépistage par examens biologiques qui a fait l'objet d'une réorganisation de sa gouvernance et des centres régionaux de DNN (CRDN) qui ont dû être équipés en spectromètre de masse.

## 2. Contexte de l'évaluation

Le DNN en France, récemment réorganisé, a été mis en place à partir de 1972 avec l'accord de la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE).

Il a été développé afin d'obtenir un diagnostic précoce de pathologies pour lesquelles un traitement est disponible et qui permet d'améliorer le pronostic clinique du nouveau-né dépisté.

Ce programme devait répondre initialement à trois objectifs principaux : assurer un accès identique à tous les nouveau-nés au dépistage et à la prise en charge thérapeutique, démontrer une sensibilité et une spécificité maximales de l'examen biologique et enfin, avoir un bénéfice direct pour le nouveau-né dépisté. En pratique, actuellement, près de 100 % des nouveau-nés bénéficient en France de ce dépistage alors qu'il n'est pas obligatoire (278 refus de dépistage sur 728 341 naissances en 2017 (3)).

Ces dernières années, le développement des examens génétiques et des dépistages à la naissance, comme celui de la mucoviscidose généralisée en 2002 en France ou encore celui des erreurs innées du métabolisme (dont le déficit en MCAD) et la mise au point de nouvelles techniques d'analyse permettant la réalisation de multiples examens sur un même prélèvement (MS/MS) ont ouvert une série de questionnements sur le rapport bénéfices/inconvénients des examens de dépistage, et sur la pertinence actuelle des critères d'inclusion d'une maladie dans le DNN.

En parallèle, l'annonce des principaux axes d'orientation du Troisième Plan national « Maladies rares » 2018-2022 lors de la journée internationale des maladies rares du 28 février 2018 prévoit notamment l'ajout des maladies au programme de dépistage néonatal.

Dans ce cadre, un comité national de pilotage du dépistage sous la présidence de la DGS a été installé et une lettre de mission a été adressée à la HAS, le 27 mars 2017, dans laquelle la DGS confiait à la HAS une mission permanente comprenant :

- l'évaluation scientifique des dépistages et la production d'avis et de recommandations de mise en œuvre de nouveaux dépistages ou d'évolution des dépistages existants (mission déjà assurée par la HAS) ;
- la veille sur les dépistages néonataux, c'est-à-dire sur les études en cours en France et dans d'autres pays, et sur les dépistages mis en œuvre dans d'autres pays que la France, en particulier en Europe afin de recommander des études pilotes ou d'engager précocement une évaluation et qui feraient l'objet de rapports réguliers de la HAS au comité national de pilotage ;
- la réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation d'un DNN.

### 2.1 Le dépistage néonatal en France

Le dépistage est une démarche de prévention secondaire<sup>2</sup> qui ne répond pas à une demande directe et explicite de la population et qui consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide d'examen susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue.

---

<sup>2</sup> Définitions (selon l'OMS) :

**Prévention primaire** : A pour objectif de diminuer l'incidence d'une maladie dans une population.

**Prévention secondaire** : A pour objectif de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population, en réduisant l'évolution et la durée de la maladie.

Il doit permettre de distinguer les personnes apparemment en bonne santé mais probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement saines, avec un certain taux d'erreur (faux positifs et faux négatifs).

Il n'a pas pour objectif de poser un diagnostic mais en cas de résultat positif, il peut représenter l'étape préliminaire au diagnostic de certitude, les sujets positifs étant ensuite adressés aux médecins et soumis à d'autres examens pour que le diagnostic soit établi ou récusé.

En France, il existe actuellement deux programmes de dépistage organisé en période néonatale :

- 1) le premier via un prélèvement sanguin chez le nouveau-né et des examens de biologie médicale (« test de Guthrie »), et concerne actuellement cinq maladies (la liste des maladies actuellement dépistées est définie par l'arrêté de février 2018 (2) :
  - Pour l'ensemble des nouveau-nés : la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie, la mucoviscidose ;
  - Et pour les nouveau-nés présentant un risque particulier de développer la maladie : la drépanocytose.
- 2) le second concerne la surdité permanente bilatérale néonatale.

Ces dépistages constituent chacun un programme national de santé au sens de l'article L. 1411-6 du code de la santé publique. Leur réalisation est proposée systématiquement pour tous les nouveau-nés et ils ne donnent pas lieu à participation financière des assurés<sup>3</sup>.

Le premier programme de dépistage sous-cité constitue ce qui est appelé le DNN et a fait l'objet d'une réorganisation au niveau national qui consiste en un transfert de sa gestion nationale depuis l'association qui en était historiquement chargée, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), vers un Centre national de coordination du DNN (CNCNDN) qui travaille en lien avec des centres régionaux de DNN (CRDN).

L'AFDPHE était sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Cnam (Caisse nationale d'assurance maladie). D'abord limité au dépistage de la phénylcétonurie (PCU) en 1972, le dépistage s'est étendu à l'hypothyroïdie congénitale (HC) en 1978, à la drépanocytose en Outre-Mer en 1985 et en métropole, de façon ciblée, en 1995, à l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) en 1995 et à la mucoviscidose en 2002.

Le DNN depuis sa mise en place a toujours visé à assurer une liaison obligatoire entre dépistage, diagnostic et traitement, le dépistage n'ayant de justification que s'il assure à l'individu dépisté un bénéfice individuel immédiat et durable, une couverture quasi-totale (l'AFDPHE a estimé que 99,98% des nouveau-nés en ont bénéficié en 2017), une prise en charge des malades par des équipes référentes régionales, une centralisation des résultats permettant un suivi épidémiologique national, avec l'objectif constant de suivre l'évolution médicale et technologique tout en restant en adéquation avec les critères de dépistage publiés en 1968 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Ainsi, depuis plus de 40 ans, plus de 35 millions de nouveau-nés ont été dépistés en France et 24 740 diagnostiqués. En 2017, cela correspondait à 1 naissance sur 744 pour l'ensemble des cinq maladies dépistées (3).

Le développement de nouvelles technologies comme la MS/MS (4, 5) et les avancées dans le domaine de la génétique engendrent une pression pour élargir le nombre de maladies incluses dans le DNN. Et ce, parfois avant même que les garanties adéquates (performances des examens, connaissance de la maladie, traitements disponibles) et le cadre réglementaire soient

---

<sup>3</sup> Appel à candidatures 2017 - Création du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/appel\\_a\\_candidatures\\_cncdn.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/appel_a_candidatures_cncdn.pdf)



réellement connus ou mis en place (6-8). Le présent document fait un point de situation sur les maladies métaboliques dépistées à l'étranger, les critères d'évaluation et la méthodologie de choix des maladies utilisés (Chapitre 4).

## **2.2 L'élargissement du programme de DNN prévu dans le plan national maladies rares**

Le plan national Maladies rares (PNMR 2004-2008), inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 a permis à la France d'occuper une place de premier rang au plan international dans le domaine des maladies rares. Néanmoins, dans son évaluation du plan en 2009 le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) avait identifié (9) l'axe dépistage comme une faiblesse du plan en soulignant qu'un retard certain s'installait en France en matière de DNN.

Le PNMR 2 (2010-2016) a eu pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares, de développer la recherche et d'amplifier les coopérations européennes. Une des actions du plan concernait l'extension du DNN à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le code de la santé publique. Pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques, 109 centres de référence multi-sites pour la prise en charge des maladies rares (CRMR) ont été labellisés pour la période 2017-22. Ils sont composés de centres de compétence (ou de ressources et de compétences) et de centres de référence, qui assurent la prise en charge et organisent les parcours de santé des personnes concernées ou atteintes de maladies rares. A travers leurs projets régionaux de santé, les ARS s'assurent que les professionnels de santé – notamment de ville – connaissent ces ressources. Depuis 2015, 23 filières de santé maladies rares (FSMR) sont également actives. Chaque FSMR réunit tous les acteurs impliqués dans une maladie rare ou un groupe de maladies rares : professionnels de santé, laboratoires de diagnostic, unités de recherche, universités, structures éducatives, sociales et médico-sociales, associations de personnes malades, ainsi que tout autre partenaire – y compris privé – apportant une valeur ajoutée à l'action collective. Ces FSMR interagissent avec les réseaux européens de référence sur les maladies rares, mis en place en 2017.

Le PNMR 3 (2018-2022) est déterminé à poursuivre les efforts engagés. Il est structuré en 11 axes, dont certains portent sur le DNN :

- la réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques avec l'objectif de dépister plus précocement les maladies, de débiter les prises en charge au plus tard un an après la 1<sup>ère</sup> consultation par un spécialiste (au lieu de 5 pour plus d'un quart des personnes) et de faciliter l'accès aux traitements utiles
- une prévention élargie des maladies rares en facilitant la mise en place de nouveaux dépistages néonataux validés par la HAS.

## **2.3 Les erreurs innées du métabolisme**

Les EIM sont des maladies héréditaires rares causées par des mutations de gènes codant pour protéines impliquées dans des voies métaboliques importantes. Elles peuvent être classées en trois groupes : les maladies par intoxication, les maladies par déficit énergétique et les anomalies de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes (e.g. les maladies lysosomales).

Les maladies par intoxication entraînent une accumulation de composants toxiques en amont du blocage métabolique. Sont incluses dans ce groupe de maladies, les anomalies du métabolisme des acides aminés et de la plupart des acides organiques qui peuvent également entraîner des anomalies du métabolisme énergétique à la naissance. Ces maladies peuvent présenter un intervalle libre (période sans symptômes,) suivi des signes cliniques d'intoxication aiguë ou chronique, et de déséquilibre métabolique récurrent. L'expression clinique peut être

d'apparition tardive et intermittente. Le diagnostic biologique est basé sur les concentrations des acides aminés (sanguines et urinaires) ou des acides organiques urinaires. Le traitement consiste à empêcher l'accumulation des métabolites toxiques dans l'organisme, notamment en limitant l'apport alimentaire des composants précurseurs. La PCU est un exemple de ce type de maladie.

Les maladies par déficit énergétique sont caractérisées par des symptômes causés, au moins partiellement, par un déficit de production ou d'utilisation de l'énergie cellulaire. Ces maladies comprennent notamment les anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. Les manifestations cliniques résultent à la fois du déficit énergétique et de l'accumulation de produits toxiques. Les symptômes fréquents sont l'hypoglycémie, l'atteinte hépatique ou musculaire, l'hypotonie, le retard de croissance, la décompensation cardiaque, la mort subite. Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD) en est un exemple, dont la principale mesure thérapeutique est d'éviter les périodes de jeûne prolongé et d'assurer des apports en sucres suffisants en toute circonstance.

Les EIM se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement après avoir exclu d'autres diagnostics. Les EIM étant très nombreuses, il existe une variabilité clinique importante avec une atteinte, selon la maladie, d'un ou de plusieurs organes (cerveau, foie, rein, poumon, pancréas, peau, etc.). De plus, chaque EIM présente un spectre continu de manifestations cliniques, allant de formes sévères à début précoce à des formes atténuées dont les symptômes apparaissent souvent plus tard au cours de la vie (10). Dans les cas les plus graves, elles peuvent mener au décès dès les premiers jours de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une crise de décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, troubles neurologiques, retard de croissance) ou bien encore elles peuvent ne s'exprimer que très tardivement, à l'âge adulte, avec des signes cliniques limités.

Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter l'« errance diagnostique » et les hospitalisations prolongées qui y sont associées, et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. En l'absence d'intervention précoce, les EIM peuvent entraîner des séquelles sévères. Cependant, il existe une incertitude sur la signification clinique de certaines de ces anomalies pour lesquelles il existe un grand nombre de variants génétiques avec des formes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques (11-14). En outre, pour certaines de ces maladies, notamment celles qui sont très rares et sont connues depuis peu, les connaissances sur la prévalence, sur l'histoire naturelle et sur l'efficacité à long terme des traitements restent parcellaires.

Au total, plus d'une trentaine d'EIM sont actuellement dépistables par MS/MS, et cette liste va certainement s'accroître dans un futur proche.

## 2.4 La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)

La MS/MS est une technique physique d'analyse qui est utilisée pour analyser qualitativement et quantitativement différents types de mélanges complexes de molécules. Après ionisation, les molécules du mélange sont séparées, identifiées et quantifiées sur la base du rapport de la masse moléculaire à la charge (ratio  $m/z$ ). Les résultats sont présentés dans un graphique appelé « spectre de masse » où l'abscisse représente les différents ratios  $m/z$  et l'ordonnée la quantité des ions. Cette méthode peut s'appliquer aux liquides biologiques, aux polluants environnementaux, aux produits pharmaceutiques et alimentaires, etc.

La MS/MS peut être utilisée sous divers modes analytiques. L'appareil peut être programmé pour détecter soit une gamme de ratios  $m/z$ , selon des modes dits « de balayage » pour étudier tous les profils métaboliques liés à une famille de maladies, soit une valeur unique de  $m/z$ , selon un mode d'analyse sélectif appelé « selected reaction monitoring (SRM) » pour dépister une EIM particulière (15, 16). Historiquement, les premières analyses de dépistage étaient

faites en mode balayage. Actuellement, le dépistage utilise toujours le mode spécifique, y compris lorsque de nombreux métabolites sont analysés (dans ce cas on parle de multiple SRM ou MRM). Ce mode permet de mesurer spécifiquement les métabolites d'intérêt tout en évitant la détection de maladies dont on connaît moins bien l'histoire naturelle ou pour lesquelles il n'existe pas de traitement.

Le temps requis pour l'analyse d'un échantillon est d'environ 2 minutes. Le nombre d'échantillons qui peuvent être analysés par machine par unité de temps (heure ou jour) peut dès lors être déterminé. La précision de l'analyse, pour un même temps donné, est cependant fonction du mode d'analyse utilisé. Lorsqu'un nombre élevé de métabolites est analysé (et *a fortiori* en mode balayage), le temps de passage sur un métabolite donné sera plus faible qu'en mode MRM et donc la précision pour ce métabolite sera également plus faible qu'en mode MRM.

L'analyse par MS/MS requiert une étape de préparation initiale au cours de laquelle l'échantillon est extrait du papier buvard. Deux méthodes de préparation peuvent être utilisées : une méthode par dérivation (butylation) et une méthode directe sans dérivation. La méthode par dérivation est la méthode initialement décrite et celle qui est fréquemment utilisée aux Etats-Unis où plus de 50 métabolites sont analysés et plus de 30 maladies recherchées. Cette méthode a l'avantage d'être plus sensible pour certains paramètres (17), mais elle implique une étape supplémentaire. Le choix de la méthode dépend des EIM recherchées. En Europe, on utilise généralement la méthode sans dérivation. En effet, pour nombre de maladies dépistées, la performance des examens non-dérivés est suffisante (18).

Les avantages de la MS/MS comme méthode analytique sont à souligner : grande sensibilité, approche quantitative avec l'utilisation de standards internes, précision, possibilité de mesures simultanées. En revanche, elle nécessite une expertise pour l'interprétation des résultats car un métabolite en concentration anormale peut être le reflet potentiel de plusieurs pathologies métaboliques (15-18).

## 2.5 Les applications de la MS/MS au diagnostic des EIM

Deux applications de la MS/MS ont permis d'améliorer le diagnostic des EIM : le dosage des acides aminés et le profil des acylcarnitines. Le premier permet de diagnostiquer des aminoacidopathies et des déficits du cycle de l'urée. Le second permet de faire le diagnostic des déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras et de certaines aciduries organiques.

L'apport fondamental de la MS/MS pour ces deux applications est la possibilité de les réaliser simultanément en quelques minutes sur de faibles quantités de prélèvement comme une tache de sang déposée sur papier buvard. Le temps d'analyse pour une microplaque de 96 puits est d'environ cinq heures (soit environ deux à trois minutes par échantillon) auquel il faut ajouter environ trois heures de préparation pré-analytique.

### Le dosage des acides aminés

La plupart des voies métaboliques impliquant des acides aminés (AA) sont touchées par des déficits héréditaires d'enzymes ou de transporteurs qu'il est possible de diagnostiquer par le dosage des AA plasmatiques (19).

**Les aminoacidopathies** : les déficits enzymatiques à l'origine de ces pathologies entraînent une accumulation d'un ou plusieurs métabolites devenant toxiques pour l'organisme. La phénylcétonurie se caractérise par un déficit en phénylalanine hydroxylase bloquant le métabolisme de la phénylalanine, ce qui conduit à l'accumulation de phénylalanine dans le sang (20, 21). La leucinoase est caractérisée par un déficit d'une déshydrogénase des acides aminés ramifiés ce qui entraîne l'accumulation de leucine, d'isoleucine, de valine et d'alloisoleucine dans le plasma (22-25). Dans la tyrosinémie de type 1, le déficit se situe sur la voie catabolique de la tyrosine et entraîne l'accumulation de fumaryl- et de maléyl-acétoacétate toxiques pour le foie et le rein, et une augmentation de la tyrosine et de la méthionine plasmatique (26-35).

L'homocystinurie est liée au déficit de la cystathionine-béta-synthase affectant le catabolisme de la méthionine, dont le diagnostic repose sur le dosage de l'homocystéine et de la méthionine (36-43).

**Les déficits du cycle de l'urée :** seuls les déficits touchant les trois enzymes cytosoliques peuvent être diagnostiqués par MS/MS : la citrullinémie, l'acidurie argininosuccinique et l'argininémie (12, 19, 44-51). Ces trois maladies entraînent le blocage du cycle de l'urée et l'accumulation de citrulline, d'acide argininosuccinique ou d'arginine, respectivement.

- **Le profil des acylcarnitines**

La carnitine est une petite molécule issue de la lysine et la méthionine qui permet de détoxifier les acyl-CoA qui s'accumulent dans la mitochondrie sous forme d'acylcarnitines. Dans la plupart des déficits de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras ainsi que de nombreuses aciduries organiques, il y a une accumulation des acyl-CoA qui ne pouvant plus être métabolisés s'accumulent sous forme d'acylcarnitines. Le profil des acylcarnitines et la mesure de la carnitine libre dans un échantillon biologique permettent ainsi le diagnostic de ces déficits (52, 53).

Toutes les acylcarnitines butylées donnent un ion de masse 85 Da après fragmentation. Le profil est obtenu en sélectionnant tous les ions parents donnant cet ion 85 Da (mode d'analyse en balayage des ions parents). La quantification est obtenue en utilisant comme étalons internes des acylcarnitines marquées par des isotopes stables. Chaque pathologie à l'origine d'une accumulation d'acylcarnitines donnera ainsi un profil caractéristique qui permettra d'évoquer un diagnostic (54).

**Les aciduries organiques :** la plupart des acides organiques proviennent du catabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) produisant de l'acétyl-CoA ou du succinyl-CoA rentrant dans le cycle de Krebs. De nombreuses enzymes peuvent être déficientes et entraîner l'accumulation du précurseur présent sous forme d'acide(s) organique(s) dans le sang puis éliminé dans les urines. Les acides organiques accumulés peuvent être éliminés directement ou couplés soit avec de la glycine (sous forme d'acylglycines) soit avec de la carnitine (sous forme d'acylcarnitines). Cette conjugaison permet leur détection et leur quantification par MS/MS. Les aciduries organiques les plus fréquemment diagnostiquées sont les aciduries propionique, isovalérique, et méthylmalonique (47, 55-63). D'autres aciduries sont retrouvées plus rarement comme celles en lien avec le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase et le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (8, 45, 47, 64-67). Outre le catabolisme des acides aminés ramifiés, le catabolisme du tryptophane et de la lysine peut aussi être touché par des déficits enzymatiques conduisant à des atteintes neurologiques sévères dont la plus fréquente est l'acidurie glutarique de type I, pour laquelle on détecte une élévation de la glutarylcarnitine (68-75). Enfin, parmi les troubles de la cétolyse, le déficit en acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale peut également être diagnostiqué par MS/MS grâce au profil des acylcarnitines (76).

**Les déficits de la bêta-oxydation mitochondriale :** Le rôle de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras est de produire de l'énergie sous forme d'acétyl-CoA en relais de la glycolyse dans les épisodes de stress et de jeûne prolongé. Les acides gras proviennent de la lipolyse dans les adipocytes (acides gras à longue chaîne) et de l'alimentation (acides gras à chaînes longue, moyenne et courte). Ils sont captés principalement par les muscles, le foie et le cœur, puis pénètrent dans la mitochondrie pour y être oxydés. Les acides gras à chaînes moyennes et courtes entrent directement dans la mitochondrie alors que ceux à chaîne longue entrent sous forme d'acylcarnitines à l'aide d'enzymes de la membrane mitochondriale (carnitine palmitoyl transférase I et II et carnitine-acylcarnitine translocase). Dans la matrice mitochondriale, les acides gras sous forme d'acyl-CoA sont oxydés par des enzymes spécifiques de la longueur de leur squelette carboné. Les acétyl-CoA formés pourront alors être directement utilisés par la mitochondrie dans le cycle de Krebs ou pour former des corps cétoniques et être exportés pour fournir de l'énergie au cerveau et aux muscles. Dans les déficits de la

béta-oxydation mitochondriale (défauts de transport membranaire des acylcarnitines ou déficits en enzymes de la bêta-oxydation), les acyl-CoA s'accumulent dans la mitochondrie et sont éliminés sous forme d'acylcarnitines permettant le diagnostic de ces maladies.

## 2.6 Performance de la MS/MS

La balance entre la sensibilité<sup>4</sup> et la spécificité<sup>5</sup> d'un test est un sujet de préoccupation bien connu. Les valeurs seuils du dépistage peuvent être ajustées afin d'obtenir un compromis acceptable entre le nombre de faux négatifs (FN) et le nombre de faux positifs (FP).

La définition de FP et de FN est un point très important, mais pas toujours évident étant donné la variabilité des différentes EIM. En particulier, il est important de faire la distinction entre les sujets indemnes de la maladie considérée (mais pouvant être atteints d'une autre EIM que celle qui est recherchée) et ceux qui présentent une forme asymptomatique de la maladie en question (qui peuvent parfois être considérés comme des FP). La définition de FP utilisée dans ce document est celle d'un résultat de dépistage anormal initial qui après investigation n'aboutit pas au diagnostic de la maladie recherchée. Les sujets atteints d'une EIM, quelle(s) que soi(en)t la (les) mutation(s) qu'ils présentent et leur évolution clinique, sont considérés comme de vrais positifs. Un des problèmes du DNN par MS/MS est que cette technologie peut révéler des anomalies ou des variants qui n'étaient pas recherchés spécifiquement et dont la signification clinique peut être très incertaine. Les logiciels de traitement des données peuvent cependant être paramétrés de manière à ne pas révéler les données non souhaitées et ainsi, dans une certaine mesure, à ne dépister que les maladies recherchées. Toutefois, certains paramètres dépistent plusieurs types de maladies, et ce sont les explorations ultérieures qui permettront de faire le tri. Il faut souligner que les hétérozygotes (personnes porteuses d'une mutation sur un des deux chromosomes, et non atteintes) ne sont normalement pas identifiés par MS/MS dans la mesure où les seuils de positivité sont définis de manière à minimiser le nombre de FP et, par la même occasion, à éviter l'identification des hétérozygotes. Malgré ces précautions, il n'est cependant pas possible d'éviter complètement l'identification indésirable des hétérozygotes.

## 2.7 Enjeux éthiques de l'extension du DNN aux EIM par MS/MS

Le DNN vise la prévention des risques de complications d'une maladie grave et la prise en charge précoce du handicap. La HAS a publié un guide méthodologique (77) portant sur l'évaluation des aspects éthiques en 2013 qui a permis d'identifier ces problématiques pour le DNN. Elle a aussi réalisé un travail interne de réflexion<sup>6</sup> à ce sujet qui a abouti à synthétiser les points ci-dessous :

**Risques de faux positifs<sup>7</sup> et leur impact sur la qualité de vie** : les examens de DNN ont une marge d'erreur générant des résultats faux positifs (FP) pouvant être source d'effets délétères sur la qualité de vie des nourrissons/enfants et leur entourage (nécessité de bilans supplémentaires, persistance d'une anxiété au cours d'une grossesse ultérieure, modification

---

<sup>4</sup> La **sensibilité** d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit présent si le sujet est atteint de la maladie considérée

<sup>5</sup> La **spécificité** d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit absent si le sujet n'est pas atteint de la maladie.

<sup>6</sup> *Éthique des dépistages néonataux et prénataux, note à destination du CNNE, avril 2018. Cléa Sambuc, Andrea Lasserre, Véronique Raymond, Agnès Dessaigne, Pascale Zagury.*

<sup>7</sup> Faux positifs : se dit d'un résultat d'un test positif alors que le patient n'est pas réellement porteur de la maladie détectée.

de la relation parent-enfant ou syndrome de l'enfant vulnérable, par exemple), voire de surconsommation de soins.

**Détection de formes asymptomatiques<sup>8</sup> et paucisymptomatiques<sup>9</sup>** : le dépistage de maladies génétiques peut conduire à identifier des cas chez des individus qui ne présenteront aucun symptôme au cours de leur vie (maladies métaboliques par exemple) ou présentant des symptômes très limités (patients paucisymptomatiques). En l'absence de dépistage, ces individus n'auraient jamais su qu'ils présentaient des risques. Le diagnostic étant posé, les « malades » ainsi que leurs familles vivent dans l'attente du premier symptôme annonciateur de la dégradation de l'état de santé. Cette inquiétude peut conduire à un changement inutile du mode de vie, avec des conséquences psychologiques qui peuvent se révéler néfastes.

**Détection de l'hétérozygotie<sup>10</sup>** : l'intérêt de cette information, non recherchée, pour l'adulte en devenir et sa famille est à mettre en balance avec l'impact et l'anxiété qu'elle peut susciter dans l'appréhension des projets parentaux et les répercussions sur les dynamiques familiales, la stigmatisation ainsi que la discrimination potentielle (dans le DNN de la drépanocytose).

**L'information incertaine** : le dépistage peut parfois révéler que la personne (née) est porteuse d'une anomalie dont les conséquences sur la santé ou le diagnostic ne peuvent être établies avec certitude. La révélation de ces informations peut avoir des conséquences néfastes pour le nouveau-né ou sa famille mais pourrait ouvrir également la perspective d'une meilleure prise en charge future.

**Dispositif d'information de la parentèle** : la détection d'une maladie génétique chez un enfant permet d'identifier les risques d'anomalies génétiques auxquels sont soumis les membres de son entourage familial alors qu'ils n'ont pas été dépistés. Dans le cadre des dépistages néonataux, l'information sur le caractère familiale de la maladie doit bien être transmise aux parents (conseil génétique adapté) pour que les membres de la famille puissent bénéficier d'une consultation génétique.

**Conséquences sur les projets parentaux** : le diagnostic d'une maladie génétique chez un de leurs enfants pourrait conduire les parents à modifier leurs projets parentaux. Ce point peut être appréhendé différemment selon les convictions religieuses et philosophiques des parents.

**Périmètre des maladies à dépister** : conformément aux critères de Wilson et de Jungner, le DNN a concerné des maladies menaçant le pronostic vital ou pouvant provoquer de graves handicaps, faciles à dépister et bénéficiant d'une prise en charge susceptible de réduire la morbi-mortalité. L'arrivée de la MS/MS, qui permet la détection de plus de 30 maladies métaboliques, a généré des interrogations sur la nécessité de réviser ces critères, (en particulier le critère de fréquence de la maladie) et remet en question les normes éthiques conventionnelles. Ainsi, certaines des nouvelles maladies dépistées ont une pénétrance incomplète (absence de corrélation entre génotype et phénotype), certaines sont susceptibles de se développer à des âges très variés, avec différents degrés de gravité et de réponse au traitement. Dans de tels cas, le dépistage pourrait constituer un fardeau important pour le système de santé, avec des effets potentiellement négatifs qui seront d'autant plus importants que le traitement disponible est coûteux ou associé à des risques importants d'effets indésirables, comme cela est le cas de la greffe de cellules souches hématopoïétiques par exemple.

---

<sup>8</sup> Forme asymptomatique : qui ne présente pas de symptômes cliniques apparents

<sup>9</sup> Forme paucisymptomatique : [qui ne présente que très peu de symptômes, sans pour autant que cela signifie que ce dernier ne soit pas atteint d'une quelconque pathologie](#)

<sup>10</sup> Hétérozygote : Individu dont les deux exemplaires ou allèles d'un même gène sont différents Par ex. un sujet hétérozygote pour le gène de la mucoviscidose a reçu d'un parent un gène normal et de l'autre parent un gène muté.

**Conservation et ré-utilisation a posteriori des échantillons biologiques** : les échantillons biologiques recueillis dans le cadre du DNN représentent une ressource unique en recherche biomédicale de populations, et à des fins de biosurveillance. La loi de bioéthique de 2004 révisée en 2011 autorise à les utiliser à des fins différentes de celles initialement prévues lors du prélèvement mais impose que l'information et la protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche. La valeur du consentement *a priori* des parents pour l'utilisation de données génétiques dans le futur peut être remise en question (et doit pouvoir l'être) à tout moment par les parents eux-mêmes (tant que l'enfant est mineur) ou par l'enfant dès lors qu'il est capable d'exprimer un refus. Ceci n'a pas de conséquences pratiques particulières en termes de faisabilité puisque, dans tous les cas, il s'agit de ménager une traçabilité des consentements et un moyen de contact pour leur retrait.

**Risques de stigmatisation liée à la détection d'une maladie** : le fait d'être atteint d'une maladie peut générer des difficultés lorsqu'il s'agit de trouver un emploi ou de souscrire des contrats d'assurance. En France, des dispositions juridiques ont toutefois été adoptées pour prévenir de toute discrimination liée à son caractère génétique. Au moment de l'évaluation, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a introduit le principe général de non-discrimination dans l'usage des données génétiques.

Le dépistage des EIM est confronté à la plupart de ces enjeux éthiques. Les derniers ont été identifiés dans l'avis n°97 de 2007 du CCNE (78) portant sur les questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques. Cet avis a souligné l'affrontement entre les principes d'autonomie (celle de l'enfant), de bienfaisance (information éventuelle sur le futur enfant à naître), et de justice (attribution de moyens financiers qui pourraient être utiles ailleurs, par exemple pour l'amélioration de la prise en charge des enfants malades).

## 2.8 Aspects psychosociaux du dépistage néonatal

Des études signalent que la majorité des parents sont en faveur du DNN (79, 80). Cette attitude positive est liée à de nombreux facteurs médicaux (e.g. traitement efficace) et psychologiques (réduction de l'anxiété liée à l'errance diagnostique) que les parents considèrent comme étant avantageux pour eux-mêmes et pour leurs enfants. Est évoqué comme avantage médical le fait qu'un diagnostic précoce pourra conduire à un traitement efficace ou à une réduction de la gravité de la maladie (81). Est considérée comme avantage psychologique une réduction de l'anxiété des parents liée à un retard de diagnostic ou à un diagnostic erroné. Par ailleurs, les parents sont généralement d'avis qu'ils ont le droit d'être informés aussi tôt que possible de la maladie de leur enfant. Les impacts psychologiques chez les parents induits par un diagnostic positif d'une maladie génétique chez leur enfant posé dans le cadre d'un DNN sont considérables. Toutefois, ils sont également importants dans le cas d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

L'extension du DNN par MS/MS à un nombre croissant de maladies peut engendrer un nombre de diagnostics ambigus chez des enfants classés comme vrais positifs bien que l'on ne sache pas s'ils développeront un jour des symptômes, ni même quelle est la signification de la « maladie » dépistée. Outre le choc psychologique initial, un diagnostic ambigu risque d'entraîner la médicalisation d'enfants qui n'ont en réalité pas de problème de santé. Une étude sociologique conduite dans une clinique de génétique aux Etats-Unis a décrit que nombre de nouveau-nés ayant reçu un diagnostic ambigu vivent une trajectoire médicale spécifique caractérisée par un état liminal prolongé entre bonne santé et maladie (82). Cette étude indique que les parents reçoivent une série de messages contradictoires, et ce, dès le premier contact avec le programme de dépistage. Le taux de faux positifs (FP) du DNN dépend de la maladie recherchée et du seuil de positivité en fonction de la méthode de dépistage utilisée. L'impact psychologique lié aux FP est donc susceptible de dépendre de ces éléments ainsi que de la

gravité et du pronostic de la maladie dépistée (81, 83, 84). Un résultat FP entraîne une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents.

La littérature indique que les parents ignorent souvent ce pour quoi les nouveau-nés sont dépistés (85-88). Le niveau de connaissance des parents semble lié au niveau socio-économique du foyer (89).

Une meilleure information (idéalement pendant la grossesse) et l'établissement d'une procédure d'annonce du diagnostic après dépistage néonatal positif devrait permettre de diminuer l'anxiété des parents ayant reçu un résultat FP et réduirait la détresse émotionnelle des parents de nourrissons présentant des résultats de DNN positifs (81, 90).



## 3. Méthode de travail

### 3.1 Définition du champ de l'évaluation

Le périmètre de l'évaluation porte sur les maladies du métabolisme intermédiaire dépistables à la naissance par MS/MS.

Les questions traitées sont les suivantes :

- 1) Quels sont les critères d'évaluation utilisés à l'étranger pour l'inclusion de maladies métaboliques aux programmes de DNN ?
- 2) Les critères de l'ANAES (2004) sont-ils encore valides dans le cadre du dépistage néonatal des maladies rares ?
- 3) Quelles sont les maladies métaboliques éligibles à un DNN dépistables par MS/MS dans le contexte français ?

### 3.2 Questions hors champ de l'évaluation proposée

Seules les questions directement en lien avec les EIMs ont été abordées dans le cadre de cette évaluation. Les maladies lysosomales et péroxysomales (91-107) n'ont pas été incluses dans cette analyse.

La réalisation des algorithmes de bonnes pratiques cliniques dans la prise en charge et le suivi des enfants qui seront dépistés relève du CNDN en lien avec la filière G2M (filiale des maladies métaboliques) et n'a pas été traitée dans le cadre de cette évaluation.

### 3.3 Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'aider à la prise de décision sur l'intérêt d'étendre le programme national de DNN à de nouvelles maladies métaboliques pouvant être dépistées par MS/MS.

Pour ce faire, une méthode originale qui repose sur la sélection *a priori* de critères d'évaluation (gravité, traitement/prise en charge, nombre de FP, nombre de FN, disponibilité du résultat en temps opportun, incidence...) soumis à une sélection par consensus a été appliquée. La feuille de route a été validée par le collège en février 2018.

Le travail a été structuré en plusieurs étapes décrites dans la **Figure 1**.

**Figure 1. Résumé de la méthodologie mobilisée**

<b>Faisabilité</b>	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recherche bibliographique, analyse documentaire</li> <li>✓ Elaboration d'une feuille de route/faisabilité/validation</li> </ul>	02/18
	Passage en CEESP pour validation de la méthode retenue . Validation du Collège.		
<b>Analyse des critères</b>	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Benchmarking : quels critères dans les autres pays ?</li> <li>✓ Analyse documentaire/ Préparation d'un document de synthèse</li> <li>✓ Séminaire de partage de connaissances avec intervenants extérieurs</li> </ul>	09/18 11/18
	Passage en CEESP pour information des conclusions du séminaire		
<b>Evaluation des Erreurs innées du métabolisme</b>	3	<b>GT I</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Validation du périmètre des maladies à évaluer</li> <li>✓ Discussion des résultats du séminaire et validation des critères (majeures et mineures) à employer pour l'évaluation des EIM</li> <li>✓ Validation de la méthode de travail (trame de fiches bibliographiques, grille d'analyse, logigramme)</li> <li>✓ Propositions pour la constitution du panel d'experts</li> </ul>	28/1/19
	Passage en CEESP pour information de la méthode retenue et documents validés en séance du GT I		3/19
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recherche bibliographique, analyse documentaire, préparation des fiches de synthèse en suivant la trame définie par le GT I (n = 24)</li> <li>✓ Validation des fiches par des sous groupes du GT</li> <li>✓ Phase Test de la grille d'évaluation des EIM</li> </ul>	
	Passage en CEESP pour information sur la phase test et avancement des travaux		6/19
	5	<b>GT II</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Validation finale des fiches bibliographiques</li> <li>✓ Discussion des résultats de la phase test</li> <li>✓ Validation du panel d'experts</li> </ul>	28/6/19
	6	<b>Panel d'experts</b> Evaluation de chaque critère pour chaque EIM à l'aide des fiches bibliographiques	28/6 -
	7	<b>GT III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Restitution des résultats du panel d'experts</li> <li>✓ Discussion des résultats</li> <li>✓ Validation des maladies à proposer pour le dépistage néonatal par MS/MS</li> </ul>	23/9/19
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rédaction de la recommandation</li> <li>✓ Validation par les membres du GT</li> </ul>		11/19
	Passage en CEESP pour avis , passage au collège pour validation avant publication		01/20

## Saisine 1- Analyse des critères d'évaluation (présentée dans le Chapitre 4)

Pour répondre à la saisine de mars 2017 (DGS), il a fallu mener une réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation d'un DNN.

Pour ce faire, un travail de révision de la littérature disponible a été réalisé par deux chefs de projet du service (janvier - mai 2018). Ainsi, ont été analysés les critères utilisés dans les autres pays pour décider l'inclusion des EIM par MS/MS dans les programmes de DNN. Cette analyse documentaire est résumée dans un document de synthèse, qui a été restitué à la CEESP en septembre 2018 dans un séminaire de partage de connaissances pour discuter les pratiques des autres pays dans l'évaluation du DNN des maladies rares (Annexe 1).

Ce travail a servi à répondre aux deux premières questions de cette évaluation :

- 1) Quels sont les critères d'évaluation utilisés à l'étranger pour l'inclusion de maladies métaboliques aux programmes de DNN ?
- 2) Les critères de l'ANAES (2004) sont-ils encore valides dans le cadre du dépistage néonatal des maladies rares ?

Les réponses et conclusions de cette première étape sont détaillées dans le chapitre 4.

## Saisine 2 – Evaluation du possible élargissement des maladies à dépister par MS/MS (présentée dans le Chapitre 4)

Une méthode d'analyse décisionnelle multicritère a été mise en place.

Elle a reposé sur une sélection *a priori* d'un certain nombre de critères d'évaluation (incidence, gravité, traitement/prise en charge, nombre de faux positifs, nombre de faux négatifs, disponibilité du résultat en temps opportun), discutés et validés par un groupe d'experts.

Une fois les critères d'évaluation définis, une courte fiche bibliographique renseignant chacun des critères a été produite pour chaque maladie évaluée. Elle a permis aux évaluateurs de noter chaque EIM.

Cette notation a permis ensuite classer les EIM par ordre de pertinence d'inclusion dans le programme national de dépistage néonatal.

### Gouvernance et étapes réalisées :

Cette étape a impliqué la participation d'experts pluridisciplinaires faisant partie du **groupe de travail (GT)** dédié (biologistes, spécialistes de maladies métaboliques, généticiens, pédiatres, infirmières, éthiciens, épidémiologistes, méthodologistes, représentants d'associations de patients et des familles, liste de participants détaillée en fin du document). Les conflits d'intérêts déclarés par les experts pressentis pour participer au groupe de travail ont fait l'objet d'une analyse par les services de la HAS puis par le Comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en juillet 2013<sup>11</sup> (5). La liste des sociétés savantes, des institutions et des associations sollicitées est rappelée en fin de document.

---

<sup>11</sup> Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les personnes sollicitées pour la participation au groupe de travail (appel à candidatures et sollicitation des sociétés savantes et collèges professionnels ainsi qu'associations de patients et d'usagers du système de santé) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS

**Le rôle du GT, qui s'est réuni trois fois à la HAS, en lien avec le chef de projet en charge de la recommandation a consisté à :**

- discuter et à définir le périmètre des EIM à évaluer,
- déterminer les critères jugés utiles dans l'évaluation des EIM,
- construire la grille d'évaluation,
- valider le logigramme de sélection des EIM,
- relire et valider les fiches bibliographiques de chaque EIM
- analyser les résultats de l'évaluation des maladies éligibles au dépistage,
- participer au consensus,
- relire l'argumentaire, et les conclusions du rapport,
- formuler un avis sur l'ensemble des questions d'évaluation retenues dans le cadre de trois réunions de travail organisées à la HAS entre janvier et septembre 2019.

**Le rôle du panel d'experts** a été de participer à la notation des EIM. Chaque expert (cliniciens et biochimistes/biologistes) a reçu un questionnaire par voie électronique avec une grille avec 8 questions pour chaque maladie. Pour ce faire, il leur a été envoyé en même temps des documents qui regroupaient des courtes fiches bibliographiques renseignant chacun des critères évalués dans la mesure du possible (en fonction de la bibliographie disponible) pour chaque EIM. Ces fiches ont été réalisées par la HAS et ont été relues et validées par les membres du GT (cf. Annexe 5, Annexe 6, et, Annexe 7).

Les interventions du GT et du panel d'experts, sont détaillées dans la **Figure 1**.

### Maladies évaluées

Un document préparatoire avec la liste des EIM à inclure dans l'analyse a été proposé par le chef de projet de la HAS au vu de l'examen de la littérature. Cette liste a été discutée et validée par le GT (cf. Tableau 2).

**Tableau 2. Liste de maladies à évaluer validée par le groupe de travail en séance**

Amino-acidopathies = 7	Aciduries organiques = 8	Déficit en $\beta$ -oxydation des acides gras = 9
HCY	IVA	MTP
MSUD	GA-1	LCHAD
TYR-1	3MCC	VLCAD
CIT- 1	HMG	SCAD
ASA	BKT	CPT-1
ARG	MCD	CPT-2
OTC	PA	CUD
	MA	CACT
		MADD/GA-2

La terminologie en anglais et en français ainsi que les synonymes et les abréviations des différentes maladies sont indiqués dans l'Annexe 2.

Il est à signaler que deux autres aminoacidopathies avaient été proposées par le GT : carbamoyl phosphate synthétase (CPS) et N-acétylglutamate synthétase (NAGS). Cependant, au vu du manque d'information sur les maladies et sur les marqueurs utilisables en MS/MS, il n'a pas été possible de renseigner les fiches bibliographiques ni la performance de l'examen de dépistage dans cette évaluation.

Le processus de l'évaluation, ainsi que les résultats sont détaillés dans le chapitre 5.

### 3.4 Revue de la littérature

L'évaluation proposée repose sur une revue de la littérature.

La recherche documentaire initiale a porté sur la période de janvier 2010 à juillet 2018 (période postérieure à la recherche documentaire du rapport de la HAS de 2010) et concerne l'ensemble des questions d'évaluation identifiées et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à décembre 2019. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise, espagnole, italienne, portugaise et française.

Ont été pris en compte, selon leur qualité méthodologique, les recommandations, les revues systématiques et méta-analyses, les essais contrôlés randomisés, les études prospectives, les études rétrospectives, les études des cas, les études transversales, les études qualitatives, les études économiques.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

L'ensemble de ces références a fait l'objet d'une lecture à partir du titre et des abstracts par un chef de projet du service de la documentation de la HAS.

Au total, 792 références et 53 sites web ont été identifiés, dont 460 références ont été analysées. Le nombre de références retenues est de 378.

## 4. Revue des critères et modalités d'évaluation des maladies métaboliques dépistées par MS/MS

Une analyse des critères d'évaluation est proposée dans ce chapitre qui présente :

- un recensement des maladies métaboliques dépistées dans les programmes étrangers
- un état des pratiques de dépistage selon les pays
- une revue des critères utilisés en France et dans d'autres pays pour évaluer les nouvelles maladies éligibles à un programme de DNN
- un examen de l'utilisation des grilles et de la pondération de critères dans le monde
- des éléments de conclusion

### 4.1 Recensement des maladies dépistées à l'étranger

Le développement de la MS/MS a révolutionné le paysage des programmes de DNN avec l'introduction du dépistage de nombreuses EIM (108-111). Au-delà de la PCU, il n'y a pas de consensus sur les maladies à inclure dans les programmes, qui sont très hétérogènes (Tableau 3). Dans certains pays, comme les Etats-Unis, le Canada, l'Espagne, et la Belgique, le programme de DNN est régional et donc le nombre de maladies dépistées varie selon les états/régions (112-117).

Tableau 3. EIM incluses dans les programmes de dépistage à l'international en 2015

Erreur innée du métabolisme	USA	CAN	EU	MO-AFR	AMLAT	ASPAC
<b>Nombre d'états/régions</b>	51	15	48	21	20	24
<b>Aminoacidopathies :</b>						
Phénylcétonurie, PCU	51	15	41	16	15	12
Homocystinurie, HCY	49	5	28	16	9	11
Leucinose, MSUD	49	5	28	16	5	12
Tyrosinémie type 1, TYR1	49	5	28	16	9	12
Citrullinémie type 1, CIT 1	49	5	28	16	9	12
Acidurie argininosuccinique, ASA	49	5	28	0	0	0
<b>Aciduries organiques :</b>						
Acidémie Isovalérique, IVA	49	4	20	16	9	12
Déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase, GA-1	49	4	20	16	9	12
Acidémie propionique, PA	49	4	20	16	9	12
Acidémie méthylmalonique, MMA						
MMA, sens Vit B12 (CblA, CblB)	49	4	20	16	9	12
3-Méthylcrotonyl glycinurie, 3MCC	49	4	20	16	9	12
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique, HMG	49	4	20	16	9	12
Déficit en Holocarboxylase synthétase, MCD	49	4	20	16	9	12
Déficit en bêta-cétothiolase, BKT	49	4	20	16	9	12
<b>Déficits de la bêta-oxydation mitochondriale :</b>						
Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne, MCAD	51	15	23	16	9	12
.....acyl-CoA à très longues chaînes, VLCAD	51	9	23	16	9	12
.....hydroxyacyl-CoA à chaîne longue, LCHAD	51	9	23	16	9	12
.....acyl-CoA à chaîne courte, SCAD	51	9	23	16	9	12
Déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle, MTP	51	9	23	16	9	12
Déficit en prot. transport de la carnitine, CUD	51	9	23	16	9	12
Déficit en carnitine palmitoyl transférase I, CPT-1	11	1	13	0	0	0
Déficit en carnitine palmitoyl transférase II, CPT-2	11	1	13	0	0	0
Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase, CACT	11	1	13	0	0	0
Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases, GA-2	11	1	13	0	0	0

Ce tableau est un résumé de l'information présentée principalement dans une revue de Therrell et al. 2015 (108, 109, 113).

USA : Etats Unis, le pays est représenté par ses 51 états car divergence au niveau infranational ; CAN : Canada, le pays est représenté par ses 15 provinces et territoires car divergence au niveau infranational ; EU : Europe, les auteurs ont cherché l'information de 48 pays ; MO-AFR : Moyen Orient-Afrique : au total 21 pays ; AMLAT : Amérique Latine : 20 pays ont été inclus ; ASPAC : Asie-Pacifique, 24 pays ont été inclus

En Europe le nombre et les maladies métaboliques dépistées sont très variables (118-124). Cette variabilité s'est accrue avec l'introduction de la MS/MS les dernières années (76, 108, 109, 118-122, 124-126).

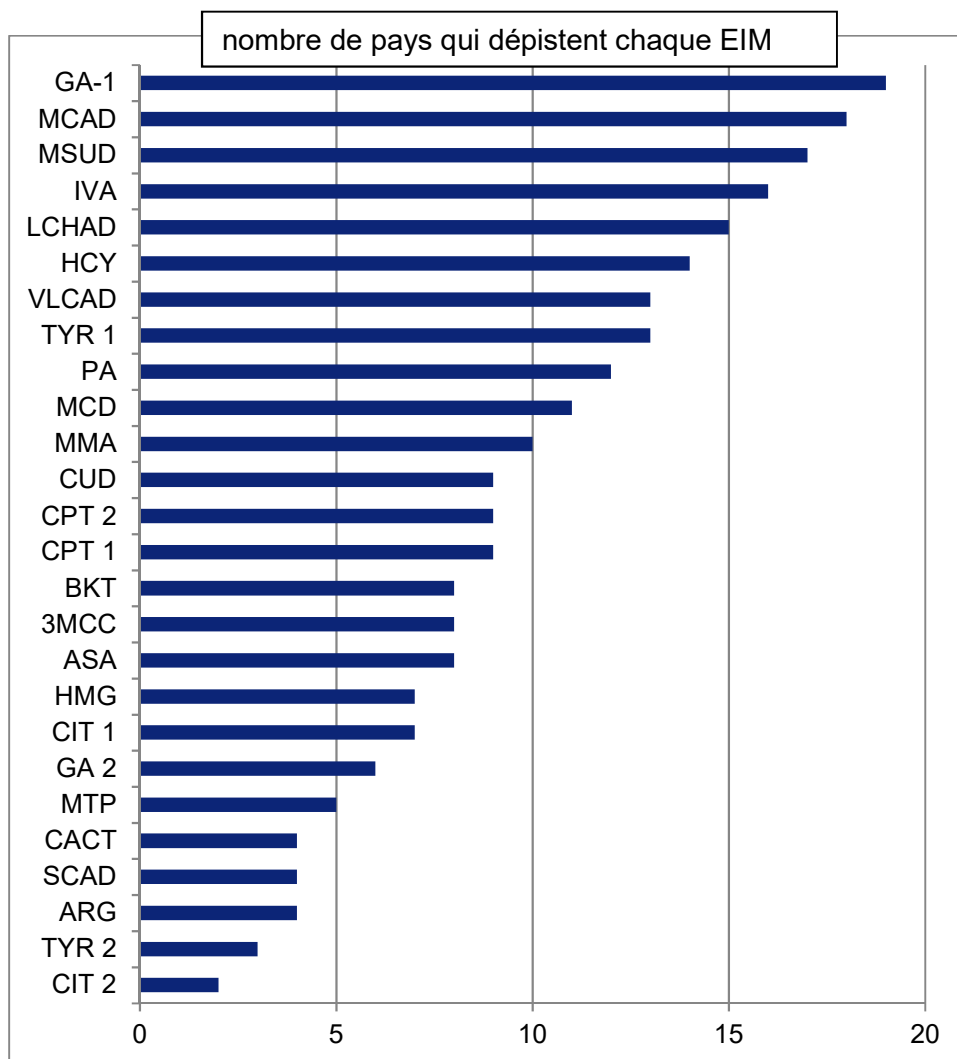
Les EIM dépistées par MS/MS en Europe, pour lesquelles l'information est disponible, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4. EIM inclus dans les programmes de dépistage européens**

	Allemagne	Autriche	Belgique	Danemark	Espagne	Finlande	Hongrie	Irlande	Islande	Italie	Luxembourg	Norvège	Pays Bas	Pologne	Portugal	Rép Tchèque	Royaume-Uni	Slovaquie	Slovenie	Suède	Suisse	Total
HCY		x	x				x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	x	14
MSUD	x	x	x	x			x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	17
CIT 1		x							x	x				x	x	x					x	7
CIT 2										x				x								2
ARG										x				x	x	x						4
ASA		x		x			x		x	x				x	x						x	8
TYR 1	x	x	x	x			x		x	x		x	x	x	x					x	x	13
TYR 2										x				x	x							3
IVA	x	x	x	x			x		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	16
GA-1	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	19
PA		x	x	x			x		x	x		x	x	x	x			x		x		12
MMA				x			x		x	x		x	x	x	x			x		x		10
3MCC		x					x		x	x			x	x	x			x				8
HMG		x					x		x	x				x	x			x				7
MCD		x	x	x			x		x	x		x	x		x			x		x		11
BKT		x					x		x	x		x		x				x		x		8
MCAD	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	18
VLCAD	x	x	x	x			x		x	x		x	x	x	x	x		x				13
LCHAD	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x		x				15
SCAD		x							x	x					x							4
MTP				x					x	x		x	x									5
CPT 1	x	x					x		x	x				x	x	x		x				9
CPT 2	x	x					x		x	x				x	x	x		x				9
CUD		x		x			x		x	x		x		x	x			x				9
CACT	x									x					x	x						4
GA 2				x			x			x				x	x			x				6
Total	10	19	10	15	3	3	19	2	22	27	1	15	13	22	23	12	5	16	3	11	4	

Information recueillie des sites officiels et/ou des présentations faites lors des 11èmes Rencontres de la Société International du DNN (International Society of Newborn Screening, ISNS) menées à Bratislava en Novembre 2018 (127-147).

Figure 2 EIM dépistées en Europe par MS/MS, en dehors de la PCU



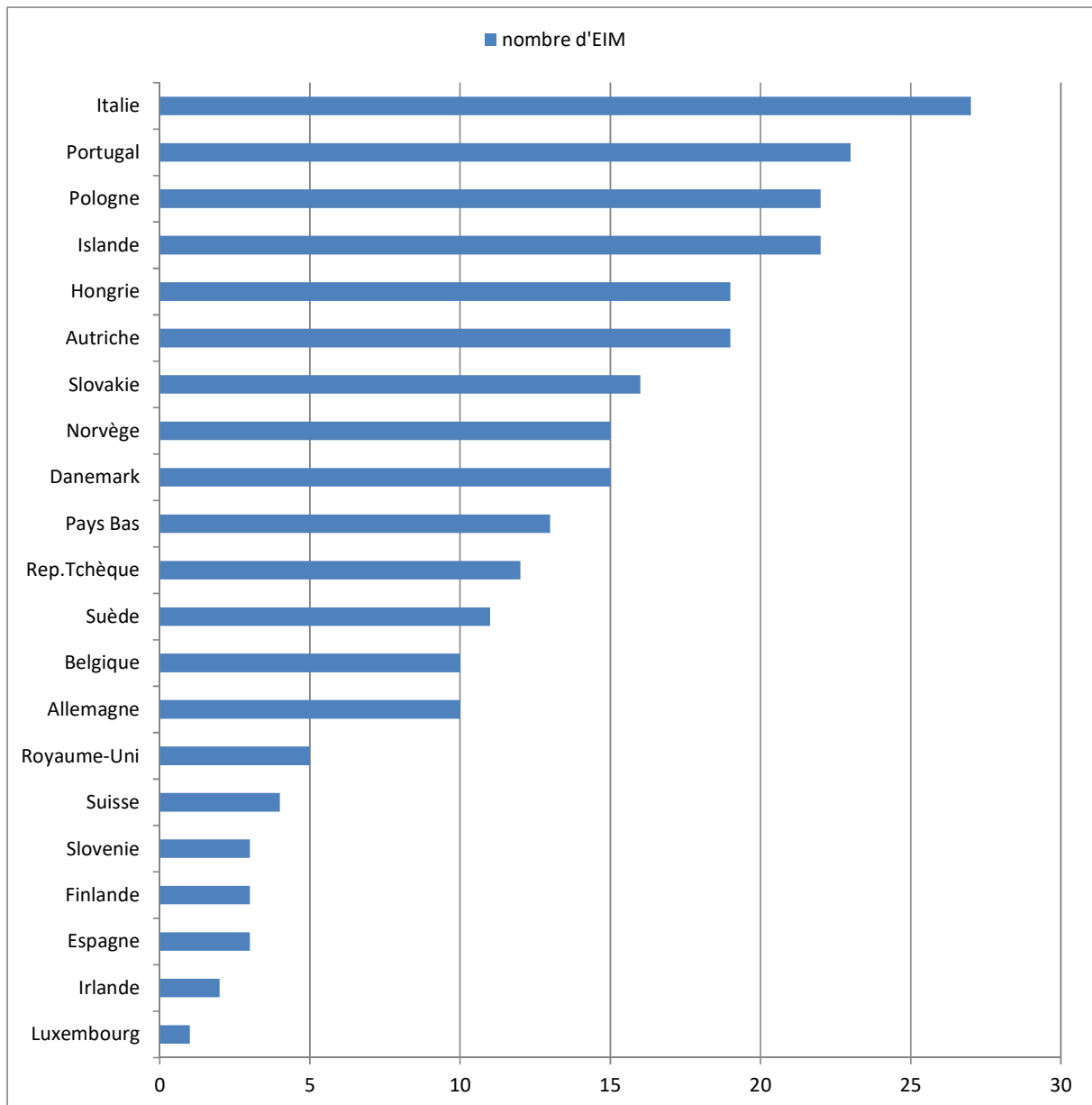
Information recueillie des sites officiels et/ou des présentations faites lors des 11èmes Rencontres de la Société International du DNN (International Society of Newborn Screening, ISNS) menées à Bratislava en Novembre 2018 (127-147).

Les EIM le plus fréquemment incluses dans les programmes de 21 pays européens de DNN sont :

- parmi les aminoacidopathies : MSUD, HCY, TYR1
- parmi les aciduries organiques : IVA, GA-1
- parmi les déficits de la bêta-oxydation : MCAD, LCHAD, VLCAD.



Figure 3 Nombre d'EIM dépistées par MS/MS par pays, en dehors de la PCU.



Information recueillie des sites officiels et/ou des présentations faites lors des 11èmes Rencontres de la Société International du DNN (International Society of Newborn Screening, ISNS) menées à Bratislava en Novembre 2018 (127-147).

Dans certains pays, comme l'Espagne, ce nombre varie au niveau infranational. En effet, le nombre minimum de maladies dépistées au niveau national est de 7, dont 3 EIM dépistées par MS/MS, mais ensuite chaque région a fait évoluer son programme au niveau local. Ainsi, en Espagne, il existe sur le territoire 18 programmes de dépistage, faisant varier le nombre d'EIM dépistées par MS/MS de 3 à 30 (127-147).

La Commission européenne a lancé un appel d'offres sur le DNN en juillet 2009 afin (1) de faire un état de lieux sur les pratiques de DNN des maladies rares mises en œuvre dans tous les États membres, y compris le nombre de centres, d'estimer le nombre de nourrissons dépistés et le nombre de maladies incluses dans le DNN ainsi que les raisons de leur sélection, (2) identifier les types de prise en charge médicale et de suivi mis en œuvre dans les États membres, (3) établir un réseau d'experts analysant l'information et la formulation d'un avis final contenant des recommandations sur les meilleures pratiques et recommandant un panel central de maladies qui pourraient être incluses dans toutes les pratiques des États membres et (4) d'élaborer une matrice de prise de décision qui pourrait être utilisée par les États membres pour élargir leurs programmes.

Un réseau d'experts représentant chaque pays (EUNENBS : réseau européen d'experts sur le DNN) a été mis en place. La France était représentée par l'AFDPHE. EUNENBS avait pour rôle de superviser les travaux de l'appel d'offres et de participer aux réunions, et à la rédaction d'un rapport d'experts. Les experts se sont réunis deux fois, en 2010 et 2011, et entre les deux réunions, il y a eu des envois des questionnaires, des documents des révisions des pratiques, et de la revue la littérature scientifique pour nourrir les discussions lors des séances. Les expériences des pays ont constitué des sources utiles, bien que très hétérogènes. Les conclusions ont été intégrées dans différents rapports (7, 76, 118-120, 125). Ces documents présentent les résultats du débat entre les membres d'EUNENBS sur les éléments d'un système d'évaluation de la qualité et des aspects éthiques du DNN à la lumière de la littérature disponible.

En fonction de l'expérience acquise et du partage d'expérience des pays européens, le rapport a établi en 2012 deux groupes de maladies qui pourraient être incluses dans un programme de DNN pour les pays qui veulent soit le mettre en place, soit l'élargir :

- ▶ Groupe I (avec un grand consensus d'experts quant à l'intérêt de les intégrer au DNN) : PCU, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose, mucoviscidose, MCAD, MSUD, GA-1, GALT
- ▶ Groupe II (avec un faible consensus) : HCY, TYR, IVA, HMG, MCD, BKT, LCHAD, VLCHAD, CPTII, CACT, GA II, déficit en biotinidase (Biot), ainsi que d'autres maladies non métaboliques (infection à cytomégalovirus (CMV), déficit en vitamine B12, déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

Malgré ce cadre proposé par les experts européens en 2014 (118), les disparités affichées, encore en 2019, montrent que les préconisations ne sont pas prises en compte au moment de décider l'inclusion d'une nouvelle maladie dans les programmes.

#### **Conclusion :**

**Il existe une absence de consensus international et européen quant aux EIM à dépister.**

**De manière générale, même à niveau de preuve égal, du fait des enjeux éthiques, légaux et des implications sociétales dans les pays ayant différents systèmes de santé, les décisions sur les maladies à inclure dans les programmes de DNN restent hétérogènes.**

## 4.2 Méthodologie d'inclusion des maladies dans les programmes de dépistage : description des pratiques selon les pays

La pertinence de l'introduction d'EIM aux programmes de dépistage est évaluée selon différentes approches méthodologiques (revues systématiques de la littérature, modélisations, développement de consensus d'experts, études pilotes) qui aboutissent à des conclusions variées (148). Dans chaque pays, la révision et la synthèse complète des niveaux de preuves est faite par un corps indépendant (Tableau 5).

**Tableau 5. Méthodologie employée pour conduire l'évaluation et la synthèse des données d'après Warwick et coll, 2014 (148)**

Pays	Inclusion de parties prenantes	Type d'étude	Cadre de travail	Responsable de l'évaluation	Évaluation de la qualité des preuves	Assurance qualité du rapport et recommandations
Canada	Oui	RS	GT développe un cadre analytique et questions clés avec des partenaires	Centre de révision de l'évidence	GRADE	Révision faite par des pairs à différents niveaux
Danemark	Oui	HTA	Critères/ questions formulés par GT dans les dimensions du modèle HTA danois	Danish centre for Health Technology Assessment	Plusieurs guides et recommandations danoises	Partenaires, parties prenantes et pairs
Finlande	N	HTA	Critères dans le cadre du dépistage	Finnish Office of Health Technology Assessment	N	N
France	Oui	RS et modélisation	Critères bien définis et questions clés d'évaluation	Haute Autorité de Santé	guide en français ANAES 2004	GT et/ou auditions d'experts, y compris d'associations de patients
Pays-Bas	Oui	HAR	Critères bien définis	Health Council Professional secretariat	N	Comité permanent d'experts
Nouvelle Zélande	Oui	Revue de la littérature	Critères bien définis	National Screening Advisory Committee	N	Révision par des pairs externes
Espagne	Oui	RS/HTA	Critères bien définis	experts et agences des HTA	N	Ministre de la Santé
Suède	Oui	RS/HTA	Critères bien définis	GT et Swedish Council on technology assessment in Health care	GRADE	Service de dépistage, représentants des autorités de santé
Angleterre	Oui	RS	Critères bien définis	Experts et/ou institutions	Décidé par l'évaluateur	Public
Etats-Unis	Oui	RS	EPC, GT élabore cadre analytique et questions clés	EPC	questions critiques sur la validité interne et externe pour évaluer chaque évaluation	Experts, partenaires responsables de soins, révision par les pairs

N : sans information ; RS : revue systématique ; HTA : évaluation des technologies de santé ; HAR : rapport d'évaluation en santé ; GT : groupe de travail ; EPC : centres de pratiques fondées sur des données probantes (148)

Pour réaliser l'évaluation, certains pays développent des guides méthodologiques spécifiques, comme la France (149), le Danemark, les Etats-Unis, tandis que quelques pays s'appuient sur la méthode « GRADE » (Canada, Suède), qui apprécie la qualité des données probantes et la force des recommandations. Elle repose également sur une revue de la littérature.

La méthode d'évaluation des maladies à intégrer aux programmes du DNN diffère entre pays. En général, une information détaillée sur le niveau de preuve disponible est présentée avec ensuite une intervention d'experts qui discutent, sur la base de la revue de la littérature, des critères à retenir, le niveau d'évidence et le poids accordé à chacun d'entre-eux.

A titre d'exemple, le Royaume Uni réalise des HTA et met en place des études pilotes qui permet de tester la faisabilité, les seuils, les algorithmes et de confirmer les prévisions des modèles économiques avant de prendre la décision d'inclure une nouvelle maladie dans leurs programmes (81, 150-153). Ainsi, quand le dépistage d'une maladie n'est pas recommandé, ils proposent néanmoins un parcours clinique.

L'Allemagne (154) et les Pays-Bas (154-157) ne communiquent pas sur les niveaux de preuve demandés. Au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, où les maladies sont classées en utilisant une grille de critères, celles qui sont le mieux notées sont recommandées, et les autres sont régulièrement révisées (6, 29, 38, 54, 158-163). Quand le dépistage d'une maladie n'est pas recommandé, c'est la réalisation d'une étude pilote qui est encouragée dans l'attente d'une recommandation. Au Pays-Bas, des études pilotes sont aussi mises en place si le rapport coût/bénéfice n'est pas clairement établi avant d'inclure une/des maladie(s) dans leur programme de DNN.

### **4.3 Critères utilisés en France et dans les autres pays pour évaluer l'inclusion d'une maladie dans un programme de dépistage néonatal**

#### **4.3.1 Les critères classiques de Wilson et Jungner pour le dépistage d'une maladie**

En 1968, Wilson et Jungner (164) définissaient les critères qui devaient être pris en compte pour envisager le dépistage d'une maladie (164). Ces critères ont pour champ l'ensemble de la population mais s'appliquent également au contexte du DNN :

- 1) la maladie dépistée doit constituer un problème pour la santé publique ;
- 2) elle doit être accessible à un traitement efficace
- 3) les moyens de diagnostic et de traitement doivent être disponibles
- 4) il doit exister une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée
- 5) l'histoire naturelle de la maladie doit être connue, de la phase préclinique à la phase symptomatique ;
- 6) un test de confirmation diagnostique doit exister ;
- 7) le test doit être acceptable pour la population ;
- 8) le choix des sujets à traiter doit être réalisé selon des critères connus ;
- 9) le coût du dépistage doit être compatible avec la prise en charge des patients atteints ;
- 10) le dépistage doit être réalisé sur une longue période

### 4.3.2 En France : les critères ANAES d'évaluation a priori d'un programme de dépistage (en général)

En 2004, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES<sup>12</sup>) a élaboré un guide méthodologique d'évaluation a priori d'un programme de dépistage, dont les critères, largement fondés sur les critères de Wilson et Jungner (164) sont détaillés ci-dessous.(164)

#### La maladie

- Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbidité/mortalité, d'impact socio-économique).
- L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).
- Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.

#### Le test

- Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
- Le test doit être acceptable par la population.

#### Le diagnostic

- Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.

#### L'intervention

- Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve qu'une intervention précoce apporte de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive.
- Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.

#### L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage

- L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international.
- Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

#### L'évaluation médico-économique du dépistage

- Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

#### L'organisation du dépistage

- Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
- Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique de l'examen, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
- Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale).
- Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

---

<sup>12</sup> L'ANAES a été intégré et complétée par d'autres commissions au sein de la HAS lors de la création de cette dernière en 2004.

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 (volet 2)

- Afin d'assurer la participation optimale de la population cible, la meilleure information possible devrait être largement diffusée. Des programmes de sensibilisation devraient être organisés à la fois pour la population cible et les professionnels de la santé.
- Le manque d'information sur les aspects positifs et négatifs du dépistage est inacceptable sur le plan éthique et constitue une atteinte à l'autonomie de l'individu.
- Si un dépistage peut être systématiquement proposé, afin de garantir l'équité dans l'accès à celui-ci, les individus doivent rester libres d'accepter ou de refuser le test. Le consentement doit être obtenu après information sur les avantages et inconvénients du dépistage.

Le suivi et l'évaluation du programme de dépistage

- Les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation a priori sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts.

### 4.3.3 Evaluations réalisées par la HAS concernant le dépistage néonatal

Dans le cadre du dépistage néonatal, la HAS a publié des recommandations notamment pour évaluer des évolutions potentielles dans la mise en œuvre des maladies qui étaient déjà intégrées dans ce programme (cf. encadré ci-dessous).

*Etat des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement (6/4/2009) du DNN de la mucoviscidose (généralisé en France en 2002). Cinq ans après sa mise en œuvre effective, la DGS a souhaité que la HAS évalue la qualité de ce dépistage en identifiant ses points forts et ses voies d'amélioration le cas échéant. Ce travail a constitué un état des lieux du dépistage en cours (fonctionnement quotidien, difficultés potentielles rencontrées par les acteurs, résultats quantitatifs) (165)*

Ce dernier rapport a été complété par *l'évaluation de la pertinence de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France (3/6/2015) (166)*

*Evaluation de la pertinence d'un élargissement de la population du DNN de la drépanocytose en France métropolitaine et état des connaissances et des débats sur les questionnements éthiques liés à l'information sur l'hétérozygotie suite à ce DNN (11/03/2014) (167)*  
*Evaluation de l'intérêt de limiter le DNN de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 semaines d'aménorrhée (mars 2017) (168).*

D'autres travaux sont actuellement en cours : l'évaluation de l'opportunité de la généralisation du dépistage de la drépanocytose et l'évaluation de la faisabilité de mise en place du dépistage de déficits immunitaires combinés sévères (DICS) suite à l'étude pilote DEPISTREC.

L'exercice d'évaluation de la pertinence de l'extension du DNN est un exercice récent pour la HAS, qui a débuté avec l'évaluation de la pertinence de l'extension du DNN au déficit en MCAD par la technologie de MS/MS et, a proposé des recommandations pour sa mise en place en 2011 (volet I de cette recommandation).

La trame de l'évaluation effectuée par la HAS repose principalement sur la documentation des questions suivantes :

- Quelle est l'utilité clinique et en santé publique du DNN envisagé (en population générale ou pour la sous-population visée par la recommandation) ?
- Quels sont les enjeux éthiques ?
- Quel est l'impact organisationnel ?

- Quel est l'impact économique ?
- Quelle est l'évaluation à mettre en place afin de mesurer l'impact du dépistage prévu ?

Les critères concernant l'évaluation médico-économique avec, si possible, modélisation des différentes stratégies envisagées (comme pour le déficit en MCAD), occupent une place importante du processus d'évaluation de la HAS, tel que cela avait été recommandé par l'Académie de médecine, de même que les indicateurs de performance des examens diagnostiques envisagés (sensibilité, spécificité, VPP, VPN).

De plus, les enjeux éthiques, soulevés, notamment par l'existence de formes paucisymptomatiques voire asymptomatiques, et/ou de personnes hétérozygotes, sont particulièrement développés.

Enfin, la HAS s'est employée dans ces différents travaux à émettre des recommandations en ce qui concernait l'organisation des soins (par exemple, limitation et concentration du nombre de centres de dépistage qui devaient réaliser un nombre minimal de examens de dépistage afin d'assurer une bonne qualité d'analyse et d'interprétation de leurs résultats).

Au niveau du processus décisionnel, le travail de la HAS s'articule autour d'un groupe de travail et/ou d'auditions d'experts multidisciplinaires, qui se réunit plusieurs fois pour rédiger le texte des recommandations (sur proposition du travail interne à la HAS basé sur une revue de la littérature) et d'un groupe de relecture. Une validation de chaque étape de ce travail par la Commission dédiée a alors lieu, ainsi qu'une validation finale par le Collège de la HAS.

Les décisions prises font l'objet de multiples discussions à plusieurs temps et niveaux de l'évaluation et sont donc toujours collégiales.

#### **4.3.4 Critères utilisés dans les autres pays pour évaluer les maladies à inclure dans le DNN**

La plupart des recommandations émises par les pays disent s'appuyer sur les principes de Wilson et Jungner (164). Toutefois, la décision d'inclure les maladies dans les différents programmes dépend des enjeux éthiques, légaux et des implications sociétales. Les critères publiés par certains pays sont illustrés en Annexe 3.

En effet, le niveau de détail des critères diffère d'un pays à l'autre, avec pour certains, une importance accrue sur les aspects économiques, tandis que pour d'autres la priorité est donnée à l'évaluation de l'impact du programme (notamment assurance qualité, impact sur le système de santé, capacité du système de santé à intégrer la prise en charge de la nouvelle maladie dépistée). On constate aussi que la précision des critères se complexifie avec le temps, soit pour mieux adapter les critères de Wilson et Jungner (164) au DNN, soit pour accompagner l'évolution technologique, soit pour anticiper les différents enjeux éthiques qui relèvent du DNN de maladies rares dont les données sont parfois très limitées (122, 124, 150, 152, 154, 169-174).

Les critères utilisés par les différents pays peuvent être regroupés par section : maladie, test de dépistage, traitements, et évaluation du programme de dépistage (efficacité, planification et implémentation, acceptabilité /éthique, balance risque-bénéfice).

Une révision récente (148) a comparé pour chaque section, les similitudes et différences entre les pays pour lesquels une information a été trouvée (148). Les critères sont rédigés de façon disparate et sont utilisés de différentes formes car adaptés à chaque système de santé. Les résultats les plus saillants sont ici décrits :

## Section Maladie :

- 1) Maladie candidate bien définie
- 2) Constituant un problème de santé publique important
- 3) Ayant une épidémiologie et histoire naturelle bien décrites
- 4) Détectable à un stade latent avec des marqueurs bien identifiés
- 5) Dont les interventions de prévention coût-efficaces (tant que réalisables) ont été mises en place
- 6) Dont les profils cliniques des porteurs de mutations identifiés sont bien décrits
- 7) Fréquente en pratique clinique

**Tableau 6. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant la « maladie »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1. Maladie				x		x				x				x
2. Problème important	x	x	x	x	x	x		x	x		X	x	x	x
3. Histoire naturelle	x	x	x	x	x				x		x	x	x	x
4. Détectable tôt		x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x
5. Interventions coût-efficaces	x										x		x	
6. Profils décrits													x	
7. Fréquente				x		X								x

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

Les critères les plus souvent pris en compte étaient le fait d'être une pathologie « importante en termes de santé publique », « avec une histoire naturelle bien définie » et « détectable à un stade latent ou précoce ». La France demande la documentation du fardeau (notamment incidence et prévalence), la morbidité/mortalité et l'impact socio-économique ». La plupart des pays n'ont pas cette exigence, l'incidence/prévalence ne devant être précisée qu'au Canada (dans certaines provinces), en Finlande, et Etats-Unis.

## Section Test de dépistage:

- 1-Performance de l'examen (caractérisée par certains des sous-critères suivants)
  - a. Simple
  - b. Précis
  - c. Sensible/spécifique
  - d. Valeur prédictive positive (VPP) élevée
  - e. Validé
  - f. Non dangereux (safe test)
  - g. Fiable et reproductible
  - h. Efficace
  - i. Utilisable à grande échelle
- 2-Accepté par la population
- 3-Les seuils de détection doivent être bien définis
- 4-Politique de divulgation des résultats du dépistage établie en amont pour :
  - a. les individus avec un test positif qui devront faire des analyses complémentaires pour établir un diagnostic et déterminer un traitement
  - b. les individus avec un résultat négatif y compris pour leur fournir l'information
  - c. les individus avec un résultat intermédiaire ou indéterminé
- 5-Si le test ne couvre pas la recherche de toutes les mutations, (cas du dépistage de la mucoviscidose) l'information sur le sous-groupe de mutations concernées par le test doit être fournie.



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 (volet 2)

**Tableau 7. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « test »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1 Performance		x												
1.a Simple	x										x		x	
1.b Précis				x									x	x
1.c Sensible/Spécifique			x	x										x
1.d VPP élevé			x		x									
1.e Validé	x		x		x						x		x	
1.f. Non dangereux			x								x		X	
1.g. Reproductible	x								x		x			
1.h. Efficient					x						x			
1.i. Grande échelle														
2 Accepté	x	x	x		x				x		x	x	x	
3 Seuils définis			x										x	
4 Divulgateur														
4.a pour malades	x		x		x						x		x	
4.b pour cas négatifs			x											
4.c intermédiaires														
5 Génétique											x		x	

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK ; Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

Concernant le test, sa « performance » et son « acceptabilité » par la population sont les critères les plus utilisés.

## Section Traitement

1-Traitement efficace ou intervention qui apporte un bénéfice en termes de morbidité, mortalité, améliore la qualité de vie ou modifie le cours de la maladie si détection précoce (deux sous-critères utilisés)

- a- L'intervention précoce présente un avantage par rapport au traitement tardif
- b- L'intervention a un effet sur des manifestations intermédiaires de la maladie quand elle est détectée tôt ou par dépistage à la naissance

2- Existence d'un traitement accepté

3- Le traitement doit être accessible

4- Le traitement doit être disponible

5- L'organisation du système de santé garantit l'accès à un traitement approprié pour tous les individus (définis comme ciblés par le dépistage par les autorités)

existence de guides pour la gestion des patients à haut risque de (qui pourront éventuellement développer la maladie)

6- La prise en charge clinique de la maladie sera mise en place auprès de la communauté médicale avant de mettre en place le dépistage généralisé.

**Tableau 8. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « traitement »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1 Efficace	x		x	x			x			x			x	
1.a Avantage si précoce	x							x			x	x	x	x
1.b Effet sur intermédiaires														x
2 Accepté		x	x		x				x			x		
3 Accessible			x							x				
4 Disponible			x											
5 Accès pour tous	x	x	x		x				x		x		x	
5.a PNDS			x											
6 Prise en charge prévue											x		x	

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK ; Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

L'existence d'un traitement « efficace », « accepté par la population » et dont l'organisation du système de santé permet qu'il soit « disponible pour tous » sont les trois critères les plus pris en compte par les différents pays.

## Section Efficacité et efficience du programme

1- Preuves scientifiques que le dépistage est efficace pour réduire la morbidité et la mortalité sur la base de trois sous-critères ci-dessous :

- a- données disponibles issues des essais randomisés contrôlés de haute qualité
- b-données disponibles issues d'études expérimentales
- c-données disponibles issues d'essais de bonne qualité pour évaluer la performance de l'examen

2- Rapport coût-efficacité du programme établi

- a-Les options alternatives pour prendre en charge la maladie ont été prises en compte/évaluées

**Tableau 9. Critères utilisés selon les pays concernant « l'efficacité du programme de dépistage »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1 Preuves de réduction de morbidité	x		x	x					x	x	x	x		x
1.a essais contrôlés haute qualité										x			x	
1.b études expérimentales														
1.c essais performance													x	
2 Rapport coût-efficacité établi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.a alternatives évaluées	x												x	

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK ; Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

Le rapport coût efficacité est globalement plus fréquemment pris en compte que l'existence de preuves scientifiques disponibles sur l'efficacité du programme.

## Section Planification/mise en place du programme

- 1- Répond à un besoin reconnu de santé publique
- 2- Les objectifs, les rôles et responsabilités, les bénéfices en santé attendus et le coût de l'investissement sont bien définis
- 3- La population cible du dépistage est bien identifiée
- 4- Les valeurs et préférences du sujet sur le programme sont à considérer
- 5- Le programme de dépistage doit être un processus continu et se renouveler à intervalles réguliers prédéfinis
- 6- La pression de la société doit être anticipée pour pouvoir répondre aux questions potentielles (telles que l'élargissement des critères d'éligibilité, l'augmentation de la sensibilité du processus).

**Tableau 10. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « la planification et mise en place du dépistage »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US	Eu
1 Besoin santé publique			X						X						
2 Objectifs/bénéfices			X						X						X
3 Population ciblée			X						X						X
4 Valeurs du sujet				X							x				
5 Processus continu	x	x	x	x	x				x				x		x
6 Attente de la société															

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK ; Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

L'item le plus utilisé est « Le programme de dépistage doit être un processus continu et se renouveler à intervalles réguliers prédéfinis »

## Section Suivi et contrôle qualité

- 1- Elaboration d'un plan de suivi, et évaluation du programme de DNN pour connaître le nombre de personnes dépistées, calculer le pourcentage de la population qui y participe, ainsi que la qualité technique du diagnostic et du traitement.
- 2- Elaboration d'un nombre d'indicateurs standards pour garantir la qualité du dépistage et minimiser ses risques.

**Tableau 11. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « le suivi et le contrôle qualité »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1 Suivi/évaluation	x		X	x					X		x	x	x	
2 Indicateurs	x		X	x				x	X		x		x	

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

Selon l'analyse des auteurs, les pays qui prévoient l'évaluation du programme définissent des indicateurs, à l'exception de l'Italie qui bien que des indicateurs aient été définis, ne prévoit apparemment pas de suivi du programme. Malheureusement, l'information du programme italien est parcellaire et au-delà de la liste des maladies dépistées, aucune information n'a été trouvée à ce jour (175, 176).

## Section Acceptabilité et aspects éthiques

- 1- L'ensemble du programme (test, diagnostic, traitement, intervention) est cliniquement acceptable par les professionnels de santé et par la population.
- 2 -L'ensemble du programme (test, diagnostic, traitement, intervention) est éthiquement acceptable par les professionnels de santé et la population.
- 3- Les principes d'autonomie et de confidentialité doivent être garantis
- 4- L'accès au dépistage doit être garanti pour toute la population
- 5- Une information éclairée doit être délivrée pour expliquer les conséquences du dépistage de la maladie recherchée, et de son traitement/prise en charge afin que le patient puisse donner son consentement
- 6- Le DNN ne se justifie que s'il y a un bénéfice « direct » pour l'enfant. Dans le cas contraire, le dépistage devra être reporté jusqu'à ce que l'enfant soit en âge de décider par lui-même.
- 7- Dans le cas d'un dépistage consistant en la recherche d'une mutation, le programme de dépistage devra être accepté par tous les individus qui sont porteurs potentiels de la maladie.

**Tableau 12. Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « l'acceptabilité et les aspects éthiques »**

critères	Fr	W&J	Au	Ca	Da	Fi	All	It	PB	NZ	Es	Su	UK	US
1 Cliniquement acceptable										X	X		X	
2 Ethiquement acceptable					X	X		X		X	X	X	X	
3 Autonomie/Confidentialité	X		X						X					
4 Accès au dépistage	X		X	X				X	X					
5 Information éclairée	X		X		X			X	X			X	X	
6 Bénéfice direct enfant														
7 Individus porteurs mutations													X	

All : Allemagne ; Au : Australie ; Ca : Canada ; Da : Danemark ; Es : Espagne ; Fi : Finlande ; Fr : France ; It : Italie ; NZ : Nouvelle Zélande ; PB : Pays-Bas ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : Etats-Unis ; W&J : Wilson et Jungner

A l'exception de l'Allemagne et les Etats-Unis, les notions d'acceptabilité et d'aspects éthiques sont abordées dans tous les pays.

Conclusion,

les critères utilisés renvoient aux mêmes questionnements, et tous les critères sont issus de ceux initialement proposés par Wilson et Jugner.

Cependant, la trame d'analyse des critères, la méthodologie de travail et le suivi des programmes ne sont pas identiques d'un pays à l'autre.

Dès lors que les critères et modalités d'appréciation et les données fondant l'évaluation ne sont pas précisés dans les recommandations, la comparaison des programmes est très complexe.

#### 4.3.5 La notion du bénéficiaire du dépistage

Les débats éthiques sur le DNN des EIM se sont d'abord fondés sur une perspective exclusive, celle du nouveau-né directement concerné par la pathologie, sans que d'autres positions, intérêts et valeurs ou exigences ne soient réellement pris en compte. Pourtant, s'interroger uniquement sur les conséquences pour l'enfant relève d'une approche incomplète. Il est en effet difficile de ne pas prendre en considération les points de vue des parents, de la famille et de la société dans toute leur complexité.

Une comparaison internationale portant sur les facteurs ayant influencé les décisions (177) a tout particulièrement exploré la notion de bénéficiaire du dépistage en analysant les recommandations disponibles en Allemagne, Australie, Canada, Danemark, Etats-Unis, Nouvelle Zélande et au Royaume Uni (ayant une longue expérience en DNN).

Si l'on considère que la notion de « bénéficiaire » fait référence à un individu ou groupe de personnes qui bénéficiera le plus du DNN d'une maladie, il pourra s'agir de l'enfant, la famille et/ou la société.

Si le but du DNN est de pouvoir mettre en place une intervention précoce, avant même la survenue de symptômes, l'enfant est le seul bénéficiaire avec un impact direct sur sa morbidité/mortalité.

Si le but du dépistage est de réduire l'errance diagnostique, d'aider la famille à se préparer à l'apparition des symptômes de la maladie, ou de réfléchir à la planification du projet parental à l'avenir, la famille sera alors le bénéficiaire. La société pourrait être également considérée comme bénéficiaire si le fardeau de la maladie est réduit grâce à une diminution des coûts des soins de santé et une augmentation des chances que l'enfant (adulte en devenir) puisse être un membre productif contribuant à la société, et/ou si le dépistage de cette maladie permet d'augmenter les connaissances sur les maladies rares. Cependant, les bénéfices pour la famille et la société ne peuvent être pris en compte que s'il n'y a pas de nuisance pour l'enfant.

Ce critère ne fait pas consensus. En effet, si certains pays mettent l'accent sur les familles en tant que bénéficiaires du dépistage, d'autres indiquent que la mise en place d'un DNN doit prioriser le bénéfice direct pour l'enfant, avant de considérer les bénéfices pour la famille.

L'Australie, la Danemark, les Etats-Unis, la Nouvelle Zélande et le Québec ont intégré le bénéfice pour l'enfant et la famille dans leur processus décisionnel (112, 116, 117, 169, 178-184).

**Tableau 13. Bénéficiaire du programme de dépistage par pays**

Bénéficiaire	Enfant	Enfant et Famille	Enfant + Famille + Société
Pays/région	Allemagne Ontario (Canada) Royaume Uni	Australie Danemark Etats-Unis Nouvelle Zélande Pays-Bas Québec (Canada)	Espagne <sup>13</sup>

L'Espagne affiche clairement que le premier bénéficiaire doit être l'enfant, mais sans oublier que peut être considéré en seconde intention un bénéfice pour la famille et la société.

**En France**, lors de l'évaluation de MCAD réalisée par la HAS, la notion de « bénéficiaire » a été débattue. Ainsi, il avait été décidé par le GT que :

- Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né.
- L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire.
- Les bénéfices sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité.
- Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

#### 4.4 Analyse de l'utilisation des grilles et pondération de critères dans le monde

A la complexité de l'utilisation des différents critères s'ajoute le fait que dans le cas des maladies rares, les critères peuvent ne pas être toujours disponibles, et donc ne pas avoir tous le même poids. Ainsi peut-il être décidé de ne pas donner le même poids à l'incidence de la maladie ou à la disponibilité d'un traitement.

Une grille assez simple, en théorie, a été proposée par Petros (185) pour aider dans le choix de l'inclusion des maladies dans un programme de DNN (cf. Tableau 14). Il a ainsi fait l'exercice pour le déficit en MCAD, la maladie de Krabbe, le DICS, et le SCAD.

L'utilisation de ces grilles permet d'obtenir des scores (un par maladie) et ensuite de classer les maladies (cf. Tableau 15). Le score de chaque maladie peut aussi être présenté par rapport à celui de la PCU, maladie de référence dans les programmes de DNN dans le monde entier et qui peut être utilisé comme un contrôle interne de référence (% du score de la PCU).

L'auteur propose dans la discussion de son article que les 11 critères énumérés dans la grille B, spécifiques au DNN, pourraient être pondérés plus fortement que les critères de la grille A, de manière à ce que les critères pondérés dans la grille B fournissent un classement plus éclairé. Par ailleurs, le choix d'un seuil est nécessaire et doit être décidé de façon collégiale.

<sup>13</sup> <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/cribado-neonatal-ampliado>

**Tableau 14. Grille de Petros proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN (185) appliquée à l'exemple de la phénylcétonurie (PCU)**

Check list A (W&J)	Oui	Non	Sans consensus	Check list B (critères additionnels)	Oui	Non	Sans consensus
La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.	1			Le test peut être multiple ou intégré dans un système déjà existant	1		
Existence d'un traitement	1			L'errance diagnostique est diminuée ou réduite	1		
Moyens appropriés de diagnostic et de traitement	1			Les faux positifs sont rares	1		
La maladie est décelable pendant une phase de latence	1			les coûts du traitement peuvent être couverts par des tiers (privés ou public)	1		
Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe	1			les examens peuvent être refusés par les parents / tuteurs	1		
L'épreuve est acceptable pour la population	1			des informations adéquates disponibles pour les parents / tuteurs avant le dépistage	1		
L'histoire naturelle de la maladie est bien décrite	1			Le DNN permet un diagnostic et traitement rapide	1		
Le choix des sujets qui seront traités est opéré selon une politique préétablie	1			l'infrastructure de santé publique permet de soutenir toutes les phases de l'examen, du diagnostic et des interventions	1		
Le coût du dépistage et de traitement des sujets reconnus malades n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.	1			Possibilité de conseil génétique chez les porteurs sains	1		
La recherche des cas est un processus continu et une opération exécutée « une fois pour toutes ».	1			Les risques de faux-positifs et des traitements sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
Score Sub-total A	10			Les limites du dépistage et les risques de faux négatifs sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
				Score Sub-total B	11		
				Somme globale	21	0	0
				Score de Décision	21		

Ce type d'analyse fait appel à la participation d'experts de différents profils professionnels pour enrichir l'évaluation (pédiatres, cliniciens, généticiens, biologistes, éthiciens, spécialistes de dépistage et de santé publique). L'auteur positionne sa méthode comme un outil pour aider les décideurs à prendre des décisions à un niveau local/régional.

Les questions proposées guident l'évaluation. Cependant, celle-ci peut demeurer difficile à cause de la qualité des données, notamment pour les maladies rares. La limite de la méthode réside dans la capacité à répondre de façon pertinente à l'ensemble des questions, et à pouvoir juger du classement entre les différents critères quand toutes les données ne sont pas disponibles ou d'un niveau de preuve non optimal.

**Tableau 15. Résumé des scores obtenus à l'aide de la grille Petros (185)**

Maladie	Score de décision	Score relatif à la PCU
PCU	21	NA
MCAD	20	95 %
Mucoviscidose	19,5	93 %
DICS	19,5	93 %
SCAD	18,5	88 %
Pompe	17,0	81 %
Krabbe	15,0	71 %

NA : non applicable

Cette grille ne semble pas avoir été reprise ailleurs.

A la complexité des différents critères employés par chaque pays s'additionne la pondération appliquée à chacun d'entre eux. Ainsi, trois pays ont réalisé des analyses de niveaux multicritères. Le premier, les Etats-Unis en 2006 (163), suivi par le Québec/Canada en 2013 (183, 186) et la Belgique en 2016 (116, 117).

La méthode et le classement des maladies à dépister diffèrent et sont expliqués ci-dessous.

#### 4.5 Revue des analyses multicritères utilisées à l'étranger

En 2002, aux Etats-Unis, le Bureau de la santé maternelle et infantile (Maternal and Child Health Bureau, MCHB) et l'administration des services (HRSA) du Département de la santé et des Services (DHHS) ont demandé à l'American College of Medical Genetics (ACMG) de faire une analyse de la littérature scientifique disponible sur l'efficacité du DNN des maladies qui pourraient être dépistées et d'élaborer une liste de maladies qu'il conviendrait de dépister. Pour ce faire, ils ont fait appel à un groupe d'experts et plusieurs groupes de travail, en utilisant une approche à deux niveaux pour évaluer et classer les maladies. Une première étape a consisté à définir les critères pour évaluer les maladies. Ces critères ont été répartis entre trois catégories :

- 1. La disponibilité et les caractéristiques de l'examen de dépistage;
- 2. La disponibilité et la complexité des services de diagnostic; et
- 3. La disponibilité et l'efficacité des traitements des maladies.

Une enquête a recueilli l'avis d'experts sur les maladies. A l'aide d'une grille d'analyse (cf. Tableau 16), les experts ont attribué un score à chaque maladie, puis l'analyse de l'enquête a permis de les classer en trois catégories : notation élevée, notation modérée et notation faible (à ne pas inclure dans le DNN).

En 2006, l'ACMG a publié le rapport préconisant une liste de 29 maladies cibles principales (core diseases) à dépister dans chacun des états (179). Cette liste, régulièrement révisée, a évolué et inclut à ce jour 34 maladies principales et 26 maladies « secondaires » qui soit n'ont pas de traitement efficace, soit pourraient être découvertes incidemment au décours du dépistage des maladies principales (113, 187).

Au **Québec**, en 2013, le ministère de la Santé et des Services Sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de déterminer les maladies qui devraient être ciblées dans le contexte de l'élargissement du programme de DNN sanguin. L'INESSS a aussi réuni l'information scientifique sur 21 maladies dépistées dans d'autres provinces canadiennes ou ailleurs dans le monde. Un comité d'experts (constitué de 12 membres représentant les différentes disciplines concernées par le dépistage, les patients et les citoyens) a accompagné l'INESSS dans son processus d'évaluation, fondé sur des critères d'appréciation de la pertinence d'un dépistage, en utilisant une analyse de décision multicritères (183, 186) (cf. Tableau 16). Pour établir leurs critères, ils se sont inspirés de ceux proposés par le comité national de dépistage du Royaume-Uni (National Screening Committee, NSC),

qu'ils ont adapté au contexte québécois, dont le Programme repose sur cinq grands principes : l'universalité, l'intérêt de l'enfant, la qualité, l'équité et la solidarité. Des revues narratives ont été effectuées afin de cerner l'importance du problème de santé et le traitement de chaque maladie ainsi que les défis éthiques, psychosociaux et organisationnels du DNN. Des recherches exhaustives de la littérature publiée ont également été effectuées en vue de connaître la performance des examens de dépistage relatives à chaque maladie ainsi que l'efficacité et l'efficacité d'un programme élargi de DNN.

Face à la difficulté de se prononcer sur l'importance relative de dépister chacune des maladies en procédant à leur analyse individuelle, l'outil d'analyse de décision multicritère a été adapté afin de procéder à un classement des maladies au regard de la pertinence de leur dépistage. Les membres du Comité d'experts ont retenu des critères décisionnels et les ont pondérés puis ont procédé à l'attribution d'un score à chaque maladie en réponse à chacun des critères décisionnels pour classer les maladies par rang d'importance en termes de dépistage. Le cadre d'analyse a pris en compte les avantages et les inconvénients attendus du DNN. Les bénéfices attendus ont été répartis en trois catégories : résultats intermédiaires (prise en charge thérapeutique avant l'apparition des symptômes), résultats proximaux (réduction de la morbi-mortalité précoce) et résultats distaux (réduction de la morbi-mortalité tardive, amélioration de la santé et du bien-être de l'enfant, amélioration du placement scolaire, amélioration du bien-être et de la qualité de vie de la famille). Du point de vue populationnel, les inconvénients du DNN relevés concernent particulièrement les effets indésirables de l'examen (les FN, les FP et les anomalies biochimiques bénignes dépistées de manière concomitante/fortuite), qui peuvent affecter l'ensemble des nouveau-nés soumis au dépistage. Le contexte organisationnel, les défis éthiques et psychosociaux ainsi que les aspects économiques entourant le programme de DNN ont été également considérés. À la lumière de son évaluation (183, 186), l'INESS a conclu pertinent d'élargir le Programme de DNN Québécois (PQDNS) par MS/MS, de façon progressive en trois vagues successives :

- première vague : HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHAD-MTP, et VLCAD
- deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA et MMA
- troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD

Cependant, l'élargissement du PQDNS ne s'est pas concrétisé. À la suite de ces travaux, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoyait transférer progressivement certaines EIM détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du DNN. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du DNN sanguin de ces EIM par MS/MS, utilisant une approche méthodologique qui était d'évaluer la pertinence du dépistage des maladies une par une. Les critères qui ont guidé ces évaluations 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. Les avis sur les EIM concernées ont été publiés en septembre 2019 (188-193), et recommandaient le dépistage de PA et MMA sur la plateforme sanguine. L'INESSS, qui évalue la pertinence de dépister neuf autres EIM par MS/MS, produira neuf avis, soit un pour chaque maladie.

En **Belgique**, le programme de DNN a débuté en 1968 avec le dépistage systématique de la phénylcétonurie chez tous les nouveau-nés. Par la suite s'y sont progressivement ajoutées six autres maladies. Au début des années 1980, la responsabilité du programme a été transférée à la Communauté de langue française (rebaptisée plus tard Fédération Wallonie-Bruxelles, FWB) et à la Vlaamse Gemeenschap (VG). Depuis lors, chaque Communauté décide elle-même des maladies qu'elle dépiste en se fondant sur ses propres critères juridiques et sur les recommandations de ses comités de pilotage. De ce fait, la liste des maladies dépistées est différente dans le Nord et le Sud du pays : elle comporte 13 pathologies en FWB et 11 en VG, dont 9 sont communes. En 2016, afin d'harmoniser le champ des maladies dépistées dans les deux communautés, un travail a été lancé utilisant une méthode d'analyse décisionnelle multicritères, en s'inspirant de l'approche appliquée en 2013 au Québec par l'INESSS (183) (cf. Tableau 16).



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 (volet 2)

**Tableau 16. Critères utilisés pour évaluer les maladies dans les différents pays**

	ACMG (USA) score max 2100		Québec	Belgique	
Incidence	>1 : 5 000 >1 : 25 000 >1 : 50 000 >1 : 75 000 <1 : 100 000	100 75 50 25 0	fréquent = 3 Rare = 2 inconnu = 1	>10 : 100 000 >5-10 : 100 000 1-5 : 100 000 <1 : 100 000	4 3 2 1
Gravité	Terrible Sévère Modérée Légère Minime	100 75 50 25 0	Très grave = 3 Grave = 2 Moins grave = 1	Très pertinent Relevant Légère ! pertinent Non pertinent	4 3 2 1
Signes/symptômes cliniquement identifiables dans les premières 48h	Jamais <25% des cas <50% des cas <75% des cas toujours	100 75 50 25 0			
Bénéfice individuel intervention précoce démontrée	Claire Moyenne Aucune	200 100 0			
Bénéfice démontré pour famille/société si intervention précoce	Claire Moyenne Aucune	200 100 0			
Mortalité évitée par diagnostic précoce/trt	Oui non	100 0			
Algorithme diagnostic et test sens/spécifique	Oui non	200 0			
Caractéristiques de l'examen	-méth. simple haut débit -coût analytique <1\$ -divers marqueurs p/EIM -plusieurs EIM détectées	100 50 50 50			
Traitement	existant et disponible existant, peu accessible Non existant/nécessaire	50 25 0	Très efficace = 3 Efficace = 2 Moins efficace = 1		
Coût du trt	Pas cher Très cher	50 0			
Efficacité du trt	Prévient toutes conséq. nég. Prévient beaucoup conséq. Prévient quelque conséq. Efficacité non démontrée	200 100 50 0		Très significative Significative Légèrement signif Non pertinent	4 3 2 1
Centres de confirmation du diagnostic	Ubiquitaire Limitée ponctuelle	100 50 0			
Prise en charge aiguë du patient	Ubiquitaire Limitée ponctuelle	100 50 0			
Simplicité du traitement	Médecin ou famille Spécialiste occasionnel Spécialiste régulier	200 100 0			
Faux négatifs au test			Non rapporté/évitable=3 Non rapporté/mention=2 Rapporté = 1	Très significative Significative Légèrement signif Non pertinent	4 3 2 1
Faux positifs au test			Peu = 3 Plusieurs = 2 Beaucoup = 1	Très significative Significative Légèrement signif Non pertinent	4 3 2 1
Disponibilité du résultat en temps opportun			Le plus souvent = 3 Assez souvent = 2 Rarement = 1	100% des cas 80-100% des cas 50-<80% des cas <50% des cas	4 3 2 1
Impact organisationnel du dépistage			Peu = 3 Moyen = 2 Grand = 1	Très significative Significative Légèrement signif Non pertinent	4 3 2 1

Ainsi, sept critères ont été retenus par le comité de pilotage de l'étude (Tableau 16) (116, 117): Puis, le poids respectif de chaque critère a été fixé et un score a été attribué aux six pathologies ciblées par le DNN (dépistables par MS-MS : TYR, HCY, VLCAD, et dépistables par autres techniques : galactosémie, déficit en biotinidase et hyperplasie congénitale des surrénales).

Ce travail n'a pas permis de classer les maladies, qui ont obtenu des scores très proches. Il semblerait que la nature des maladies, ayant toutes un profil assez semblable, n'ait pas permis de les hiérarchiser. Ce travail n'a pas abouti à une recommandation.

### **Conclusions**

- Les critères de Wilson et Jungner ne sont en pratique qu'un socle « historique », ayant été conçus pour le dépistage au sens large et qu'il a fallu adapter au dépistage néonatal.
- Les critères ont donc évolué dans chaque pays pour s'enrichir, se préciser et s'adapter à leur contexte de santé publique respectif.
- Même si les programmes de DNN n'incluent pas exactement les mêmes pathologies à l'heure actuelle dans les différents pays, il y a une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des examens, enjeux éthiques, économiques, sociaux, organisationnels.
- Certains pays développent des évaluations détaillées de chaque maladie avant de mettre en place un dépistage. D'autres utilisent des grilles d'analyse multicritères pour hiérarchiser les maladies à inclure dans leurs programmes de DNN. Cependant, l'utilité des grilles ou des analyses dans le cadre de maladies rares fait débat car l'information nécessaire pour l'évaluation n'est pas toujours disponible.

## 5. Evaluation des maladies

### 5.1 Maladies évaluées

Ce document a examiné 24 EIM dépistables par MS/MS<sup>14</sup>. Elles sont présentées de manière synthétique dans les Tableau 17, Tableau 18, et Tableau 19, faits à partir d'une révision de la littérature par le chef de projet en charge de cette recommandation.

La littérature révèle une très grande variation dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats de MS/MS et des examens de confirmation diagnostiques pour une même maladie. Cette variation rend difficile la comparaison des différentes études. Le problème des protocoles et des examens de confirmation diagnostiques est inhérent à la nature de ce groupe de maladies métaboliques, dont le diagnostic est souvent fondé sur une série de examens, et non sur un test unique et repose généralement sur l'interprétation de l'ensemble des résultats couplée au tableau clinique de chaque patient.

Les données sur la sensibilité et la spécificité de la MS/MS pour dépister chacune des EIM sont limitées. La sensibilité d'une méthode de dépistage est une donnée particulièrement difficile à obtenir car elle nécessite de connaître le nombre de patients chez qui le test de dépistage est négatif, ce qui pose généralement problème. Pour connaître le nombre réel de patients souffrant d'une maladie, il est habituellement demandé aux pédiatres d'indiquer quels sont les patients diagnostiqués qui n'ont pas été identifiés au cours du dépistage, ce qui demande un suivi des patients qui n'est pas repertorié dans les articles.

La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP)<sup>15</sup> du DNN par MS/MS pour toutes les EIM analysées dans cette recommandation sont résumées dans les tableaux ci-dessous à mode illustrative, et de façon détaillée dans les sections suivantes.

---

<sup>14</sup> La terminologie en anglais et en français ainsi que les synonymes et les abréviations des différentes maladies sont indiqués dans l'Annexe 2

<sup>15</sup> la **valeur prédictive positive** d'un signe pour une maladie est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le signe est présent

Tableau 17. Aminoacidopathies dépistables par MS/MS : caractéristiques principales et performance de l'examen (détail dans le chapitre 5.2)

Aminoacidopathies (abréviation)	Prévalence	Age	Traitement	Avantage préventif à connaître son état tôt	Marqueur 1e intention	Marqueur 2e intention	Sensibilité Spécificité VPP
Homocystinurie (HCY)	<1/100 000	Tout âge	<b>Type I</b> , Vitamine B6, Ac. Foliique, Vitamine B12. <b>Type II</b> , régime pauvre en méthionine, enrichi en cystine, acide Foliique et vit B12.	Eviter la morbidité (osseuse intellectuelle, ophtalmologique, vasculaire et la mortalité (sans trt 1/4 meurent < 30 ans à cause de thromboses). Important de connaître son statut lors d'une chirurgie. Les femmes doivent éviter les contraceptifs	Méthionine, Mét/Phé	HCY total	100 % 100 % 14 %
Leucinose (MSUD)	1/185 000	Forme classique 3-5 jours, formes tardives et adulte	Epuration extrarénale en phase aiguë, régime hypoprotidique pauvre AA ramifiés à vie	Mortelle sans trt. L'intervention précoce prévient séquelles, bon pronostic mais risque de décompensation métabolique à vie.	Leucine, Isoleucine, Valine	Alloisoleucine	100 % 100 % 14-18 %
Tyrosinémie type I (TYR-1)	<1/100 000	15j-3 mois, mais quelque cas tardifs	Nitisinone + régime hypoprotidique pauvre en tyrosine et en phénylalanine à vie	Eviter l'insuffisance hépatocellulaire et la survenue d'hépatocarcinomes pouvant nécessiter une greffe de foie.	succinylacétone	-	100 % 100 % 40-98 %
Citrullinémie type I (CIT-1)	1-9/100 000	Formes sévères néonatale -> tardives modérées	Eviction du jeûne + régime hypoprotidique + arginine	Les formes les plus sévères-> coma néonatal	Citrulline, et ratio cit/arg	-	100 % 98-99,9 % 33-61 %
Argininémie (ARG)	<1/1 000 000	En général à partir de 2 -3 ans	Eviction du jeûne + régime hypoprotidique	?	Arginine + Arg/orn	-	nr nr 17-33 %
Acidurie argininosuccinique (ASA)	1-9/100 000	dès néonatale -> tardive	Eviction du jeûne + régime hypoprotidique + arginine	?	ASS + Cit/arg	-	100 % 100 % 50- 100 %
Déficit en Ornithine Transcarbamylyase TransCarbamylyase (OTC)	1/100 000	Tout âge	Eviction du jeûne + régime hypoprotidique + citrulline en quantité limitée sinon toxique	Eviter les décompensations hyperammoniémiques	Arginine + Arg/orn	-	100 % 97-98 % 17-33 %

arg : arginine ; ASS : acide argininosuccinique ; cit : citrulline orn : ornithine, mét : méthionine ; Phé : phénylalanine ; trt : traitement

Tableau 18. Aciduries organiques dépistables par MS/MS : caractéristiques principales, et performance du test (détail dans le chapitre Annexe 6)

Aciduries Organiques, (abréviation)	Prévalence	Age	Traitement	Avantage préventif à connaître son état tôt	Marqueur 1e intention	Marqueur 2e intention	sensibilité spécificité VPP
Acidurie Isovalérique (IVA)	1/100 000	Tout âge	Eviction du jeûne+ régime hypoprotidique, glycine et carnitine	TB pronostic si trt m.e.p. avant dommage neurol.; risque de crise métabolique à vie	C5, ratios C5/C2; C5/C4; C5/C3; C5/C8	-	98 % 99 % 1,8-53%
Acidurie glutarique type 1 (GA-1)	1/110 000	3-36 m	Régime faible en lysine, supp en carnitine + certificat d'urgence avec régime spécifique	TB pronostic si traité avant des dommages neurologiques. Sinon, les dommages du SNC sont irréversibles.	C5DC		100 % 99 % 5-98 %
3-Méthylcrotonyl glycinurie (3MCC)	1-9/100 000	Tout âge	Eviction du jeûne+ régime hypoprotidique, glycine et carnitine	Prévention de décompensation métabolique	C5OH	-	100 % 99 % 14,5-54 %
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG)	Non trouvée	Petite enfance	Eviction du jeûne + régime hypoprotidique modéré, et perfusion de sérum glucosé en cas de crise aiguë.	Prévention de décompensation métabolique, des signes neurologiques permanents	C5-OH, C6DC	-	100 % 99-99,9 % 0-14 %
Déficit en bêta-cétothiolase (BKT)	<1/1 000 000	~ 15 m	Eviction du jeûne+ régime hypoprotidique, glycine et carnitine	Pas de preuves que le traitement précoce améliore le pronostic	C5:1, C5OH, C5:1/C0	-	0-75 % 99-99,9 % 0%
Déficit multiple en carboxylases (MCD)	Inconnu	Néonatale	Supplémentation en biotine	Réduction de mortalité/morbidité	C5-OH		nr 99-99,9 % 14-70 %
Acidurie propionique (PA)	<1/1 000 000	Tout âge	Régime hypoprotidique sévère à vie + carnitine + antibiotiques intestinaux.	Mettre en place le régime très tôt pour éviter séquelles neurologiques	C3; C3/C2 ; C3/C16; C3/C0; C4DC ; C3/C4, C5/C3	Homocystéine totale, acide méthylmalonique et méthylcitrique	100% 99% 9-75%
Acidémie méthylmalonique (MMA)	1-9/100 000	La plupart <7j	Régime hypoprotidique sévère à vie + carnitine + antibiotiques intestinaux. Si insuffisance rénale->Transplantation	Mettre en place le régime très tôt pour éviter séquelles neurologiques	C3, C16:1		95-100% - 30%

C0 : carnitine libre ; C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 butyrylcarnitine ; C4DC methylmalonylcarnitine ; C5 isovalerylcarnitine ; C5:1 = tiglylcarnitine ; C5DC : glutarylcarnitine ; C5OH acylcarnitine ; C6DC = 3-méthylglutarylcarnitine ; C8 octanoylcarnitine ; C16 : palmitoylcarnitine ; C16 :1-OH

Tableau 19. Déficiences d'oxydation mitochondriale dépistables par MS/MS : caractéristiques principales, et performance de l'examen (détail dans le chapitre Annexe 7)

Déficiences d'oxydation mitochondriale (abréviation)	Prévalence	Age	Traitement	Avantage préventif à connaître son état tôt	Marqueur 1e intention	Marqueur 2e intention	sensibilité spécificité VPP
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)	Inconnu	Tout âge	Eviction des aliments gras + carnitine + tryglycérides à chaîne moyenne.	Réduction de mortalité/morbidité si prise en charge précoce	C16:1-OH, C16-OH, C18:1-0H, C18-OH	-	95 % 100 % 30 %
LCHAD	1-9/100 000	Dès naissance à 4-6 mois	Eviction du jeûne + carnitine ou de féculé de maïs naturelle + sucres lents avant tout effort physique	Le trt précoce améliore le pronostic; même avec trt -> décompensation métabolique	C16:1-OH, C16-OH, C18:1-0H, C18-OH	-	100 % 99 % 9-100 %
VLCAD	1-9/100 000	Dès naissance à 2 ans	Eviction du jeûne /exercice intense + des tryglycérides à chaîne moyenne + carnitine	Le trt précoce améliore le pronostic ; décompensation métabolique à vie	C14:1/C2, C14:2, C14, C16, C18, C14:1/C0; C14:1/C16	-	75-100 % 99,99 % 3-84 %
SCAD	10/100 000	Dès naissance à 5 ans	Eviction du jeûne + carnitine + sucres lents avant effort physique	Absence de corrélation génotype-phénotype. maladie bénigne ( ?)	C4, EMA, C4/C3; C4/C2	-	100 % 99,99 % 0-66 %
CPT1	<1/1 000 000	Entre 8-33 mois	Eviction du jeûne	La mise en place rapide du trt évite les séquelles neurologiques	CO/ C16+C18	-	100 % 4-100 % ~5 %
CPT2	<1/1 000 000	Tout âge	Eviction du jeûne + régime pauvre en graisses et riche en carbohydrates	Forme néonatale presque toujours fatale	C0/C16+C18, C16/C0; C16; C18 ; C16/C2; C0;	-	100 % 100 % 0~2 %
CUD	1/280 000	Dès 3 mois à l'âge adulte	Carnitine	Très efficace à condition de ne jamais arrêter la carnitine, sinon fatale.	CO, AC	-	95-100 % 99 % 1-65 %
CACT	inconnu	Néonatal	Eviction des aliments gras + carnitine + des tryglycérides à chaîne moyenne.	Très mauvais pronostic même sous trt; évite errance diagnostique	C0/C16+C18, C16, C16/C0, C16/C2	-	100 % 100 % 2 %
MADD/GAIL	1-9/1 000 000	Néonatal	Eviction du jeûne, régime modérément restreint en protides et pauvre en graisse + carnitine.	Mortalité élevée malgré le trt par défaillances cardiaques sévères (qq mois plus tard).	C4 à C18	-	100 % 100 % 11 %

CO : carnitine libre ; C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 butyrylcarnitine ; C14OH : 3-hydroxy-myristoylcarnitine ; C16OH : 3-hydroxy-palmitoylcarnitine ; C16:1OH : 3-hydroxy-hexadécénoylcarnitine ; C18:1 : oléoylcarnitine ; C18:1OH : 3-hydroxy-oléoylcarnitine ; EMA éthylmalonate

## 5.2 Les critères et le logigramme d'analyse construits ad hoc et utilisés pour cette évaluation

Quelques questions ont été débattues en amont, par le groupe de travail (GT), avant de valider la méthodologie à appliquer :

- **Qui doit être le principal bénéficiaire du dépistage ? L'enfant, la société, la famille ?**

**Avis du GT :** le bénéficiaire du dépistage doit rester l'enfant dépisté.

- **La diminution de l'errance diagnostique doit-elle être considérée comme un bénéfice du DNN ?**

**Avis du GT :** la diminution de l'errance diagnostique peut être considérée comme un bénéfice, mais pas comme seul argument.

- **L'élargissement du DNN (à certaines maladies, ou formes moins graves) impliquera possible-ment une population de patients hétérozygotes qui ne seront jamais malades. Plus le nombre de maladies à dépister sera important, plus l'information risque d'être difficile à appréhender par les familles.**

**Avis du GT :** en concordance avec le CCNE, sera privilégié le scénario qui permettra de dépister les maladies avec le nombre d'hétérozygotes le moins important.

- **Faut-il prendre en compte l'incidence des maladies rares, alors qu'il existe peu de données épidémiologiques sur leur incidence ?**

**Avis du GT :** sans dépistage, les données réelles pour faire une évaluation solide ne sont pas disponibles. L'incidence sera considérée comme un critère mineur d'évaluation.

Face à l'hétérogénéité des nouvelles EIM à dépister et à l'absence de modalités de choix explicite et véritablement consensuelle à l'échelle internationale, la méthodologie proposée par le chef de projet HAS a été validé par le GT qui a conclu à la nécessité de fonder la suite de l'évaluation sur une méthode d'analyse décisionnelle multicritères pour inclure ou non une EIM au programme national de DNN.

Pour ce faire, il a fallu donc : définir la trame d'une fiche pour synthétiser les connaissances des maladies (Tableau 20, Tableau 21), qui devait être cohérente avec la grille d'évaluation (Tableau 22) et concevoir ensuite une méthode d'évaluation (Figure 4).

Une trame a servi à décrire l'état de connaissances et la performance de la MS/MS pour chaque EIM.

**Tableau 20. Trame des fiches pour décrire les connaissances de chaque EIM**

Descriptif de la maladie
Définition (voie métabolique, âge d'apparition)
Histoire naturelle (Importance de la maladie, évolution, épidémiologie)
Traitement
Nature du traitement
Efficacité du traitement
Dépistage
Test 1ère intention
Test 2ème intention
Dépistage concomitant
Faux positifs (FP)
Faux négatifs (FN)
Investigation diagnostique

**Tableau 21. Performance de la MS-MS pour cette maladie**

Auteurs (Pays, année)	Nouveaux (n)	Marqueurs utilisés 1er test	Cas détectés (n)	Marqueurs utilisés 2nd test	Faux positifs (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP

La recherche bibliographique, une analyse documentaire et la préparation par le chef de projet de la HAS des fiches de synthèse en suivant la trame définie par le GT. Elles ont été relues par les membres du GT comme suit :

- ▶ Aminoacidopathies (M. Balanca, C. Corne, F. Feillet, K. Mention, C. Moireau)
- ▶ Aciduries organiques (J.B. Arnoux, P. Broué, H. Gaillard, O. Rigal)
- ▶ Déficits de bêta-oxydation (MT. Abi-Warde, F. Labarthe, T. Levade, C. Moireau)

Les fiches des 24 EIM (cf. Annexe 5 à Annexe 7) ont été envoyées avec une grille d'évaluation à des experts extérieurs pour noter les maladies (cf. Annexe 4). Cette grille a été élaborée par le chef de projet de la HAS en lien avec le GT en séance de travail.

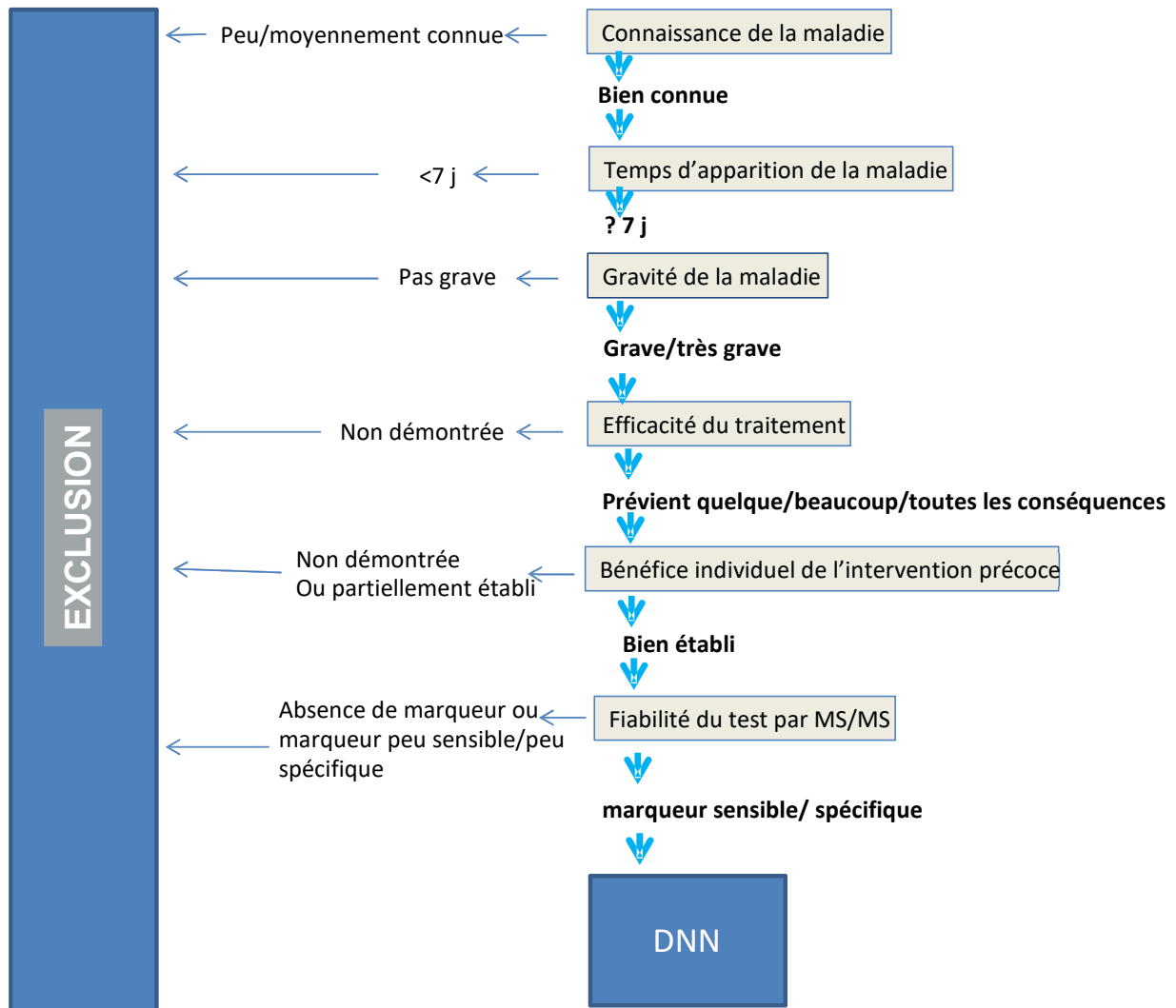


**Tableau 22. Grille dévaluation des EIM**

Connaissance de l'histoire naturelle	Bien connue = 1 Moyennement connue = 2 Mal connue = 3
Gravité de la maladie	Très grave = 1 Grave = 2 Peu grave = 3
Efficacité du Traitement	Prévient toutes conséquences négatives de la maladie = 1 Prévient beaucoup de conséquences = 2 Prévient quelques conséquences = 3 Efficacité non démontrée = 4
Bénéfice individuel d'intervention précoce	Clairement établi = 1 Partiellement établi = 2 Non démontré = 3
Fiabilité de l'examen MS/MS (marqueur, sensibilité, spécificité)	Marqueur sensible/spécifique = 1 Marqueur peu sensible ou spécifique = 2 Pas de marqueur = 3
Apparition des symptômes avant le résultat du prélèvement (information disponible en temps utile)	La maladie apparaît presque toujours après 28 j = 1 La maladie apparaît entre 7 et 28 j dans la plupart des cas = 2 La maladie apparaît brutalement avant 7 jours dans la majorité des cas = 3
Impact organisationnel	Nul = 1 Faible = 2 Modéré = 3 Important = 4
Incidence de la maladie	<1/100000 >1/100000

Une fois les grilles remplies par 35 experts (panel d'experts), elles ont été analysées à l'aide du logigramme suivant, conçu par le chef de projet de la HAS et validé par le GT

Figure 4. Logigramme d'analyse des EIM pour inclusion dans le programme de DNN



Les membres du GT ont testé la grille pour les aminoacidopathies pour vérifier la faisabilité et l'utilisation du logigramme d'analyse qui a été appliqué aux réponses des experts extérieurs.

Les résultats de ces étapes sont détaillés dans les annexes suivantes :

- › **Annexe 5.** Aminoacidopathies
- › **Annexe 6.** Aciduries organiques
- › **Annexe 7.** Déficits de béta-oxydation

### 5.3 Résumé de l'évaluation

Suite à l'évaluation des 24 EIM incluses dans cette expertise, trois classes de maladies ont été définies : celles pouvant être proposées au programme de DNN (cible primaire), celles qui ne peuvent pas être proposées actuellement et méritent une réévaluation dans les trois ans (en fonction de l'état des connaissances et des pratiques, ce qui justifie la mise en place d'une veille), et celles dont les connaissances ne permettent pas de les inclure dans le programme de DNN par MS/MS, dans l'état actuel des connaissances.

#### Maladies proposées au programme national du DNN

Au total, sept EIM sont proposées au programme de DNN. Elles ont été retenues à l'unanimité pour être proposées au groupe de celles pouvant être dépistées à la naissance par MS/MS. Il s'agit de trois aminoacidopathies (HCY, MSUD et TYR-1), deux aciduries organiques (GA-1 et IVA) et deux déficits de la bêta-oxydation (LCHAD et CUD). Ainsi, avec PCU et MCAD, qui seront prochainement dépistées par cette technologie, neuf EIM seront potentiellement éligibles à un dépistage par MS/MS.

Tableau 23. Maladies métaboliques proposées au programme national de DNN

<b>Aminoacidopathies</b>	<b>HCY</b> Homocystinurie <b>MSUD</b> Leucinose <b>TYR-1</b> Tyrosinémie type I
<b>Aciduries organiques</b>	<b>GA-1</b> Acidurie glutarique de type 1 <b>IVA</b> Acidurie isovalérique
<b>Déficits de bêta-oxydation</b>	<b>LCHAD</b> Déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue <b>CUD</b> déficit de captation de la carnitine

Le dépistage de GA-1 a comme conséquence le diagnostic différentiel de MADD ; celui de TYR-1 amène également à un diagnostic différentiel de TYR-2 et TYR-3.

L'inclusion d'**HCY** ne fait pas consensus dans tous les pays en raison des FP potentiels. Il existe cependant un moyen technique pour réduire le nombre de FP qui consiste à inclure un test de deuxième intention mesurant l'homocystéine totale (tHCy) mesurée sur tache de sang séché. Son inclusion dans le programme n'est donc proposée que si cette contrainte technique est respectée.

Dans le cas de **MSUD**, et malgré le fait que les symptômes se déclarent, pour beaucoup de patients, avant le rendu des résultats, le dépistage permettra d'accélérer le diagnostic et d'instaurer rapidement le traitement qui réduit la morbidité, les séquelles neurologiques et améliorer la qualité de vie des patients. Il est cependant souligné que le dépistage ne permettra de diagnostiquer que les formes graves. Les autres formes ne sont pas repérées à la naissance en raison du seuil de détection. Ainsi, malheureusement, un résultat négatif n'exclut pas les formes intermédiaires et intermittentes.

Pour optimiser le rendu des résultats en temps utile, il faudrait prévoir une optimisation de transmission des cartons ce qui suppose un travail de transmission des maternités vers les CRDN dans les 24 heures après le prélèvement.

Les patients diagnostiqués avec **IVA** bénéficieront de la mise en place rapide d'un traitement qui améliore leur pronostic lorsqu'il est administré avant les lésions neurologiques irréversibles. Facile à instaurer (régime hypoprotidique), il prévient la plupart des décompensations et atténue leur gravité. Ces arguments ont fait pencher la discussion en faveur de l'inclusion de cette maladie dans le groupe des maladies à dépister à la naissance, malgré l'absence de corrélation phénotype/génotype pour ~50 % des cas. Il existera donc un risque de soumettre à un régime hypoprotidique des enfants qui ne seront peut-être pas symptomatiques.

C'est aussi le cas pour les patients diagnostiqués avec **CUD**. Malgré une absence claire de relation génotype-phénotype, le bénéfice pour l'enfant dépisté est très important car il permet la mise en place rapide du traitement en amont de l'apparition des lésions irréversibles. De plus, le repérage d'un enfant malade permet de détecter des cas asymptomatiques dans la famille qui, mis sous traitement, pourraient éviter des cardiomyopathies. Il est souligné que certains régimes alimentaires des mères auront comme conséquence de générer des FP. Il faudra donc définir clairement le seuil du marqueur biologique pour le dépistage et pour refaire le test si l'apport de carnitine est considéré insuffisant.

**LCHAD** est une entité biochimiquement indissociable de MTP et seule l'étape de confirmation par biologie moléculaire permettra de les discriminer. Le dépistage à la naissance avec une prise en charge très rapide réduit la mortalité et peut éviter le retard de croissance et les cardiomyopathies. Malgré le fait que la détection précoce ne préviendra pas toutes les décompensations métaboliques, les experts ont jugé pertinent à l'unanimité d'inclure cette maladie dans le programme pour diminuer l'errance diagnostique.

Cinq maladies ont été proposées pour être réévaluées dans les trois ans. Il s'agit de CIT-1, OTC, PA, MMA et VLCAD. Pour le moment, l'état des connaissances ne permet pas de les proposer au dépistage à la naissance. Toutefois, la veille scientifique sur le DNN actuellement assurée par la HAS permettra de documenter l'avancement des connaissances et ainsi guider une prochaine expertise.

### Maladies proposées pour être réévaluées

L'état actuel des connaissances pour cinq maladies (CIT-1, OTC, PA, MMA et VLCAD), ne permet pas de les proposer au programme national de DNN.

**Tableau 24. Maladies métaboliques non proposées à ce jour au programme national de DNN mais qui sont proposées à une réévaluation dans les trois ans**

<b>Aminoacidopathies</b>	<b><i>CIT 1 Citrullinémie type I</i></b> <b><i>OTC ornithine transcarbamylase</i></b>
<b>Aciduries organiques</b>	<b><i>PA Acidurie propionique*</i></b> <b><i>MMA Acidurie méthylmalonique*</i></b>
<b>Déficits de bêta-oxydation</b>	<b><i>VLCAD déficit en déshydrogénase des acylCoA à très longues chaînes</i></b>

Une synthèse d'arguments contre leur dépistage à la naissance sont décrits ci-dessous. Ces éléments pourront être révisés, dans les trois ans, si de nouvelles données le permettent.

**Citrullinémie** : le bénéfice individuel du dépistage de cette maladie n'est pas évident. Il apparaît que les formes les plus sévères feront un coma néonatal hyperammonémique avant le rendu du résultat de dépistage tandis que d'autres cas resteront asymptomatiques. Il n'y a pas pour le moment de preuves sur l'efficacité du DNN, pour lequel la technique de MS/MS risque de produire un nombre élevé de faux positifs (le Danemark l'a retiré de son programme pour cette raison).

Le déficit en **ornithine transcarbamylase** est le déficit du cycle de l'urée le plus fréquent. Son histoire naturelle est bien connue et avec un traitement adapté, la plupart des symptômes vont régresser même si des séquelles sont possibles en particulier sur le plan cognitif. Toutefois, cette maladie ne peut pas être proposée au DNN par MS/MS car il n'y a pas de marqueur biologique reconnu pour cette pathologie. De plus, le bénéfice du dépistage pour cette maladie reste à démontrer.

**Aciduries propionique et méthylmalonique** : environ ~ 63 % (PA) et ~ 57 % (MMA) des patients montrent des signes cliniques avant le résultat. Même si le dépistage à la naissance pourrait diminuer la mortalité liée au coma initial, il semble que le nombre de crises ne serait pas réduit, la morbidité ne serait pas diminuée ni la qualité de vie améliorée. Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, le bénéfice du DNN n'est pas très clair et ne fait pas consensus. Des difficultés techniques sont soulevées pour différencier ces deux maladies par MS/MS. Une confirmation par biologie moléculaire est nécessaire.

**Le déficit en déshydrogénase des acyl-coA à très longues chaînes (VLCAD)** est une pathologie avec une létalité importante pour les formes néonatales sévères et ce malgré le traitement. Le bénéfice individuel est établi pour les formes moins sévères à présentation tardive (à l'adolescence ou l'âge adulte). Des nombreux patients resteront asymptomatiques, ce qui complexifie les décisions en matière de diagnostic et de prise en charge. L'étude des acides organiques urinaires est peu informative, l'étude moléculaire restant de première intention même si elle révèle un grand nombre de mutations pas toujours décrites ni associées à un phénotype en particulier.

### Maladies non proposées au programme national du DNN

Pour 12 maladies, les arguments ne sont pas favorables pour que les experts consultés ni les membres du GT les proposent au dépistage à la naissance par MS/MS.

**Tableau 25. Maladies métaboliques non proposées au programme national de DNN**

<b>Aminoacidopathies</b>	<b>ASA</b> Acidurie argininosuccinique <b>ARG</b> Argininémie
<b>Aciduries organiques</b>	<b>3MCC</b> Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase <b>HMG</b> Acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique <b>BKT</b> Déficit en bêta-cétothiolase <b>MCD</b> Déficit en holocarboxylase synthétase
<b>Déficits de bêta-oxydation</b>	<b>SCAD</b> Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte <b>CPT-1</b> Déficit en carnitine palmitoyltransférase 1 <b>CPT-2</b> Déficit en carnitine palmitoyltransférase 2 <b>CACT</b> Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase <b>MTP</b> <i>Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale*</i> <b>MADD</b> <i>Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases*</i>

\* *maladies qui seront repérées par diagnostic différentiel*

Il s'agit des maladies pour lesquelles l'histoire naturelle n'est pas bien connue, le pronostic est incertain, le bénéfice du dépistage à la naissance n'est pas établi, et la performance du dépistage par MS/MS n'est pas bien évaluée. De plus, pour certaines d'entre elles, le nombre de FP par MS/MS est trop important (3-MCC, ASA, CPT-1, CPT-2), les résultats ne sont pas rendus en temps utile (ARG, VLCAD, CACT, HMG, CIT-1), leur prévalence est tellement faible qu'il manque de données pour faire une évaluation (ASA, 3-MCC, HMG, BKT, MCD, CPT-1, CPT-2, CACT).

Une maladie, SCAD, est décrite comme une condition bénigne sans intérêt pour être incluse dans un programme national de DNN. De plus, il existe une grande incertitude quant à l'efficacité du traitement dans la prévention des manifestations de la maladie.

## 6. Propositions de recommandations

### Messages principaux

#### ► Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

- 1) LA HAS recommande d'élargir aux déficits TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD, et CUD, le DNN en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.

#### ► Modalités de mise en œuvre

- 2) La HAS recommande que soient utilisés des algorithmes validés de dépistage pour chaque EIM recommandé ainsi qu'un schéma de prise en charge standardisé des cas de déficits « TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD et CUD » dépistés.
- 3) La HAS recommande que le dépistage de TYR-1 prévoie l'utilisation de succinylacétone comme marqueur afin de réduire le nombre de faux positifs.
- 4) La HAS recommande que le dépistage de HCY prévoie l'utilisation de tHCy comme test de deuxième intention afin de réduire le nombre de faux positifs.
- 5) La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonataux (CRDN) dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin d'optimiser le rendu des résultats.
- 6) La HAS recommande que la proposition d'élargissement du DNN soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information.
- 7) La HAS recommande qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre.
- 8) La HAS recommande que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les patients et leurs familles ainsi que le public en général.
- 9) La HAS recommande l'adéquation de moyens humains et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre et au suivi de ce dépistage.

#### ► Suivi et évaluation

- 10) La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.
- 11) La HAS souligne la nécessité de favoriser la mise en œuvre de projets de recherche cliniques/épidémiologiques notamment à partir des données collectées et l'importance de leurs évaluations. Dans ce cadre, elle rappelle le rôle central de la commission d'épidémiologie du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDDN)..

---

## 7. Perspectives

La technologie de MS/MS permet la détection de plus d'une trentaine d'EIM. En outre, des études récentes ont montré que la MS/MS pouvait également être utilisée pour détecter des maladies de surcharge lysosomale comme les maladies de Fabry, de Gaucher, de Krabbe, de Niemann-Pick, de Pompe et certaines mucopolysaccharidoses ainsi que des maladies péroxysomales. Des nouveaux traitements existent maintenant pour ces maladies. Cependant l'utilité du DNN de ces maladies n'a pas été démontrée. La mise en place imminente de la technologie de MS/MS pour le DNN en France, s'accompagnera d'une pression pour augmenter le nombre de maladies dépistées dans le programme national, y compris pour les maladies lysosomales et péroxysomales. Il faudra dès lors anticiper ce potentiel élargissement du dépistage néonatal, grâce à une évaluation préalable de sa pertinence et de sa faisabilité.

Avec le développement de la technologie de séquençage d'ADN de nouvelle génération et la réduction substantielle des coûts au cours des dernières années, le séquençage du génome (de tout l'ADN ou d'exome(s) panels de gènes) apparaît comme une méthode robuste d'identification des variants génétiques chez les patients atteints de maladies génétiques. Cependant, l'interprétation clinique de tous les variants génomiques ne semble pas possible à ce jour, ni à moyen terme. C'est donc une technologie qui peut être envisagée pour le dépistage néonatal de ces maladies génétiques. Néanmoins, toutes les questions d'éthique et de politique publique associées aux pratiques actuelles de DNN s'appliquent également au séquençage génomique, et bon nombre de ces problèmes sont exacerbés par le fait que le séquençage produit beaucoup plus d'informations sur l'individu que les examens conventionnels. De plus, le dépistage génomique des nouveau-nés exigerait d'une part, que les parents disposent d'informations suffisantes et clairement compréhensibles sur le programme de dépistage et, d'autre part, que la stratégie de dépistage et la prise en charge médicale y compris le conseil génétique soient accessibles à tous (dans le cadre du programme national du dépistage néonatal).

Les découvertes fortuites associées à l'analyse de panel de gènes et à la communication de ces découvertes peuvent être de nature différente en termes d'utilité pour la personne dépistée et ses proches. Le recours plus systématique à l'analyse de panels de gènes, *a fortiori* l'analyse du génome entier, va nécessairement augmenter le nombre de «résultats secondaires». La question de garantir un consentement initial informé et éclairé à la révélation de cette information se pose alors avec d'autant plus d'acuité.

La plupart des enjeux éthiques évoqués dans la présente recommandation ont été identifiés dans l'avis n°97 de 2007 du CCNE portant sur les questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique à l'occasion du dépistage néonatal de maladies génétiques. Cet avis a souligné l'affrontement entre les principes d'autonomie (celle de l'enfant), de bienfaisance (information éventuelle sur le futur enfant à naître) et de justice (attribution de moyens financiers qui pourraient être utiles ailleurs, par exemple pour l'amélioration de la prise en charge des enfants malades). Ces conflits restent prégnants et d'autant plus exacerbés avec la médecine génomique. En outre, l'alerte évoqué dans cet avis du CCNE sur le fait que certains développements techniques risquent de priver les parents et les adultes en devenir de leur liberté de choix doit guider la réflexion éthique dans l'élaboration d'un encadrement des pratiques respectueuses du principe d'autonomie.

---

## Annexe 1. Séminaire de partage de connaissances sur les critères d'évaluation

Compte rendu

Séance du : Mercredi 19 septembre 2018

Titre : Séminaire de travail autour des critères du dépistage neonatal

---

### Ordre du jour :

- Points d'information –Contexte de la journée de travail
- Le DNN en France, critères utilisés jusqu'à présent pour inclure une maladie. Michel ROUSSEY, AFDPHE
- Critères d'évaluation utilisés dans d'autres pays dans le cadre du dépistage néonatal. Andrea Lasserre et Pascale Zagury.
- Le contexte des maladies rares dans le dépistage néonatal. Ségolène AYME, INSERM
- Devons-nous dépister tout ce qu'est dépistable ? Point de vue d'un généticien. Damien SANLAVILLE, CHU Lyon

---

### Présents :

CEESP : Christian Saout, Christophe Duguet, Sophie Cote-Mesnier, Sébastien Lazzarotto,

SEESP : Andrea Lasserre, Catherine Rumeau-Pichon, Olivier Scemama, Sophie

Tchakamian, Pascale Zagury

SEAP Jean-Denis DAVID ; Nassim BRAHMI

Personnalités invitées : Ségolène Aymé, ORPHANET, Michel Roussey, AFDPHE, Damien Sanlaville, INSERM

Invités absents excusés : Nathalie Triclin, AMR ; Marie Hélène Mounneyrat, CCNE

Diffusion interne : Collège, Directeurs, membres du SEESP

---

### Sujets prévus mais non traités

Attente de la société face au Dépistage néonatal. Nathalie Triclin, Alliance Maladies Rares (AMR) Point de vue de l'éthique. Marie-Hélène MOUNEYRAT, CCNE

---



---

## Contexte de la réunion de travail

La réorganisation du dépistage néonatal (DNN) a conduit à renforcer les missions de la HAS dans ce domaine, notamment en matière de veille et d'évaluation. Deux recommandations sont en cours, l'une sur les erreurs innées du métabolisme au-delà du déficit en MCAD déjà évalué en 2011, et l'autre sur le dépistage des déficits immunitaires combinés sévères (DICS). Comme ces deux sujets se développent en parallèle, la précédente commission d'évaluation en économie et santé publique (CESP) avait souhaité avoir une réflexion sur les critères d'évaluation du DNN. Ainsi, il a été souhaité de faire un point sur les éléments en France et à l'international qui ont conduit (ou pas) à modifier les critères d'évaluation et sur quels fondements. Et, ce afin d'évaluer s'il est nécessaire de modifier les critères d'évaluation de la HAS dans le cadre particulier du DNN.

### Le DNN en France, critères utilisés jusqu'à présent pour inclure une maladie.

#### Présentation : Michel ROUSSEY, AFDPHE

Le test dit du « buvard de Guthrie », apparu dans les années 60 avec comme avantages, la facilité du prélèvement, l'écriture du nom sur le papier, la circulation simple par voie postale, la centralisation des prélèvements, et les coûts modestes, a été un événement mondial car il a permis le premier dosage biologique (la phénylcétonurie, PCU) qui permettait de repérer chez le nouveau-né une maladie avant que quiconque ne puisse la suspecter cliniquement. Il s'agissait de la première déficience mentale évitée et donc d'un véritable défi à l'époque, car ce type de prévention était original. Ceci a conduit à une généralisation du dépistage de la PCU à tous les nouveau-nés alors que la maladie n'était connue que de quelques initiés, son incidence était ignorée et la prescription précoce d'un régime pauvre en phénylalanine ne se faisait pas à échelle industrielle. La démonstration scientifique du programme n'était pas établie mais le pari a été gagné : la PCU a disparu avec la mise en place du dépistage.

En 1968, l'OMS a établi une liste des critères classiques (164), à évaluer avant d'inclure une maladie dans un programme de dépistage. Le Pr ROUSSEY les a énumérés, tout en prenant comme exemple les maladies dépistées par examen biologique en France, notamment pour la mucoviscidose.

- la maladie dépistée doit constituer un problème pour la santé publique ;
- elle doit être accessible à un traitement efficace
- les moyens de diagnostic et de traitement doivent être disponibles
- il doit exister une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée
- l'histoire naturelle de la maladie doit être connue, de la phase préclinique à la phase symptomatique ;
- un test de confirmation diagnostique doit exister ;
- le test doit être acceptable pour la population ;
- le choix des sujets à traiter doit être réalisé selon des critères connus ;
- le coût du dépistage doit être compatible avec le coût de la prise en charge des patients atteints
- le dépistage doit être réalisé sur une longue période et la pérennité du programme doit être assurée

#### Questions soulevées :

Il faut mettre en balance la liberté des parents versus le droit des enfants ; la santé collective versus la santé individuelle. Sur le droit des parents au dépistage néonatal, il y a nécessité de

les éduquer, de les informer de leur libre choix. Et l'obligation s'impose au professionnel de les informer. Une politique nationale de prévention peut-elle conduire à une dérive eugénique ? Dépistage à la naissance ? Anténatal ? Post-conceptionnel ? Préconceptionnel ? La finalité est de rendre service à la collectivité en résolvant un problème de santé publique. Quelle maladie doit-t-on dépister ? Tout ce qui est dépistable ? Les pressions sont fortes : de la part des fabricants des tests et des associations de patients, chacune voulant que la maladie qu'elle représente soit dépistée. La France, qui a été une pionnière dans le domaine du dépistage néonatal, est actuellement en retard en termes du nombre de maladies repérées par ce dépistage. Nous allons peut-être profiter de ce retard pour voir ce qui se passe dans certains pays qui ont introduit plusieurs autres maladies dans le dépistage néonatal. Il y a des conditions préalables à respecter. En résumé, pour introduire le dépistage d'une maladie, il faut connaître l'épidémiologie de la maladie, les moyens économiques du pays, le système de soins, les possibilités techniques, les possibilités organisationnelles en amont et en aval du test, les capacités de prise en charge de l'enfant repéré, tenir compte de la pression des associations de malades, les aspects éthiques et les volontés politiques affichées.

La discussion avec la salle a porté sur les éléments suivants

Les critères traditionnels de l'OMS ne sont pas remis en cause. Ils sont robustes, et laissent une large place à l'interprétation de ce qu'est l'efficacité du programme. Il faut continuer à les utiliser en les adaptant, c'est-à-dire, en définissant comment on les interprète à la lumière de l'évolution des technologies, de l'évolution de la perception par la société, de l'évolution des pratiques et de l'expérience internationale. L'interprétation des critères varie d'un pays à l'autre, ainsi que la façon de les évaluer. Ceci justifie l'évaluation a priori choisie par la France. Le soi-disant retard à rattraper de la France est réel seulement pour le cas du dépistage du déficit en MCAD recommandé par la HAS en 2011 mais dont la mise en place a été retardée car il nécessitait la réorganisation du dépistage national qui débutera en 2019. La pression de la société augmente avec la disponibilité technologique à moindre coût (exemple des familles qui font analyser des buvards à l'étranger). La mise en place rapide sans étudier au préalable tous les critères en profondeur et/ou si une technologie est disponible peut conduire à un retour en arrière (comme pour le dépistage par MS/MS en Autriche). Ainsi, en Angleterre, la mise en place est progressive suite à des évaluations et des études pilotes sur le terrain ; ce qui est aussi le cas en France (évaluation du déficit en MCAD et étude DEPISTREC sur les DICS, déficits immunitaires combinés sévères). Au vu de ces situations, il semble donc que ce qui peut être perçu comme du retard, est en réalité un temps nécessaire pour avancer sur des bases solides. Le Code de la santé publique définit une maladie à « expression néonatale » jusqu'à 1 mois, ce qui peut paraître assez restrictif ou difficile à interpréter, car la maladie peut ne pas être révélée avec les moyens disponibles durant les 28 premiers jours (le seul indicateur de la maladie étant la présence d'une mutation connue comme causale). Cependant si le DNN par des tests génétiques est mis en place, pour certaines maladies il amènera à dépister des enfants qui seront atteints de formes à expression tardive ou à expression modérée ou mineures que l'on médicalisera indument trop tôt, avec toutes les conséquences négatives pour l'enfant, sa famille.

De plus, il y a un message éthique important. Quand les parents sont convoqués par téléphone le matin pour les voir le jour même pour refaire une analyse, il faut prendre en compte l'impact psychologique de la communication et éviter de déclencher une anxiété pendant des mois ou des années.

---

## Critères d'évaluation utilisés à l'international dans le cadre du dépistage néonatal. Andrea Lasserre et Pascale Zagury, SEESP, HAS

Ces dernières années, le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » a révolutionné le paysage des programmes de DNN avec l'introduction de nombreuses erreurs innées du métabolisme (EIM). Alors que tous les pays disent s'appuyer sur les critères de Wilson et Jungner pour évaluer les maladies à intégrer dans leur DNN, le nombre et le type de maladies dépistées varient d'un pays à l'autre. La méthodologie employée et les critères ont été examinés et comparés à ceux de la HAS. En conclusion, il a été constaté que :

- Il n'y a pas de consensus international ni européen, malgré des nombreuses efforts, sur le choix de maladies à intégrer dans les programmes de dépistage.
- Les critères d'évaluation de Wilson et Jungner ne sont en pratique qu'un socle « historique », ayant été conçu pour le dépistage au sens large et qu'il a fallu adapter au DNN. Même si les pays diffèrent sur la façon d'analyser les critères, ceux-ci sont tous abordés. Il y a une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des tests, enjeux éthiques, économiques, sociaux, organisationnels.
- Les critères ont donc évolué dans chaque pays pour être enrichis, précisés, et adaptés à chaque contexte (politiques de santé publique).
- Pour évaluer l'inclusion d'une nouvelle maladie, les méthodologies d'évaluation sont différentes (analyse de la littérature, évaluations du type HTA, études pilotes).
- Certains pays utilisent des grilles d'analyses multicritères. A la complexité de l'analyse des différents critères utilisés par chaque pays, s'ajoute celle de la pondération appliquée à chacun des critères. Ainsi, trois pays ont réalisé des analyses multicritères pour hiérarchiser les maladies à inclure dans leur programme de DNN (Etats-Unis en 2006, Canada/Québec en 2013 et Belgique en 2016).
- Les critères utilisés par la HAS, d'après les guides produits par l'ANAES en 2004, sont toujours d'actualité. Les critères proposés par la HAS sont robustes, détaillés et comparables à ceux employés ailleurs.
- L'utilité des grilles ou des analyses multicritères dans le cadre de maladies rares fait débat. Ainsi, toute l'information nécessaire sur ces maladies n'est pas toujours disponible et leur comparaison devient alors difficile.
- Dans le cadre des recommandations qui seront élaborées prochainement, certains critères devront être débattus en amont : 1. Qui doit être le principal bénéficiaire du dépistage ? L'enfant, la société, la famille ? 2. La diminution de l'errance diagnostique doit-elle être considérée comme un bénéfice du DNN ?
- L'élargissement du DNN pourra avoir comme conséquence d'identifier une population de patients hétérozygotes qui ne seront jamais malades. Il faudra informer les parents en toute transparence sur les différents résultats possibles du test et des autres éventuels examens. Plus le nombre de maladies à dépister sera important, plus l'information risque d'être difficile à appréhender par les familles. Le risque sera alors d'avoir des refus d'un dépistage qui est actuellement accepté massivement par la population, ou, de donner une mauvaise information aux familles.

### ***La discussion avec la salle a porté sur les éléments suivants***

Les critères utilisés par la HAS sont robustes, même si définis en 2004 par l'ANAES, ils sont toujours d'actualité et même plus exigeants que ceux de certains pays. Dans le cadre de maladies rares, il faudra intégrer notamment la notion de bénéficiaire et de réduction de l'errance diagnostique. L'état de l'art des pratiques actuelles du DNN dans le monde montre le besoin de bien poser la problématique de chaque maladie en France. Le choix des autres pays ne peut pas être « copié » pour la France car chaque pays l'adapte à son contexte de santé publique. A la complexité des différents critères employés par chaque pays, s'additionne la pondération appliquée à chacun d'entre eux. Ainsi, trois pays ont réalisé des analyses de niveaux multicritères, les Etats-Unis (2006), le Canada (au Québec, 2013) et la Belgique (2016) sans

aboutir aux mêmes conclusions sur les maladies à intégrer dans leurs programmes respectifs. Le processus d'analyse multicritères, présente certaines limites. La première limite est la non-disponibilité des données concernant plusieurs critères de décision. Une autre limite est posée par le choix et la pondération des critères, qui constituent une étape propre au groupe qui entreprend la démarche. Ainsi, comme reporté par les auteurs de ces analyses réalisées dans ces trois pays, un autre groupe pourrait avoir un point de vue très différent sur les poids relatifs des critères, d'où l'importance d'avoir un comité représentatif des divers profils clés (praticiens, biochimistes, parties prenantes, éthiciens, etc.). La transparence de la démarche est son atout, puisque les pondérations des critères et leur impact sur le score final sont établis en amont. Ce qui n'est pas toujours le cas lors d'un consensus d'experts. L'équilibre entre les avantages du dépistage et ses inconvénients est fonction des valeurs attribuées aux divers critères de pertinence d'un programme et varie selon la maladie étudiée. La réalisation des analyses multiniveaux, avec une pondération des critères, semble être une bonne piste même si elle est difficile à mettre en place. Cette méthodologie sera considérée avec les membres des groupes de travail.

### **Le contexte des maladies rares dans le dépistage néonatal. Ségolène AYME, INSERM**

Partage d'expérience à la lumière de l'expérience acquise sur le sujet dans les groupes internationaux et surtout au niveau européen y compris dans le cadre de l'expertise menée par la Commission Européenne quand elle a voulu harmoniser les pratiques sur le DNN.

Constats :

Il y a encore beaucoup de confusion entre diagnostic et dépistage. Il y a un manque de compréhension de l'importance du dépistage en santé publique. Des demandes individuelles qui ne sont qu'au service du bénéfice individuel veulent faire pression sur le DNN. Les critères éthiques du dépistage populationnel ne sont toujours pas compris et sont mal perçus en termes de l'éthique des choix individuels, ce qui correspond à une société de plus en plus individualiste où les choix collectifs sont délaissés. L'exemple donné par le Pr Roussey sur la mucoviscidose (qui ne remplissait absolument pas les critères de l'OMS) illustre très bien à quel point la pression des leaders d'opinion, la disponibilité des tests génétiques, la mise en place des études pilotes dans certaines régions et l'information par la presse ont fait pression pour mettre en place ce dépistage. Il aurait été plus pertinent de former les médecins au repérage précoce de la maladie au lieu de protocoliser le diagnostic. Cet enseignement est à retenir pour le débat qui va suivre dans les travaux en cours sur les maladies rares. Ce n'est pas parce qu'une technologie est disponible (spectrométrie de masse/puces ADN) qu'il faut la mettre en place. Il faut évaluer le contexte de santé publique avant de prendre une décision. Alors que la santé n'est pas une compétence « européenne », la commission européenne a souhaité évaluer les différentes pratiques pour donner un cadre général. Le consensus n'a pas été possible, car les pratiques des pays étaient très hétérogènes, très peu de pays ont une institution équivalente à la HAS. Il y a des pays où les décisions sont prises par des experts, des sociétés savantes, ou des ministres sans rationnel scientifique publié. Cela a conduit à ce que la commission ne puisse pas donner une « recommandation » mais a surtout fait le constat d'un grand désaccord des pratiques entre les pays, d'une grande diversité des choix éthiques, certains irréconciliables. Suite à plusieurs séances sous haute tension, la CE a décidé de ne pas poursuivre ces travaux. Elle a cependant donné un cadre de travail et tout de même des recommandations pour harmoniser l'information envers les parents, la prise en charge et le suivi des enfants et les normes de qualité des laboratoires. La société attend beaucoup de la génomique mais il y a un gros décalage entre la théorie (vendue par la presse des médias) et la pratique quotidienne. De multiples pressions poussent au dépistage et le risque est grand de dépister des formes frontières sans savoir par la suite comment prendre

en charge les patients atteints de ces formes de la maladie. La France n'est pas en retard, elle dépiste moins de maladies que certains pays, mais elle le fait très bien. Le CNPND veillera à introduire des maladies dans le DNN selon un processus transparent, bien précisé. Les critères retenus devront être expliqués. Avant d'ajouter une nouvelle maladie, en France nous développons les PNDS (protocoles nationaux des diagnostics et de soins) et des filières expertes pour assurer le suivi et la prise en charge de malades, ce que ne font pas les autres pays.

### ***La discussion avec la salle a porté sur les éléments suivants***

La lourdeur des travaux de validation, du processus de lecture, des discussions avec les experts, et de mise en œuvre, posent question. La démonstration d'un traitement très efficace pour une maladie rare, devrait permettre une mise en place plus rapide du dépistage.

La révision des critères du DNN par la HAS, comme indiqué dans le plan maladies rares, est en cours.

### **Devons-nous dépister tout ce qui est dépistable ? Point de vue d'un généticien. Damien SANLAVILLE, Lyon.**

Un rappel des connaissances sur les avancées technologiques et mise en perspective par rapport au dépistage a été fait. Il a été aussi souligné le décalage entre le point de vue de la société sur ce que peut apporter la nouvelle technologie et la réalité des réponses que peut apporter la génétique en termes de santé publique.

Constats :

Il y a une vraie rupture technologique dans le monde de la génétique, grande vitesse de lecture d'un génome entier à moindre coût. Avantages : beaucoup d'information disponible très rapidement. Désavantages : beaucoup de variantes difficiles à interpréter, manque de lien entre variant et interprétation clinique. En France, il existe un cadre particulier pour le diagnostic des maladies pré symptomatiques mais pas de ligne de conduite claire sur la découverte de variants génomiques comme des facteurs de prédisposition (cancer du sein, cancer du côlon, mort subite...) ; des facteurs de susceptibilité (autisme, diabète, hypertension...) et des variants utiles pour le conseil génétique (le dépistage des hétérozygotes (dépistage des personnes qui portent des variants sur des gènes récessifs), dépistage de conductrices, le champ de la pharmacogénétique). Le Plan France Médecine génomique 2025, est fondé sur la médecine prédictive, la médecine préventive, la médecine personnalisée et la médecine participative. Dans le cadre de ce Plan, 2 plates-formes de séquençage pilote ont été retenues : SéqOIA pour le projet Paris Île-de-France et Auragen pour le projet Auvergne Rhône-Alpes, pour étudier les maladies rares et les cancers. Elles vont démarrer en janvier 2019. Donc, d'un point de vue il s'agit d'une étude du génome entier, simple avec une prise de sang, un seul examen, une identification de toutes les variations génétiques et un diagnostic de toutes les maladies génétiques : c'est le rêve, c'est ce que les gens pensent. Mais de l'autre, il y a la réalité qui est tout à fait différente. Il y a un gros décalage entre l'attente de la société et les limites de ces analyses génétiques. Une analyse complète du génome peut aboutir à des millions de variants. Les algorithmes d'interprétation ne sont pas, à ce jour, capables d'identifier tous les types de variants génétiques, sans même prendre en compte les problèmes techniques de validation du séquençage qui existeront aussi. L'analyse génomique peut conduire à l'identification de variants qui ne sont pas en rapport avec le test initial (données secondaires) ou de variants responsables d'une pathologie à révélation tardive. Ce point doit être considéré. Le Plan national Maladies rares III 2018-2022 a des objectifs qui ont été clairement rappelés

sur le dépistage : augmenter le nombre de maladies dépistées, accélérer la mise en œuvre du dépistage, aborder ce point dans la révision de la loi de Bioéthique.

Parmi les objectifs :

- Recours à des examens génétiques, panel de gènes ciblés en remplacement des examens de biologie classique
- Possibilité de dépister 30-50 maladies par spectrométrie de masse
- Évaluer l'apport possible des techniques de séquençage
- Importance d'avoir un diagnostic rapide
- Inscrire comme priorité d'accès aux plates-formes du plan France Médecine Génomique les demandes de séquençages familiaux

En conséquence, dès qu'il y aura une demande de Conseil génétique, elle sera prise en compte comme prioritaire sur les plates-formes de séquençage, ce qui signifie que les couples qui souhaitent avoir un autre enfant vont être une priorité, avec le risque de trouver des anomalies que l'on ne cherchait pas (dépistage indirect). Plus il y aura de diagnostics faits sur ces plates-formes, plus il faudra être capable de prendre en charge les cas dépistés (et leur famille), même pour des pathologies à révélation tardive/âge adulte ou des formes frontières... Et, plus il faudra aussi assurer un diagnostic prénatal si les parents le demandent, etc. Or, qui va rendre les résultats et expliquer ce que l'on a trouvé pour chacun de ces cas ? Actuellement les services de génétique sont déjà débordés. Il faudra donc former des conseillers en génétique qui ne sont ni reconnus dans les textes, ni assez nombreux, et n'ont pas de statut hospitalier. Ceci posera un vrai problème d'information aux parents. Il faudra aussi renforcer la formation des personnels, même lors des études de médecine. Ceci interpelle quand on sait que, chaque année, le nombre d'heures de formation en génétique pour les médecins diminue. Il y a une grande pression pour faire du séquençage de façon généralisée et donc chez une proportion importante de sujets en bonne santé. Pour l'instant, la législation est assez claire : il n'est pas possible de faire de test génétique à un individu en bonne santé, et de surcroît à un mineur. Il faut une indication médicale pour faire un test génétique, avec consentement. Céder à cette demande reviendrait à « éclater » le cadre législatif actuel en France.

### ***La discussion avec la salle a porté sur les éléments suivants***

- Le DNN risque d'entraîner la demande d'un dépistage prénatal, voire d'un diagnostic préimplantatoire voire préconceptionnel. « Avant de faire votre bébé, venez nous voir et nous vous dirons vos risques. ». Des services de tests dits « préconceptionnels » commerciaux existent et sont utilisés par certains de nos concitoyens.
- Ce n'est pas parce que les technologies sont disponibles qu'il faut se laisser piloter par la technologie. Chaque pays a son propre cadre de santé publique et d'éthique, et ce que font par exemple les Etats-Unis ne peut pas être extrapolé à la France.
- Les plates-formes de génomique sont une des 14 mesures du plan. Elles vont commencer à être mises en route alors que les indications ne sont pas posées, ce qui est un problème. Il y a de plus un autre problème, qui est que l'on n'a pas défini dans quel cadre elles seront réalisées, or la frontière entre la recherche et le soin, est extrêmement mouvante en fonction des points de vue des experts. Il est important de bien préciser la question médicale posée pour trancher si cela relève du soin ou de la recherche.
- Même si techniquement, c'est tout à fait possible de faire un exome ou un panel de gènes sur les 500 maladies héréditaires du métabolisme et d'essayer de trouver les variants, la difficulté va être de l'interpréter. Probablement, dans la majorité des cas, une conclusion pourra être faite, mais il y a un certain nombre de cas où il sera impossible de le faire car notre niveau de connaissance scientifique ne le permet pas.
- Est-il préférable de faire d'abord du screening métabolique, puis de la recherche génétique ou l'inverse ? Il y a des arguments en faveur dans les deux sens. On ne peut pas avoir une ligne de conduite gravée seulement sur ce qui est possible. Ce n'est pas parce que c'est possible que l'on doit le faire.

- L'évolution et la multiplication d'offres commerciales qui donnent aux gens la possibilité d'avoir, via Internet, facilement et pour pas cher, un accès à un test d'un certain nombre de maladies, y compris en situation néonatale peut faire basculer le dépistage. Notre vision collective, peut être amenée à changer lorsque chaque parent d'enfant, de nouveau-né, pourra et peut déjà commencer à avoir accès de façon « sauvage » et non régulée, aux informations sur les maladies potentielles et/ou futures qu'a ou aura son enfant. Cette pression des individus peut faire évoluer la vision que l'on a en termes de santé publique. Mais si la loi de Bioéthique dit « Toute personne symptomatique ou asymptomatique peut demander un examen de ses caractéristiques », cela ouvre une autre voie. Il faudra savoir dans quel cadre on permet cela. Si la loi change, cela changera tout de même beaucoup de choses dans la pratique.
- Les patients qui peuvent payer, demandent à faire des tests même sans indication médicale. Ces démarches existent déjà actuellement. Une telle demande, du point de vue juridique ne peut se refuser. C'est de la prestation de services en Europe, on ne peut pas l'empêcher, mais le problème qui se pose est éthique.
- Cette liberté individuelle pose un problème éthique : celui de l'utilisation des ressources publiques. Accéder à tout<sup>16</sup> entraîne par la suite une sollicitation de professionnels du système public, qui les empêche d'accomplir leurs missions de service public.
- Une des tensions éthiques les plus fortes actuellement, c'est ce détournement des moyens qui existe au sein du système de santé, qui ne peut plus se consacrer aux vrais problèmes de santé, car il est distrait par des demandes qui auraient pu être évitées.
- Pour une bonne organisation des soins, le généticien devrait faire les panels des gènes qu'il sait interpréter et ne regarder que les variants qu'il connaît en termes de diagnostic. S'il ne trouve rien, l'enfant rentre alors dans un programme de recherche. On commence par ce que l'on sait faire, qui va couvrir 70 à 90 % des cas, et l'on fait rentrer les 10 % restants dans un programme de recherche bien cadré, et c'est là un tout autre cadre, un autre consentement (adapté à la recherche), avec d'autres délais, etc.

A la HAS, notamment sur les aspects méthodologiques, il n'y a pas lieu de remettre vigoureusement en question les critères habituels d'évaluation d'un dépistage. Des questions, d'importance très différente se posent et mériteront d'être développées :

- Pondération des critères entre eux ? Au vu de ce séminaire : Oui ? Comment ?
- Certains critères doivent-ils être considérés comme rédhibitoires, dès lors qu'ils sont absents, ou pas ?
- Comment définit-on le périmètre du bénéfice, au-delà du bénéfice patient strict, et du bénéfice famille ? Le plus difficile à définir est jusqu'où considère-t-on qu'il y a un bénéfice au-delà du patient individuellement.
- Problématique de l'élargissement du DNN à des formes frontières (modérées, à révélation très tardive...) → d'où l'importance de la définition du périmètre des maladies (y compris les formes frontières) à inclure
- Problématique de l'errance diagnostique

On ne peut pas simplement se positionner sur des critères, sans s'interroger sur leur traduction dans le code de Santé publique, où il est précisé que :

- le dépistage doit obligatoirement bénéficier à l'individu concerné. Aucune mention n'est faite sur le bénéfice pour la famille.
- Un traitement de la maladie dépistée doit être disponible
- Dans le cadre du DNN, il faut qu'il y ait une expression pendant la période néonatale. Ce qui pose problème est qu'il n'est pas bien défini s'il s'agit d'une expression clinique et/ou biologique. De façon internationale, l'expression néonatale réfère à un délai de 28 jours.

Une réflexion sur ces thématiques est prévue lors des groupes de travail.

<sup>16</sup> Notamment, des tests génétiques à la demande du consommateur

## Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM examinées

Les noms des maladies en français suivent la terminologie d'Orphanet ; les noms et les abréviations en anglais sont ceux utilisés dans le rapport de l'ACMG American College of Medical Genetics, 2006 (163).

Abréviation	Nom en français (synonyme)	Nom en anglais (synonyme)
<b>Anomalies du métabolisme des acides aminés</b>		
<b>HCY</b>	Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (Homocystinurie classique)	Homocystinuria (cystathionine bêta synthase deficiency; Classical homocystinuria)
<b>TYR-1</b>	Tyrosinémie de type 1	Tyrosinemia type 1
<b>MSUD</b>	Leucinose (maladie du sirop d'érable)	Maple syrup urine disease (branched-chain ketoacid dehydrogenase deficiency)
<b>CIT</b>	Citrullinémie (Déficit en argininosuccinate synthétase)	Citrullinemia (Argininosuccinate synthetase deficiency)
<b>ARG</b>	* Argininémie (déficit en arginase)	Argininemia (arginase deficiency)
<b>ASA</b>	Acidurie argininosuccinique (déficit en argininosuccinase)	Argininosuccinic acidemia (Argininosuccinase deficiency; Argininosuccinate lyase deficiency)
<b>OTC</b>	Ornithine transcarbamilase (ornithine carbamoyltransférase)	Ornithine Transcarbamylase Deficiency
<b>Anomalies du métabolisme des acides gras</b>		
<b>MTP</b>	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	Trifunctional protein deficiency
<b>LCHAD</b>	Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue	Long-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency
<b>VLCAD</b>	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
<b>SCAD</b>		
<b>CACT</b>	Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase	Carnitine acylcarnitine translocase deficiency
<b>CUD</b>	Défaut de captation de la carnitine cellulaire	Carnitine uptake defect (Carnitine transport defect)
<b>CPT-1a</b>	Déficit en carnitine palmitoyltransférase 1	Carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency
<b>CPT-2</b>	Déficit en carnitine palmitoyltransférase 2	Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency
<b>Anomalies du métabolisme des acides organiques</b>		
<b>IVA</b>	Acidémie isovalérique	Isovaleric acidemia (Isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency)
<b>GA-1</b>	Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase	Glutaric acidemia type 1
<b>PROP</b>	Acidémie propionique (Déficit en propionyl-CoA carboxylase)	Propionic acidemia (Propionyl-CoA carboxylase deficiency)
<b>HMG</b>	Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique	3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria (3-Hydroxy 3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)
<b>3MCC</b>	3-méthylcrotonyl glycinurie (déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase)	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
<b>BKT</b>	Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase	Beta-ketothiolase deficiency (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency; short-chain ketoacyl thiolase deficiency)
<b>MUT</b>	Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante (Déficit en méthylmalonyl-coenzyme A mutase)	Methylmalonic acidemia (methylmalonyl-CoA mutase deficiency)
<b>CBL A, B</b>	Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible	Methylmalonic acidemia (Vitamin B12 Disorders)
<b>MCD</b>	Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase	Multiple carboxylase deficiency (Holocarboxylase synthetase deficiency)



---

## Annexe 3. Critères utilisés à l'étranger pour évaluer les maladies

### Critères utilisés aux Etats Unis par l'American College of Medical Genetics 2006 (163)

Les principes de base suivants ont été développés pour servir de cadre à la définition des critères pour évaluer les maladies à dépister et élaborer des recommandations.

- Le DNN universel est une responsabilité de santé publique qui est essentielle à l'amélioration de la santé des enfants atteints.
- Le développement de politiques de DNN doit en premier lieu viser l'intérêt du nouveau-né atteint, les intérêts des enfants non atteints, des familles, des professionnels de santé et du public devant être des considérations secondaires.
- Le DNN est plus que simplement le test. Il s'agit d'un système coordonné qui inclut l'éducation, le dépistage, le suivi, le diagnostic, le traitement et la prise en charge, et l'évaluation.
- Le médecin traitant (medical home) et les composants publics et privés du programme de dépistage doivent être en communication étroite afin d'assurer la confirmation des résultats des examens et le suivi et la prise en charge des nouveaux nés identifiés.
- Les recommandations sur la pertinence des maladies à dépister chez le nouveau-né doivent être fondées sur une évaluation scientifique et sur des avis d'experts.
- Pour faire partie des maladies cibles primaires à dépister, une maladie doit répondre aux critères de base suivants :
  - a. Être identifiable à un stade (24 à 48 heures après la naissance) auquel elle ne serait d'habitude pas détectée cliniquement ;
  - b. Un test ayant une sensibilité et une spécificité suffisante doit être disponible ;
  - c. Il existe des preuves du bénéfice d'un diagnostic précoce, d'une intervention en temps opportun, et d'un traitement efficace.
- Les maladies cibles primaires pour le DNN doivent répondre aux critères listés en 6 ci-dessus. Le programme de DNN doit également déclarer tout autre résultat ayant une pertinence clinique.
- Un système d'information médicale et de collecte de données centralisé est nécessaire pour évaluer dans le temps les programmes de dépistage de maladies spécifiques.
- Une gestion de la qualité globale doit être appliquée aux programmes de DNN.
- Les échantillons (buvards) de DNN constituent une ressource d'information en santé importante. Chaque programme doit avoir une politique qui assure l'archivage confidentiel et l'utilisation appropriée des échantillons.
- La sensibilisation du public, la formation des professionnels et l'éducation des familles constituent une responsabilité importante du programme et doivent faire partie intégrante du système de DNN.

### Score utilisé

#### **Caractéristiques cliniques de la maladie**

- Incidence (incidence  $\leq 1/100\ 000$  / 0 points ;  $\geq 1/15\ 000$  / 100 points)
- Signes et symptômes cliniques identifiables dans les premières 48 h de vie. (toujours détectables / 0 points ; jamais détectables / 100 points)
- Fardeau de la maladie (histoire naturelle en l'absence de traitement ; plus le fardeau est élevé, plus le dépistage est justifié (0 à 100 points)

#### **Test de dépistage / disponibilité et caractéristiques**

- Disponibilité d'un algorithme de dépistage sensible et spécifique / meilleures sont les caractéristiques de l'examen, plus le dépistage est justifié. Il n'y a cependant pas d'accord sur les valeurs de ces caractéristiques qui doivent prendre en compte le fardeau de la maladie (0 à 100 points). Possibilité de pratiquer le test sur un papier buvard ou sur un autre type d'échantillon, ou à l'aide d'une procédure simple. (100 points)

- Test réalisable sur un plateau technique permettant de traiter un grand nombre d'échantillons en peu de temps. (50 points)
- Coût de l'examen inférieur à 1\$ par enfant dépisté. (50 points)
- Plusieurs métabolites en relation avec la maladie peuvent être détectés au cours d'une même analyse / la possibilité de détecter plusieurs marqueurs permet de les combiner entre eux en mesurant des ratios et par là d'augmenter la spécificité de l'examen.
- D'autres maladies que celle recherchée (cibles secondaires) peuvent être identifiées par un même métabolite / ceci est considéré comme un bénéfice ; 50 points)
- Plusieurs maladies peuvent être détectées par un même test (plateau multiplex). (200 points)

### **Diagnostic, suivi, traitement et prise en charge**

- Disponibilité d'un traitement. (50 points ; des points supplémentaires peuvent être accordés en fonction de l'efficacité du traitement).

### **Coût du traitement. (50 points)**

- Efficacité potentielle de traitement existant / plus le traitement est efficace, plus la valeur de ce critère est élevée. (200 points)
- Bénéfices individuels d'une intervention précoce / bénéfices pour le nouveau-né ; ceci doit être fondé sur des preuves. (200 points).
- Bénéfices d'une intervention précoce pour la famille et pour la société / les familles peuvent bénéficier du dépistage génétique ; réduire l'errance diagnostique réduit les coûts du système de santé, un bénéfice pour la société. (100 points)
- Prévention de la mortalité par le biais d'un diagnostic et d'un traitement précoce / ce critère est indépendant de la réduction de la morbidité. (100 points).
- Disponibilité d'un diagnostic de confirmation. (0 à 100 points en fonction de la « facilité » avec laquelle un diagnostic de confirmation peut être établi)
- Prise en charge de la maladie / disponibilité d'équipes ayant une expérience dans la prise en charge de la maladie. (100 points)
- Simplicité du traitement / plus simple est le traitement, plus élevé est le score alloué à ce critère. (100 points).

## **Critères utilisés pour le dépistage néonatal du Health Council of the Netherlands (194)**

Les critères de DNN du Health Council of the Netherlands sont fondés sur les critères de Wilson et Jungner, ainsi que sur ses propres critères sur le dépistage génétique. Ces critères font référence à différents aspects du programme de dépistage. Certains critères sont plus importants que d'autres, la disponibilité d'un traitement efficace et d'un test fiable étant considérés comme les critères les plus importants.

Le Health Council classe les maladies susceptibles de faire l'objet d'un DNN en trois catégories, celles pour lesquelles :

- • des conséquences graves et irréversibles peuvent être évitées grâce au DNN ;
- • les bénéfices de la prévention sont moins importants ou pour lesquelles le niveau de preuve sur le bénéfice de la prévention est insuffisant ;
- • le dépistage n'apporte aucun bénéfice en termes de santé.

### **1. But du dépistage néonatal**

Le but du DNN est de détecter des maladies pour lesquelles il existe des interventions qui peuvent être mises en place juste après la naissance et qui ont démontré un avantage avéré comparé à d'autres interventions qui ne peuvent être mises en place en l'absence de dépistage ou qui ne peuvent être mises en place qu'à un stade plus tardif. Ces interventions

n'incluent pas que les traitements (médicamenteux, geste chirurgical, greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les DICS) mais comprennent également des mesures préventives (comme l'éviction du jeûne, en relation avec des anomalies du métabolisme des acides gras) ou l'isolement sous bulle pour les DICS) ou la greffe d'organes.

### **1.1 Bénéfices en santé**

Ces bénéfices doivent avant tout être pour le nouveau-né. L'intérêt des familles, des professionnels de santé et de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé (c.-à-d. bénéfices directs), mais ils peuvent également être liés aux maladies non visées par le dépistage (bénéfices indirects). Les bénéfices en termes de santé doivent être substantiels et clairement établis.

### **1.2. Meilleur diagnostic et prise en charge**

En plus des bénéfices de santé (bénéfice direct), le dépistage peut également apporter des bénéfices indirects pour le nouveau-né, tels une amélioration du diagnostic et de la prise en charge. Il est parfois possible d'éviter l'errance diagnostique. Si la période nécessaire à l'établissement du diagnostic est raccourcie, elle entraîne également des bénéfices en termes de santé, il y a à la fois bénéfices directs et indirects.

Les bénéfices indirects pour le patient et les bénéfices pour la famille peuvent amener à considérer le DNN dans les cas où il existe peu ou pas de bénéfices directs. Dans ce cas, il sera nécessaire de faire une évaluation critique des maladies candidates afin de déterminer si le dépistage peut entraîner des désavantages en terme de santé pour les nouveaux nés, s'il existe un test fiable et si les bénéfices présumés sont suffisamment importants.

## **2. Pré-requis concernant les maladies**

### **2.1. Connaissance de la maladie**

La maladie dépistée doit être clairement définie. La prévalence ainsi que les variations dans la sévérité des présentations cliniques font également partie des critères.

## **3. Test de dépistage**

La disponibilité d'une méthode fiable est nécessaire pour entreprendre un DNN. Les données de sensibilité et de spécificité sont d'importance majeure dans l'évaluation d'un test. Une haute sensibilité signifie que quasiment tous les patients malades/atteints peuvent être identifiés. Une haute spécificité signifie que peu d'individus (sains) seront classés de manière erronée comme malades. Il est important de noter que la sensibilité et la spécificité sont généralement liées au choix des valeurs seuils.

### **3.1 Pré-requis concernant le dépistage**

Le dépistage doit être accepté par les parents et par les professionnels de santé concernés tels les obstétriciens, les médecins généralistes et les pédiatres.

Ceci signifie qu'une information appropriée doit être fournie. L'information aux parents doit fournir un tableau clair des tenants et aboutissants du dépistage et doit être compréhensible .

La participation au programme de dépistage doit être volontaire. Le DNN constitue une situation particulière dans le sens où la notion de volontariat ne s'applique pas à l'individu dépisté mais à ses parents.

La protection de la vie privée, le contrôle de qualité, l'accès aux traitements et au conseil doivent être garantis. Des accords clairs sur l'archivage et l'utilisation des données doivent avoir été établis.

---

La qualité du programme de dépistage doit être suivie et évaluée grâce à la réalisation de examens sur des échantillons de contrôle et par la compilation des résultats des examens au cours du temps. L'évaluation périodique des résultats des examens est importante.

Le suivi diagnostique, des informations sur les maladies dépistées, et le traitement doivent être disponibles et accessibles pour tous les patients et familles concernées.

#### **4. Maladie traitable**

Pour beaucoup de maladies, le traitement ne permet qu'une guérison partielle ou a un ralentissement limité sur le cours de la maladie. Les maladies génétiques ne sont pas curables par les traitements actuels en raison de l'altération irréversible des gènes concernés. Dans certains cas, le traitement peut cependant mener à un état asymptomatique, ou à une amélioration des symptômes. Le caractère soignable n'est cependant pas un critère suffisant. Il faut en effet que le dépistage entraîne un bénéfice substantiel pour le nouveau-né.

#### **5. Information sur le statut de porteur de mutation (hétérozygote)**

Lorsque le DNN identifie un nouveau-né comme malade, il peut souvent en être déduit que les parents sont porteurs de la mutation en question (hétérozygote). En effet, dans la plupart des cas, les maladies sont transmises selon un mode autosomique récessif, c'est-à-dire que les deux parents d'un enfant malade sont porteurs de la mutation (mais ne sont pas malades eux-mêmes). Il existe alors une probabilité de 1 sur 4 que l'enfant suivant soit également malade. Les parents doivent être informés de ce risque.

Le dépistage peut également fournir des informations sur le statut d'hétérozygote du nouveau-né lorsque le test détecte une protéine ou un métabolite dont le résultat est également anormal chez les hétérozygotes (p. ex. hémoglobine anormale chez les porteurs du trait drépanocytaire). Il en va de même pour les examens utilisés pour investiguer la présence de mutation dans l'ADN (dans la mucoviscidose p. ex.). Les parents doivent être informés de ces résultats possibles avant le dépistage. Une telle information peut être mal comprise en ce qui concerne l'état de santé des porteurs. Des questions subsistent quant à la façon d'informer précisément les parents, dans quelle mesure et comment informer les membres de la famille proche et éloignée, et quel type de suivi peut être offert. Un des problèmes vient du fait qu'il n'est pas toujours possible de déterminer avec certitude si seulement un des parents est porteur (comme c'est le cas par exemple dans la mucoviscidose où toutes les mutations ne sont pas connues). Le consentement éclairé des parents est requis avant que l'information concernant le statut d'hétérozygote ne soit donnée.

#### **6. Implications pour les individus non dépistés, les organisations professionnelles, la société**

Les conséquences du DNN ne se limitent pas aux parents et aux membres de la famille proche ou éloignée. Le dépistage a également des conséquences pour les individus et les organisations qui y sont impliqués professionnellement, ainsi que pour la société.

La portée d'un programme de dépistage et l'étendue des maladies qui sont dépistées ont un impact sur les professionnels qui fournissent l'information sur le dépistage et sur les résultats. Une extension du dépistage sera accompagnée d'une augmentation de la charge de travail.

Il doit également être noté que les fabricants d'appareil et de réactifs et que l'industrie pharmaceutique bénéficient également de l'extension du dépistage.

---

## Révision des critères utilisés pour le dépistage néonatal faite au Canada. Synthèses des critères saillants, Anderman 2008 (184)

- Le programme de dépistage doit répondre à un besoin reconnu.
- Les objectifs du programme de dépistage doivent avoir été définis dès le début.
- Il doit y avoir une population cible définie.
- Il doit y avoir des preuves scientifiques de l'efficacité du programme de dépistage
- Le programme doit comprendre l'information/éducation, le test, les services cliniques et la gestion du programme.
- Il doit y avoir des standards d'assurance qualité et un mécanisme visant à minimiser les risques potentiels du dépistage.
- Le programme doit assurer que les individus soient libres de participer et que le consentement à participer soit éclairé. Il doit également assurer la confidentialité et le respect de l'autonomie.
- Le programme doit promouvoir l'équité et l'accès au dépistage à toute la population cible.
- Une évaluation du programme doit être planifiée dès le début.
- Les avantages du programme doivent dépasser les inconvénients.

## Critères définis par le UK National Screening Committee (Royaume-Uni) (152)

Le « UK National Screening Committee » a émis des recommandations publiées en Juin 2015 sur le fonctionnement du UK NSC. Concernant les critères utilisés dans le cadre du DNN, il a été précisé que les critères en cours étaient le plus souvent suffisants et présentaient assez de souplesse pour s'adapter à chaque nouvelle situation. Ces critères portent sur les champs suivants :

### **Maladie**

La pathologie doit représenter un problème important par sa fréquence et/ou sa sévérité et l'épidémiologie (incidence/prévalence) et l'histoire naturelle doivent être connues, incluant la phase latente de la maladie et / ou il devrait y avoir des preuves solides sur l'association entre le marqueur de risque ou de maladie et une maladie grave ou traitable.

Toutes les interventions de prévention primaire rentables auraient dû être mises en œuvre dans la mesure du possible.

Si les porteurs d'une mutation sont identifiés à la suite d'un dépistage, l'histoire naturelle des personnes ayant ce statut doit être comprise, y compris les implications psychologiques.

### **Test**

Il devrait y avoir un test de dépistage simple, sûr, précis et validé.

La distribution des valeurs dans la population cible devrait être connue et un seuil approprié devrait être défini et accepté.

Le test, de la collecte de l'échantillon à la livraison des résultats, devrait être acceptable pour la population cible.

Il devrait y avoir une politique concertée sur la poursuite de l'investigation diagnostique chez les individus ayant un résultat de test positif et sur les choix disponibles pour ces individus.

Si le test porte sur une mutation particulière (ou un ensemble de variantes génétiques), son inclusion dans le programme doit être clairement défini.

### **Intervention**

Il devrait y avoir une intervention efficace pour les patients identifiés par le dépistage, avec des preuves que l'intervention à une phase pré-symptomatique conduit à de meilleurs résultats pour la personne dépistée par rapport aux soins habituels. Les éléments de preuve relatifs aux

avantages plus larges du dépistage, par exemple ceux qui concernent les membres de la famille, devraient être pris en compte lorsqu'ils sont disponibles. Cependant, lorsqu'il n'y a aucune perspective de bénéfice pour l'individu examiné, le programme de dépistage ne devrait même pas être pris en considération.

Il devrait y avoir des politiques fondées sur des données probantes, sur les personnes à qui une intervention appropriée devrait être proposée.

### ***Programme de dépistage***

Des essais contrôlés randomisés de haute qualité devraient démontrer que le programme de dépistage est efficace pour réduire la mortalité ou la morbidité. Lorsque le dépistage vise uniquement à fournir des informations permettant à la personne sélectionnée de faire un «choix éclairé» (tel que la trisomie 21 ou le dépistage d'un porteur de mucoviscidose), des essais de haute qualité doivent démontrer que le test mesure avec précision le risque. L'information fournie au sujet de l'examen et de son résultat doit être utile et facile à comprendre pour l'individu examiné.

Il devrait y avoir des preuves que le programme de dépistage complet (test, procédures diagnostiques, traitement / intervention) est acceptable sur le plan clinique, social et éthique pour les professionnels de la santé et le public.

Les bénéfices obtenus par les personnes participant au programme de dépistage devraient l'emporter sur tous les inconvénients, par exemple le surdiagnostic, le surtraitement, les faux positifs, les faux négatifs, les résultats incertains, et les complications.

Le coût d'opportunité du programme de dépistage (y compris les examens, le diagnostic et le traitement, l'administration, la formation et l'assurance qualité) devrait être équilibré économiquement par rapport aux dépenses de soins médicaux dans leur ensemble (optimisation des ressources). L'évaluation par rapport à ce critère devrait prendre en compte les éléments d'analyse des coûts-bénéfices et / ou du rapport coût-efficacité et tenir compte de l'utilisation efficace des ressources.

### ***Mise en place du programme***

La prise en charge pour les patients doit être optimisée chez tous les fournisseurs de soins de santé avant de participer à un programme de dépistage.

Toutes les autres options de prise en charge de la maladie doivent avoir été envisagées (amélioration du traitement ou mise à disposition d'autres services, par exemple) afin de garantir qu'aucune intervention plus coût-efficace ne puisse être mise en place.

Il devrait y avoir un plan de gestion et de suivi du programme de dépistage et un ensemble convenu de procédures d'assurance qualité.

Avant de démarrer le programme de dépistage, toutes les ressources humaines doivent être prévues pour assurer une dotation en personnel et des installations adéquates pour les examens, le diagnostic, le traitement et la gestion du programme.

Des informations factuelles, expliquant le but et les conséquences potentielles du dépistage, de l'investigation et de l'intervention ou du traitement préventif, devraient être mises à la disposition des participants potentiels pour les aider à faire un choix éclairé.

Il faudrait anticiper les pressions exercées par le public pour élargir le nombre de maladies à inclure et pour accroître la sensibilité des examens. Les décisions concernant ces paramètres devraient être scientifiquement justifiables pour le public.

---

**Critères utilisés en Espagne<sup>17</sup>:**

La maladie proposée doit conduire à une morbidité physique et/ou psychique sévère ou à la mortalité si elle n'est pas diagnostiquée précocement en période néonatal.

La maladie ne peut pas être détectée cliniquement en période néonatal ou son diagnostic clinique est très difficile à faire

Il existe un traitement efficace ou palliatif qui améliore la qualité de vie et/ou l'espérance de vie du patient.

L'incidence de la maladie doit être autour de 1/10.000-15.000 naissances à elle toute seule ou en association avec d'autres maladies qui sont détectées par le même principe analytique.

Le test de dépistage doit être rapide, sensible, spécifique et son coût doit être raisonnable.

Les bénéficiaires de l'inclusion de la maladie dans le programme de dépistage sont d'abord l'enfant dépisté, mais aussi la famille et la société.

Il doit exister des unités de diagnostic, prise en charge, traitement et suivi des patients pédiatriques mais il faut aussi prévoir que ce suivi soit mis en place quand l'enfant atteindra l'âge adulte.

Doit être mise en place une coordination entre les maternités où l'échantillon de sang est prélevé, le laboratoire qui fait l'analyse, les laboratoires qui confirment le diagnostic présumé (si différent du laboratoire initial), les unités de diagnostic, les centres de traitement et de suivi clinique.

<sup>17</sup> <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/cribado-neonatal-ampliado>

---

## Annexe 4. Grille envoyée aux membres du panel d'experts pour chaque EIM évaluée

### Document explicatif à destination du panel d'experts

La Haute Autorité de santé (HAS) mène actuellement le deuxième volet de ses travaux d'évaluation de la pertinence de l'extension du dépistage néonatal (DNN) aux erreurs innées du métabolisme (EIM) par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) en population générale. Le 1er volet a concerné le seul déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) et a abouti, en juillet 2011, à recommander l'extension du DNN à cette maladie par l'utilisation de la MS/MS, et également le passage à la dite technologie pour le DNN de la phénylcétonurie (PCU).

Pour ce 2ème volet, le périmètre de l'évaluation est restreint aux EIM intermédiaires (aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale) dépis- tables par MS/MS.

Devant la difficulté de se prononcer sur la pertinence de dépister chacune des maladies en procédant à une évaluation séquentielle maladie par maladie, il a été décidé, dans le cadre des présents travaux, de mettre en œuvre une démarche globale d'évaluation portant sur l'ensemble des maladies incluses dans le périmètre retenu, avec comme objectif d'aboutir à un classement des EIM qui pourraient être intégrées dans le programme national de DNN. Pour ce faire, une méthode d'analyse décisionnelle multicritère sera mise en œuvre. Les critères d'évaluation ont été déterminés par un groupe de travail (GT), et transcrits sous forme de grille ce qui permettra d'évaluer chaque EIM, et, ensuite les comparer entre elles.

Cette évaluation sera menée par un panel d'experts, dont vous faites partie, composé de 40 participants répartis de façon homogène entre cliniciens et biochimistes. Les évaluations de tous les experts du panel seront colligées, puis restituées aux membres du GT pour hiérarchiser les EIM et déterminer celles dont l'inclusion dans le programme national de DNN pourrait être recommandée.

### Remplissage de la grille d'évaluation

En tant qu'expert, il vous est demandé de participer à la notation des EIM. Vous recevrez un questionnaire par voie électronique qui vous présentera une grille avec entre 9-10 questions pour chaque maladie. Ainsi, vous devrez remplir cette grille pour la totalité des EIM évaluées.

Nous vous enverrons en même temps, un document qui regroupe des courtes fiches bibliographiques renseignant chacun des critères évalués autant que possible (en fonction de la bibliographie disponible) pour chaque EIM. Ces fiches ont été relues et validées par les membres du GT. Nous vous demanderons de lire chaque synthèse bibliographique avant de remplir la grille.

Les critères pris en compte pour l'évaluation des maladies sont détaillés ci-après.

Si vous avez des questions n'hésitez pas à contacter <a.lasserre@has-sante.fr>



Histoire naturelle	Description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement. L'histoire naturelle est une composante majeure de l'épidémiologie descriptive et seules les études en population fournissent des données fiables pour faire le lien entre génotype et phénotype, sur l'évolution de la maladie, les facteurs prédictifs de l'évolution, la morbidité et la mortalité associées. Dans le cadre des maladies rares que nous évaluons ici, toutes les informations ne sont pas disponibles.
Gravité	Il s'agit de la gravité de la maladie en l'absence de traitement (évolution naturelle), y compris les séquelles (neurologiques par exemple) et handicaps, la perte de qualité de vie et la mortalité.
Prévalence	Le nombre de cas de la maladie à la naissance n'est connu dans une population que dans le cadre du dépistage systématique. N'ayant pas de données de prévalence pour la population française, des données portant sur des populations d'Europe occidentale et/ou de l'Amérique du Nord ont été incluses à titre informatif.
Efficacité du traitement	Un bénéfice clinique démontré de ce dépistage et donc d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif devrait idéalement être démontré. Dans le cadre des maladies rares, nous ne disposons pas d'études cliniques contrôlées et la plupart de données proviennent d'études observationnelles. Il y a quelques séries qui permettent de comparer l'évolution des cas repérés par dépistage néonatal aux cas repérés par l'observation de symptômes. Le traitement, peut s'avérer efficace pour éviter les séquelles graves de déficience intellectuelle ou le retard de croissance, mais ne permet peut-être pas d'éviter toutes les complications (risque de décompensation métabolique). Dans certaines pathologies, il ne peut pas être affirmé que le bénéfice clinique d'un traitement précoce soit démontré.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé, et doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. La diminution de l'errance diagnostique est un bénéfice individuel indirect. L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire.
Performance du test	La performance du test est mesurée par les indicateurs classiques de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative. Elle dépend de plusieurs facteurs, dont la prévalence de la maladie dans la population (ici inconnue), le choix d'un ou de plusieurs marqueurs et du seuil de positivité, la présence ou l'absence du marqueur d'intérêt dans l'échantillon au moment du prélèvement, et la quantité de sang sur le buvard et les conditions de sa manipulation. Un test performant devra reposer sur l'existence d'un marqueur bien défini, idéalement très sensible et spécifique. Un tableau résume les articles trouvés et présente le nombre de naissances analysées, le nombre de tests de dépistage positifs, le nombre de vrais positifs, la prévalence de la maladie, la valeur prédictive positive, la spécificité de la MS/MS. La plupart des publications ne fait pas mention des faux négatifs et donc le calcul de la sensibilité n'est pas possible. Cependant, celle-ci est généralement considérée par les auteurs comme étant de l'ordre de 100 %. Il existe une hétérogénéité entre les études sur les résultats de la VPP qui peut s'expliquer par l'utilisation de différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils, ainsi que par la variabilité génétique de la maladie à travers le monde (variation de la prévalence).
Information en temps utile	Il est primordial que le résultat du test soit disponible avant l'apparition des symptômes caractéristiques ou graves de la maladie afin de prévenir une décompensation métabolique.
Impact organisationnel	Un dépistage doit toujours être confirmé par d'autres tests réalisés sur d'autres échantillons biologiques (profil répété des acylcarnitines, dosage des acides organiques dans les urines, analyse d'ADN, activité enzymatique, etc.). L'impact organisationnel peut ainsi être mesuré à travers le taux de positivité du test initial de dépistage (et le taux de faux positifs). Il y aura aussi un impact sur la capacité thérapeutique, y compris la prise en charge des (vrais) cas dépistés et des diagnostics fortuits. Les algorithmes de dépistage et les modalités de confirmation diagnostique varient d'un programme à l'autre, ce qui rend difficile leur comparaison. On vous demandera tout spécialement, d'après votre connaissance et votre expérience, d'estimer si l'ajout cette maladie au programme national de DNN, aura un impact organisationnel nul, faible, modéré, important, ou si celui-ci sera difficile à estimer.

Veuillez indiquer votre activité professionnelle <input type="checkbox"/> Biochimiste / Biologiste <input type="checkbox"/> Pédiatre/Clinicien	
<b>MALADIE (abréviation)</b>	
<b>Histoire naturelle</b>	
	<input type="checkbox"/> peu connue <input type="checkbox"/> moyennement connue <input type="checkbox"/> bien connue
<b>Gravité de la maladie</b>	
	<input type="checkbox"/> pas grave <input type="checkbox"/> grave <input type="checkbox"/> très grave
<b>Incidence de la maladie</b>	
	<input type="checkbox"/> > 1 cas pour 100 000 naissances <input type="checkbox"/> ≤ 1 cas pour 100 000 naissances
<b>Efficacité du traitement</b>	
	<input type="checkbox"/> non démontrée <input type="checkbox"/> prévient quelques conséquences de la maladie <input type="checkbox"/> prévient beaucoup de conséquences de la maladie <input type="checkbox"/> prévient toutes les conséquences négatives de la maladie
<b>Bénéfice individuel de l'intervention précoce</b>	
	<input type="checkbox"/> non démontré <input type="checkbox"/> partiellement établi <input type="checkbox"/> clairement établi
<b>Fiabilité du test par MS/MS</b>	
	<input type="checkbox"/> absence de marqueur <input type="checkbox"/> marqueur peu sensible/peu spécifique <input type="checkbox"/> marqueur sensible/spécifique
<b>Résultat du dépistage disponible avant l'apparition des symptômes chez l'enfant</b>	
	<input type="checkbox"/> La maladie apparaît brutalement entre 0 et 7 j après la naissance dans la majorité des cas <input type="checkbox"/> La maladie apparaît entre 7 et 28 j après la naissance dans la plupart des cas <input type="checkbox"/> La maladie apparaît presque toujours 28 j après la naissance
<b>Impact organisationnel</b>	
	<input type="checkbox"/> nul <input type="checkbox"/> faible <input type="checkbox"/> modéré <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> difficile à estimer
Seriez-vous favorable à l'inclusion de cette EIM dans le programme national de DNN ? Choisissez un chiffre entre 1 (pas du tout favorable) et 9 (très favorable)	
	1   2   3   4   5   6   7   8   9
Avez-vous un commentaire concernant cette maladie ?	

---

## Annexe 5. Aminoacidopathies

Les trois niveaux d'expertise sont présentés par maladie :

- 1) Fiche bibliographique qui résume l'état des connaissances sur la maladie (selon la trame décrite, cf. Tableau 20) rédigée par le chef de projet et validée par le GT
- 2) Synthèse de résultats de l'expertise du panel d'experts en appliquant le logigramme (cf. **Figure 4**)
- 3) Avis du GT (proposition ou pas de la maladie au programme de DNN)

## HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE (HCY)

**1 Fiche bibliographique**

ORPHA 394 Déficit en cystathionine bêta-synthase ; CIM-10 : E72.1

**Descriptif de la maladie**

L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta synthase (CBS) est une anomalie de la voie de la transsulfuration, entraînant une accumulation d'homocystéine toxique pour l'organisme. Normalement, l'enzyme CBS convertit l'homocystéine en cystathionine par la cystathionine bêta synthase (CBS) avec l'aide de son cofacteur : le pyridoxal 5-phosphate.

Le mécanisme de reméthylation de l'homocystéine va intégrer le cycle des folates et le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. La maladie est transmise sur le mode autosomique récessif.

Deux types de déficits en CBS sont individualisés (151) :

- Type I : pyridoxine (Vitamine B6) répondante
- Type II : pyridoxine résistante

**Epidémiologie**

Selon les données des pays ayant mis en place ce dépistage, le taux de détection de HCY est de 1/344 000 (195). Le nombre de cas à la naissance est très variable : 1/100 000 au Royaume-Uni (178), 1/100 000 en Belgique (117), 1/425 000 au Portugal, 1/374 000 à Galice (196, 197), 1/200 000 à 1/300 000 en Ontario (Canada, (198, 199). L'incidence la plus élevée a été rapportée au Qatar (1/1800) (200). 1,10 (0,35-3,44)/100 000 naissances si diagnostic par MS/MS, et de 0,82 (0,39-1,73)/100 000 naissances si diagnostic clinique (201).

**Age d'apparition**

La maladie peut se manifester à tout âge de la petite enfance à l'âge adulte (197, 202).

**Importance de la maladie**

Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie évolue de façon progressive (202). Elle est caractérisée par une atteinte oculaire (ectopie du cristallin avec une forte myopie), du squelette (morphotype marfanoïde, genu valgum, pied creux, cyphose, scoliose (pectus excavatum) associés à une ostéoporose), du système nerveux central (retard mental) et du système vasculaire (thromboses). Le déficit intellectuel survient rarement avant les deux premières années de vie. Des troubles psychiatriques sont retrouvés dans 51 % des cas. Les thromboses vasculaires, à la fois artérielles et veineuses, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité (38, 40, 202-204).

**Avantage préventif à connaître son état**

L'évolution de la maladie est lente, mais plus le diagnostic et le traitement sont tardifs, plus le risque de séquelles est important. Sans traitement, autour d'un quart des patients vont mourir avant l'âge de 30 ans à cause d'un accident vasculaire thrombotique. Une prévention des problèmes vasculaires doit être mise en place s'il doit y avoir une chirurgie. Les contraceptifs oraux sont à éviter (202, 205).

## Traitement

### Nature du traitement

Les vitamines B6, B9 et B12 ont pour objectif de restaurer (dans les formes sensibles) l'activité de la CBS (B6) et d'optimiser la voie de la reméthylation (B9, B12) pour faire baisser l'homocystéine plasmatique totale.

La bétaine peut permettre de diminuer les taux d'homocystéine chez ces malades via une voie métabolique accessoire dans les formes pyridoxine résistantes. Elle peut être utilisée en complément du régime, et a obtenu une AMM européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement de l'Hcy en 2007 (202).

Type I : pyridoxine à doses pharmacologiques associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12.

Type II : régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en acide folique, vitamine B12 et bétaine.

### Efficacité du traitement

Le traitement est efficace si initié avant que les signes cliniques aient lieu.

Un traitement est efficace si les taux d'homocystéine totale plasmatique deviennent inférieures à 50 µmol/L (formes B6 sensibles) ou < 100 µmol/L (formes B6 résistantes) (38, 39, 202, 206). Chez un nouveau-né, le but du traitement est d'assurer un bon développement psychomoteur et cognitif et de prévenir l'apparition des autres complications. Si le diagnostic est posé tardivement, le traitement vise à prévenir les accidents thrombotiques et à limiter la progression des diverses complications (207, 208).

### Dépistage

**Tableau 26. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : HCY**

<b>Test 1e intention</b>	MS/MS, repose sur la mise en évidence d'une augmentation de méthionine (Met) sur le sang extrait du carton de Guthrie. Possibilité de combiner avec divers ratios tels que Met/Phe (202). La sensibilité peut être augmentée en utilisant un « cut-off » entre 39-50 µmol/litre (36, 38).
<b>Test 2e intention</b>	Dosage de l'homocystéine totale (↑tHcy). Obligatoire pour éviter des faux positifs et confusion avec d'autres pathologies. Sensibilité/spécificité presque de 100 % quand évaluation de Met ou ratio Met/Phe suivie de Hcy (41, 202) UK Fact File : VPP 36 % ; sensibilité environ 100% Canada : sensibilité 99 % ; VPP : 95 % (209)
<b>Dépistage concomitant</b>	Des niveaux élevés de Met : peuvent être associés à : un déficit en méthionine adényltransférase (MAT) un déficit en glycine N-méthyltransférase (GNMT), ou à un déficit en S-adenosylhomocystéine hydrolase (SAHH) les maladies entraînant une insuffisance hépatique
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux positifs (FP)</b>	Ils s'évitent en utilisant un test de 2ème intention (43)
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Décrits dans la littérature quand seul Met était utilisé comme marqueur sans mesurer tHcy (38, 39, 202, 210). De plus, la sensibilité du test ne semble pas être la même en fonction du type de CBS et quelques patients pourraient être des faux négatifs (178).
<b>Investigation diagnostique</b>	Le diagnostic est confirmé par l'analyse des acides aminés sanguins associé à celui de l'homocystéine totale et par la recherche des mutations du gène CBS (36, 200, 202)

**Tableau 27. Performance de la MS-MS pour le dépistage de HCY**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés 1er test	Cas détectés (n)	Marqueurs utilisés 2nd test	Faux pos. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Okun et al 2017 (41)*	125 047 Qatar 2006-13	36-72h	Met	19 907	Hcy 12 µmol/L	0	30	100% 100% -
			Met/Phe >0,77	611				
			Met/Phe >0,61	2885				
			Met/Phe >0,56	5105				
Marçao (196) et al. 2015 (Iberia)	850 000 Portugal	3e-6e jour	Met >50 µmol/L	33	tHcy□	0	2 HCY 31 MAT*	nr
	374 000 Galicia		Met >48-56µmol/L	14	tHcy□	0	1 HCY 13 MAT*	nr
Tortorelli et al (42), 2010 USA	86 333	24-48h	Met	233	Hcy	0	0	nr
Niu et al, 2010 (45) Taiwan	1 495 132	24h après la 1ière prise alimentaire	Met§ >50-60 µmol/L	1459	Met	163	0	nr
Matern et al, 2007 (211) USA	260 936	24h	Met >60 µmol/L	516	Hcy	0	1 HCYy 2 HMet	100 % - -
Frazier et al 2006 (65) USA	944 078 (1997-2005)	24-48h	?	?	Hcy	?	2 HCY	nr
	239 415 (2003-2004)		Met >106 µmol/L	63	Hcy	7	1 HCY	- - 14 %
Comeau et al (212) 2004 USA	472 255	24-48h	Met	?	Hcy	7	1 HCY	- - 14 %
Schulze et al, 2003 (213) Allemagne	250 000	Avant 48e h	Met >65 µmol/L Met/Phe >3 Met/Leu >1	0	Hcy	8	0 HCY	0 - -

Hcy : homocystéine

MAT : méthionine adénosyl transférase

nr: information non renseignée

\*Attention, ces résultats ne sont peut-être pas extrapolables aux populations avec un background génétique différent car la population qatarie a une incidence très élevée de Hcy (1 :1800)

§ Niu et al (2010) (45) pensaient que la sensibilité et spécificité de l'utilisation de la méthionine en tant que marqueur de la HCY devait être réévaluée et proposaient de mesurer l'homocystéine totale, en suivant la méthode développée par Gan-Schreier et al. 2010 (200).

---

## Expérience internationale du dépistage de l'Homocystinurie ou preuves de l'efficacité du dépistage

### **En Europe**

- Pays qui dépistent l'HCY : Autriche, Belgique (Fédération Wallonie Bruxelles), Espagne (quelques régions), Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse (108, 116, 175, 176, 214-216)
- Pays ayant arrêté le dépistage de l'HCY : Pays Bas, manque de cas et excès de FP (194)
- Pays ayant inclus l'HCY dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : Allemagne (manque de cas et 8 FP) (154, 213). Il y aurait une étude en cours en Allemagne pour réévaluer la méthodologie de dépistage en utilisant l'homocystéine totale comme second test (182, 217, 218).

### **En Amérique du Nord**

- Pays qui dépistent l'HCY : Etats-Unis et Canada (Ontario) (114, 219). Le Québec avait préconisé son inclusion suite à une étude en 2013 mais ne l'a pas inclus depuis (183).

### **Révisions internationales**

- Une revue Cochrane a été faite régulièrement entre 2011 et 2015. Elle ne peut pas inclure des articles dans sa révision car il n'y a pas de publications avec un niveau de preuve fort (essais contrôlés) pour évaluer le bénéfice du DNN par rapport au diagnostic clinique. Elle conclut à un manque d'évidence en faveur du dépistage (151).
- Cependant, des études observationnelles sont en faveur de la mise en place du dépistage, qui diminue l'errance diagnostique, et permet une mise en place du traitement précoce évitant les thromboses, qui sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité (38-41, 114, 202, 210).
- Le réseau européen « EHOD<sup>18</sup> » (par European network and registry for homocystinurias and methylation defects) a publié en 2017 des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'homocystinurie classique (202). Il est signalé que les résultats du dépistage de l'homocystinurie sont obtenus en temps opportun (signes cliniques apparaissant plus tard).
- EHOD a financé un projet pour regrouper les données des patients avec un diagnostic de HCY et ainsi pouvoir étudier les différentes stratégies pour le dépistage et la conformité avec les guides récemment publiés. Les résultats de ce projet confirment la grande disparité méthodologique entre les 18 pays ayant participé (210). Cette disparité ne facilite pas le regroupement des patients pour son analyse. Les auteurs proposent quatre pas à suivre pour le DNN de HCY :
  - Que chaque pays revise les seuils de détection en fonction de la valeur médiane de la population locale
  - Qu'une combinaison des marqueurs soit faite pour le premier test (Met, Met/Phe, C3, C3/C2)
  - Que les pays utilisent l'outil collaboratif CLIR (par Collaborative Laboratory Integrated reports) qui permet d'inclure des co-variables comme le poids à la naissance, le nombre de semaines à la naissance et le moment du prélèvement de sang.
  - Qu'un second test soit fait en utilisant comme marqueurs l'homocystéine totale (tHCY) et l'acide méthylmalonique dans le but d'augmenter la sensibilité, la sensibilité et diminuer les coûts.

<sup>18</sup> <http://www.e-hod.org>

## 2- Synthèse de l'évaluation de HCY

### Panel d'experts

**Tableau 28. Résultats regroupés par expert, HCY (n= 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	
Gravité	3	3	2	2	3	2	3	3	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	2	3	2	2	2	3	2	3	2	3	2	
Efficacité traitement	4	3	2	3	3	2	4	4	2	3	3	4	4	3	4	4	3	3	4	3	4	3	2	3	3	4	3	3	4	3	4	3	4	3	4	3	
Bénéfice individuel	3	3	2	1	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	
Fiabilité MS/MS	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3	3	
Rés temps utile	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tableau 29. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, HCY (n= 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	33	94,3	2	5,7
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	30	85,7	5	14,3
Marqueur sensible/spécifique	25	71,4	10	28,6
Résultats en temps utile	35	100,0	0	0,0

Pour l'HCY, les experts sont d'accord à l'unanimité sur la gravité de la maladie (100 %), l'efficacité du traitement (100 %) et le fait que les résultats sont rendus en temps utile, car la maladie apparaît après la première semaine de vie (100%).

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 94,3 % (33/35) ainsi que le bénéfice individuel de l'intervention précoce, qui fait consensus pour 85,7 % d'experts (30/35).

Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 71,4 % d'experts (25/35).

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure l'HCY dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- il existe un bénéfice individuel pour l'enfant dépisté à la naissance car une intervention précoce, avant tout signe clinique, assurera un bon développement psychomoteur et cognitif et évite les thromboses, cause la plus importante de morbidité et mortalité.
- Le dépistage à la naissance diminue l'errance diagnostique, et les résultats sont rendus en temps utile.
- Afin de réduire le nombre de faux positifs, le dépistage de cette maladie par MS/MS peut être proposé à condition d'utiliser la méthionine comme test de première intention et de faire un dosage de l'homocystéine totale comme test de second intention qui se fait sur buvard (36).

**Le GT propose d'inclure l'homocystinurie (HCY) dans le groupe de maladies pouvant être dépistées à la naissance par MS/MS**



## TYROSINÉMIE DE TYPE 1 (TYR-1)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 882 ; CIM-10 : E70.2

### Descriptif de la maladie

La tyrosinémie de type 1 (TYR-1) est due à un déficit en fumaryl acétoacétate-hydrolase, qui est la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. Ce déficit entraîne une augmentation de la succinylacétone (SA) qui génère une insuffisance hépatique et une inhibition secondaire d'une enzyme clé de la synthèse du porphobilinogène (la delta amino lévulinate D hydratase). La transmission est autosomique récessive.

Il existe également deux autres types de tyrosinémie, les types II et III, beaucoup moins fréquentes (220). La tyrosinémie de type II entraîne un tableau neurologique, cutané et ophtalmologique, et la tyrosinémie de type III peut entraîner un retard mental modéré.

### Epidémiologie

En Europe centrale, la prévalence serait de 1/125,000 (31, 221), avec un nombre total de patients traités par NTBC (traitement spécifique de TYR-1) de moins de 400 cas (221). Le nombre de cas à la naissance dans les pays où un programme de DNN de TYR-1 a été mis en place varie de 1/100 000 (Alberta (Canada) (198, 199) à 1/250 000 (Etats Unis (195)).}. Dans deux régions du monde il y a une fréquence plus importante, due probablement à un effet fondateur : en Finlande 1/60 000 naissances et au Québec : 1/16 000 (198, 199, 222). Belgique (Fédération Wallonie Bruxelles) 1,7/100 000 à cause de deux cas diagnostiqués entre 2012-2013 sur 120 295 enfants (116).

### Age d'apparition

Les patients atteints de TYR-1 ne présentent aucun signe clinique à la naissance. La maladie se déclare dans la plupart des cas entre 15 jours et 3 mois (221, 223). Une étude de cohorte internationale (221), regroupant 168 cas aux Etats Unis, en Turquie et en Israël, décrit un âge moyen au diagnostic clinique de 12,9 mois, et de 0,58 mois chez les patients diagnostiqués par DNN. Chez les 28 patients diagnostiqués par DNN, un seul a eu des symptômes à l'âge de 12 jours. En Belgique (FWB), deux cas ont reçu un diagnostic à 11 et à 13 jours grâce au DNN. Ils n'avaient pas encore de symptômes (117).

### Importance de la maladie

Trois formes de TYR-1 ont été décrites :

- **Forme aiguë**, avant l'âge de 6 mois, caractérisée par un syndrome d'insuffisance hépatique (hypoglycémie, œdème et ascite), et signes digestifs (vomissements, diarrhée), ictère et syndrome hémorragique. S'y associe une tubulopathie (Syndrome de Fanconi) avec un rachitisme hypophosphatémique. Il s'agit d'une forme létale.
- **Forme subaiguë** : entre 6 à 12 mois, se caractérise par une atteinte hépatique, des troubles de la coagulation, une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, une hypotonie et un rachitisme hypophosphatémique.
- **Forme chronique** : peut se manifester à partir de 1 an, chez l'enfant ou l'adulte. Cette forme est caractérisée par une atteinte hépatique chronique avec cirrhose et un risque très élevé de dégénérescence maligne. L'atteinte rénale peut aller de la tubulopathie à l'insuffisance rénale sévère. Plus rarement : des cardiomyopathies, des crises neurologiques, des paralysies, des convulsions.

Non traitée, elle peut se compliquer de crises porphyriques avec des accès de polynévrite pseudo-porphyrique et une dystonie qui peuvent être révélateurs. Sans traitement, le taux

d'alpha-fœtoprotéine est très élevé, il y a un risque plus important d'adénome hépatique avec transformation maligne en hépatocarcinome possible.

### **Avantage préventif à connaître son état**

Un traitement existe et peut être mis en place rapidement (cf. ci-dessous). Mis précocement, ce traitement permet d'éviter les complications multiples de la maladie et améliore le pronostic.

## **Traitement**

### **Nature du traitement**

Le traitement de la TYR-1 reposait à l'origine sur une restriction drastique de l'apport de tyrosine et de phénylalanine dans l'alimentation. En cas de défaillance hépatique ou de dégénérescence maligne, une transplantation hépatique pouvait être proposée, mais le pronostic était sombre. L'arrivée sur le marché de la nintinone (NTBC) a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients. La NTBC a obtenu en 2005 une autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement des patients atteints de TYR-1 (31, 224-226). Il s'agit d'un inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase ce qui entraîne une diminution rapide des concentrations de la succinylacétone, et une augmentation secondaire de la tyrosine.

Cependant, le traitement par NTBC ne permet pas d'assouplir le régime alimentaire. La non-observance du régime expose les patients à une augmentation majeure de la tyrosinémie et à ses complications oculaires (opacité cornéenne, kératite hypertyrosinémique) et cognitives (26, 32, 33, 227).

### **Efficacité du traitement**

Le NTBC est un traitement efficace de la TYR-1, avec des preuves qu'un traitement par NTBC associé à un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine peut améliorer la survie, améliorer la fonction hépatique, réduire le risque ou retarder l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire, et ainsi améliorer le rachitisme et la croissance (220, 226, 228, 229). Cependant, des anomalies neurocognitives ont été observées chez des patients atteints de TYR-1 traitée par NTBC (230). Que cela soit dû au médicament (bien qu'il n'y ait pas de preuve d'une neurotoxicité du NTBC), ou aux niveaux élevés de tyrosinémie (comme observé chez les patients ayant une tyrosinémie de type II et III), ou aux niveaux réduits de phénylalanine ou à un autre facteur n'est pas clair.

Quelques études mettent en lumière que les patients ayant eu un traitement précoce (associé aux restrictions alimentaires) ont moins de recours à la greffe de foie, ont un taux moins élevé de dysfonctionnement rénal, moins de crises neurologiques, moins d'hospitalisations et plus courtes par rapport aux patients traités tardivement (224, 228). Des études observationnelles ont montré qu'un traitement plus précoce par la NTBC pourrait être bénéfique. Cependant une méta-analyse récente appelle à la prudence avant de conclure à ce bénéfice qui même si décrit dans des études observationnelles, devrait être confirmé par des études plus robustes (226).

Enfin, même sous traitement, tous les patients nécessitent une surveillance de l'alpha fœtoprotéine pour dépister rapidement un carcinome hépatique qui pourra nécessiter une transplantation hépatique si celui-ci est pris en charge rapidement (33, 227, 228, 231).

## Dépistage

**Tableau 30. Connaissances du test de dépistage par MS/MS : TYR**

<b>Test 1° intention*</b>	Deux méthodes sont décrites par MS/MS méthode 1 marqueur Tyrosine méthode 2 marqueur Succinylacétone (SA) (26, 32)
<b>Test 2° intention</b>	méthode 1 marqueur Succinylacétone (SA) méthode 2 : pas besoin de test de 2ème intention (26, 32)
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux positifs (FP)</b>	méthode 1 des FP décrits (voir tableau ci-dessous) méthode 2 très peu de FP
<b>Faux négatifs (FN)</b>	méthode 1 des FN décrits (voir tableau ci-dessous) méthode 2 sans FN
<b>Investigation diagnostique</b>	Augmentation de la tyrosine plasmatique et de la SA urinaire. Confirmation par analyse des mutations. Le dosage enzymatique sur fibroblastes n'est plus pratiqué de façon systématique.

**Tableau 31. Performance de la MS-MS pour le dépistage de la tyrosinémie type 1**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueur 1r test	Cas (n)	Marqueur 2nd test	Faux positifs (n)	Faux négatifs (n)	Cas (n)	Sensibilité Spécificité VPP
*Allard et al, 2004 (28) USA			SA						- - -
*Sander et al, 2006, (232) Allemagne	61 344	36-72 h	SA	2	-	0		2	100 % 100 % -
*Morrissey et al, 2011 – (233) NYC USA	500 000	48-72 h	SA	5		3	0	2	100 % 99,99 % 40%
La Marca et al, 2009 (234) Italie	87 000	48-72 h	SA					1	100 % - -
Lund et al, 2012 (180) Danemark	140 565	4-9 j	SA	1	na	0	0	1	100 % 100 % -
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002 :3-5 ≥2002 :36-72h	Tyr	2	SA	nr	0	2	100 % 99,99 % 98,94 %
Couce et al, 2011 (30) Espagne	210 165	48-72 après ingestion	Tyr	2	-	0	1	2	66,67 % 100 % 100 %
Wilcken et al (235), 2009 Australie	461 500	48-72 h	Tyr	2	nr	nr	nr	2	- - -
La Marca et al, 2008 (57) Italie	160 000	48-72 h	Tyr	0	SA	nr	1	0	- - -
Frazier et al, 2006 (65) USA	239 415	>24h	Tyr	1	Tyr	26	nr	nr	- - -
Schulze et al, 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	Tyr	2	SA (urines)	51	0	1	100% 99,98% 1,92%
Comeau et al, 2004 (212) USA	318 535	24-48h	Tyr		nr	76	nr	0	- - -

\*même technique

na= non applicable ; nr= non renseigné ; † =calcul à partir des données du programme de dépistage global

SA : succinylacétone ; TYR : tyrosine

---

## **-Expérience internationale du dépistage de la Tyr-1 ou preuves de l'efficacité du dépistage**

### **En Europe**

- Pays qui dépistent la TYR-1: Allemagne, Danemark, Belgique (Fédération Wallonie Bruxelles), Espagne (quelques régions), Hongrie, Italie, Pologne, Slovénie, Russie (57, 108, 116, 175, 176, 214, 236)
- Pays ayant discontinué le dépistage de la TYR-1: aucun
- Pays ayant évalué la TYR-1 sans l'inclure dans le DNN par la suite :

Royaume Uni (229). L'évaluation conduite en 2014 n'a pas conclu à l'intérêt d'introduire le dépistage en raison du nombre important des faux positifs dans le test avec tyrosine comme marqueur. Il est signalé l'intérêt de l'utilisation de la succinylacétone comme marqueur pour rendre le test sensible/spécifique. Il est aussi noté l'absence d'évaluation formelle pour mesurer les avantages et inconvénients du dépistage, et les effets nocifs que le nombre important de faux positifs et des faux négatifs aurait chez les patients.

### **En Amérique du Nord**

- Pays qui dépistent la TYR-1 : Etats-Unis et Canada (la majorité des provinces) (114, 219). Le Québec dépiste la TYR-1 depuis 1970 (115). D'après l'expérience canadienne, le DNN de Tyr-1 et donc le traitement précoce : réduit la mortalité des formes aiguës, réduit la survenue de carcinome hépatocellulaire, réduit le traitement rénal, le recours aux greffes hépatiques et diminue l'errance diagnostique (35, 198).

### **Révisions internationales**

- Aucun guide spécifique au diagnostic de la tyrosinémie n'est publié par des organismes reconnus. Quelques revues abordent ces aspects de diagnostic et de prise en charge, notamment :
  - o un document de consensus élaboré en 2017 par les Etats-Unis et le Canada (29) a établi des recommandations uniformes pour l'identification et le traitement de la Tyr-1. Suite à un examen de la littérature, suivi par un sondage des pratiques auprès des praticiens et d'un processus de consensus impliquant deux réunions en face-à-face, il est recommandé : le dépistage populationnel par spectrométrie de masse en utilisant la SA comme marqueur, suivi d'une confirmation diagnostique de SA dans les urines et d'un traitement précoce avec NTBC et régime, et un suivi clinique à long terme (29).
  - o Une recommandation pour le suivi de la TYR-1 a été publiée en 2013. Comme le Québec présente la fréquence de Tyr-1 la plus élevée au monde, et qu'il a introduit cette maladie dans le programme de dépistage depuis 1970, le CHU de Québec (pour le dépistage) et le CHU Sainte-Justine (pour le suivi et le traitement des patients) ont développé une grande expertise et ont rejoint un consortium européen<sup>19</sup> sur la tyrosinémie. Le Québec se positionne alors comme un Centre de Référence International pour le traitement de cette maladie (29, 35). Des recommandations pour la prise en charge de patients publiées (33) en 2013 découlent de cette coopération.
- Les premières études d'investigation de dépistage par spectrométrie de masse de la TYR-1 utilisaient comme marqueur la tyrosine. Cependant, cette technique s'est révélée peu spécifique et avait comme résultat un grand nombre de faux positifs. Ainsi,

<sup>19</sup> Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Scandinavie, Royaume-Uni

l'identification par spectrométrie de masse a évolué vers l'utilisation de SA comme marqueur de première intention. Plusieurs articles appuient l'utilisation de la SA (26-28, 32, 34, 35, 57, 220, 234, 237-239). Une revue systématique de la littérature de 2017 de Stinton et coll (238)(Royaume-Uni), jugent la SA comme un marqueur « prometteur » sous réserve que le suivi par au moins deux ans de patients ainsi dépistés, permette de confirmer par la suite leur statut en : « vrais cas », « faux négatifs » ou « faux positifs »....

## 2- Synthèse de l'évaluation de TYR-1

### Panel d'experts

**Tableau 32. Résultats regroupés par expert, TYR-1 (n= 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35			
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Gravité	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	3	3	2
Efficacité traiteme	4	3	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	3	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	3	4	3	3	3	
Bénéfice individuel	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Rés temps utile	3	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	2	3	3	2	3	3	2	
Incidence	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Impact org.	3	2	2	2	3	2	3	2	3	4	2	2	2	3	3	3	3	2	2	4	4	3	2	3	3	2	3	4	2	2	2	2	2	4	4	2	2	
Avis	9	9	7	9	8	9	9	8	9	8	7	6	9	9	9	7	7	9	7	9	8	7	9	5	9	9	7	7	8	9	8	9	8	9	7	7		

Pour 28/35 experts (80 %) l'application de l'algorithme permet de retenir la maladie.

**Tableau 33. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts TYR-1 (n= 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	33	94,3	2	5,7
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficace	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	28	80,0	7	20,0
Marqueur sensible/spécifique	33	94,3	2	5,7
Résultats en temps utile	35	100,0	0	0,0

Pour la TYR-1, les experts sont d'accord à l'unanimité sur les critères évalués.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances sur la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure la TYR-1 dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- La Tyrosinémie de type 1 est une maladie qui se déclare entre 15 jours et 3 mois après la naissance, dont les résultats du dépistage seront rendus en temps utile.
- Un traitement efficace existe et peut-être mise en place rapidement. L'intervention précoce (NTBC et régime alimentaire restreint en tyrosine et phénylalanine) évite les complications multiples de la maladie et améliore le pronostic.
- Le DNN par MS/MS de la tyrosinémie peut être proposée à condition d'utiliser « succinylacétone » comme marqueur.

**Le GT propose d'inclure la tyrosinémie de type-1 (TYR-1) dans le groupe de maladies pouvant être dépistées à la naissance par MS/MS**

## LEUCINOSE (MSUD)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 511 Maladies du sirop d'érable ; CIM-10 : E72.1

### Descriptif de la maladie

La leucinoase est une maladie par intoxication due à un déficit de l' $\alpha$ -céto-acide-déshydrogénase, des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). La leucine est le principal agent toxique de cette maladie. Elle se transmet sur le mode récessif autosomique. Elle se présente principalement sous trois formes (22, 25, 240, 241) : classique sévère (la plus fréquente), intermédiaire et intermittente. Deux autres formes sont aussi décrites dans la littérature. Elles ne seront pas discutées dans cette fiche.

### Epidémiologie

1/185 000 naissances (22); (1/200) chez les mennonites (242).

1,19 (0,77-1,84)/100 000 naissances si diagnostic réalisé par MS/MS, et de 0,74 (0,14-3,99)/100 000 naissances si diagnostic clinique (153, 201).

### Age d'apparition

(22, 25, 240)

- Forme classique : néonatale, se manifeste à environ 3 j de vie (cas décrits entre 1-7 j)
- Forme intermédiaire : peut survenir à tout âge
- Forme intermittente : peut survenir à tout âge
- Forme thiamine-sensible (exceptionnelle)

Une étude en Espagne décrit 14 cas diagnostiqués avant 20 jours, âge moyen de 9,6 jours (7-19 jours) (243).

### Importance de la maladie

- **forme classique** (~75 % des cas) (243) se manifeste par l'apparition progressive d'un refus de boire, de vomissements puis de troubles de la conscience et d'un coma conduisant au décès. Les urines et le cérumen ont une odeur caractéristique de sirop d'érable.
- **forme intermédiaire** : peut survenir à tout âge, à révélation par encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure, rejet de la tête en arrière et atrophie cérébrale d'évolution extrêmement sévère et irréversible. Il s'agit d'un déficit enzymatique partiel nécessitant un traitement continu.
- **forme intermittente** : rare, qui peut se révéler chez l'enfant ou chez l'adulte par un coma lors de situations d'hypercatabolisme protéique. Il s'agit d'un déficit enzymatique partiel nécessitant une prise en charge uniquement au moment des situations à risque de décompensation et une prévention des accidents aigus favorisés par le stress, l'infection ou le jeûne.
- **forme thiamine-sensible**, exceptionnellement décrite, est caractérisée par la normalisation en quelques jours des taux de leucine grâce à la thiamine.

### Avantage préventif à connaître son état

La mise en place rapide du traitement permet une réduction de morbidité et une amélioration de la qualité de vie.

## Traitement

### Nature du traitement

Décompensation aiguë : le traitement est une urgence vitale, qui repose sur l'épuration de la leucine. Cette épuration peut se faire par voie exogène (dialyse, hémofiltration) et/ou endogène (perfusion ou nutrition entérale continue glucido-lipidique associée à la prise des substituts d'acides aminés per os ou IV).

Traitement chronique : un régime hypoprotidique associé à des substituts d'acides aminés sans acides aminés ramifiés est à la base du traitement au long cours.

Le suivi est basé sur la surveillance de l'équilibre métabolique (mesures des taux de leucine) et de l'état nutritionnel afin de prévenir la survenue de carences. Le devenir des patients dépend des séquelles neurologiques liées au coma initial et à sa rapidité de prise en charge et d'épuration, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce.

Le traitement au long cours consiste en un régime hypoprotidique strictement limité en acides aminés ramifiés (242). La greffe de foie est de plus en plus proposée dans certains pays (244-246). Malgré cette intervention, le pronostic ne sera pas amélioré chez tous les patients (243, 246).

### Efficacité du traitement

Bon pronostic avec un régime alimentaire adéquat, mais le risque de décompensation métabolique persiste toute la vie. Le traitement prévient le nombre et la sévérité de certaines crises métaboliques et les séquelles qui en résultent, notamment neurologiques (247).

Le traitement précoce améliore les résultats cliniques sans toutefois les normaliser complètement.

Une étude a comparé l'évolution des enfants ayant eu un diagnostic de leucinose dans le cadre du DNN (n = 8) à ceux ayant été diagnostiqués tardivement (n = 6). Les auteurs mettent en évidence que les patients dépistés tôt ont une meilleure qualité de vie et un meilleur développement psychomoteur. Cependant, le faible nombre d'enfants ne permet pas de mettre en évidence une différence statistique (243). Ils signalent, que les patients n'ayant pas été diagnostiqués à la naissance ont un bon pronostic, s'ils sont traités de façon agressive et bien suivis.

## Dépistage

**Tableau 34. Connaissances du test de dépistage par MS/MS : MSUD**

<b>Test de 1<sup>e</sup> intention</b>	MS-MS. Dosage des acides aminés (AA) à chaîne ramifiée (↑AACR) :leucine (Leu), isoleucine (Ile) et valine (Val). Possibilité de combiner avec divers ratios (Leu/Phe, Leu/Ala) pour augmenter la spécificité du test. La MS-MS ne permet pas de distinguer la Leu, l'Ile, l'allo-isoleucine (Allo) et l'hydroxyproline (OH-Pro) qui sont quantifiées ensemble. Seul le test de 2 <sup>e</sup> intention peut le faire, par LC MS-MS. D'après programme canadien Sensibilité 80 %, VPP 21 % (209)
<b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b>	LC-MS-MS. Détection de la présence d'Allo, le seul marqueur pathognomonique de la leucinose qui permettra de différencier la leucinose de l'hydroxyprolinurie (maladie bénigne). Test utilisé à la « Mayo Clinic » du Minnesota (211), pour augmenter la sensibilité et la spécificité du dépistage, VPP 41 %, taux de FP de 0, 009 %. D'après programme canadien Sensibilité 95 % (209).
<b>Dépistage en temps opportun</b>	La majorité des enfants présentent déjà des signes cliniques au moment de la confirmation du dépistage (181, 248).
<b>Faux Positifs (FP)</b>	FP très variable (cf. tableau ci-dessous). La présence d'Allo fera la différence. Les niveaux d'AACR peuvent également être élevés chez les nouveau-nés recevant une nutrition parentérale (211)
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Des FN sont rapportés dans la forme intermédiaire ou intermittente de la maladie (22, 249).
<b>Investigation diagnostique</b>	Analyse quantitative des AACR, apparition d'Allo, analyse des acides organiques urinaires par chromatographie en phase gazeuse couplée à la MS/MS confirment le diagnostic de leucinose. Après l'analyse des métabolites, une approche moléculaire permet la confirmation de la maladie (22, 23, 115, 216, 243).

**Tableau 35. Performance de la MS-MS pour le dépistage de la leucine (MSUD)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueur 1er test	Cas (n)	Marqueur 2nd test	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al, 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	Leu	26	Leu/Phe Leu/Ala	25	0	1	100 % 99,99 % 4 %
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002 :3-5 ≥2002 :36-72h	Leu(Ile) Val	nr	Allo	nr	0	7	nr
Niu et al, 2010 (45) Taiwan	1 321 123	24-48 h après ingestion	Leu/Ile	69		56	nr	13	- - 18,8 %
Wilcken et al, 2009 (235) Australie	461 500	48-72 h		3	nr	nr	nr	3	nr
Frazier et al, 2006 (65) USA	944 078	>24h	Leu(Ile) Val				1	nr	nr
Comeau et al, 2004 (212) USA Massachussets	472 254	24-48h	Leu	178	Leu/Phe	11	nr	2	- - 17 %
Schulze et al, 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	Leu(Ile) Val	1	Allo	23	0	1	100 % 99,99 % 8 %

Ala : alanine ; Allo : allo-isoleucine ; Ile : isoleucine ; Leu : leucine ; Phe : phénylalanine ; Val : valine ; Nr = non renseigné (23)

## Expérience internationale du dépistage néonatal de leucine ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent la leucine : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne (quelques régions), Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Russie (57, 108, 116, 175, 176, 214, 236)
- Pays ayant arrêté le dépistage de leucine : non trouvé à ce jour
- Pays ayant évalué la leucine sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent la leucine: Etats-Unis et Canada (Ontario, en évaluation au Québec) (114, 219).

## Expérience recueillie dans les programmes européens en relation au diagnostic en temps opportun

- Le programme allemand de DNN a retenu la leucine au terme de son étude pilote en 2005. Parmi les 7 cas diagnostiqués entre 1999 et 2009 : un cas était symptomatique avant de connaître le résultat de l'examen (181). Le DNN permettra donc de donner un diagnostic précis pour les enfants symptomatiques et de les rapprocher rapidement d'un centre spécialisé et ainsi mettre en place des mesures adaptées en urgence.
- Le programme espagnol de DNN rapporte 4 cas de leucine dépistés, dont 3 étaient symptomatiques avant l'obtention des résultats de l'examen. Le système de santé



espagnol juge cependant pertinent de dépister car cela évite l'errance diagnostique. Aussi, il a été constaté que le quotient intellectuel des enfants chez qui la maladie a été dépistée est supérieur à celui des enfants diagnostiqués cliniquement, après un suivi moyen de 4,5 ans (248).

- Le Royaume Uni a validé l'introduction de la leucinose dans le panel du DNN en 2014. Cette décision a été prise suite à une étude pilote qui a montré une très bonne performance de l'examen par MS/MS. Aussi, ils considèrent que l'évidence disponible serait en faveur d'un dépistage à la naissance et d'une mise en place du traitement avant les symptômes pour améliorer le pronostic (11, 152, 241).

### Révisions internationales

- Le bénéfice décrit dans la littérature en faveur du DNN de la leucinose est la diminution de séquelles neurologiques (153, 243, 247). Même si le résultat de l'examen du dépistage n'est posé qu'après l'apparition des symptômes, cela permet d'accélérer la prise en charge adéquate.
- Il est à signaler que le dépistage par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) permet de repérer la forme classique sévère mais les formes dites « intermédiaires » et « intermittentes » ne sont pas détectées par MS/MS en raison du seuil (249, 250). Les auteurs insistent sur le fait que dès l'apparition des signes cliniques, et même si le test est négatif, une leucinose ne peut pas être écartée. Le fait de ne repérer que la forme grave n'a pas été un frein pour introduire cette maladie au panel dans de nombreux pays car il est estimé que les formes graves sont les plus fréquentes (75-80 %) (241, 250).

## 2- Synthèse de l'évaluation de MSUD

### Panel d'experts

**Tableau 36. Résultats regroupés par expert, MSUD (n = 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Gravité	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Efficacité traitement	4	3	3	3	3	2	4	4	4	4	4	3	3	3	4	4	4	3	4	4	4	3	4	3	4	4	3	3	3	4	3	4	4	4	3	4
Bénéfice individuel	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3
Rés temps utile	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

**Tableau 37. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, MSUD (n = 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	33	94,3	2	5,7
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	31	88,6	4	11,4
Marqueur sensible/spécifique	30	85,7	5	14,3
Résultats en temps utile	8	22,9	27	77,1

La connaissance de l'histoire naturelle (94 %), la gravité de la maladie (100 %) et l'efficacité du traitement (100 %) font consensus à l'unanimité. Le bénéfice individuel de l'intervention

précoce fait consensus pour 89 % d'experts, et le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 85,3 % d'experts (29/35). Pour 27 experts (77,1 %), les résultats ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît pour la plupart des cas avant 7 jours.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure MSUD dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- La forme classique de la leucinose se manifeste entre 3-5 jours de vie. Même si le résultat de l'examen du dépistage n'est posé qu'après l'apparition de symptômes, cela permet d'accélérer la prise en charge adéquate et évite l'errance diagnostique. L'intervention précoce de cette maladie est une urgence vitale qui repose sur l'épuration de la leucine. Le traitement, à vie, prévient le nombre et la sévérité de certaines crises métaboliques et les séquelles qui en résultent, notamment neurologiques.
- Le dépistage par MS/MS de la leucinose peut être recommandé, à condition d'utiliser comme marqueur de 1<sup>e</sup> intention la leucine et en 2<sup>e</sup> l'allo-isoleucine (par LC-MS/MS).
- Il est à signaler que le dépistage par MS/MS permet de repérer la forme classique sévère (qui est la plus fréquente) mais les formes intermédiaires/intermittentes ne sont pas détectées en raison du seuil.
- Afin d'optimiser le rendu des résultats, la transmission des cartons de Guthrie devrait se faire dans les 24h après le prélèvement, y compris les jours fériés et les weekends (idéalement).

**Le GT propose d'inclure la leucinose (MSUD) dans le groupe de maladies pouvant être dépistées à la naissance par MS/MS.**

## CITRULLINEMIE DE TYPE I (CIT 1)

**1- Fiche bibliographique**

ORPHA 247525 (néonatale aiguë) ; CIM-10 : E72.2

**Descriptif de la maladie**

La citrullinémie est un trouble du cycle de l'urée se transmettant selon un mode autosomique récessif et qui est lié à un déficit en argininosuccinate synthétase (ASS).

**Epidémiologie**

En Europe 1-9/100 000 naissances (195). Ontario 1/60 000 ; Australie 1/90 000 (251).

**Age d'apparition**

Les formes sévères sont néonatales, les formes modérées apparaissent plus tard. Dans une cohorte aux Etats Unis, les symptômes apparaissent dans le premier mois de vie (<30 jours) dans 37 % des cas, entre 31 jours et deux ans pour 14 % des cas, et entre 2-12 ans dans 33 % des cas (252). Dans une cohorte espagnole de 22 patients, 14 cas ont présenté des symptômes pendant la période néonatale, 4 cas ont présenté des symptômes plus tard et les 4 cas détectés par DNN sont restés asymptomatiques sous traitement (44).

**Importance de la maladie**

Caractérisée par une hyperammoniémie associée à des concentrations sériques élevées de citrulline, c'est une maladie par intoxication qui se révèle chez le nouveau-né, après un intervalle libre, par des troubles digestifs puis des troubles de la conscience, des convulsions et un coma. Elle s'exprime par des décompensations hyperammoniémiques et par des symptômes neuropsychiatriques chez l'enfant et l'adulte. (44, 205, 251, 253). Le taux de mortalité est plus élevé chez les patients qui présentent des symptômes en phase néonatale (> 65 %) par rapport à ceux qui le font tardivement (28 %). Ainsi, dans les formes néonatales l'expression clinique précédera le résultat d'un éventuel DNN. Pour ce qui est des formes tardives, l'état neurologique du patient au moment de l'épisode révélateur influe sur les séquelles à long terme et sur le pronostic. L'étendue des séquelles des trois quarts des patients qui survivent est variable : dans 40 à 60 % des cas des problèmes d'apprentissage et des troubles neurologiques importants sont constatés (46).

**Avantage préventif à connaître son état**

Les formes les plus sévères seront symptomatiques (coma néonatal hyperammoniémique) avant le rendu du résultat de dépistage.

**Traitement*****Nature du traitement***

Le traitement de la forme sévère consiste en un régime hypoprotidique strict à vie, associé à une supplémentation en arginine, et à des épurateurs de l'ammonium (benzoate et phénylbutyrate de sodium) (46, 254-258).

***Efficacité du traitement***

Le pronostic est lié à l'âge du patient et à sa condition au moment du diagnostic (44, 46, 259). Il semblerait que l'état neurologique des patients qui sont dépistés à la naissance et qui sont traités précocement serait meilleur que celui des patients chez qui la maladie est diagnostiquée cliniquement car on évite l'accident aigu hyperammoniémique initial (44, 46, 256, 260).

Certaines formes très sévères ont été traitées efficacement par transplantation hépatique, qui cependant ne normalise pas totalement la citrullinémie (19). Si la transplantation hépatique élimine le besoin de restriction alimentaire en protéines, les séquelles neurologiques préexistantes ne sont pas réversibles. Une greffe avant 12 mois réduirait les complications et améliorerait les taux de survie(254).

## Dépistage

**Tableau 38. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : CIT-1**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS citrulline. sensibilité = 100 %; spécificité~98,8-99,9 %, VPP 8-33,33 % (cf. tableau). Canada sensibilité 99 % ; VPP 50 % (209)
<b>Test de 2e intention</b>	Non nécessaire
<b>Dépistage concomitant</b>	CIT-2, ASA (argininosuccinate synthétase)
<b>Dépistage en temps opportun</b>	En général, les enfants présentent déjà des signes cliniques quand le diagnostic est établi (181, 259)
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Variable (cf. tableau sur la performance ci-dessous)
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Très rares (cf. tableau sur la performance ci-dessous)
<b>Investigation diagnostique</b>	Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hyperammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires qui montrent une élévation majeure de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine, un abaissement de l'arginine et une augmentation de l'acide orotique urinaire (254).

**Tableau 39. Performance de la MS-MS pour le dépistage de la citrullinémie de type 1 (CIT-1)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Cut-off (µmol/L)	Faux positifs (n)	Faux négatifs (n)	confirmés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund été al 2012 (180) Danemark	313 530	4-9 j	Cit>115 + cit/Arg>6	11	1	1	Arrêté en 2009 -> FP
Niu et al 2010 Taiwan (45)	592 717	24-48 h après ingestion	Borderline, n = 68, re-test n = 11 >Cut-off, n = 15	1	0	5 CIT-1 10 CIT-1I 1 ASA	100 % 99,99 % 61,6 %
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002 : 3-5 ≥2002 : 36-72h	10†	0	0	10	100 % 99,99 % nr
Frazier et al 2006 (65) USA	239 415	>24h	>76, n=2 >150, n=4	0 3	0 0	0 1	100 % 99,99 % 25 %
Sander et al 2003 (259) Allemagne	610 000	36-72 h	Cit >85,5	2		4 (CIT) ¥ 3 ASA	nr
Schulze et al, 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	>65 + ratio Cit/Arg >15 et Orn/Cit<1,5	12	0	6	100 % 99,98 % 33,33 %
Zytkovicz et al, 2001 (63) USA	164 000	1-3 j	Cit >100 + Cit/Arg	2	0	1 (ASA)	100 % 98,8 % 33 %

nr= non renseigné ;

† 4 patients CIT classique, dont 3 détectés avant d'avoir eu le résultat de l'examen car ils ont présenté des symptômes précocement ; et 6 CIT sans risque de décompensation métabolique, dont 6 détectés par DNN.

¥ Etude pilote (1999-2002). Au total, 610 000 échantillons de sang ont été analysés par MS/MS. Une hypercitrullinémie persistante (Cit> 1,5 mg/dl) a été identifiée chez 15 nouveau-nés. Une citrullinémie d'apparition néonatale classique a été diagnostiquée chez 4 enfants et une hypercitrullinémie asymptomatique persistante chez 8 autres. Chez 2 nouveau-nés asymptomatiques et chez 1 prématuré symptomatique, le déficit en argininosuccinate lyase a été identifié comme étant la cause de taux de citrulline modérément élevés (non décrits). Les concentrations de citrulline n'étaient que temporairement élevées chez 2 nouveau-nés et, ont été donc considérés comme faussement positifs. Le résultat du dépistage a permis l'introduction d'un traitement spécifique immédiat dans 2 cas de citrullinémie. Chez un enfant ayant développé une hyperammoniémie sévère le deuxième jour de sa vie, les séquelles ne pouvaient être évitées. Les auteurs concluent que le DNN de la citrullinémie est plus complexe que prévu et, que le délai d'obtention du résultat en vie réelle, ne permet pas de sauver les enfants avec des formes sévères.

---

## **Expérience internationale du dépistage de citrullinémie de type 1 (CIT-1) ou preuves de l'efficacité du dépistage**

### ***En Europe***

- Pays qui dépistent la CIT-1 : Autriche, Espagne (quelques régions), Finlande, Islande, Italie, Pologne, République Tchèque, Suède (57, 108, 116, 175, 176, 214, 236).
- Pays ayant arrêté le dépistage de CIT-1 : Danemark, en raison d'un grand nombre de faux positifs (180).
- Pays ayant évalué la CIT-1 sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour.

### ***En Amérique du Nord***

- Pays qui dépistent la CIT-1 : Etats-Unis et Canada (quelques régions) (108, 112, 114). Le Québec a évalué la pertinence de dépister cette maladie sur sa plateforme sanguine par MS/MS, mais ne l'a pas recommandé (190, 191).

### ***Révisions internationales***

- Aucune évaluation formelle de ce dépistage n'a été trouvée.
- En 2011, l'Union Européenne a promu et financé le projet le réseau et registre européen sur les maladies métaboliques (European registry and network for intoxication type metabolic diseases, E-IMD). Entre 2011 et 2016, 456 patients atteints de troubles du cycle de l'urée ont été inclus. Parmi eux, seulement 21 ont été identifiés par DNN. L'âge au moment du diagnostic dans le groupe du DNN était significativement réduit uniquement pour les cas avec un déficit de l'argininosuccinate lyase. Une tendance à la diminution de la fréquence des troubles moteurs et une amélioration neurologique à long terme chez les patients dépistés à la naissance (182, 260) ont été observés. Pour le moment, l'effet bénéfique du DNN de cette maladie n'a pas été démontré (182). Sander et coll concluent que le DNN de la citrullinémie de type I ne permet pas de réduire la mortalité chez les enfants avec des formes sévères (259). Enfin, le bénéfice du dépistage à la naissance semblerait être plus bénéfique pour la famille que pour l'enfant (254).
- La citrullinémie de type I a été ajoutée aux programme de DNN au Japon (2014) (261).
- Un groupe d'experts européens a développé des guides pour orienter le dépistage et management des maladies du cycle de l'urée. Elles s'appuient sur une révision de l'état de l'art et un consensus d'experts. La littérature disponible n'a pas un niveau de preuve au-delà de C (niveau de preuve faible). Le faible nombre de cas et de publications existantes limite ce travail (254).

## 2- Synthèse de l'évaluation de la CIT-1

### Panel d'experts

**Tableau 40. Résultats regroupés par expert, CIT-1 (n = 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3	
Gravité	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	3	2	
Efficacité traitement	3	3	3	3	2	2	2	3	4	3	4	3	3	4	4	3	3	4	3	4	3	4	3	2	2	4	2	3	3	3	3	3	3	4	3	4
Bénéfice individuel	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	3	1	1		
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	
Rés temps utile	1	2	3	1	2	1	2	1	1	2	1	2	2	2	3	3	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	2	3	2	1	3	1	3	2	3	

**Tableau 41. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, CIT-1 (n = 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	28	80,0	7,0	20
Maladie grave/très grave	35	100,0	0,0	0
Traitement efficacité	35	100,0	0,0	0
Bénéfice individuel bien établi	15	42,9	20,0	57
Marqueur sensible/spécifique	31	88,6	4,0	11
Résultats en temps utile	23	65,7	12,0	34

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances sur la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure la CIT-1 dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- Le manque de consensus sur le bénéfice individuel de l'intervention précoce et le fait que les formes les plus sévères fassent un coma néonatal hyperammonémique avant le rendu des résultats, ne font pas de cette maladie une bonne candidate, pour le moment, à intégrer dans le programme de DNN.
- S'ajoutent aux arguments défavorables à son inclusion dans le programme du dépistage néonatal, l'absence de preuves sur l'efficacité du dépistage, le nombre de cas décrits dans la littérature en tant que patients asymptomatiques qui seront traités « peut-être à tort » toute leur vie.
- Le Danemark l'a retiré de son programme de dépistage à cause du nombre élevé de faux positifs.
- Le bénéfice du dépistage à la naissance semblerait être plus bénéfique pour la famille que pour l'enfant. Il semblerait que le dépistage ne permette pas de réduire la mortalité chez les enfants avec les formes sévères.
- L'état de l'art, le consensus d'experts et l'expérience internationale ne sont pas en faveur du dépistage par MS/MS pour le moment.

**Le GT considère que la citrullinémie n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS en l'état actuel des connaissances.**

**Il est cependant souligné l'intérêt de réévaluer les connaissances sur cette maladie d'ici 3 ans.quebec**

## HYPERARGININEMIE (ARG)

**1- Fiche bibliographique**

ORPHA 90 ; CIM-10 : E72.2

**Descriptif de la maladie**

L'argininémie est un trouble rare du métabolisme des acides aminés qui se transmet sur un mode autosomique récessif. Il s'agit du trouble du cycle de l'urée le moins fréquent. Maladie liée à un déficit complet ou partiel de l'arginase, enzyme responsable de l'hydrolyse de l'arginine en ornithine et en urée.

**Epidémiologie**

En Europe <1/1 000 000 (51, 195, 255). En Australie : 1/192 456 (251)

6 cas ont été répertoriés dans le registre québécois entre 1973 et 2003 (262). 29 cas ont été répertoriés aux Etats Unis entre 1999 et 2015 sur un ensemble de 29 millions de nouveau-nés dépistés : 1 /1 119 011 (263).

**Age d'apparition**

Dans la plupart des cas les symptômes apparaissent à partir de 3 ans (254, 260, 264). Sur 8 cas décrits en Australie, un seul cas a eu une hyperammoniémie pendant la période néonatale (251).

**Importance de la maladie**

Le déficit en arginase chez les individus non traités se caractérise par une hyperammoniémie épisodique de degré variable, parfois assez sévère pouvant mettre la vie en danger ou entraîner la mort. Le plus souvent, il n'y a pas de symptômes à la naissance et au cours de la petite enfance. Entre 2-4 ans, les individus non traités ont un ralentissement de la croissance linéaire, suivi par le développement d'une spasticité, et d'un retard psychomoteur (258). Non traitée, le déficit en arginase évolue vers une spasticité sévère, une perte de la marche et une atteinte neurologique avec une atteinte sphinctérienne et une déficience intellectuelle sévère (254, 258, 263).

**Avantage préventif à connaître son état**

Mise en place rapide du traitement, diminution des troubles neurologiques.

**Traitement****Nature du traitement**

Le traitement est basé sur un régime restreint en protéines et en arginine associés à des épurateurs de l'ammonium (benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium). La transplantation hépatique a été proposée pour ces patients. (254). Surveillance : suivi régulier de la clinique et des taux d'arginine plasmatique régulier à des intervalles déterminés par l'âge et le degré de stabilité métabolique (19, 254).

**Efficacité du traitement**

L'état neurologique du patient au moment du diagnostic influence fortement le pronostic (44). Les troubles neurologiques qui sont importants dans environ 60 % des cas sont améliorés chez les patients traités précocement et chez qui un diagnostic est posé à la naissance (256). Le traitement arrête la progression de la maladie, mais les symptômes ne sont pas réversibles (diplégie spastique).

## Dépistage

**Tableau 42. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : ARG**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS. Dosage de l'arginine (ARG) et ratio Arg/Orn (†) (63, 265)
<b>Test de 2e intention</b>	Aucun
<b>Dépistage concomitant</b>	Aucun
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux positifs (FP)</b>	?
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Non décrits
<b>Investigation diagnostique</b>	L'augmentation du niveau d'arginine plasmatique est le marqueur caractéristique, mais comme elle peut être minime, la confirmation se fait par test génétique ou par essai enzymatique sur les érythrocytes (19, 254)

**Tableau 43. Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'argininémie (ARG)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	cutoff (µmol/L)	Faux positifs (n)	Faux négatifs (n)	confirmés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	nr	0	0	0	na
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	>126	0	0	0	na
Zytkovicz et al 2001 (239) USA	164 000	132	5*	nr	1†	VPP 17% (1/6)
		Arg/Orn = 1	2*	nr		VPP 33% (1/3)

Nr = non renseigné ; na non applicable

\* Dont 4 prématurés pour la mesure d'arginine seule et 2 prématurés pour Arginine/Ornithine

† malgré le dépistage le nouveau-né est décédé rapidement à cause d'un œdème cérébral et hypertonie. Le diagnostic a été confirmé par l'augmentation d'arginine plasmatique et dans le liquide céphalorachidien et l'absence d'arginase dans les érythrocytes. (266)

## Expérience internationale du dépistage de l'argininémie (ARG) ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent l'ARG : Espagne (quelques régions), Italie, Pologne, République Tchèque (108, 175, 176)
- Pays ayant discontinué le dépistage d'ARG: Le dépistage de l'hyperargininémie a été arrêté en 2009 au Danemark car aucun cas n'a été dépisté entre 2002 et 2009 (180).
- Pays ayant évalué la ARG sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent la ARG: Etats-Unis et Canada (quelques régions) (108, 112, 114). (108, 112, 114). Le Québec a évalué l'opportunité de dépister cette maladie MS/MS sans le recommander (189).

### Révisions internationales

- Aux Etats Unis, l'ARG est dans le panel secondaire, très peu de cas, un article récent soulève le problème de manque d'algorithme (263).



- Une étude multicentrique, observationnelle, menée en Espagne entre février 2012 et février 2013 avec le but de décrire les pratiques de dépistage et prises en charge des patients atteints de maladies du cycle de l'urée (n = 104), a inclus deux patients avec argininémie. Cette étude ne peut pas être incluse dans le tableau de performance de l'examen car la méthodologie n'est pas comparable, mais l'information sur le diagnostic est à retenir. Deux nouveau-nés (males) sont décrits : le premier est diagnostiqué lors du DNN avec 112 µmol/L d'ARG à 48h (seuil >50 µM) et le diagnostic est confirmé par activité enzymatique dans les globules rouges. Le second a présenté des symptômes 2j après la naissance (détresse respiratoire, refus de nourriture et crises d'épilepsie). Avec un niveau d'ARG de 590 µmol/L, le diagnostic a été confirmé par activité enzymatique dans les érythrocytes (44). Il apparaît surprenant que 2 cas aient été décrits en Espagne sur une année, car l'incidence à la naissance est normalement très faible. Des différences régionales ? Pas beaucoup d'articles au sujet de cette pathologie.
- Un groupe d'experts européens a développé des guides pour orienter le dépistage et management des maladies du cycle de l'urée, dont l'ARG fait partie. Elles s'appuient sur une révision de l'état de l'art et un consensus d'experts. La littérature disponible n'a pas un niveau de preuve au-delà de C. Le faible nombre de cas et de publications existantes limite ce travail (254).
- Aucune évaluation formelle de ce dépistage n'a été trouvée.

## 2- Synthèse de l'évaluation d'ARG

### Panel d'experts

**Tableau 44. Résultats regroupés par expert, ARG (n= 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	2	2	3	1	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3
Gravité	3	2	2	2	2	3	3	2	3	2	3	2	2	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2	3	2	3	2	3	
Efficacité traitement	3	3	2	3	2	3	4	2	3	3	2	3	3	4	4	3	4	4	3	4	3	4	3	2	3	3	3	3	3	3	3	4	3	2	1	
Bénéfice individuel	3	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	1	3	2	2	3	2	2	1	2	2	2	3	2	1	1		
Fiabilité MS/MS	3	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	
Rés temps utile	3	3	3	3	3	1	3	3	1	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 6 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 45. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, ARG (n= 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	17	48,6	18	51,4
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	34	97,1	1	2,9
Bénéfice individuel bien établi	11	31,4	24	68,6
Marqueur sensible/spécifique	24	68,6	11	31,4
Résultats en temps utile	32	91,4	3	8,6

L'histoire naturelle de la maladie n'est bien connue que pour 49 % d'experts. Le bénéfice individuel de l'intervention précoce ne semble pas établi et des difficultés techniques sont décrites pour le dépistage par MS/MS.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances sur la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure l'ARG dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- L'histoire naturelle de l'argininémie n'est pas bien connue. Il s'agit d'une maladie très rare, à révélation tardive (>2 ans).

- Malgré le fait que les troubles neurologiques importants seraient améliorés chez les patients traités précocement et chez qui un diagnostic a été posé dès la naissance, l'absence de preuves sur l'efficacité du dépistage et le faible nombre de patients décrits dans la littérature ne permettent pas d'évaluer le bénéfice pour le patient.
- Des difficultés techniques sont répertoriées avec un nombre important de faux positifs. L'état de l'art, le manque de consensus d'experts et l'expérience internationale ne sont pas en faveur du dépistage par MS/MS pour le moment.

**Le GT considère que l'argininémie (ARG) n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS en l'état actuel des connaissances.**

## ACIDURIE ARGININOSUCCINIQUE (ASA)

**1- Fiche bibliographique**

ORPHA 23 ; CIM-10 : E72.2

**Descriptif de la maladie**

L'acidurie argininosuccinique (ASA) est un trouble du cycle de l'urée lié au déficit en argininosuccinate lyase (ASL).

**Epidémiologie**

1-9/100 000 (Orphanet) ; 1/70 000 (19) ; 1/150 000 (51)

**Age d'apparition**

La plupart des cas se présentent quelques jours après la naissance. Cependant, des cas tardifs chez l'enfant, à l'adolescence ou l'âge adulte ont été répertoriés (267).

**Importance de la maladie**

Forme néonatale sévère : elle se manifeste par une hyperammoniémie accompagnée de vomissements, d'hypothermie, de léthargie et de difficultés à s'alimenter au cours des premiers jours de vie, pouvant conduire au coma et à la mort. Le pronostic neurologique est mauvais, même en l'absence de crise hyperammonémique, car la physiopathologie complexe de cette maladie n'est pas uniquement liée au niveau d'ammoniémie.

Forme tardive : elle peut se manifester de manière tardive par une hyperammoniémie épisodique induite par les infections ou le stress, ou, dans certains cas, par des troubles du comportement et/ou des difficultés d'apprentissage.

**Avantage préventif à connaître son état**

Mise en place rapide du traitement, diminution des troubles neurologiques

**Traitement****Nature du traitement**

Traitement par régime alimentaire hypoprotidique strict à vie avec supplémentation en arginine et épurateurs de l'ammoniaque. Surveillance régulière pour identifier la déficience en acides aminés essentiels et hyperammoniémie. Les intervalles appropriés pour la surveillance dépendent de la sévérité de la maladie.

Les enfants ayant bénéficié du dépistage à la naissance et ayant reçu un traitement précoce pourraient avoir moins de problèmes cognitifs que ceux diagnostiqués plus tard après des symptômes cliniques (256, 258). Cependant, le nombre de patients suivis avec cette pathologie est faible. Une cohorte transversale et longitudinale qui regroupe 17 patients des Etats-Unis, Canada et Europe, suivis notamment pour leur performance neurocognitive a montré une grande variabilité. Il n'a pas été possible aux auteurs de conclure en raison du faible effectif (258).

**Efficacité du traitement**

Certains patients, malgré une bonne observance du régime alimentaire, auront des crises d'hyperammoniémie. Le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium peuvent leur être proposés pour aider à équilibrer le bilan azoté (268).

## Dépistage

**Tableau 46. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : ASA**

<b>Test de 1e intention</b>	MS-MS. Marqueur : ASS (acide argininosuccinique). Canada sensibilité 99 % ; VPP 50 % (209)
<b>Test de 2e intention</b>	Aucun
<b>Dépistage concomitant</b>	-
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Non rapportés avec ASS comme marqueur
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Non rapportés avec ASS comme marqueur
<b>Investigation diagnostique</b>	Mesure de la concentration d'ammoniac plasmatique (>150 µmol/L), concentration de la citrulline plasmatique (200-300 µ mol/L), concentration plasmatique et urinaire d'ASS et concentration d'acide orotique urinaire. Ces marqueurs biochimiques suffisent pour établir un diagnostic, mais si nécessaire, recherche de marqueurs par biologie moléculaire (254).

**Tableau 47. Performance de la MS-MS pour le dépistage l'acidurie argininosuccinique (ASA)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	cutoff (µmol/L)	Faux positifs (n)	Faux négatifs (n)	confirmés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	ASS > 7,6 U ASS/Arg >0,58 ou Cit >115 µM	0	0	3	100% 100% 100%

Arg : arginine ; Cit : citrulline

## Expérience internationale du dépistage de l'acidurie argininosuccinique (ASA) ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent l'ASA : Danemark, Hongrie, Islande, Italie, Pologne, Suède (108, 175, 176, 180)
- Pays ayant arrêté le dépistage d'ASA: non trouvé à ce jour
- Pays ayant évalué l'ASA sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent l'ASA : Etats-Unis et Canada (quelques provinces) (113, 209)

### Révisions internationales

- Aucune évaluation formelle de ce dépistage n'a été trouvée.
- Une cohorte internationale de maladies rares regroupe des cas des Etats Unis, Canada et Europe. L'objectif est notamment de décrire le neuro-développement des enfants. Les données publiées ne permettent pas de différencier les enfants ayant bénéficié du DNN (258).
- Le marqueur décrit par les pays qui dépistent cette maladie est le « ASA » Italie (176), Canada (209), USA (113), Islande (180), Danemark (180), Suède) D'autres auteurs ont utilisé la citrulline seule comme marqueur (45, 63, 65, 181, 213), cependant le taux de FP est important.
- Un groupe d'experts européens a développé des guides pour orienter le dépistage et management des maladies du cycle de l'urée. Elles s'appuient sur une révision de l'état de l'art et un consensus d'experts. La littérature disponible n'a pas un niveau de preuve au-delà de C. Le faible nombre de cas et de publications existantes limite ce travail (254).

## 2- Synthèse de l'évaluation d'ASA

### Panel d'experts

**Tableau 48. Résultats regroupés par expert, ASA (n = 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	2	2	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	2	2	2	1	3	2	2	3	
Gravité	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	2	
Efficacité traitement	4	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2	2	3	2	3	3	3	2	2	4	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2	2	3	2	3	2	2
Bénéfice individuel	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3	1	3	2	2	2	1	2	1	1	2	1	3	2	1	1	
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Rés temps utile	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	3	1	2	1	2	1	1	1	1	

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 4 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 49. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, ASA (n = 35)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	19	54,3	16	45,7
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	6	17,1	29	82,9
Marqueur sensible/spécifique	32	91,4	3	8,6
Résultats en temps utile	15	42,9	20	57,1

Maladie pas bien connue, sans aucun bénéfice individuel de l'intervention précoce (83 %). Le tableau clinique, ne permet pas d'avoir les résultats en temps utile pour 43% de répondants, malgré un marqueur pour MS/MS jugé globalement sensible et spécifique (32/35).

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure l'ASA dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- L'histoire naturelle de l'acidurie argininosuccinique n'est pas bien connue et le bénéfice du dépistage ne peut pas être établi par manque d'information.
- Il semblerait que les enfants ayant bénéficié du dépistage à la naissance et ayant reçu un traitement précoce pourraient avoir moins de problèmes cognitifs que ceux diagnostiqués plus tard après des symptômes cliniques. Cependant, le faible effectif ne permet pas de conclure.

**Le GT considère que l'acidurie argininosuccinique (ASA) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel de connaissances.**

## DEFICIT EN ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE (OTC)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA déficit en ornithine transcarbamylase ; CIM-10 : E72.2

### Descriptif de la maladie

Le déficit en OTC est un trouble du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac. Cette maladie se transmet sur un mode lié à l'X.

### Epidémiologie

Le déficit en OTC est l'anomalie du cycle de l'urée la plus courante (51, 254, 256, 260). D'après Orphanet, la prévalence serait de 1,4/100 000 naissances en Europe (195). Alors qu'une prévalence de 1/70 000 est décrite en Italie, 1/62 000 en Finlande et en Nouvelle-Galles du Sud et 1/77 000 en Australie. Aux Etats-Unis, une prévalence de 1/25 000 est signalé (255).

### Age d'apparition

Elle peut se révéler au cours de la période néonatale (avant 28 jours), avoir une présentation tardive (après 28 jours) ou rester dans un état latent jusqu'au jour où le patient fera une décompensation brutale suite à un facteur déclenchant (infection, grossesse, post-partum, effort physique important). Une étude longitudinale américaine de 142 cas décrit un âge médian d'apparition de symptômes de 6 mois chez les garçons, et de 10 ans chez les filles. Sur 69 patients de sexe masculin atteints d'OTC, 46 % ont eu des symptômes entre 0-30 j, 19 % entre 31 j et 2 ans, 22 % entre 2 et 12 ans et 13 % à 12 ans et plus. Sur 73 patients de sexe féminin atteint d'OTC, 4 % ont eu des symptômes entre 0-30 j, 16 % entre 31 j et 2 ans, 51 % entre 2 et 12 ans, 10 % entre 12-16 ans, et 19 % à 16 et plus (252). Une publication espagnole qui fait état de 67 cas OTC, décrit 9 cas survenus en période néonatale, 52 cas survenus tardivement, et 6 cas restés asymptomatiques (44). Sur une série de 7 cas aux Etats Unis, 2 cas avaient eu une manifestation en période néonatale, 3 cas après 28 j, et 2 cas sont restés asymptomatiques (264). Une étude récente ayant regroupé 177 de cas OTC d'Amérique du Nord et d'Europe a montré une distribution de 55 cas d'apparition néonatale, 91 cas d'apparition tardive et 31 cas asymptomatiques (256). Une publication chinoise décrit 18 cas survenus en période néonatale sur 42 cas (43 %) (269), tandis qu'une publication anglaise fait état de 4 cas survenus à l'âge médian de 18 mois (223). Une étude rétrospective de 90 patients OTC suivis à l'Hôpital Necker-Enfants Malades entre 1971 et 2011, décrit 27 cas survenus en période néonatale (22 garçons), 52 survenus entre 1 m et 16 ans (21 garçons et 31 filles) et 11 cas survenus entre 16 et plus et 55 ans (270).

### Importance de la maladie

- **Formes néonatales, graves** : Dans les formes sévères, les symptômes apparaissent dès la période néonatale, après un intervalle de quelques heures à plusieurs jours après la naissance. Le déficit enzymatique complet s'exprime par un coma hyperammonémique néonatal très grave, le plus souvent mortel au-delà de toute ressource thérapeutique si le délai de prise en charge n'est pas optimal. Chez les filles, la gravité de la maladie est très variable en fonction du degré d'inactivation de l'X muté et du type de mutation.
- **Formes tardives, modérées** : les symptômes apparaissent progressivement ou brutalement et associent :
  - -des troubles digestifs : nausées, vomissements, perte d'appétit, et parfois un retard de croissance ;
  - -des signes neurologiques : convulsions, ataxie, hypotonie, retard psychomoteur d'intensité extrêmement variable, troubles spécifiques des apprentissages (dyslexie,...), troubles des fonctions exécutives ;

- -des symptômes neuropsychiatriques : confusion, déficit attentionnel, troubles du comportement (irritabilité, agitation...).
- Les mutations avec activité résiduelle peuvent conduire à un coma hyperammonémique tardif, mimant le syndrome de Reye ou une encéphalite, parfois découvert très tard à l'âge adulte (271). Il s'agit d'un coma potentiellement fatal chez un individu apparemment bien portant.

### Avantage préventif à connaître son état

Mise en place d'un traitement rapidement si apparition brutale des symptômes. Eviter les décompensations hyperammonémiques (risque vital ou séquelles neurologiques graves). Une prise en charge spécifique a été proposée pour gérer les femmes enceintes atteintes d'OTC visant à éviter les crises hyperammonémiques (272).

## Traitement

### Nature du traitement

La prise en charge vise à normaliser puis à maintenir dans la norme l'ammoniémie et à prévenir les décompensations métaboliques. A plus long terme, elle vise à assurer aux patients (enfants et adultes) un état métabolique stable et un état nutritionnel normal ; les enfants devant avoir une croissance statur pondérale et un développement psychomoteur normaux.

**Le traitement en phase d'urgence, lors du diagnostic ou à l'occasion d'une décompensation de la maladie est** une urgence vitale : un retard de prise en charge peut être soit à l'origine de séquelles cérébrales graves, soit fatal. Le traitement repose sur : des mesures diététiques strictes avec une augmentation des apports caloriques lipidiques et glucidiques et la suppression de tout apport protéique ; associées à des médicaments épurateurs de l'ammonium (benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium). Dans les hyperammonémies sévères, une prise en charge en réanimation avec recours à des techniques d'épuration extrarénale qui permettent d'éviter les séquelles neurologiques si celle-ci a été faite très précocement.

**Le traitement au long cours est un traitement à vie**, qui associe un régime hypoprotidique strict et des médicaments. Le régime alimentaire doit être réévalué régulièrement par un diététicien spécialisé ; des consultations médicales de surveillance et des bilans sanguins de contrôle sont nécessaires à intervalles réguliers. La sévérité de certaines formes a conduit, dans quelques cas, à pratiquer une transplantation hépatique qui a apporté la guérison en dehors de la persistance de l'hypocitrullinémie (267).

### Efficacité du traitement

Avec un traitement adapté, la plupart des symptômes vont régresser même si des séquelles sont possibles en particulier sur le plan cognitif (258). Mais des symptômes peuvent réapparaître à l'occasion de décompensations de la maladie, notamment déclenchées par : un repas très riche en protéines ou un régime hyperprotéiné ; un jeûne prolongé ; une fièvre, une infection, une vaccination ; des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements) ; une intervention chirurgicale, un traumatisme ; certains médicaments. Entre les épisodes, les patients sont souvent complètement asymptomatiques, mais peuvent présenter des symptômes tels que nausées, vomissements et anorexie. Les patients peuvent présenter des déficits neurologiques résiduels et un risque accru de troubles cognitifs. La gravité, l'âge aux premiers symptômes et le nombre d'épisodes hyperammonémiques sont associés au degré de déficit. En l'absence de traitement, l'aggravation va se poursuivre (crises épileptiques, œdème cérébral) et peut aboutir au coma et même au décès (258, 273).

## Dépistage

**Tableau 50. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : OTC**

<b>Test de 1e intention</b>	Faible quantité de citrulline, concentration élevée de glutamine
<b>Dépistage concomitant</b>	
<b>Dépistage en temps opportun</b>	
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Absence d'information
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Absence d'information
<b>Investigation diagnostique</b>	Le diagnostic repose sur l'hyperammoniémie et sur la chromatographie des acides aminés montrant l'hypocitrullinémie associée à l'élévation de la glutamine. La présence d'acide orotique dans les urines, et la recherche des mutations confirmeront le diagnostic. Une enquête familiale sera toujours réalisée (269, 273).

## Expérience internationale du dépistage de l'OTC ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent l'OTC : aucun retrouvé à ce jour
- Pays ayant évalué l'OTC sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent l'OTC : aucun. Non inclus aux Etats-Unis au niveau national mais dépistée dans cinq états (Maine, Massachusetts, New Hampshire, Rhode Island, Vermont) et sera probablement dépistée dans le Kentucky (data.newsteps.org). Cependant, la sensibilité et spécificité pour OTC sont remises en question.

## Expérience international du dépistage de cette pathologie

- Aucune évaluation formelle de ce dépistage n'a été trouvée.
- Le marqueur utilisé en premier intention est le faible niveau de citrulline (274). Les articles qui décrivent le diagnostic des cas, font état d'une difficulté technique assez importante pour établir un diagnostic avec MS/MS (254, 262, 269, 273, 275, 276). Un article (276) a décrit en 2014 l'utilisation de l'acide orotique comme marqueur MS/MS. Pour le moment, aucun marqueur « fiable » pour cette maladie.
- Une méthode pour améliorer sa détection est proposée (264). Il s'agit d'un outil web collaboratif (Collaborative Laboratory Integrated Reports, CLIR), qui inclut des niveaux de glutamine, glutamate, et des proportions d'acides aminés (par ex. citrulline/glycine). La quantification de glutamine avait déjà été décrite auparavant (277). Des études sont nécessaires pour valider la méthode.

## 2- Synthèse de l'évaluation d'OTC

### Panel d'experts

**Tableau 51. Résultats regroupés par expert, n = 35 (OTC)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Gravité	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	
Efficacité traitement	4	3	3	3	3	2	2	3	4	3	3	4	3	3	4	4	3	3	3	4	4	3	3	3	4	3	3	3	4	3	3	3	4	3	4	
Bénéfice individuel	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	2	3	3	3	2	3	1	3		
Fiabilité MS/MS	2	1	2	3	1	2	2	2	3	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1	1	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	
Rés temps utile	2	3	1	1	3	1	2	2	1	2	3	3	1	2	3	3	1	3	2	1	2	1	2	2	1		3	3	2	1	2	1	2	3		

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 4 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.



**Tableau 52. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, OTC (n = 35).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	34	97,1	1	2,9
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	26	74,3	9	25,7
Marqueur sensible/spécifique	3	8,6	32	91,4
Résultats en temps utile	23	68,6	11	31,4

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus. Les experts s'accordent sur sa gravité (100 %) et l'efficacité du traitement jugée comme capable de prévenir beaucoup (63 %) ou la plupart de conséquences de la maladie (31 %). Le bénéfice individuel de l'intervention précoce est bien établi pour 74 % d'experts.

Cependant, le marqueur de MS/MS n'est ni sensible ni spécifique.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse de réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour proposer OTC à l'inclusion dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- Le déficit en OTC est le déficit du cycle de l'urée le plus fréquent.
- Il s'agit d'une pathologie liée au chromosome X dont la sévérité varie en fonction du sexe. Le DNN ne bénéficierait qu'aux garçons avec la forme modérée et à certaines filles (10 à 20 %) qui présenteront une forme symptomatique, afin de mettre en œuvre des mesures préventives de décompensation voire des traitements épurateurs d'ammoniac.
- Avec un traitement adapté, la plupart des symptômes vont régresser même si des séquelles sont possibles sur le plan cognitif. Cependant, le bénéfice global du dépistage des formes modérées n'est pas démontré.
- En raison de l'absence de marqueur efficace avéré, le dépistage par MS/MS n'est pas faisable pour le moment.

**Le GT considère que le déficit en OTC n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS compte tenu de l'absence de marqueur en l'état actuel des connaissances.**

Il est cependant souligné l'intérêt de réévaluer les connaissances sur cette maladie d'ici 3 ans.

---

## Annexe 6. Aciduries organiques

Les trois niveaux d'expertise sont présentés par maladie :

- 4) Fiche bibliographique qui résume l'état des connaissances sur la maladie (selon la trame décrite, cf. Tableau 20) rédigée par le chef de projet et validée par le GT
- 5) Synthèse de résultats de l'expertise du panel d'experts en appliquant le logigramme (cf. **Figure 4**)
- 6) Avis du GT (proposition ou pas de la maladie au programme de DNN)

## ACIDEMIE ISOVALERIQUE (IVA)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 33 déficit en Isovaléryl-CoA déshydrogénase ; CIM-10 : E71.1 ; OMIM 243500

### Descriptif de la maladie

IVA est due à un déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif (278).

### Epidémiologie

1/100 000 en Europe (195) ; 1/ 326 629 en Espagne (279) ; 1/67 000 en Allemagne (280) ; Parmi les patients d'une série allemande dépistés à la naissance, le variant asymptomatique (A282V) a été détecté sur 47 % des allèles (281). 0,99 (0,65-1,52)/100 000 naissances si diagnostic réalisé suite au DNN par spectrométrie de masse (MS/MS), et 0,36 (0,18- 0,62)/100 000 naissances si diagnostic sur la clinique (201, 282). 1/130 000 en Caroline du Nord (65) ; 1/128 304 en Australie (251); 1/12 500 en Egypte (283).

### Age d'apparition

Une étude allemande rapportant 21 cas, décrit neuf cas diagnostiqués dans la première semaine de vie, trois cas dans les cinq premières semaines de vie, et neuf cas après la première année de vie (284). Dans les autres publications, les découvertes semblent survenir après le résultat de l'examen de dépistage (45, 65, 181, 213), à l'exception d'un cas (181).

### Importance de la maladie

Acidose métabolique avec cétose, hyperammoniémie, leuconéutropénie, thrombopénie, hypocalcémie. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique (« odeur de pieds en sueurs ») pendant les crises aiguës. Trois formes ont été décrites :

- **néonatale aiguë**, dès les premiers jours de vie avec des vomissements, une déshydratation, un coma et des mouvements anormaux. forme à très mauvais pronostic (284).
- **chronique**, intermittente, qui se manifeste après 1 an.
- **asymptomatique**, chez des individus porteurs de la mutation spécifique 932C>T (A282V), présentant des anomalies biochimiques légères.

### Avantage préventif à connaître son état

Mise en place du traitement, éviction du jeûne et identification des autres situations de catabolisme pour prévenir les décompensations métaboliques.

## Traitement

### Nature du traitement

Le traitement est basé sur une restriction des apports en leucine par un régime modérément hypoprotidique (+/- associé à la prise de substituts d'acides aminés sans leucine) associé à l'administration par voie orale de glycine et de carnitine dans le but d'éviter une accumulation de 3OH isovalérate (280, 285). Au cours des situations catabolisantes, le traitement doit être intensifié (perfusion glucido-lipidique, régime sans protéine, augmentation des doses de glycine et carnitine) pour éviter la survenue d'une décompensation métabolique sévère.

### Efficacité du traitement

Les traitements précoces améliorent le pronostic lorsque le traitement est administré avant les dommages neurologiques irréversibles, et il permet de prévenir les crises métaboliques (280, 284). Malgré le traitement, le risque de décompensation métabolique persiste toute la vie

(286). Des facteurs prédictifs de réponse au traitement ont été recherchés. Une étude multicentrique menée chez 16 cas d'IVA diagnostiqués soit par DNN (n = 8) soit par diagnostic clinique sur une période de 28 ans en Espagne a été conduite pour analyser les différentes variables de prédiction/évolution : âge au diagnostic, méthode de détection, niveaux de iso-valérylcarnitine (C5) et d'isovalérylglycine (IVG), résultats des études enzymatiques, paramètres de présentation clinique, corrélation entre le phénotype et le génotype et quotient intellectuel. En conclusion, les taux d'Isovalérylglycine urinaires au moment du diagnostic sembleraient corrélés avec la sévérité des mutations et associés à une évolution clinique moins favorable (279).

## Dépistage

**Tableau 53. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : IVA**

<b>Test 1e intention</b>	MS/MS : marqueur : C5. Possibilité de mesurer les ratios C5/C8, C5/C4, C5/C3, C5/C2 et C5/C0(265). C0 carnitine libre ; C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 butyrylcarnitine ; C8 octanoylcarnitine.
<b>Test 2e intention</b>	LC-MS/MS : dosage d'IVG. Un test de 2 <sup>e</sup> intention par HPLC de l'IVG pourrait réduire les faux positifs (287).
<b>Dépistage concomitant</b>	2-méthylbutyryl-CoA-déshydrogénase (2MBCD) car la 2-méthylbutyrylcarnitine est un isomère de l'isovalérylcarnitine.
<b>Dépistage en temps opportun</b>	variable
<b>Faux Positifs (FP)</b>	L'administration chez la mère d'une antibiothérapie (dérivés du pivalate) entraîne des FP; cela pourrait être évité par une bonne connaissance de l'histoire médicale de la mère et un questionnaire général (288). Environ la moitié des patients avec un MS/MS positif, seront homozygotes pour la mutation c.932C>T (A282V), et resteront asymptomatiques (76, 153).
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Non décrits dans les articles. Les transfusions peuvent donner des résultats FN. Il faudra donc répéter l'analyse 72h après la transfusion (178).
<b>Investigation diagnostique</b>	Acides organiques dans les urines (IVG) et acylcarnitine dans le sang.

**Tableau 54. Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acidémie Isovalérique (IVA)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés	Faux pos. (n)	Faux nég (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lindner et al, 2011 (289) Allemagne	1 084 195	<2002: 3-5 j ≥2002: 36-72h	C5	0	0	5	nr
Ensenauer et al, 2011 (280) Allemagne	1 612 105	36-72h	C5 >1,37 µM Ratio: C5/C8, C5/C4, C5/C3	320	0	24	- - 7 %
Kasper et al, 2010 Austria (290)	622 489	36-72 h	C5, C5/C2	nr	nr	1	98,20 % 99,76 % 12,6 %
Niu et al, 2010 (45) Taiwan	1 321 123	24-48h après ingestion	C5 >0,6 µM	6507 131β	nr	2 IVA 4 2MBCD	- - 4,4 %
Shigematsu et al, 2010 (62) Japon	146 000	5-6 j	C5 >0,6 µM	1064*	nr	1	Nr
La Marca et al, 2008 (57) Italie	160 000	48-72 h	C5	nr	nr	1	Nr
Frazier et al 2006 (65) USA	944 078 (1997-2005)	>24 h	C5>1,16 µM	274	nr	7	VPP 1,8 %
	239 415 (2003-2004)	>24 h		55** 1	nr	1	VPP 53 %
Schulze et al, 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C5, C5/C2	33		4	- - 10,8 %
Zytkovicz et al, 2001 (239) USA	164 000	1-3 j	C5	35		0	nr

C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 butyrylcarnitine ; C5 isovalerylcarnitine ; C8 octanoylcarnitine

h = heures ; j = jours, nr = non renseigné

\*les auteurs ont fait une étude pour évaluer le seuil de détection. Ils concluent qu'un seuil de 6 µM au lieu de 0,6 µM éviterait le nombre de patients à rappeler

β 6507 enfants ont été recontactés car valeur > seuil. Au deuxième test, 131 ont eu un résultat FP.

\*\* 55 enfants recontactés car valeur > seuil. Au deuxième test, 1 enfant était toujours positif, sans confirmation d'EIM.

Une étude pilote menée en Malaisie n'a pas été incluse car les résultats sont difficiles à exploiter. Le nombre de faux positifs est présenté de façon globale pour toutes les acylcarnitines. Sur 29 859 nouveaux nés analysés, 1192 avaient des résultats anormaux ; 252 positif au deuxième test, dont 1 avec IVA (sur 8 avec une EIM). Marqueur C5> 0,45 µM. (282)

Les seuils de détection varient beaucoup entre pays, mais aussi au niveau infranational : en Belgique de 0,44 à 0,85 µM (291); en Espagne de 0,39 - 0,48 (216). Alors qu'au Royaume-Uni, le seuil limite inférieur pour le premier test est de 1,6 µM ; avec une sensibilité estimée à 93,8 % et une spécificité à 99,99 % (178).

## Expérience internationale du dépistage de l'acidurie isovalérique

### En Europe

- Pays qui dépistent l'IVA : Allemagne, Autriche, Belgique (Fédération Wallonie Bruxelles), Danemark, Espagne (quelques régions), Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Pays Bas, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Slovaquie, Suède, Suisse (108, 116, 175, 176, 214-216)
- Pays ayant arrêté le dépistage : non trouvé à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent l'IVA : Etats-Unis et Canada (114, 219). Le Québec avait préconisé son inclusion suite à une étude en 2013 mais ne l'a pas incluse depuis (183).

### Révisions internationales

- Quelques études observationnelles ont montré que les enfants ayant été dépistés à la naissance ont un meilleur quotient intellectuel et une mortalité moindre que ceux dépistés tardivement (280, 284) .

- Concernant le dépistage systématique néonatal, il est signalé qu'il permettrait aussi de dépister les formes les moins graves et les porteurs de mutations qui resteront asymptomatiques (76, 153). Ainsi, des patients recevraient un traitement alors qu'ils pourraient ne jamais présenter de décompensations (241, 251, 292).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 55. Résultats regroupés par expert, IVA (n= 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3
Gravité	3	2	2	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2	2	3	3	2
Efficacité traitement	3	3	4	3	3	2	4	4	3	3	2	2	3	3	4	4	3	2	4	4	4	3	3	3	4	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3
Bénéfice individuel	3	2	3	3	2	2	3	3	2	3	2	2	2	2	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	4	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3
Fiabilité MS/MS	2	2	2	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
Résultats utiles	2	3	3	1	2	1	2	3	1	1	2	3	1	2	3	3	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 12 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 56. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts IVA (n= 35).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	30	85,7	5	14,3
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	22	62,9	13	37,1
Marqueur sensible/spécifique	24	68,6	11	31,4
Résultats en temps utile	24	71,4	10	28,6

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, la gravité de la maladie et l'efficacité du traitement font consensus.

63 % d'experts jugent le bénéfice individuel de l'intervention précoce bien établi.

Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 69 % d'experts.

Pour 24 experts (71 %), les résultats sont rendus en temps utile.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure IVA dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- L'acidurie isovalérique est une maladie bien connue. Le traitement est facile à instaurer (régime hypoprotidique), il prévient la plupart de décompensations et atténue leur gravité, il améliore le pronostic lorsqu'il est administré avant les dommages neurologiques irréversibles. Il est cependant souligné que la littérature fait état d'une absence de corrélation génotype/phénotype, ce qui pourrait conduire à traiter des patients alors qu'ils pourraient ne jamais décompenser. Le bénéfice individuel n'est pas clairement établi pour tous les cas.
- Des faux positifs sont décrits quand les mères sont sous antibiothérapie (pivalate)

**Le GT propose l'IVA au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.**

## 1- Fiche bibliographique

**ORPHA 25 Déficit en glutaryl-CoA-déshydrogénase ; CIM-10 : E72.3 ; OMIM 231670**

### Descriptif de la maladie

Le déficit en glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase, enzyme mitochondriale qui intervient dans la voie catabolique du tryptophane, de la lysine et de l'hydroxylysine. Le déficit en cet enzyme entraîne l'accumulation d'acide glutarique, d'acide 3-hydroxyglutarique, d'acide glutaconique et de glutarylcarnitine dans les fluides corporels. Ce déficit est appelé acidémie glutarique de type I alors que certains patients atteints par cette pathologie ne sont pas excréteurs d'acide glutarique.

### Epidémiologie

L'incidence à la naissance ~ 1/110 000 dans le monde occidental (68, 195) ; 1/100 000 au Royaume Uni (178) ; 1/34 000 en Galice (Espagne) (293). 1,37 (1,04-1,80)/100 000 naissances si diagnostic réalisé par MS/MS, et de 0,33 (0,18-0,62)/100 000 naissances si diagnostic clinique (201).

1/106 474 à Taiwan (75).

Plus prévalent chez quelques populations : Amish, Canadiens Oji-Cree natifs, les voyageurs Irlandais et les natifs Américains Lumbee (195).

### Age d'apparition

Le diagnostic s'établit entre 3 à 36 mois (68, 178).

### Importance de la maladie

La maladie est caractérisée par une macrocéphalie avec atteinte neurologique.

Vers l'âge de 2 ans, 90 % des patients auront présenté des symptômes, apparus de manière insidieuse (hypotonie, retard psychomoteur..) ou de manière aiguë. Sans prise en charge, la plupart des patients feront des encéphalopathies aiguës déclenchées par une maladie infectieuse, une intervention chirurgicale ou un épisode fébrile après vaccination (68, 178). Ces épisodes provoquent des lésions striatales bilatérales entraînant une dystonie grave avec mouvements anormaux, une dyskinésie et des séquelles neurologiques majeures. Des atteintes rénales et du système nerveux périphérique ont été récemment décrites avec des difficultés d'alimentation, des problèmes respiratoires et des convulsions. Seulement 6 % des patients ne présenteraient aucune conséquence neurologique après une encéphalopathie. Environ 50 % des cas diagnostiqués symptomatiques meurent avant l'âge de 25 ans.

De manière exceptionnelle, quelques patients se révèlent par une décompensation métabolique avec hypoglycémie et/ou acidose lactique transitoire (68-71, 178).

### Avantage préventif à connaître son état

Dépistée tôt, et si un protocole d'urgence en cas d'événement intercurrent (principalement infectieux) associé à un régime pauvre en protéines est mis en place, les crises neurologiques peuvent être évitées et le devenir neurologique est meilleur (70, 75).

Sans traitement, les effets néfastes pour le système nerveux central sont irréversibles et potentiellement mortels.

## Traitement

### Nature du traitement

La prise en charge quotidienne de la maladie comprend un régime appauvri en lysine (et donc en protéine), une supplémentation en carnitine, associés à un traitement d'urgence en cas de maladie intercurrente à risque de décompensation métabolique. Ce traitement d'urgence comprend une augmentation de l'apport énergétique (au-delà des apports journaliers recommandés), l'arrêt des apports en protéines naturelles pendant 24-48h suivie d'une réintroduction progressive, doublement de la supplémentation en L-carnitine et surveillance étroite de la glycémie, de l'équilibre des fluides et des électrolytes, ainsi que de l'urée et de la fonction hépatique par une équipe multidisciplinaire qualifiée et informée. L'observance des recommandations de traitement d'urgence est impérative pour prévenir les lésions cérébrales et la dystonie secondaire résultante (294). Les séquelles neurologiques sont prises en charge de manière symptomatique (antiépileptiques, anti-dystoniques, fauteuil roulant...) (68, 71).

### Efficacité du traitement

Le pronostic dépend du délai diagnostique et de l'adéquation de la prise en charge et du traitement (294).

## Dépistage

**Tableau 57. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : GA-1**

<b>Test 1e intention</b>	MS/MS, marqueur : concentration élevée de glutarylcarnitine (C5DC).
<b>Test 2e intention</b>	Pas nécessaire
<b>Dépistage concomitant</b>	Il existe un chevauchement avec une autre maladie métabolique (déficit multiple en déshydrogénases ou acidémie glutarique de type II), mais qui peut être distingué de la GA-1 par des examens supplémentaires.
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Canada : sensibilité 99 % et PPV 39 % (209) ; Royaume-Uni : sensibilité 100 % et PPV 42 % (178).
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Des faux négatifs ont été décrits (cf. investigation diagnostique)
<b>Investigation diagnostique</b>	<p>Analyse des acides organiques 3-OH-GA (3-Hydroxyglutaric acid) et acide glutarique (AG) dans l'urine et/ou le sang chez les patients suspects, suivi d'une analyse moléculaire (du gène <i>GDH</i>) et/ou d'une analyse enzymatique (GCDH) sur leucocytes ou fibroblastes (68). Attention, deux types de patients sont décrits selon le profil biochimique de l'AG dans les urines :</p> <p>[AG] &lt; 100 mmol/mol créatinine (excréteur faible)            [AG] &gt; 100 mmol/mol créatinine (excréteur important)</p> <p>Des faux négatifs ont été décrits en cas de déficit en carnitine. Pour les éviter, un test de « charge en carnitine » a été développé. Il suffit de donner de la carnitine per os pendant 3j (100 mg/kg/j) (45, 75).</p> <p>Chez les enfants excréteurs faibles ou non excréteurs, la recherche de 3-OH-GA sera déterminante. Le C5DC étant un marqueur plus performant que les urines, un contrôle du profil doit être systématiquement réalisé en 2ème intention Le profil génétique pourra aider dans la confirmation diagnostique de ces patients (73).</p>



**Tableau 58. Performance de la MS-MS pour le dépistage de l'acide glutarique du type I (GA-1)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M/L}$	Faux pos. (n)	Faux nég (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Tsai et al, 2017 (75) Taiwan	1 490 636	?	C5DC * deux centres TIP : $>0,8$ CFH : $0 \geq 0,6$	4	nr	8	- ~99,99 % 66,66 %
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C5DC $>0,5$ C5DC/C3 $>0,35$ C5DC/C2 $>0,023$	4	0	7	100 % 99,99 % 54 %
Lindner et al 2011 (289) Allemagne	1 084 195	<2002: 3-5 j $\geq 2002$ : 36-72h	C5DC Seuil ?	? 4 global	0	6	100 % 99,99 % 98,93 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	1 321 123	24-48h après ingestion	C5DC $\geq 0,3$	4	nr	13	100 % 99,99 % 76,5 %
Hsieh et al 2008 (295) Chine	357 307	3-4 j	C5DC $>0,13$	38	0	2	VPP 5 %
		3-4 j	C5DC $>0,22$	5	0	3	VPP 35,5 %
Frazier et al 2006 (65) USA	944 078 (1997-2005)	>24 h	C5DC $\geq 0,38$	ns	2!	5	nr
	239 415 (2003-2004)	>24 h		0	0	1	nr 60 %
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C5DC $>0,14$ C5DC/C8 $>1,18$	0	0	3	100 % 99,99 % 4,84 %
Zytkovicz et al 2001 (239) USA	164 000	1-3 j	C5DC $>0,21$	3	nr	29	- - 8 %

C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine C5DC : glutarycarnitine ; C8 : octanoylcarnitine ; h = heures ; j = jours ; nr: non renseigné

\*TIP : Taipei Institute of Pathology; CFH : Chinese Foundation of Health; le dosage de C5DC a été fait en suivant la méthode de surcharge en carnitine pour réduire les faux négatifs.

! les 2 cas ont été diagnostiqués à l'âge de 12 mois, un avait eu un résultat normal à la naissance, et l'autre avait eu un premier résultat anormal mais qui s'est avéré normal à la répétition de l'examen.

## Expérience internationale du dépistage de l'acidémie glutarique du type I ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent GA-1 : Allemagne, Autriche, Belgique (Fédération Wallonie Bruxelles), Danemark, Espagne, Finlande, Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Pays Bas, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Slovénie, Slovaquie, Suède, Suisse (108, 116, 175, 176, 214-216).
- Pays ayant arrêté le dépistage de GA-1 : information non identifiée à ce jour
- Pays ayant inclus GA-1 dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent GA-1 : Etats-Unis et Canada (114, 219)(183).

## Révisions internationales

- Lignes directrices de diagnostic et prise en charge des patients GA-1 publiées en 2007, ont été révisées en 2011 et 2017 (71). Cette seconde révision est basée sur un consensus d'experts internationaux de multiples disciplines, ainsi que des représentants des patients (68). Le suivi prospectif évaluant l'impact clinique des recommandations démontre que l'adhésion à des traitements thérapeutiques améliore considérablement le résultat chez les personnes atteintes de GA-1 diagnostiquées par DNN. Les experts recommandent le DNN de GA-1 par MS/MS dans le but d'une mise en place rapide du traitement pour éviter des séquelles neurologiques irréversibles. Cette maladie neurométabolique est traitable et son dépistage est considéré comme un bon rapport coût-efficacité (72).
- Dans le même sens, le Royaume Uni a considéré ce dépistage cout-efficace et l'a validé en 2014 (178, 241).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 59. Résultats regroupés par expert, GA-1 (n= 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Gravité	3	3	3	3	2	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Efficacité traitement	3	3	3	3	4	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4	3	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3	4	4	3	3	3	4	4
Bénéfice individuel	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Rés temps utile	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Tableau 60. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, GA-1 (n= 35).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	32	91,4	3	8,6
Maladie grave/très grave	35	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	35	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	34	97,1	1	2,9
Marqueur sensible/spécifique	35	100,0	0	0,0
Résultats en temps utile	34	97,1	1	2,9

Tous les critères font consensus pour que cette maladie soit proposée au panel de DNN. L'algorithme appliqué pour tous les critères, 31 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure GA-1 au programme national du DNN.

En synthèse :

- Le dépistage de GA-1 par MS/MS à la naissance est recommandé dans le but d'une mise en place rapide du traitement et ainsi éviter les séquelles neurologiques irréversibles.
- Le suivi prospectif évaluant l'impact clinique des recommandations de prise en charge démontre que l'adhésion au traitement améliore considérablement le pronostic des patients dépistés à la naissance.
- Les expériences internationales montrent que ce dépistage a un bon rapport coût-efficacité.
- Le marqueur est sensible/spécifique. Le diagnostic différentiel permettra de repérer le MADD (GA-2).

**Le GT propose GA-1 au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.**

## 3-METHYLCROTONYLGLYCYNURIE (3MCC)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 6 Déficit en 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase ; CIM-10 : E71.1 ; OMIM 210200 et 210210

### Descriptif de la maladie

La 3-MCC est une anomalie du catabolisme de la leucine liée à un déficit isolé en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase.

### Epidémiologie

Orphanet : 1-9/100 000 (195); Ontario 1/50 000 ; Québec 1/138 300 (296)

### Age d'apparition

A tous les âges : des formes néonatales, des formes tardives aiguës de la petite enfance, des formes chroniques et des formes asymptomatiques à l'âge adulte (64, 67, 297). Des mères asymptomatiques déficientes en 3MCC ont été identifiées suite aux résultats anormaux de l'examen de DNN de leur bébé non affecté (297).

### Importance de la maladie

Les formes néonatales donnent des convulsions sévères et des spasmes infantiles, hypotonie et des difficultés alimentaires. Les formes tardives aiguës se révèlent suite à une infection ou à l'augmentation des apports en protéines dans le régime, et se manifestent par des hypoglycémies sévères, des acidoses métaboliques et des hyperammoniémies. Les formes chroniques tardives se manifestent par une mauvaise croissance et une hypotonie. Les formes asymptomatiques ont une croissance normale (64).

### Avantage préventif à connaître son état

Grâce au dépistage, les enfants et leurs parents peuvent faire de la prévention (évitement du jeûne, régime alimentaire) pour éviter les décompensations métaboliques (64).

## Traitement

### Nature du traitement

Régime avec restriction protidique et des conseils préventifs pour éviter les décompensations (en cas de jeûnes ou d'infections). Quelques auteurs préconisent une supplémentation en carnitine, sans qu'il y ait pour autant un réel avantage décrit (45). Pour les enfants et les mères asymptomatiques, aucun traitement n'est conseillé (67, 297).

## Dépistage

**Tableau 61. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : 3MCC**

Test de 1 <sup>o</sup> intention	↑C5OH (3-hydroxyisovalerylcarnitine), C5OH/C0 et C5OH/C8 (265)
Test de 2 <sup>o</sup> intention	Méthodologie pour mieux identifier les acylcarnitines en couplant UHPLC-MS/MS (53)
Dépistage concomitant	Maladies dépistables par une ↑C5OH : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3MCC) ; acidémie 3-méthylglutaconique (3MGA), déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A lyase (HMG-CoA lyase), déficit en bêta-cétothiolase (BKT), déficit en 3-hydroxy-2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (MHBD) et biotinidase (BIOT).
Dépistage en temps opportun	oui
Faux Positifs (FP)	Il y aurait entre 2,8 à 19,9 FP / 100 000 naissances. L'augmentation de la C5OH peut être liée à une mère porteuse du déficit, asymptomatique, sans diagnostic préalable. Proportion de cas détectés d'origine maternelle d'environ 22-33 % (64, 180).
Faux négatifs (FN)	Non répertoriés

Test de 1 <sup>er</sup> intention	↑C5OH (3-hydroxyisovalerylcarnitine), C5OH/C0 et C5OH/C8 (265)
Investigation diagnostique	Analyse des acides organiques : 3-méthyl-crotonyl-glycine et l'acide 3-hydroxyisovalérique dans les urines, et dans le plasma : la 3-hydroxyisovalerylcarnitine. Un consensus d'experts sur le diagnostic après DNN recommande que les examens soient faits également chez la mère (297).

**Tableau 62. Performance de la MS-MS pour le dépistage de 3MCC**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés	Faux pos. (n)	Faux nég (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Wilcken et al 2009 (235) Australie	461 500	48-72 h	C5OH	Global : 0,18%		3	Nr
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C5OH + C5OH/C0	7		12 4 mères asymptôm.	100 % 99,99 % 54 %
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002: 3-5 j ≥2002: 36-72h	C5OH Seuil ?	0	0	8 6 mères asymptôm.	Nr
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48h après ingestion	C5OH 0,75 seuil >1,25 positif	116	0	18 4 mères asymptôm.	VPP 14,5%
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C5OH>1μmol /L	14	0	6 asymptôm.	100 % ? ?
Zytkovicz et al 2001 (63) USA	164 000	1-3 j	C5OH				

Asymptôm = asymptomatiques ; C5OH 3-hydroxyisovalerylcarnitine ; h = heures ; j = jours ; nr: non renseigné  
Expérience internationale du dépistage de 3MCC ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent 3MCC : Autriche, Espagne, Hongrie, Islande, Italie (cible secondaire), Pays Bas, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suède (108, 116, 175, 176, 214-216).
- Pays ayant arrêté le dépistage de 3MCC : non identifié à ce jour.
- Pays ayant inclus 3MCC dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : En 2006, l'Allemagne n'a pas souhaité inclure 3MCC à son groupe de maladies à dépister à la naissance car considéré sans bénéfice pour les personnes dépistées ni pour la société (298, 299).

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent 3MCC : Etats-Unis et Canada (108, 112, 114, 219). Le Québec a évalué la pertinence de dépister cette maladie par MS/MS sans la recommander (188).

### Révisions internationales

- Des enfants avec un test positif ne sont pas atteints de la maladie; c'est leur mère qui l'est (cas maternel asymptomatique). Impossible de prédire quels enfants seront malades.
- Il est décrit que 90 % des patients avec un résultat positif de 3MCC ne développeront pas des signes cliniques (64). De plus, les tableaux cliniques sont très variables.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 63. Résultats regroupés par expert, 3MCC (n = 35)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	2	1	2	3	2	2	2	3	2	3	2	3	1	2	3	3	2	3	3	2	1	2	2	3	2	1	3	2	2	2	1	2	2	2	2	
Gravité	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1
Efficacité traitement	4	1	2	2	2	2	2	1	2	3	2	1	2	2	1	1	3	1	1	3	2	3	2	2	2	1	2	3	1	3	2	2	3	1	2	
Bénéfice individuel	3	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	3	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	1	
Fiabilité MS/MS	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	3	2	2
Rés temps utile	3	2	3	2	3	1	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 4 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe de maladies à dépister à la naissance.

**Tableau 64. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, 3MCC (n = 35).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	11	31,4	24	68,6
Maladie grave/très grave	28	80,0	7	20,0
Traitement efficacité	25	71,4	10	28,6
Bénéfice individuel bien établi	3	8,6	32	91,4
Marqueur sensible/spécifique	15	42,9	20	57,1
Résultats en temps utile	33	97,1	1	2,9

Maladie très peu connue, qui malgré sa gravité ne satisfait aucun critère pour être incluse dans le programme de DNN.

L'algorithme appliqué pour tous les critères, aucun des experts n'a attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure 3-MCC au programme national du DNN.

En synthèse :

- Les arguments ne sont pas favorables à l'inclusion de cette pathologie car son histoire naturelle mal documentée et les tableaux cliniques sont très variables. Il y a également un manque de consensus sur l'efficacité du traitement à long terme.
- Il est décrit dans la littérature que certains enfants avec un test positif ne sont pas atteints de la maladie ; c'est leur mère qui l'est (cas maternel asymptomatique). Il n'y a pas de marqueurs pour prédire quels enfants seront malades par la suite.
- Environ 90 % des patients avec un résultat positif, resteraient asymptomatiques, avec pour conséquence des patients qui seraient traités alors qu'ils pourraient ne jamais présenter de décompensations.

**Le GT considère que le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel de connaissances.**

## ACIDÉMIE 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARIQUE (HMG)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 20 Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase CIM-10 : E71.1 OMIM 246450

### Descriptif de la maladie

L'acidémie 3-hydroxy-3-méthylglutarique est une acidurie organique due à un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase. Cette enzyme intervient dans la synthèse de corps cétoniques (cétogenèse) et dans la dernière étape du métabolisme de la leucine. Son déficit induit un défaut de synthèse des corps cétoniques et provoque l'accumulation d'acides organiques intermédiaires du métabolisme de la leucine.

### Epidémiologie

Allemagne 1/550 000 ; Autriche 1/3 000 000 (300) ; Galice (Espagne) 1/102 000 (301) ; Hongrie 1/182 000 (300); Portugal 1/102 500 (214);

Etats Unis 1/1 528 519 (113) ; Ontario ~1/145 000 par année (114).

Québec : 1 seul cas inscrit au registre en 2013 (186).

Corée 1/860 000 (47)

### Age d'apparition

D'après un rapport espagnol, la forme néonatale (30 % des cas) débute dès la première semaine de vie et la forme tardive (60 % des cas), survient entre 3-11 mois de vie (300). Des diagnostics à l'âge adulte, voire des cas asymptomatiques ont été décrits (300).

### Importance de la maladie

Les organes le plus touchés sont le foie et le cerveau. Le foie ne peut synthétiser les corps cétoniques en raison du blocage de la production d'acétyl-CoA et d'acéto-acétate à partir de la leucine. Au niveau hépatique, ce déficit entraîne transitoirement, au cours des décompensations métaboliques, une hépatomégalie avec insuffisance hépatique et cytolyse. Au niveau neurologique on constate des altérations de la substance blanche cérébrale, une épilepsie et une microcéphalie chez certains patients.

Il est suggéré que l'atteinte neurologique serait une conséquence de l'hypoglycémie, de l'absence des corps cétoniques comme source d'énergie alternative au glucose au moment de l'hypoglycémie, d'une carence en carnitine ou de l'accumulation d'acides organiques anormaux.

- **Forme néonatale** : elle se caractérise par un début précoce, généralement au cours de la première semaine de vie avec une hypoglycémie, des vomissements, diarrhées, déshydratation, léthargie, hypotonie, tachypnée et insuffisance hépatocellulaire. Sans traitement, environ 20 % des nouveau-nés ne survivent pas à la première crise, qui évolue rapidement vers le coma et/ou la mort.
- **Forme tardive** : elle survient généralement au cours de la première année de vie, se manifeste par des décompensations métaboliques déclenchées par un jeûne prolongé et s'exprime par une hypoglycémie parfois associée à un syndrome de Reye. Des crises métaboliques répétées peuvent causer des complications neurologiques graves irréversibles (retard mental, épilepsie, spasticité, hémiplégie, etc.) En général, entre les épisodes aigus, les enfants sont en bonne santé. D'autres organes comme le cœur et le pancréas peuvent également être atteints (pancréatite, cardiomyopathie dilatée, arythmies...) (47, 300).

### Avantage préventif à connaître son état

Prévention des décompensations métaboliques aiguës et de leurs séquelles neurologiques. Cependant, la décompensation néonatale survient le plus souvent avant la mise à disposition du résultat du dépistage (302).

### Traitement

#### Nature du traitement

Le traitement préventif repose sur une restriction en leucine par un régime hypoprotidique modéré et l'éviction du jeûne. En cas de décompensation métabolique ou de situation à risque (jeûne, infection, intervention chirurgicale) le traitement repose sur la perfusion intraveineuse de sérum glucosé (300, 303).

La supplémentation en carnitine aidera à augmenter l'excrétion de métabolites toxiques ce qui va ainsi prévenir les cardiomyopathies.

#### Efficacité du traitement

Le pronostic n'est pas très clair. Non traitée, la décompensation métabolique peut entraîner un coma, une défaillance multi-viscérale, des séquelles neurologiques permanentes (atteinte des ganglions de la base, etc.) et peut être potentiellement fatale. Certains patients réagissent bien au traitement, tandis que d'autres présentent des séquelles malgré le traitement. Des cas diagnostiqués par DNN et traités pendant des années sont restés asymptomatiques. On ignore cependant si ces patients auraient développé des symptômes cliniques si le DNN n'avait pas été effectué. Vu que la maladie n'est pas très fréquente, il manque du recul dans l'observation sur le long terme (300).

### Dépistage

**Tableau 65. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : HMG**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS. Deux marqueurs : 3-hydroxy-isovalérylcarnitine (C5OH), et 3-méthyl-glutarylcarnitine (C6DC)
<b>Test de 2e intention</b>	Aucun
<b>Dépistage concomitant</b>	Aciduries organiques dépistables par C5OH : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3MCC) ; acidurie 3-méthylglutaconique (3MGA), déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A lyase (HMG-CoA lyase), déficit en bêta-cétothiolase (BKT), déficit en 3-hydroxy-2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (MHBD) et biotinidase (BIOT).
<b>Dépistage en temps opportun</b>	En temps opportun pour la plupart d'enfants
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Beaucoup de FP décrits (tableau ci-dessous). VPP entre 0 -25 %
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Non décrits
<b>Investigation diagnostique</b>	Chromatographie des acides organiques, aciduries dicarboxyliques et dérivés de la leucine et absence de corps cétoniques. Mesure de l'activité enzymatique sur leucocytes, fibroblastes ou biopsie du foie. Séquençage de l'ADN pour confirmer le diagnostic. Gène: HL, chromosome 1p36.1-p35 (9 exons et 8 introns); >50 mutations identifiées.

**Tableau 66. Performance de la MS-MS pour le dépistage d'HMG**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M/L}$	Faux pos. (n)	Faux nég (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	245 747	4-9 j	C5OH > 1,1 + C5OH/C0 > 0,028 C6DC > 0,019	7	0	0	- 99,99 % 0
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002: 3-5 j ≥2002: 36-72h	C5OH > 1	nr	0	1	100 % nr nr
Couce et al (301) 2011 Espagne	210 165	48-72 h après ingestion	C5OH > 0,46 C6DC	6	0	1	100 % 99,99 % 14,3 %
Kasper et al (290) 2010 Australie	622 489	36-72 h	↑ C5OH ↑ C5OH/C2	nr	0	2	100 % - -
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48h après ingestion	C5OH > 0,75 borderline >1,25 positif	138	nr	0	- - 0
Vilarinho et al 2010 (214) Portugal	316 243	3-6 j	C5OH > 1 C6DC > 0,07	nr	0	3	100 % - -
Frazier et al, 2006 (65) Etats Unis	239 415	>24h	C5OH > 1,37 borderline >2,6 positif	16	0	0	- 99,99 % 0
Comeau et al 2004 (212)	164 000	1999-2001: 1-3 j >2001 si le poids ≥ 2,5 kg	C5OH > 0,8 C6DC > 0,12	45	0	0	- 99,97 % 0
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C5OH > $1\mu\text{mol/L}$	14	0	0	- 99,99 % 0

C2 = acetylcarnitine ; C5OH = 3-hydroxyisovalerylcarnitine ; C6DC = 3-méthyl-glutarylcarnitine ; nr = non renseigné

## Expérience internationale du dépistage de HMG ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent HMG : Espagne (quelques régions), Islande, Italie (cible secondaire), Pays Bas, Portugal (108, 116, 175, 176, 214-216, 300).
- Pays ayant arrêté le dépistage de HMG: Autriche l'a dépisté entre 2002 et 2010, mais en 8 ans n'ont eu que 2 cas, donc le DNN de cette maladie a été arrêté (300).
- Pays ayant inclus HMG dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : Allemagne, en raison du faible nombre des cas (299).

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent HMG : Etats-Unis et Canada (quelques provinces et territoires) (114, 219).

### Révisions internationales

- Absence de publications qui permettraient d'évaluer le bénéfice du DNN.
- Des cas diagnostiqués par DNN et traités pendant des années sont restés asymptomatiques. On ignore cependant si ces patients auraient développé des symptômes cliniques si le DNN n'avait pas été effectué. Vu que la maladie n'est pas très fréquente, il manque du recul dans l'observation sur le long terme (300).



## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 67. Résultats regroupés par expert, HMG (n = 33)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	2	3	3	1	3	2	3	2	2	3	3	3	2	3	2	1	3	2	3		2	2	2	2	2		2	2	2	3
Gravité	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	2	3		3	3	3	3	2		2	2	2	2
Efficacité traitement	4	2	2	2	2	2	2	3	1	1	3	2	2	3	4	4	3	3	3	3	3	3	2	3		3	3	2	2	3		3	4	2	3
Bénéfice individuel	3	2	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	3	3	3	1	2	2	1	3	1	1		2	1	1	2	1		2	3	1	2
Fiabilité MS/MS	2	2	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2		2	2	2	2	3		2	2	2	2
Rés temps utile	3	3	3	1	1	3	3	3	2	2	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	3	3		3	3	3	3

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 4 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 68. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts HMG (n = 33).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	15	45,5	18	54,5
Maladie grave/très grave	33	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	31	93,9	2	6,1
Bénéfice individuel bien établi	6	18,2	27	81,8
Marqueur sensible/spécifique	17	51,5	16	48,5
Résultats en temps utile	30	90,9	3	9,1

Mise à part sa gravité et l'existence d'un traitement qui prévient quelques (36 %) ou beaucoup de conséquences (45 %). La maladie n'est pas bien connue (45%), le bénéfice individuel de l'intervention précoce n'est pas bien établi (18 %) et le marqueur n'est pas jugée suffisamment sensible/spécifique.

### 3- Avis du GT

Sur la base de connaissances de la maladie, et de l'analyse de réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer l'opportunité d'inclure l'acidémie HMG dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- Vu que la maladie n'est pas très fréquente, il manque du recul dans l'observation sur le long terme.
- La décompensation néonatale survient dans ~ 30% des cas avant la mise à disposition du résultat du dépistage.
- Le pronostic n'est pas très clair mais le traitement prévient les décompensations métaboliques aiguës et leurs séquelles neurologiques si l'intervention est précoce. Des cas diagnostiqués par DNN et traités pendant des années sont restés asymptomatiques. On ignore cependant si ces patients auraient développé des symptômes cliniques sans DNN.

**Le GT considère que l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel de connaissances.**

## DEFICIT EN BETA-CETOTHIOLASE (BKT)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 134 Déficit en bêta-cétothiolase CIM-10 : E71.1 OMIM 203750

### Descriptif de la maladie

Le déficit en bêta-cétothiolase est un défaut de l'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale (MAT) impliquée dans le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine. C'est une maladie de transmission autosomique récessive liée à des mutations du gène *ACAT1* (acétyl-CoA Transférase du type 1 qui code pour la protéine mitochondrial acétyl-CoA thiolase). Plus de 70 variants ont été décrits, dont 76 % seraient de caractère bénin, 16 % de caractère pathogène et 8 % de signification inconnue (300, 304).

### Epidémiologie

<1/1 000 000 Orphanet(195, 300). Aucun patient détecté par MS/MS en Espagne entre 2000-2014 (300), ni en Asie (Japon, Corée et Vietnam) entre 2000-2015 (47). Un seul cas de BKT connu au Québec (305).

### Age d'apparition

En général vers 15 mois (305, 306).

### Importance de la maladie

Les épisodes acidocétosiques sont déclenchés par une infection, un jeûne prolongé ou une ingestion élevée de protéines. Ils sont généralement sévères et parfois accompagnés de léthargie ou de coma, sans symptômes cliniques entre les décompensations. Mais ces épisodes peuvent laisser des séquelles neurologiques chez certains patients. Quelques cas présentent une diminution de crises métaboliques après 10-15 ans

### Avantage à connaître son état

Prévenir le jeûne pour éviter les décompensations métaboliques. Pronostic incertain

### Traitement

#### Nature du traitement

Pendant les décompensations et les situations à risque de décompensation, le traitement préconisé est l'administration intraveineuse de glucose qui corrige la cétose et l'acidose. En dehors de ces épisodes, la prise en charge inclut un régime modérément restreint en protéines et une limitation prophylactique des périodes de jeûne qui pourraient stimuler la cétogenèse. Les études publiées sont descriptives et ne fournissent pas d'informations sur la présence de symptômes graves au moment du diagnostic. 84 % des patients détectés ont reçu un traitement dont 50 % sont restés asymptomatiques au cours du suivi ultérieur (300, 307).

#### Efficacité du traitement

Sans traitement, les résultats cliniques sont variables : certains patients développent un retard psychomoteur sévère et certains décèdent, tandis que d'autres présentent un développement psychomoteur normal sans récurrence des épisodes d'acidose (300, 307).

Il n'y a pas assez de preuves pour conclure que le traitement précoce (pendant la phase de latence) est plus bénéfique que le traitement en phase clinique (300, 307).

## Dépistage

**Tableau 69. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : BKT**

<b>Test de 1<sup>e</sup> intention</b>	MS-MS. Dosage de la tiglylcarnitine ( $\uparrow$ C5:1) et possibilité de combiner avec le ratio C5:1/C0 ( $\uparrow$ ) pour augmenter la spécificité. Le dosage de la 3-hydroxyisovalerylcarnitine ( $\uparrow$ C5OH) permet également de détecter des cas de BKT, mais il s'agit d'un marqueur moins spécifique.
<b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b>	
<b>Dépistage concomitant</b>	Aucune autre maladie dépistable par la C5:1. Concomitantes à C5OH : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3MCC) ; acidurie 3-méthylglutaconique (3MGA), déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A lyase (HMG-CoA lyase), déficit en bêta-cétothiolase (BKT), déficit en 3-hydroxy-2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (MHBD) et biotinidase (BIOT).
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux Positifs</b>	Cf. tableau ci-dessous.
<b>Faux négatifs</b>	Cf. tableau ci-dessous.
<b>Investigation diagnostique</b>	Urines : quantités variables de 2-méthylacétoacétate, 2-méthyl-3-hydroxybutyrate, et de tiglylglycine. Au Québec, la confirmation se fait par le dosage des acides organiques urinaires. La recherche des acylcarnitines et les examens enzymatiques sont aussi utilisés.

**Tableau 70. Performance de la MS-MS pour le dépistage de bêta-cétothiolase (BKT)**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu$ M/L	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	363 538	4-9 j	C5 :1 C5 :1/C0	1	nr	0	- 99,99 % 0 %
Wilcken et al 2010 (306) Australie	461 500	48-72 h	C5OH >1,15	-	-	3	75 % - -
Frazier et al 2006 (65) Etats Unis	239 415	>24 h	C5 :1 >0,39 douteux >0,75 positif C5OH >1,37 douteux >2,60 positif	16	1	2	0 99,99 % 0
Comeau et al 2004 (212) Etats Unis	164 000	99-2001: 1-3 j >2001 si $\geq$ 2,5 kg	C5 :1 >0,08 C5OH >0,8	31	0	0	- 99,98 % 0

C5:1 = tiglylcarnitine ; C5OH = acylcarnitine ; h = heures ; j = jours ; nr : non renseigné

## Expérience internationale du dépistage de BKT ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent BKT : Espagne (quelques régions), Islande, Italie, Pays Bas, Portugal (108, 116, 175, 176, 214-216, 300)
- Pays ayant arrêté le dépistage de BKT: non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus BKT dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent BKT : Etats-Unis (112, 113, 219)

## Révisions internationales

- Il n'y a pas assez de preuves pour conclure que le traitement précoce (pendant la phase de latence) est plus bénéfique que le traitement en phase clinique (300, 307).

## 2- Synthèse de l'évaluation de BKT

### Panel d'experts

**Tableau 71. Résultats regroupés par expert, BKT (n = 33)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	2	3	2	2	2	3	2	3	2	3	2	2	3	3	3	2	3	3	1	3	2	3		2	3	2	2	2		2	3	2	2	
Gravité	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2		2	2	1	2	2		1	2	2	1
Efficacité traitement	4	2	1	3	1	2	1	1	3	3	4	1	2	3	1	1	3	4	1	3	2	3	2	3		3	3	1	2	3		2	4	2	3	
Bénéfice individuel	2	1	1	3	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	3	1	1	2	1	3	1	1		1	1	1	1	2		2	3	1	1	
Fiabilité MS/MS	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2		3	2	2	2	3		3	2	3	3	
Rés temps utile	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3		3	3	3	3		3	3	3	3	

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 2 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe de maladies à dépister.

**Tableau 72. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts BKT (n = 33).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	14	42,4	19	57,6
Maladie grave/très grave	30	90,9	3	9,1
Traitement efficacité	24	72,7	9	27,3
Bénéfice individuel bien établi	4	12,1	29	87,9
Marqueur sensible/spécifique	24	72,7	9	27,3
Résultats en temps utile	33	100,0	0	0,0

Mise à part sa gravité et l'obtention des résultats en temps utile, les autres critères ne font pas de consensus.

### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure le déficit en BKT dans le programme national du DNN par MS/MS.

En synthèse :

- Il s'agit d'une maladie très peu fréquente, pas très bien connue, dont le bénéfice individuel du dépistage à la naissance n'est pas établi.
- Le pronostic des patients est incertain. Une prévention des décompensations métaboliques aiguës et de leurs séquelles neurologiques si intervention précoce a quelques fois été signalée.
- Le bénéfice du dépistage par MS/MS n'a pas été évalué.

**Le GT considère que le déficit en béta-cétothiolase (BKT) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel de connaissances.**

## DEFICIT EN HOLOCARBOXYLASE SYNTHETASE (MCD)

**1- Fiche bibliographique**

ORPHA Déficit en holocarboxylase synthétase ; CIM-10 : E53.8 ; OMIM 253270

**Descriptif de la maladie**

Le déficit en holocarboxylase synthétase est dû à des mutations du gène *HLCS* (21q22.1) entraînant une réduction d'activité de l'enzyme essentielle à la liaison covalente de la biotine aux multiples carboxylases biotine-dépendantes (Pyruvate carboxylase, Propionyl-CoA-carboxylase, 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase et Acétyl-CoA carboxylase) qui nécessitent cette vitamine pour les rendre actives. L'absence de liaison à la biotine mène au déficit multiple en carboxylases avec accumulation multiple d'acides organiques anormaux spécifiques.

**Epidémiologie**

Pas de données en Europe (195).

Populations spécifiques : dans les Iles Féroé, Danemark, 1/168 688 (180)

**Age d'apparition**

Dès la naissance ou dans les premières semaines de la vie.

**Importance de la maladie**

Le déficit se manifeste par des signes neurologiques : asthénie, manque d'appétit, vomissements, léthargie, irritabilité, hypotonie et des signes cutanéomuqueux (alopécie, dermatite exfoliative, rashes érythémateux). Sur le plan métabolique, il existe une acidose lactique avec cétose, et hyperammoniémie. En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers un état de mal épileptique réfractaire avec œdème cérébral et coma. Les enfants ont souvent un retard de croissance et du développement.

**Avantage préventif à connaître son état**

Réduction de la morbidité et la mortalité.

**Traitement****Nature du traitement**

Le traitement spécifique est la supplémentation en vitamine B8 : la biotine libre peut améliorer l'état clinique des enfants symptomatiques et prévenir l'apparition de tout ou partie des symptômes chez les sujets pré-symptomatiques. Le traitement doit être mis en place aussitôt le diagnostic évoqué, et poursuivi à vie. La surveillance des patients est nécessaire afin de détecter des complications d'apparition tardive.

**Efficacité du traitement**

Un traitement instauré à temps et poursuivi à vie permet de réduire considérablement les symptômes, cependant, et malgré une bonne observance, des complications peuvent apparaître qui imposent souvent une augmentation des doses.

## Dépistage

**Tableau 73. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : MCD**

<b>Test de 1<sup>e</sup> intention</b>	MS/MS. Dosage de la 3-hydroxyisovalerylcarnitine (↑C5OH) ou de la propionylcarnitine (↑C3). En Ontario, un résultat positif avec le marqueur C5OH, est répété sur le même échantillon.
<b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b>	-
<b>Dépistage concomitant</b>	Aciduries organiques dépistables par C5OH : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3MCC) ; acidurie 3-méthylglutaconique (3MGA), déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A lyase (HMG-CoA lyase), déficit en bêta-cétothiolase (BKT), déficit en 3-hydroxy-2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (MHBD) et biotinidase (BIOT). Autres maladies dépistables par une augmentation de la C3-carnitine : acidurie propionique (PA), acidurie méthylmalonique (MMA), anomalies du métabolisme des cobalamines et déficit en transcobalamine (TC).
<b>Dépistage en temps opportun</b>	variable
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Cf. tableau ci-dessous.
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Aucun résultat n'est répertorié dans les articles
<b>Investigation diagnostique</b>	Chromatographie des acides organiques urinaires montrant une hyperlactacidémie et l'apparition d'acides organiques caractéristiques.

**Tableau 74. Performance de la MS-MS pour le dépistage de MCD**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés μM/L	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	245 747	4-9 jours	C5OH + C5OH/C0	7	nr	3*	- 99% 70 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48h après ingestion	C5OH Seuil 0,6 positif 1,5	118	nr	2	- 99% 14,5%

C0 : carnitine libre ; C5OH acylcarnitine ; nr: non renseigné

\*1 cas a présenté des symptômes avant les résultats et 1 cas présentait des symptômes au moment même de les obtenir

## Expérience internationale du dépistage de MCD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent MCD : Danemark (180), Italie (175)
- Pays ayant arrêté le dépistage de MCD : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus MCD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent MCD : Canada le propose mais ce n'est pas encore systématique dans quelques provinces et territoires (Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Nunavut/Kivilliq, Nunavut/Baffin) (114). Dans une fiche québécoise, il est mentionné que l'Ontario ne le dépiste plus en raison du nombre important des faux positifs (308).

### Révisions internationales

- Il n'y a pas de bibliographie à ce jour

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 75. Résultats regroupés par expert, MCD n = 33**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	3	1	3	3	3	1	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3		3	3	2	3	2		3	3	2	2
Gravité	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2		3	2	2	3	2		3	2	3	2
Efficacité traiteme	4	3	3	2	4	2	2	4	4	3	4	3	2	3	4	4	3	4	4	3	4	3	4	3		3	3	3	4	3		3	3	3	4
Bénéfice individuel	3	2	3	2	3	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	2		3	1	3	3	2		3	2	2	3
Fiabilité MS/MS	2	2	2	3	2	2	2	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	2	3	2	2	3	2	2		2	2	2	2	3		3	2	2	2
Rés temps utile	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2		2	1	2	1		2	2	1	2	

L'algorithme appliqué pour tous les critères, seul 6 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 76. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, MCD (n = 33).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	23	69,7	10	30,3
Maladie grave/très grave	33	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	33	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	22	66,7	11	33,3
Marqueur sensible/spécifique	12	36,4	21	63,6
Résultats en temps utile	21	63,6	12	36,4

Mise à part sa gravité et l'efficacité du traitement, les autres critères ne font pas consensus.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure MCD dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

En synthèse :

- Il s'agit d'une maladie pour laquelle il n'y a pas de données, sauf pour une population spécifique (Iles Féroé, Danemark).
- La maladie n'est pas bien connue, et en l'absence de dépistage dans les autres pays, il n'y a pas de preuves pour conclure que le traitement précoce (pendant la phase de latence) est plus bénéfique que le traitement débuté en phase d'expression clinique. De plus, le pronostic semble incertain.

**Le GT considère que le déficit en holocarboxylase synthétase (MCD) n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

## ACIDÉMIE PROPIONIQUE (PA)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 35 Acidémie propionique ; CIM-10 : 71.1 ; OMIM 60605

### Descriptif de la maladie

L'acidémie propionique est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase. Elle est due à des mutations portant sur les gènes des deux sous-unités alpha ou bêta de l'enzyme, qui donnent des formes impossibles à distinguer cliniquement. L'acidémie propionique est une affection transmise sur le mode récessif autosomique.

### Epidémiologie

0,32-2,2/100 000 naissances en Europe (309). Allemagne 1/277 000 (181); Espagne 1,2/100 000 (301).

### Age d'apparition

Généralement en période néonatale, quelques cas tardifs (enfance ou même âge adulte)

### Importance de la maladie

Cliniquement, la maladie est proche de l'acidurie méthylmalonique. Le déficit en propionyl-CoA carboxylase entraîne une accumulation de 3-OH propionate et de méthylcitrate ainsi qu'une dysfonction du cycle de Krebs. Il existe deux formes en fonction de l'âge aux premiers symptômes :

**Forme néonatale** : forme la plus fréquente, débute le plus souvent par des vomissements, un refus alimentaire et une léthargie. Sans traitement, le tableau évolue vers un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, syndrome de Reye, leucothrombopénie, convulsions et décès.

**Forme tardive** : se manifeste par un retard au développement, des vomissements récurrents, intolérance aux protéines, un retard de croissance, une hypotonie et occasionnellement des cardiomyopathies.

Les complications principales sont les décompensations métaboliques aiguës, les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les cardiomyopathies hypertrophiques, et plus rarement des pancréatites, atrophie optique, et insuffisance rénale. Le nombre de crises métaboliques serait inversement corrélé avec le quotient intellectuel, des retards cognitifs et des difficultés d'apprentissage (236, 310).

### Avantage préventif à connaître son état

Pas très clair, mortalité et morbidité élevées.

### Traitement

#### Nature du traitement

Régime hypoprotidique strict à poursuivre à vie, associé à la carnitine et parfois à des antibiotiques pour détruire la flore intestinale propiogène. Pour les formes les plus sévères, une nutrition entérale permet d'empêcher la libération de propionate causée par le catabolisme nocturne. Une transplantation hépatique pourra être proposée (236, 310).

#### Efficacité du traitement

La morbidité reste élevée malgré le traitement. La majorité des patients souffrant de formes sévères néonatales auront à terme des troubles cognitifs, insuffisance cardiaque ou hépatique,



troubles psychiatriques et séquelles neurologiques telles que chorée (mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers, de courte durée, de tout ou partie du corps), athétose (mouvements incoordonnés, lents, touchant principalement les extrémités des membres et le visage), dystonies et convulsions (56, 310).

## Dépistage

Tableau 77. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : PA

Test 1 <sup>e</sup> intention	MS-MS. Dosage de la propionylcarnitine (↑C3). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C3/C2 (↑) (principalement), C3/C16 (↑), C3/C4, C5/C3 et C3/C0 (↑) pour augmenter la spécificité de l'examen. Lindner (311) et ses collègues décrivent une méthode statistique pour améliorer la sensibilité et la spécificité de l'examen.
Test 2 <sup>e</sup> intention	Augmente la spécificité de l'examen (↓FP). LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique (sang et urines) et des acides organiques urinaires (méthylcitrate) (43). La technique GC/MS a aussi été proposée comme test de seconde intention (59, 62)
Dépistage concomitant	Autres maladies associées à une ↑C3 : voir fiche MMA
Dépistage en temps opportun	Variable, plus de la moitié de patients ont des symptômes avant le rendu des résultats
Faux positifs (FP)	Peuvent être diminués par LC-MS-MS (cf. tableau ci-dessous)
Faux négatifs (FN)	
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques.

Tableau 78. Performance de la MS-MS pour le dépistage de PA

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés μmol/L	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Allemagne	504 049	4-9 j	C3>5,1; C3/C2>0,35 ou C4DC>0,4	3	3	2*	100 % 99,99 % 9,26 %
Couce et al 2011 (301) Espagne	253 082	48-72 h après ingestion	?			3	100 % 99,99 % 60 %
Lindner et al 2011 (301) Allemagne	1 084 195	<2002: 3-5 j ≥2002: 36-72h	?			4†	100 % 99,99 % 60 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	1 321 123	24-48h après ingestion	C3a=14/12/8,8 C3/C2=0,5/0,3/-	59		2	100 % 99,99 % 21,33 %
La Marca et al 2008 (57) Toscana - Italie	160 000	48-72 h	C3i>3,3 ; C3/C16>1,6 C4DC>0,54; Gly>721; C3/C0>0,13 C3/C4>12,5;				100 % 99,99 % 75 %
Frazier et al 2006 (65) Etats-Unis	944 078	>24 h	C3>4,82 C3/C2>0,15	ns	1	3	100 %
	239 415				nr	1	- 66,67 %
Vilarinho et al 2010 (214) Portugal	316 243	3-6 j	C3>6,23 ; C3/C2>0,3				
Schulze et al 2003 (213)	250 000	3-7 j	C3>6,8 ; C3/C0 >0,19 ; C3/C2>0,39	205		1†	100 % - -
Zytkovicz et al 2001 (63) USA	164 000	1-3 j	C3	34	nr	2	nr

C2 acetylarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 butyrylcarnitine ; C4DC métyilmalonylcarnitine ; C16 palmitoïlcarnitine ; Gly glycine ; nr: non renseigné  
a Trois centres différents avec des seuils différents

b Deux seuils différents, au début « i » et à la fin « f » de la période analysé

\*Sur les deux cas dépistés, un a eu des signes cliniques à 4j de vie, avant la confirmation du diagnostic. Cependant l'enfant est normal au suivi. Un deuxième cas, faux négatif, a eu une crise métabolique à 6 mois et garde des séquelles (retard psychomoteur) (180).

† 1 patient a présenté des symptômes cliniques et a été diagnostiqué avant de recevoir le résultat de l'examen.

## Expérience internationale du dépistage de PA ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent PA : Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suède, Russie.
- Pays ayant arrêté le dépistage de PA : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus le dépistage de PA dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : Le programme de dépistage allemand n'a pas retenu la PA au terme de son étude pilote en 2005 (181).

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent PA : Etats Unis. Le Québec la dépiste dans les urines et, en septembre 2019, une nouvelle recommandation préconise son dépistage par MS/MS à partir d'un prélèvement sanguin (193).

### Révisions internationales

- Un article paru sur Orphanet en 2014, signé par un groupe d'experts de 12 pays européens et des Etats Unis, a fait un état de lieux de pratiques pour le diagnostic et le management des patients atteints de PA et MMA. Le DNN pourrait diminuer la mortalité des formes néonatales, sans pour autant modifier la morbidité, ni améliorer la qualité de vie ni réduire le nombre de crises. Cependant, la revue de la littérature ne permet pas d'avoir des niveaux de preuve solides (56).
- Environ 63 % des patients montrent des signes cliniques avant de faire le test de dépistage ou d'avoir eu le résultat (236).
- Le bénéfice de ce dépistage n'est pas très clair (309).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 79. Résultats regroupés par expert, PA (n = 33)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3		3	3	2	3	3		3	3	3	3
Gravité	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	3	2	3		3	3	2	3
Efficacité traitement	3	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3		2	3	2	2	2		2	3	2	3
Bénéfice individuel	3	2	2	2	2	2	2	2	3	1	2	1	3	2	3	3	3	1	2	3	1	2	2	3		2	3	1	2	1		2	2	1	2
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3		2	3	2	2	2		3	3	3	2
Rés temps utile	1	1	2		1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2	1	2	1		1	1	1	1	2		2	1	1	2

Quand l'algorithme est appliqué pour tous les critères, aucun expert n'a attribué un codage permettant d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 80. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, PA (n = 33).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	30	90,9	3	9,1
Maladie grave/très grave	33	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	33	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	9	27,3	24	72,7
Marqueur sensible/spécifique	27	81,8	6	18,2
Résultats en temps utile	8	24,2	25	75,8

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et sa gravité font consensus. Le traitement préviendrait entre quelques (58 %) et beaucoup de conséquences (42 %). Cependant, le bénéfice individuel de l'intervention précoce n'est pas clairement établi et les résultats ne seraient pas rendus en temps utile. Le marqueur apparaît comme sensible/spécifique pour 82 % d'experts.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure PA dans le groupe de maladies à dépister à la naissance.

En synthèse :

- Environ 63 % des patients montrent des signes cliniques avant le résultat.
- Le DNN pourrait diminuer la mortalité des formes néonatales, sans réduire le nombre de crises ni la morbidité, ni améliorer la qualité de vie.
- Le bénéfice du DNN n'est pas très clair, et ne fait pas consensus.
- Le dépistage de PA se fait de façon concomitante avec MMA, des difficultés techniques sont décrites, ainsi que des faux positifs selon l'état/type de nutrition.

**Le GT considère que l'acidurie propionique (PA) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

**Il est cependant souligné l'intérêt de réévaluer les connaissances sur cette maladie d'ici 3 ans.**

## ACIDÉMIE METHYLMALONIQUE (MMA)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 27 Acidémie méthylmalonique résistante à la vitamine B12 ; ORPHA 28 Acidémie méthylmalonique sensible à la vitamine B12 ; CIM-10 : 71.1 OMIM 251100 - 251110 -

### Descriptif de la maladie

Maladie génétique héréditaire autosomique récessive causée par un déficit complet (mut0) ou partiel (mut<sup>-</sup>) en méthylmalonyl-CoA mutase. Les formes mut<sup>-</sup> sont les formes résistantes à la vitamine B12 ou par un défaut dans le transport ou la synthèse de son cofacteur adénosylcobalamine (type cblA, cblB, cblD2).

#### Génotypes responsables de l'acidémie méthylmalonique (300)

	Type	Gène
	Mut	<i>MUT</i>
Acidémie	CblA	<i>MMAA</i>
Méthylmalonique	CblB	<i>MMAB</i>
isolée	CblD variant 2	<i>C2orf25</i>

### Epidémiologie

Environ 1-9/100 000 dans le monde occidental (195). Pays de l'Europe de l'est 1/50 000 (56).

### Age d'apparition

- mut0 : 80 % des cas ont des signes pendant la première semaine de vie
- mut<sup>-</sup> : 40 % des cas ont des signes pendant la première semaine de vie
- 40 % après 12 mois ou à l'âge adulte (forme tardive)
- cblA : 40 % des cas ont des signes pendant la première semaine de vie
- 0 % après 12 mois ou à l'âge adulte (forme tardive).

### Importance de la maladie

Cliniquement, la MMA est proche de l'acidémie propionique (PA). Le défaut de conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA augmente la concentration de l'acide méthylmalonique dans le sang et les urines et entraîne une dysfonction du cycle de Krebs. Les signes cliniques au diagnostic incluent la léthargie et coma, vomissements récurrents, déshydratation, insuffisance respiratoire, hypotonie, neutropénie, retard psychomoteur. Parmi ses principales complications : insuffisance rénale d'apparition progressive, altérations neurologiques (dystonie, chorée...), pancréatite, retard de croissance et atrophie optique.

- **Forme néonatale** : résistante à la vitamine B12 (type mut0), c'est la forme clinique la plus courante. Après une période asymptomatique de quelques jours (intervalle libre), les patients développent rapidement une léthargie avec des vomissements associés à une déshydratation. Une épuration extrarénale peut être nécessaire surtout si l'hyperammoniémie est élevée et persistante. Il peut également être observé une thrombocytopénie, une neutropénie, et un syndrome de Reye. Cette forme de présentation peut être fatale malgré une intervention rapide.
- **Forme subaiguë** : Parfois sensible à la vitamine B12 (types mut<sup>-</sup>, CblA, CblB (rare), CblD2). Fréquemment, la décompensation inaugurale survient dans la petite enfance, dans un contexte de stress catabolique telle qu'une infection ou un excès d'apport alimentaire en protéines). Elle se présente comme un épisode de vomissement, de déshydratation, de léthargie voire de coma, pouvant être associé à une détresse respiratoire, une hépatomégalie et des convulsions. Ces épisodes aigus de décompensation métabolique peuvent causer la mort malgré une prise en charge intensive.

---

**Avantage à connaître son état**

Améliore la morbi/mortalité

**Traitement****Nature du traitement**

Son objectif est de réduire les métabolites toxiques pour éviter les décompensations, prévenir les complications à long terme, d'atteindre un état nutritionnel correct et un développement neurocognitif optimal. Il s'agit d'un régime hypoprotidique. Chez certains patients avec très peu de tolérance aux protéines, la carence en acides aminés essentiels, tels que l'isoleucine et la valine, peut provoquer un déficit nutritionnel, il est donc nécessaire de surveiller ces taux plasmatiques. Ces patients devraient être supplémentés en acides aminés.

Ce régime doit être complété avec des aliments sans protéines, des vitamines, minéraux, oligo-éléments et de la carnitine. Les patients mut0 nécessitent habituellement une nutrition entérale nocturne pour bloquer la lipolyse de jeûne, celle-ci pouvant relarguer de l'acide méthyl malonique.

Les cas sensibles à la vitamine B12 sont traités tout ou partie par cette vitamine.

Pour les patients les plus graves : une greffe hépatique précoce ou, en cas d'insuffisance rénale, greffe hépato-rénale pour limiter les complications à long terme, améliorer la qualité de vie en permettant une alimentation proche de la normale, l'arrêt de la nutrition entérale nocturne, et enfin diminuer drastiquement le risque de décompensation métabolique (312).

**Efficacité du traitement**

Le traitement des enfants avant l'apparition des premiers symptômes est essentiel afin de prévenir un retard psychomoteur et des épisodes aigus de décompensation métabolique qui menacent la vie des patients atteints, d'où la nécessité d'une gestion clinique rigoureuse dans les premières semaines ou mois de la vie (56). Ainsi, le taux de survie chez les enfants traités est de plus de 70 %, et on prévient (ou, du moins, on réduit au minimum) certaines séquelles neurologiques. Cependant, pour les enfants qui présentent des symptômes dès la naissance, le dommage cérébral est malheureusement souvent déjà fait au moment du diagnostic (56). Même avec le traitement, certains enfants peuvent avoir des retards de développement et des séquelles neurologiques, cependant les patients mut<sup>-</sup> diagnostiqués par dépistage pré ou néonatal ont un meilleur quotient intellectuel que les patients diagnostiqués sur symptômes (313).

En France, Cosson et collègues [2009] rapportent le devenir de 41 patients atteints de MMA, dont 10/41 sont décédés à moins de 18 mois. Le suivi des 30 patients (résistants à la vitamine B12) survivants sur 8,3 ans en moyenne indique que : 5/30 sont décédés à l'âge moyen de 8,5 ans avec une atteinte neurologique sévère dans tous les cas et rénale pour deux. Les complications neurologiques peuvent être des séquelles du coma initial ou apparaître de façon aiguë ou progressive, comme chez six patients. Treize patients présentent un handicap neurologique certain et dix en sont indemnes. Le seul facteur de bon pronostic neurologique est le phénotype mut<sup>-</sup> par rapport au phénotype mut0 ( $p = 0,017$ ). Le phénotype mut<sup>-</sup> de la maladie apparaît également être de bon pronostic pour les décompensations ( $p = 0,04$ ) et l'excrétion urinaire de l'AMM ( $p=0,002$ ). Un déficit énergétique a été identifié chez plusieurs patients. Ce déficit probablement responsable des complications à long terme pourrait avoir deux explications, l'une toxique par accumulation de métabolites en amont du déficit enzymatique, l'autre due à un déficit énergétique par cataplérose

## Dépistage

**Tableau 81. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : MMA**

<b>Test 1e intention</b>	MS-MS. Dosage de la propionylcarnitine ( $\uparrow$ C3). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C3/C2 ( $\uparrow$ ) (principalement), C3/C16 ( $\uparrow$ ) et C3/C0 ( $\uparrow$ ) pour augmenter la spécificité de l'examen. Linder et ses collègues [2008] décrivent une méthode statistique pour améliorer la sensibilité et la spécificité de l'examen.
<b>Test 2e intention</b>	Permet d'augmenter la spécificité de l'examen ( $\downarrow$ FP). LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique (sang et urines) et des acides organiques urinaires (méthylcitrate) (43). La technique GC/MS a aussi été proposée comme test de seconde intention (59, 62).
<b>Dépistage concomitant</b>	Autres maladies associées à une $\uparrow$ C3 : acidémie propionique (PA), déficit en transcobalamine II (TCII), déficit en Cbl C, D, F, J, déficit en succinyl-CoA ligase (SUCLA2 et SUCLG1), carence maternelle en vitamine B12, syndrome d'Imerlsund Gräsbeck etc.
<b>Dépistage en temps opportun</b>	Environ 57 % seraient symptomatiques avant que le résultat de l'examen de DNN ne soit disponible (236).
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Le test de 2e intention (LC-MS-MS) diminue le nombre de faux positifs.
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Quelques cas décrits (cf. tableau ci-dessous)
<b>Investigation diagnostique</b>	Analyse des acides organiques plasmatiques et (ou) urinaires. L'identification du sous-type enzymatique de la MMA requiert des analyses génétiques des patients et des parents.

**Tableau 82. Performance de la MS-MS pour le dépistage de MMA**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{mol/L}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Allemagne	504 049	4-9 j	C3>5,1; C3/C2>0,35 ou C4DC>0,4	49	3	5	100 % 99,99 % 9,26 %
Couce et al 2011 (301) Espagne	210 165	48-72 h après ingestion	?	2		3	100 % 99,99 % 60 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	1 321 123	24-48 h après ingestion	C3a=14/12/8,8 C3/C2=0,5/0,3/-	59		16	100 % 99,99 % 21,33 %
La Marca et al 2008 (57) Toscana Italie	160 000	48-72 h	C3i>3,3 C4DC>0,54; Gly>721; C3/C0>0,13 ; C3/C4>12,5 C3/C16>1,6	1	2	3	100 % 99,99 % 75 %
Frazier et al 2006 (65) USA	239 415	>24 h	C3>4,82; C3/C2>0,15	3		6	100 % - 66,67 %
Vilarinho et al 2010 (214) Portugal	316 243	3-6 j	C3>6,23 ; C3/C2>0,3				
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C3>6,8 ; C3/C0 >0,19 ; C3/C2>0,39	205		3	100 % - -

C0 : carnitine libre ; C2 acétylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 isobutyrylcarnitine ; C4DC méthylmalonylcarnitine

C16 : palmitoylcarnitine ; Gly : glycine ; nr : non renseigné

a Trois centres différents avec des seuils différents

b Deux seuils différents, au début « i » et à la fin « f » de la période analysée

## Expérience internationale du dépistage de MMA ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent la MMA : Danemark, Espagne, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, Russie.
- Pays ayant arrêté le dépistage de la MMA : non trouvé à ce jour

- Pays ayant inclus dans le dépistage de la MMA dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : Le programme de dépistage allemand n'a pas retenu la MMA au terme de son étude pilote en 2005 (181).

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent la MMA : Etats Unis (panel secondaire). Le Québec la dépiste dans les urines, en septembre 2019, une nouvelle recommandation préconise son dépistage par MS/MS à partir d'un prélèvement sanguin (192).

### Révisions internationales

- Un article paru sur Orphanet en 2014, signé par un groupe d'experts de 12 pays européens et des Etats Unis, a fait un état de lieux de pratiques pour le diagnostic et le management des patients atteints de MMA. Cette revue de la littérature n'a pas répondu à la question de savoir si le dépistage du nouveau-né pour MMA et PA a, pour l'enfant, un avantage clinique à long terme (56).
- Le DNN pourrait diminuer la mortalité, sans pour autant modifier la morbidité, ni améliorer la qualité de vie ni réduire le nombre de crises (56).
- Environ 57 % des patients montrent des signes cliniques avant de faire le test ou d'avoir eu le résultat (236).
- Le bénéfice de ce dépistage n'est pas très clair.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 83. Résultats regroupés par expert, MMA (n = 33)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3			3	3	3	3	3		3	3	3	3
Gravité	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			3	3	2	2	3		3	3	2	3
Efficacité traitement	3	3	2	2	2	2	2	4	2	3	3	4	3	2	3	3	3	3	4	3	3	3	2	3			3	3	3	3	2		3	3	2	3
Bénéfice individuel	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3			2	3	2	3	2		3	3	1	3
Fiabilité MS/MS	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3			2	3	2	2	2		3	3	3	2
Rés temps utile	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1			1	1	1	1	2		2	1	1	2

Quand l'algorithme est appliqué pour tous les critères, un seul expert a attribué un codage permettant d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 84. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, MMA (n = 33).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	31	93,9	2	6,1
Maladie grave/très grave	33	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	33	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	19	57,6	14	42,4
Marqueur sensible/spécifique	26	78,8	7	21,2
Résultats en temps utile	6	18,2	27	81,8

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et sa gravité font consensus. Le traitement préviendrait entre quelques (39 %) et beaucoup de conséquences (61 %). Cependant, le bénéfice individuel de l'intervention précoce n'est pas clairement établi et les résultats ne seraient pas rendus en temps utile. Le marqueur apparaît comme sensible/spécifique pour 79 % d'experts.

### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure MMA dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

Environ 57 % des patients montrent des signes cliniques avant le résultat. Le DNN pourrait diminuer la mortalité des formes néonatales, sans réduire le nombre de crises ni la morbidité,

ni améliorer la qualité de vie. Ainsi, le bénéfice du DNN ne fait pas consensus. Le dépistage de MMA se fait de façon concomitante avec PA, des difficultés techniques sont décrites, ainsi que des faux positifs selon l'état/type de nutrition.

**Le GT considère que l'acidémie méthylmalonique (MMA) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

**Il est cependant souligné l'intérêt de réévaluer les connaissances sur cette maladie d'ici 3 ans.**



---

## Annexe 7. Déficiences de bêta-oxydation

Les trois niveaux d'expertise sont présentés par maladie :

- 7) Fiche bibliographique qui résume l'état des connaissances sur la maladie (selon la trame décrite, cf. Tableau 20) rédigée par le chef de projet et validée par le GT
- 8) Synthèse de résultats de l'expertise du panel d'experts en appliquant le logigramme (cf. **Figure 4**)
- 9) Avis du GT (proposition ou pas de la maladie au programme de DNN)

DEFICIT EN DESHYDROGENASE DES 3-HYDROXYACYL-COA A CHAÎNE LONGUE  
(LCHAD)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 5 Déficit en déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-coenzyme A à chaîne longue  
CIM-10 : E71.3 ; OMIM 609016

### Descriptif de la maladie

La déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD) est un des constituants de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP). Elle participe à la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras. Son déficit provoque l'accumulation des esters d'acides gras à chaîne longue et l'incapacité de synthétiser les corps cétoniques, source d'énergie des organes comme le cœur ou le cerveau. Le déficit est soit global (portant sur la MTP ; décrit dans la fiche précédente) soit isolé (LCHAD, qui est la forme la plus fréquente et transmise selon le mode récessif autosomique). La mutation c.1528G>C qui est la plus fréquente présente des phénotypes cliniques hétérogènes, ce qui fait suspecter d'autres facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du tableau clinique.

### Epidémiologie

En Europe il y aurait 1-9/100 000 cas d'après Orphanet (195). Péninsule ibérique (Espagne + Portugal) : 1/139 000 (314). En Estonie la prévalence de LCHAD est estimée à 1/91 700 (315). En Autriche, la fréquence à la naissance est estimée à 1/100 000 (316). Des résultats agrégés des programmes de dépistage aux Etats-Unis, Australie et Allemagne indiquent une prévalence de 1/250 000 (311). Une méta-analyse a estimé à 0,41 cas de LCHAD/MTP/100 000 naissances qui seraient diagnostiqués cliniquement dans les pays de l'est (153).

En Asie, 1/1 148 000 (Corée du Sud) et 1/840 000 (Japon) (47) sans faire de distinction entre LCHAD et MTP.

### Age d'apparition

La plupart entre 2-6 mois (216), mais des enfants manifestent des symptômes dès la première semaine de vie (317).

### Importance de la maladie

Les patients présentent les symptômes typiques du défaut de l'oxydation des acides gras : décompensation métabolique aiguë, hypoglycémie, dysfonction hépatique, cardiomyopathie et troubles du rythme, myopathie et accès de rhabdomyolyse, léthargie (318). Une évolution vers le coma et/ou mort subite du nourrisson sont décrites (315, 319). La suspicion de cette maladie représente une urgence clinique absolue. Des cas avec apparition de rhabdomyolyse récurrente chez l'adolescent ont été rapportés. A long terme, des neuropathies et des rétinoopathies se développent chez la plupart des patients (320, 321). Des difficultés intellectuelles et des troubles cognitifs ont été rapportés chez les patients diagnostiqués cliniquement avant l'ère du DNN (322). Aucune étude n'a fait état du suivi neuropsychologique des patients dépistés à la naissance (323).

Les mères peuvent développer des "stéatoses hépatiques aiguës gravidiques" (SHAG) au troisième trimestre de leur grossesse quand le fœtus est porteur de la mutation commune c.1528G>C de la LCHAD (317, 324). Dans une étude de cohorte française qui décrit les caractéristiques cliniques et biochimiques de 187 enfants avec des acidémies organiques, dont

---

37 avec LCHAD, 11 mères ont développé des SHAG (325). Cela constitue une information importante à la naissance de l'enfant et dans le cas d'une autre grossesse (317, 318).

### **Avantage préventif à connaître son état**

Le dépistage à la naissance peut éviter le retard de développement, le retard de croissance, les cardiomyopathies et la mort subite (319).

## **Traitement**

### **Nature du traitement**

Un guide pour la prise en charge des patients atteints de maladies métaboliques a été publié suite à une réunion d'experts d'Allemagne, Autriche, Hollande, et Suisse (326). Le jeûne est à éviter. Chez les enfants en situation de stress métabolique, une alimentation par sonde nocturne est recommandée. Le régime doit être pauvre en acides gras à chaîne longue, avec un apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne. Des suppléments sont prescrits : carnitine ou fécule de maïs naturelle ; acides gras essentiels (huile de soja ou de noix, oméga 3) ; vitamines liposolubles (A, D et E) et minéraux. L'utilisation de la carnitine reste controversée (326, 327).

La triheptanoïne (UX007) est prescrite en France (en ATU). Différents essais cliniques ont montré des résultats encourageants dans la tolérance à l'activité physique, l'amélioration de l'endurance et une meilleure qualité de vie (327). Récemment, les mêmes auteurs ont rapporté une diminution de 48 % du taux d'événements annualisé moyen : hospitalisations dues à la rhabdomyolyse (réduction de 38,7 %), événements de cardiomyopathie (diminution de 69,7 %), et élimination des hypoglycémies menant à une hospitalisation et aux soins en unité de soins intensifs (328).

D'après les résultats de deux cohortes de faible effectif, le niveau d'accumulation des acides gras à chaîne longue n'augmente pas avec l'âge, et les concentrations diminuent une fois le diagnostic établi et que les patients sont soumis à un régime alimentaire restreint en acides gras à chaîne longue (316, 329). Une étude observationnelle ayant suivi 7 enfants dépistés à la naissance n'a révélé aucun décès, mais 4 ont présenté des symptômes (hypoglycémie, épisodes récurrents de rhabdomyolyse) malgré leur prise en charge précoce (317).

Lors d'un épisode aigu : glucose intraveineux

### **Efficacité du traitement**

Le traitement précoce améliore le pronostic et diminue la morbidité et la mortalité précoce (315, 321, 330). Les cardiopathies sont diminuées voire évitées avec une bonne prise en charge. Cependant, le jeûne ou l'exercice intense peuvent provoquer des crises. Même quand le régime alimentaire est respecté, les patients développent des neuropathies et des rétinopathies, mais le traitement précoce semblerait retarder leur progression (315, 321, 330). Cependant, même si le traitement réduit la morbidité, il n'empêche pas les hospitalisations. Des auteurs signalent le manque d'études pour évaluer la meilleure prise en charge et le pronostic des patients (264, 329, 330).

## Dépistage

**Tableau 85. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : LCHAD**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS. Marqueur hydroxypalmitoylcarnitine (C16OH). D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres C16:1OH, C14OH, C18OH et C18:1OH (↑)
<b>Test de 2e intention</b>	néant
<b>Dépistage concomitant</b>	
<b>Dépistage en temps opportun</b>	La MS/MS ne permet pas de différencier les déficits en LCHAD, MTP et thiolase des 3-cétoacyl-CoA à chaîne longue
<b>Faux positifs (FP)</b>	
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Ils ne sont pas décrits dans les articles du tableau de performance mais cités dans deux articles qui sont détaillés dans le volet expérience internationale (318, 331).
<b>Investigation diagnostique</b>	Les analyses des acylcarnitines dans le sang et dans l'urine peuvent être normales alors que le patient est atteint de déficit en LCHAD/MTP. Il est donc conseillé de faire une confirmation par biologie moléculaire (318, 319, 332). Le diagnostic est confirmé par l'analyse mutationnelle des deux gènes ( <i>HADHA</i> et <i>HADHB</i> ) codant pour les sous-unités alpha et bêta de la MTP (329).

**Tableau 86. Performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en LCHAD**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Couce et al 2011 (301) Espagne	43 619	48-72 h après ingestion	C16OH = 0,15 C16 = 0,12 C18:1OH = 0,09	15	-	2	- 99,97 % -
Nennstiel-Ratzel (154) Allemagne	4 705 306	36-72 h	C16OH ?	139	-	25	100 % 99,99 % 15,24 %
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C16OH = 0,12 C18:1OH = 0,1	0	-	3 LCHAD	100 % 100 % 100 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48h après ingestion	C16OH	46	-	0	- 99,99% nr
Frazier et al 2006 USA (65)	239 415	>24 h	C16OH = 0,18 C18:1OH = 0,14	0	-	2 LCHAD	100 % 100 % 100 %
Sander et al 2005 Allemagne (317)	1 200 000	1-5 j	C0 > 12-60 C14:1 > 0,35 C14OH > 0,2 C16OH > 0,08 C18:1OH > 0,06	10	-	7 LCHAD# 2 MTP 2 LCTH	100 % 99,99 % 52,38 %
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C14OH = 0,12 C16:1OH = 0,22 C16OH = 0,20 C18:1OH = 0,12	10	-	1 MTP	100 % 99,99 % 9,09 %
Zytkovicz (63) Etats Unis	164 000	1-3 j	C16OH ?	3	-	1 VLCAD 1 CPT2	

C0 : carnitine libre ; C14OH : 3-hydroxy-myristoylcarnitine ; C16OH : 3-hydroxy-palmitoylcarnitine ; C16:1OH : 3-hydroxy-hexadécénoylcarnitine ; C18:1 : oléoylcarnitine ; C18:1OH : 3-hydroxy-oléoylcarnitine ; CPT2 : déficit en carnitine palmitoyltransférase II ; LCHAD : déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue ; LCTH : déficit isolé en thiolase des 3-cétoacyl-CoA à chaîne longue ; MTP : déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné ; VLCAD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue.

# Les 7 enfants avec LCHAD ont grandi sans problèmes de santé pendant un suivi d'au moins 48-64 mois. Parmi les enfants diagnostiqués avec MTP, l'un est décédé 8 jours après la naissance malgré son dépistage prénatal et la mise en place d'un traitement dès la naissance ; et l'autre à 13 mois suite à différentes crises métaboliques aiguës. Les deux enfants avec LCTH sont décédés à 8 jours (cardiomyopathie) et 7 semaines (infection pulmonaire suivie d'une crise métabolique).

Niu et colls (45) signalent qu'au moment de l'étude les marqueurs pour le dépistage et confirmation diagnostique de cette maladie n'étaient pas mis au point.

---

## Expérience internationale du dépistage de déficit en LCHAD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### **En Europe**

- Pays qui dépistent LCHAD : Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, Hollande, Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède.
- Pays ayant arrêté le dépistage de LCHAD : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus LCHAD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### **En Amérique du Nord**

- Pays qui dépistent LCHAD : Etats-Unis et Canada (114, 115, 183, 219).

### **Révisions internationales**

- Différentes cohortes ont montré que le dépistage à la naissance permet de diminuer la morbidité et la mortalité. Le taux de mortalité des enfants non dépistés à la naissance serait de 80 % dans les trois premières semaines de vie (316, 317, 323, 331, 333).
- Une étude en Corée du Sud, (2018) décrit les caractéristiques cliniques et génétiques des patients avec des déficits d'oxydation des acides gras dépistés à la naissance dans le cadre du DNN ou à partir des signes cliniques. Sur 14 patients diagnostiqués par DNN, un était atteint de déficit en LCHAD, a été diagnostiqué à 26 jours et est décédé à 49 jours. Parmi les huit patients diagnostiqués par des signes cliniques (sans avoir bénéficié du DNN), six présentaient un déficit en LCHAD, dont deux ont eu des symptômes à 1 jour et à 5 jours de vie après la naissance et sont décédés avant 10 jours de suites d'une cardiomyopathie sévère. Les quatre autres patients ont été diagnostiqués entre 2 et 10 ans. Ils présentaient des rhabdomyolyses récurrentes, polyneuropathies sensorimotrices, et des difficultés pour courir, marcher ou pour monter les marches. Les auteurs considèrent que la différence dans la survie est due au génotype. Les phénotypes les plus sévères seraient ceux pour lesquels les mutations sont les plus importantes (anomalies d'épissage, mutations non-sens et mutations décalantes). Les patients avec des mutations « faux-sens » restent asymptomatiques ou présentent des phénotypes légers (330).
- Aux Etats-Unis, un article a récemment signalé qu'il est encore tôt pour évaluer le bénéfice du DNN de déficit en LCHAD par manque de recul et de cas. Ils signalent cinq patients suivis pendant presque 10 ans dont quatre avec LCHAD et un avec MTP. La détection précoce de la maladie par DNN ne préviendrait pas la décompensation métabolique, même quand les patients sont traités avant l'apparition des symptômes. Les patients identifiés par DNN ont le même nombre d'hospitalisations que les patients identifiés cliniquement (avant la mise en place du DNN). Cependant, les hospitalisations semblent avoir une durée plus courte et être à caractère préventif. Les auteurs considèrent qu'ils doivent attendre que leur cohorte grandisse pour observer si des myopathies se développent après la puberté. Toutefois, il faut noter qu'aucun n'est mort alors qu'il existe une mortalité élevée chez les patients diagnostiqués cliniquement.
- Le dépistage par MS/MS soulèverait des questions quant aux techniques à utiliser pour le diagnostic de confirmation. En Allemagne, Lotz–Havla et coll (318) ont décrit en 2018 le cas de trois enfants (1 MTP et 2 LCHAD) qui ont eu un résultat positif par MS/MS au premier et deuxième test mais qui ont été jugés négatifs suite à l'analyse des acides organiques dans les urines. Quelques mois plus tard, ils ont été hospitalisés d'urgence et ce n'est qu'à ce moment-là que le diagnostic a été porté. Pour éviter cette perte de chance, les auteurs signalent que seule la biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic car les acides organiques dans les urines peuvent ne pas être concluants, notamment quand les enfants sont prématurés. Des recommandations guides ont été produits en Allemagne pour cette pathologie et notamment pour les enfants prématurés.

- D'après l'expérience acquise en Pologne, les faux négatifs varient en fonction de la méthode de dépistage : 5 FN sur 51 patients dépistés par MS/MS ; 3 FN sur 46 patients dépistés par GC-MS<sup>20</sup> et 3 FN sur 58 patients chez qui la mutation la plus fréquente (c.1528G>C) a été recherchée. Ils insistent sur le fait que le devenir et le pronostic des patients dépistés à la naissance sont meilleurs quand ils sont pris en charge par des professionnels spécialisés (centre de référence, etc.) (331).
- Une étude finlandaise a comparé le devenir des deux cohortes de patients, l'une composée de 16 patients dépistés à la naissance entre 1997 et 2010 et suivis de façon prospective et l'autre composée des 28 patients diagnostiqués entre 1976 et 1996 et étudiés de façon rétrospective. Cette comparaison montre que le taux de survie s'est significativement amélioré passant de 14 % à 62 % chez les patients dépistés à la naissance. De plus, parmi ceux étudiés rétrospectivement, 24/28 ont eu un diagnostic post-mortem tandis qu'il n'a été que de 3/16 chez ceux dépistés à la naissance. Cependant, et même si elles sont réduites, les crises métaboliques ne sont pas évitées par la prise en charge précoce (321).
- En Autriche, où le dépistage du déficit en LCHAD a été commencé en 2002, 3 sur 9 patients ont été symptomatiques avant le résultat du dépistage et 2 patients ont eu un résultat négatif alors qu'ils étaient malades. La plupart des enfants, suivis entre 0,9 et 15 ans, ont montré un développement jugé « normal », à l'exception de deux qui sont nés prématurément et qui sont décédés. En grandissant, les enfants semblent avoir moins recours aux hospitalisations et avoir des niveaux de créatine kinase moins élevés.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 87. Résultats regroupés par expert, LCHAD (n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3			3	3	3	3	
Gravité	3	3	2	3	2	2	3	3	3	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3			3	3	2	2	
Efficacité traitement	4	2	2	3	3	3	3	4	3	3	2	4	2	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2			3	3	3	4
Bénéfice individuel	3	2	3	3	2	2	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	3	3			3	2	2	3	
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3			3	3	3	2
Rés temps utile	3	3	3	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	2	3	3	3	3	3	3			3	3	3	3	

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, seuls 16 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe des maladies à dépister.

**Tableau 88. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, LCHAD (n = 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	31	91,2	3	8,8
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	34	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	21	61,8	13	38,2
Marqueur sensible/spécifique	29	85,3	5	14,7
Résultats en temps utile	32	94,1	2	5,9

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus et les experts sont d'accord à l'unanimité sur sa gravité de la maladie.

Le traitement préviendrait entre quelques (24 %) et beaucoup (65 %) et la plupart de conséquences (12 %).

Le bénéfice individuel de l'intervention précoce ne serait pas clairement établi, mais le marqueur apparaît comme sensible/spécifique pour 85 % d'experts et les résultats sont rendus en temps utile.

<sup>20</sup> GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

---

► **Avis du GT**

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure le déficit en LCHAD dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

En synthèse :

- Le dépistage à la naissance avec prise en charge très rapide réduit la mortalité et peut éviter le retard de croissance et les cardiomyopathies.
- La détection précoce ne préviendrait pas la décompensation métabolique, même quand les patients sont traités avant l'apparition des symptômes.
- Les patients identifiés par DNN ont le même nombre d'hospitalisations que les patients identifiés cliniquement (avant la mise en place du DNN). Cependant, les hospitalisations semblent avoir une durée plus courte et être à caractère préventif.
- Le bénéfice du dépistage semble être la diminution de l'errance diagnostique.
- Le dépistage par MS/MS ne permet pas de distinguer les déficits en MTP et en LCHAD, l'analyse biochimique devra être complétée éventuellement par des analyses moléculaires.

**Le GT propose le déficit en déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-coenzyme A à chaîne longue (LCHAD) au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS.**

Ce dépistage aura comme cible secondaire le déficit en MTP.

## DEFICIT EN PROTEINE MITOCHONDRIALE TRIFONCTIONNELLE (MTP)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 746 Déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle ;CIM-10 : G71.3 ;OMIM 609015

### Descriptif de la maladie

La protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP) est un complexe multi-enzymatique, composé de trois enzymes localisées dans la membrane mitochondriale interne : hydratase des énoyl-CoA à chaîne longue (LCEH), déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD) et 3-cétothiolase des acyl-CoA à chaîne longue (LCTH) (334). Différents déficits enzymatiques peuvent survenir. Ainsi, un déficit complet des trois activités enzymatiques est connu sous le nom de déficit en MTP (OMIM 609015). Le déficit isolé en LCHAD (gène *HADHA*) sera discuté dans une autre fiche. Le déficit isolé en LCTH (gène *HADHB*) est extrêmement rare et ne sera pas discuté dans ce document.

### Epidémiologie

Inconnue en Europe. Des résultats agrégés des programmes de dépistage aux Etats-Unis, Australie et Allemagne indiquent une incidence de 1/750 000 (311). Au Québec, où le dépistage a été mis en place, il n'y a pas encore de cas rapporté (335). En Asie, 1/1 148 000 (Corée du Sud) et 1/840 000 (Japon) (47) sans faire de distinction entre LCHAD/MTP.

**Age d'apparition :** A tout âge. La plupart de patients présentent des symptômes entre 3-15 mois, et environ 15 % des patients présentent des formes néonatales d'apparition brutale et sévère (317, 326).

### Importance de la maladie

Cliniquement, le déficit se traduit le plus souvent par des épisodes d'hypoglycémie hypocétosique, associés à une hypotonie (myopathie ± accès de rhabdomyolyse) et une cardiopathie hypertrophique dont le pronostic est sévère et souvent fatal, parfois associés à une défaillance hépatique (syndrome de Reye) (319). La particularité de cette maladie est que les enfants développent des rétinopathies pigmentaires et des neuropathies. Aucune étude ne fait état du suivi neuropsychologique des patients (323). La mortalité de cette maladie dans les premiers mois de vie est jugée très élevée (326, 336). Une cohorte décrite en 1999 a fait état de 59 patients sur 60 décédés avant l'âge de 2 ans (Wanders et al 1999). Le pronostic semble meilleur dans une série plus récente (37% de survivants) (325). Trois phénotypes cliniques sont décrits (320, 336, 337) :

- **forme létale** : caractérisée par une cardiomyopathie dilatée sévère, une acidose lactique, un syndrome de Reye et la mort en période néonatale.
- **forme hépatique d'apparition précoce** : caractérisée par une hypotonie et des épisodes d'hypoglycémie hypocétosique lors d'un jeûne prolongé, acidémie lactique et léthargie.
- **forme neurologique** : caractérisée par une neuropathie périphérique et une myoglobulinurie progressive et épisodique.

### Avantage préventif à connaître son état

Le dépistage à la naissance avec prise en charge très rapide réduit la mortalité et la morbidité, et peut éviter le retard de croissance et les cardiomyopathies (319).



## Traitement

### Nature du traitement

Un groupe d'experts a publié des recommandations de diagnostic, prise en charge et suivi en 2009 (326). Le traitement doit être instauré très rapidement y compris chez les patients asymptomatiques. Un régime strict est mis en place pour limiter la consommation d'acides gras à chaîne longue et le jeûne prolongé (régime riche en glucides, nutrition entérale), associé à une supplémentation en acides gras à chaîne moyenne, éventuellement à nombre impair d'atomes de carbone (327). La supplémentation avec l'acide docosahexaénoïque est recommandée à des doses qui varient en fonction du poids de l'enfant. La supplémentation avec de la L-carnitine dans cette maladie est controversée car elle peut avoir des effets indésirables graves sur le long terme. Une transplantation de cœur a été réalisée chez un enfant de 3 ans suite à une très rapide dégradation de sa fonction cardiaque. Quatre ans plus tard son état de santé était excellent, sans manifestations apparentes de désordre métabolique (336).

### Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement est indiquée par l'inversion des symptômes cliniques et la normalisation des valeurs de la créatine kinase et des transaminases, ainsi que la diminution de la production des acylcarnitines à chaîne longue spécifiques à la maladie. La carnitine libre dans le sang peut également servir de paramètre pour la surveillance chez les patients non supplémentés. Les patients devraient être suivis une fois par an pour contrôler la taille et la structure de leur foie, faire une échocardiographie et une évaluation musculaire, et faire un bilan ophtalmologique avec électro-rétinographie pour évaluer les signes de rétinopathie.

## Dépistage

**Tableau 89. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS :**

<b>Test de 1e intention</b>	Marqueur hydroxypalmitoylcarnitine (C16OH). D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés : C16:1OH, C14OH, C18OH et C18:1OH (†)
<b>Test de 2e intention</b>	Néant
<b>Dépistage concomitant</b>	La MS/MS ne permet pas de discriminer le déficit en MTP de celui en LCHAD/LCTH
<b>Dépistage en temps utile</b>	~15 % des cas présentent des formes néonatales sévères d'apparition brutale (317, 326).
<b>Faux positifs (FP)</b>	Quelques-uns sont décrits, cf. tableau de performance
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Non décrits dans les articles du tableau de performance mais cités dans deux articles dans le volet expérience internationale de la fiche LCHAD (318, 331).
<b>Investigation diagnostique</b>	Analyse enzymatique dans les lymphocytes et recherche et identification des mutations (326). La confirmation par biologie moléculaire est le seul test de confirmation recommandé notamment chez les prématurés (318, 319, 332).

**Tableau 90. Performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en MTP**

Auteurs (Pays)	Nouveaux (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C16OH = 0,12 C18:1OH = 0,1	0	-	3 LCHA D	100 % 100 % 100 %
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48h après ingestion	C16OH	0	-	0	- 99,99% nr
Frazier et al 2006 USA (65)	239 415	>24 h	C16OH = 0,18 C18:1OH = 0,14	0	-	2 LCHA D	100 % 100 % 100 %
Sander et al 2005 Allemagne (317)	1 200 000	3-9 j	C0 = 12-60 ; C14 = 0,35 C14OH = 0,2 ; C16OH = 0,08 ; C18:1OH = 0,06	10	-	7 LCHA D# 2 MTP 2 LCTH	100 % 99,99 % 52,38 %
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C14OH = 0,12 C16:1OH = 0,22 C16OH = 0,20 C18:1OH = 0,12	10	-	1 MTP	100 % 99,99 % 9,09 %
Zytkovicz (63) Etats Unis	164 000	1-3 j	C16OH ?	3	-	1 VLCA D 1 CPT2	

C0 : carnitine libre ; C14OH : 3-hydroxy-myristoylcarnitine ; C16OH : 3-hydroxy-palmitoylcarnitine ; C16:1OH : 3-hydroxy-hexadécénoylcarnitine ; C18:1 : oléoylcarnitine ; C18:1OH : 3-hydroxy-oléoylcarnitine ; CPT2 : déficit en carnitine palmitoyltransférase II ; LCHAD : déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue ; LCTH : déficit isolé en thiolase des 3-cétoacyl-CoA à chaîne longue ; MTP : déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle ; nr non renseigné ; VLCAD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue.

## Expérience internationale du dépistage de MTP ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent MTP : Allemagne, Danemark, Hollande, Islande, Italie, Norvège, Suède.
- Pays ayant arrêté le dépistage de MTP : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus MTP dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent MTP : Etats-Unis et Canada (114, 115, 183, 219).

### Révisions internationales

- En Allemagne, LCHAD a été incluse dans le panel des maladies à dépister par MS/MS. Vu que MTP et LCHAD ne peuvent pas se différencier par MS/MS, MTP est dépistée de façon indirecte, mais elle n'est pas incluse dans le panel des maladies ciblées. Les experts considèrent cependant que MTP n'a pas un coût additionnel de dépistage. Le bénéfice du dépistage semble être la diminution de l'errance diagnostique (317).
- La transplantation cardiaque peut être proposée comme traitement pour les cardiomyopathies ne répondant pas au traitement conventionnel (336).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 91. Résultats regroupés par expert, MTP (n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	1	2	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	1	2			3	3	3	2
Gravité	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3			3	3	2	2
Efficacité traitement	4	3	3	4	3	3	2	4	3	3	2	4	2	2	3	3	3	2	4	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2			4	3	4	4
Bénéfice individuel	3	3	3	3	2	2	1	3	3	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3	2		3	2	3	2
Fiabilité MS/MS	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3		3	3	3	3
Rés temps utile	3	2	2	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			3	3	3	3

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, seuls 14 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 92. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, MTP (n = 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	22	67,6	11	32,4
Maladie grave/très grave	33	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	33	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	20	61,8	13	38,2
Marqueur sensible/spécifique	28	85,3	5	14,7
Résultats en temps utile	30	91,2	3	8,8

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 67 % et les experts sont d'accord à l'unanimité sur sa gravité de la maladie.

Le traitement préviendrait entre quelques (21 %) et beaucoup (56 %) et la plupart de conséquences (24 %). Cependant, le bénéfice individuel de l'intervention précoce ne serait pas clairement établi.

Le marqueur apparaît comme sensible/spécifique pour 85 % d'experts et les résultats sont rendus en temps utile.

### ► 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure le déficit en MTP dans le groupe de maladies à dépister à la naissance.

En synthèse :

- La détection précoce ne préviendrait pas la décompensation métabolique, même quand les patients sont traités avant l'apparition des symptômes.
- Les patients identifiés par DNN ont le même nombre d'hospitalisations que les patients identifiés cliniquement (avant la mise en place du DNN). Cependant, les hospitalisations semblent avoir une durée plus courte et être à caractère préventif.
- MS/MS : dépistage concomitant de déficit en LCHAD, MTP et du thiolase des 3-cétoacyl-CoA à chaîne longue.

**Le GT considère que le déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

Toutefois, cette pathologie sera identifiée lors du diagnostic différentiel en cas de recherche de confirmation diagnostique de LCHAD.

DEFICIT EN DESHYDROGENASE DES ACYL-COA A TRES LONGUES CHAINES  
(VLCAD)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 5 Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue ;  
CIM-10 : E71.318 ; OMIM 201475

### Descriptif de la maladie

Ce déficit est dû à des mutations dans le gène *ACADVL* (17p13.1) qui entraînent un déficit de l'enzyme VLCAD dans les cellules du foie, du cœur et des muscles. Une quantité insuffisante de cette enzyme ne permettra pas aux acides gras à chaîne longue d'être oxydés correctement.

### Epidémiologie

Nombre de cas à la naissance : Allemagne 1/180 000 (181) ; Autriche 1/89 000 (290) ; Belgique (FWB) 1/50 000 (116) ; Danemark 1/169 000 (180) ; Espagne 1/148 000 (320) ; Hollande 1/55 000 (338) ; Portugal 1/100 000 (314) ; Etats-Unis 1/53 000-353 000 (63, 65, 314, 339) ; Canada (Ontario) 1,3/100 000 (114).

### Age d'apparition

Les symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale et généralement avant la deuxième année de vie.

### Importance de la maladie

Trois formes sont décrites (340-342) :

- **Forme néonatale** (~ 50 % des cas), très sévère, avec une incidence élevée de cardiomyopathie et une mortalité élevée
- **Forme intermédiaire** (~30 %) apparaissant pendant l'enfance, généralement avec une hypoglycémie hypocétosique et une évolution plus favorable, sans atteinte cardiaque
- **Forme myopathique** (~20 %), qui apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte, avec une atteinte isolée des muscles squelettiques, une rhabdomyolyse et une myoglobinurie après un exercice ou un jeûne.

Pena et al 2016. (341) ont analysé une cohorte de 52 patients (âgés de 1 à 18 ans) ayant été dépistés à la naissance aux Etats-Unis. Les symptômes prénataux maternels n'ont pas été décrits et la plupart des nouveau-nés sont restés asymptomatiques. La cardiomyopathie était rare dans cette cohorte (2/52). L'élévation de la créatine kinase est survenue pour la première fois vers l'âge de 1-3 ans chez 14 cas, dont 11 ont développé une rhabdomyolyse. Une étude qui s'est intéressée au développement neuropsychologique de 2 filles et 6 garçons n'a pas décelé d'impact significatif sur les capacités cognitives ou motrices. Cependant, certains enfants peuvent être vulnérables aux problèmes d'élocution, sociaux et comportementaux (343). Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires et des accès de rhabdomyolyse déclenchés par le jeûne, l'effort physique, la fièvre, le froid.

### Avantage préventif à connaître son état

Controversé.

### Traitement

#### Nature du traitement

Le traitement repose sur la perfusion de glucose, un apport calorique sous forme de glucides et de triglycérides à chaîne moyenne, afin de freiner la lipolyse, une limitation en acides gras à longue chaîne et du jeûne, et une supplémentation en carnitine (344). En Australie, 22 patients, identifiés par le DNN dans l'état du Victoria, ont été traités avec un régime pauvre en graisses naturelles à partir de la naissance et puis arrêté à l'âge de 5 ans si les patients étaient asymptomatiques. Dans ce cas-là, une supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne avant et après l'activité physique était recommandée à tous. Tous les patients se portaient bien, sans épisode d'encéphalopathie ni d'hypoglycémie, mais 3 patients avaient des épisodes de douleurs musculaires avec ou sans rhabdomyolyse (342).

### Effacité du traitement

Malgré le traitement, les patients peuvent présenter des épisodes de décompensation métabolique, notamment en cas de jeûne ou d'exercice intense.

### Dépistage

**Tableau 93. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : VLCAD**

<b>Test de 1e intention</b>	Marqueur rapport C14:1/C2↑; augmentation des acylcarnitines en C12, C14, C14:1, C16, C18 (319)
<b>Test de 2e intention</b>	
<b>Dépistage concomitant</b>	
<b>Dépistage en temps opportun</b>	En général oui, mais deux cas ont été signalés aux USA (un décès à 2 j) et au Danemark (hypoglycémie à 9 j).
<b>Faux positifs (FP)</b>	Cf. tableau
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Un seul décrit, avant changement de seuil
<b>Investigation diagnostique</b>	L'étude des acides organiques urinaires est peu informative. Le profil des acides gras à chaîne longue (C14:1) et des acylcarnitines permettent d'évoquer le diagnostic. L'étude moléculaire reste de première intention même si elle révèle un grand nombre de mutations pas toujours décrites ni associées à un phénotype. Cependant, c.848T>C (p.V283A) est le variant pathogénique le plus fréquent (345). En l'absence de confirmation par le génotypage, le diagnostic peut être réalisé par la mesure de l'activité de la VLCAD dans les fibroblastes en culture ou les lymphocytes (319, 338).

**Tableau 94. Performance de la MS/MS pour le dépistage de VLCAD**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Chien et al 2013 (346) Taiwan	790 569	48-72 h	C14 $\geq$ 0,52 C14:1 $\geq$ 0,52 C16 $\geq$ 6,4		-	2	100 % 99,99 % -
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C14:1 > 0,5 C14:1/C0 > 0,02 C14:1/C2 > 0,035	9	-	3	100 % - 25 %
Lindner (181) 2011 Allemagne	1 084 195	<2002 : 3-5 j $\geq$ 2002 : 36-72 h	C14:1 > 0,43 C14 > 0,76			6	100 % - -
Kasper 2010 (290) Autriche	622 489	36-72 h	$\uparrow$ C14 ; $\uparrow$ C14:1 ; $\uparrow$ C16 $\uparrow$ C14:1/C16 $\uparrow$ C14:1/C18			7	100 % - -
Vilariño 2010 (214) Portugal	316 243	3-6 j	C14:1 > 0,46 C14:2 > 0,17			3	100 % - -
Wilcken et al 2009 (235, 306) Australie	461 500	48-72 h	C14 > 1,5 C14:1 > 1,5		1*	3	75 % - -
La Marca 2008 (57) Italie	160 000	48-72 h	C14:1 ; $\uparrow$ C18:1n $\uparrow$ C14n ; C14:1/C4 ; C14:1/C5 ; $\uparrow$ C16n C14:1/C8			1	100 % - -
Frazier et al 2006 (65) Etats-Unis	239 415	24-48 h	$\uparrow$ C14:1 $\uparrow$ C14:1/C12:1	1	0	5	100 % 99,99 % 84 %**
Comeau 2004 (212) Etats Unis	160 000	24-72 h	C14:1 > 0,9	3	0	1	100 % 99,99 % 25 %
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C14:1 > 0,43 C14 > 0,76	31	0	1	100 % 99,98 % 3,13 %

C0 : carnitine libre ; C14 : myristoylcarnitine ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18:1 : oléoylcarnitine ; ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

\*un patient a été diagnostiqué à l'âge de 12 mois. Depuis, les seuils ont été abaissés et aucun faux négatif n'a été reporté.

\*\* le seul qui obtient des VPP >80 % est celui de Frazier et coll (65). . A la différence des autres protocoles, l'échantillon de sang est prélevé dans les 24h suivant la naissance indépendamment de l'âge gestationnel, tandis que dans les autres cas, l'échantillon de sang est recueilli entre 48-72 heures. C'est aussi le seul protocole qui analyse en même temps C14:1 et le ratio C14:1/C12:1. La confirmation diagnostique n'est alors demandée que si les deux valeurs dépassent les seuils attendus.

Niu et coll. signalent qu'au moment de l'étude les marqueurs pour le dépistage et la confirmation diagnostique de cette maladie n'étaient pas mis au point.

## Expérience internationale du dépistage de déficit en VLCAD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent VLCAD : Allemagne, Autriche, Belgique (FWB), Danemark, Espagne, Hollande, Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovénie, Slovaquie, Suède.
- Pays ayant arrêté le dépistage de VLCAD : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus VLCAD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent VLCAD : Etats-Unis et Canada (114, 219).

## Révisions internationales

- Aux Etats-Unis, les valeurs prédictives positives de déficit en VLCAD sont estimées entre 20-30% (311, 339). Les résultats positifs peuvent survenir pour plusieurs raisons, notamment (i) les véritables formes précoces du déficit nécessitant une attention clinique immédiate, (ii) les formes ne manifestant pas de symptômes avant l'âge adulte, (iii) des porteurs « sains », (iv) des faux positifs dus à un effet maternel, (v) des faux positifs pouvant résulter d'un jeûne, d'un régime alimentaire ou d'autres facteurs non liés au déficit en VLCAD. Ainsi, de nombreux patients chez qui le déficit en VLCAD a été diagnostiqué semblent ensuite asymptomatiques, ce qui complexifie les décisions en matière de diagnostic et de prise en charge (345).
- Miller et coll. (345) ont analysé le profil moléculaire des patients dans une cohorte de 693 individus. Les auteurs ont décrit 94 variants pathogènes de *ACADVL* (dont 40 nouveaux), ainsi que 134 variants de signification clinique inconnue. Il est à noter que la plupart des patients étaient des « porteurs sains ». Les auteurs insistent sur la difficulté d'établir un diagnostic.
- Une étude en Corée du Sud (2008), décrit les caractéristiques cliniques et génétiques des patients avec déficit en VLCAD dépistés à la naissance ou diagnostiqués à partir des signes cliniques. Vu le faible nombre de patients analysés, 5 dépistés dans le cadre du dépistage à la naissance, et 1 ayant eu des signes cliniques à 2 mois, il est difficile de conclure sur le bénéfice du DNN. Comme pour le déficit en LCHAD, les auteurs pensent que la différence dans la survie est due au génotype. Les phénotypes les plus sévères seraient ceux pour lesquels les mutations sont les plus délétères. Parmi ceux ayant été dépistés à la naissance, des rhabdomyolyses récurrentes et des cardiomyopathies sont survenues durant le suivi (entre 10 mois et 6 ans). Un patient est resté asymptomatique jusqu'à l'âge de deux ans (date à laquelle l'étude est publiée).
- Le DNN de déficit en VLCAD semble fournir des résultats rapides pour les formes les plus bénignes caractérisées par une apparition tardive des symptômes (à l'adolescence ou l'âge adulte). Pour les cas les plus graves souvent mortels peu de temps après la naissance, le DNN ne semble pas apporter de bénéfice (116).
- Une étude hollandaise a comparé les caractéristiques génétiques et biochimiques des patients nés avant et après l'introduction du dépistage de déficit en VLCAD dans le programme de DNN (2007), et fait un suivi longitudinal des patients ayant bénéficié du DNN entre 2007 et 2018 (338). Le premier constat est l'augmentation de la prévalence, qui est passé de 1/350 000 à 1/55 000 (avec 3,4 enfants dépistés par an). Le taux de mortalité est passé de 15 % à 11 %, mais on suppose que les chiffres de mortalité avant l'introduction du dépistage de déficit en VLCAD dans le DNN étaient sous-estimés. Comme les études américaines et australiennes, le bénéfice est pour les formes les plus bénignes. L'hypoglycémie sera prévenue chez les enfants dépistés à la naissance qui auront une activité enzymatique résiduelle élevée. Cependant, si l'activité résiduelle est faible, les crises d'hypoglycémie et les complications cardiaques ne peuvent pas être évitées. Les auteurs insistent sur l'importance du suivi des enfants, notamment des essais fonctionnels, en raison du manque de corrélation entre le profil des acylcarnitines et le profil clinique. Ils signalent aussi que l'introduction du dépistage augmente la détection des patients avec des phénotypes modérés et/ou asymptomatiques.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 95. Résultats regroupés par expert, VLCAD (n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3		3	3	3	3
Gravité	3	3	2	2	2	3	3	3	3	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	2	3		2	3	2	2
Efficacité traitement	3	3	2	4	2	2	3	4	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	4	4	3	3	3	3	4	3	3	2	2	3		4	3	3	4
Bénéfice individuel	3	2	2	3	2	2	2	3	3	2	2	2	3	2	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3	3	2	3	2	2	2		3	3	1	3
Fiabilité MS/MS	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2	2	3		3	3	3	3
Rés temps utile	1	2	1	1	3	1	2	1	1	3	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3		2	1	2	1		2	3	2	2

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, seuls 7 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe de maladies à dépister à la naissance.

**Tableau 96. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts (n = 34). VLCAD**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	29	85,3	5	14,7
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	34	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	17	50,0	17	50,0
Marqueur sensible/spécifique	27	79,4	7	20,6
Résultats en temps utile	18	52,9	16	47,1

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 85 % (29/34) ; les experts sont d'accord à l'unanimité sur la gravité de la maladie (100 %) et l'efficacité du traitement (100 %). La moitié d'experts jugent le bénéfice individuel de l'intervention précoce bien établi. Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 79% d'experts (17/34). Pour 16 experts (53 %), les résultats ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît pour la plupart des cas avant 7 jours. Absence de consensus favorable pour ce critère.

#### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure VLCAD au groupe de maladies dépistées à la naissance.

En synthèse :

- Il s'agit d'une pathologie avec une létalité importante pour les formes néonatales sévères et ce malgré le traitement.
- Aucun bénéfice individuel pour les formes graves souvent mortelles peu de temps après la naissance, le traitement n'est pas efficace sur les atteintes neurologiques.
- Le bénéfice individuel est établi pour les formes moins sévères et plus tardives (à l'adolescence ou l'âge adulte).
- Des nombreux patients resteront asymptomatiques, ce qui complexifie les décisions en matière de diagnostic et de prise en charge.
- L'étude des acides organiques urinaires est peu informative. L'étude moléculaire reste de première intention même si elle révèle un grand nombre de mutations pas toujours décrites ni associées à un phénotype en particulier.

**Le GT considère que le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes (VLCAD) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

Toutefois, le GT encourage la réévaluation de VLCAD dans les trois ans.



## DEFICIT EN DESHYDROGENASE DES ACYL-COA A CHAÎNE COURTE (SCAD)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 5 déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte ; CIM-10 : E71.318 ; OMIM 201470

### Descriptif de la maladie

L'enzyme déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte est localisée dans la matrice mitochondriale du foie, des muscles et des fibroblastes. Ce déficit, autosomique récessif, est généralement causé par des mutations et/ou des polymorphismes dans le gène *SCAD* (région terminale du chromosome 12). Plus de 43 mutations qui inactivent l'enzyme et deux polymorphismes sont décrits en population générale. Leur fréquence varie selon les différents groupes ethniques : hispanique (30 %), asiatique (13%), afro-américaine (9 %).

### Epidémiologie

La prévalence serait de 1/9 000 en Slovaquie (347), 1/50 000 aux Pays-Bas (339) ; 1/64 839 en Allemagne (181) ; 1/66 106 en Espagne (314), 1/155 622 en Autriche (314), 1/190 287 à Danemark et 1/16 000 à 1/180 000 aux États-Unis (314).

### Age d'apparition

En général, la plupart des cas sont décrits dès la naissance et avant l'âge de 5 ans.

### Importance de la maladie

Une cohorte internationale qui a regroupé des patients âgés de 0 à 50 ans a montré que vingt-neuf patients (25 %) ont présenté des symptômes cliniques le premier jour de leur vie, 70 (61%) ont été identifiés au cours de la première année de vie et seulement 4 (4%) avaient plus de 10 ans au moment du diagnostic (348). Les manifestations cliniques sont très hétérogènes, même parmi les membres de la même famille, de la forme asymptomatique aux formes sévères (349-351). Deux formes sont décrites :

- **néonatale/infantile** : les symptômes commencent dans les premières semaines de vie avec une acidose métabolique, une faiblesse musculaire et/ou une détérioration neurologique, une somnolence, des changements de comportement, une irritabilité, un manque d'appétit, une fièvre, une diarrhée et des vomissements. À certaines occasions, ont été aussi décrits problèmes de prise de poids, retard d'apprentissage, hyperactivité, retard moteur, hypotonie, léthargie, microcéphalie, hépatomégalie et splénomégalie. Sans traitement, 50 % des cas présentent une hypotonie et un retard de développement. D'autres patients peuvent avoir des convulsions, une acidose métabolique, des vomissements et des problèmes de croissance. Les crises métaboliques sont généralement déclenchées par des infections ou par le jeûne. Il n'y a pas d'épisodes d'hypoglycémie non-cétosique, qui est une caractéristique des déficits d'oxydation des acides gras à chaîne longue ou moyenne.
- **adulte (forme localisée)** : douleurs musculaires après un effort physique intense, faiblesse et myopathie chronique.

Les femmes enceintes d'un fœtus avec un déficit en SCAD sont à risque de développer des "stéatoses hépatiques aiguës gravidiques" (SHAG). Cette maladie est considérée comme multifactorielle et polygénique et on pense que la présence de certains polymorphismes n'est pas suffisante pour développer la maladie, mais constitue un facteur de susceptibilité qui nécessite la présence d'autres facteurs génétiques et environnementaux (tels que la température, le pH ou la présence de mutations inactivatrices) (352-355). Une absence de corrélation génotype-phénotype est reconnue car le même génotype peut se trouver aussi bien chez les patients symptomatiques que asymptomatiques (348, 351, 354, 356, 357). Le génotype semble corrélérer avec les résultats biochimiques (taux d'acide éthylmalonique et C4) mais ceux-ci ne

prédissent pas le phénotype clinique et il n'est pas possible de prédire les patients qui vont développer la maladie (358).

### Avantage préventif à connaître son état

Plusieurs études ont évoqué la possibilité que le déficit en SCAD soit une condition bénigne, (348-351, 353, 359) sans intérêt pour faire partie du panel de maladies à dépister à la naissance (360).

## Traitement

### Nature du traitement

Chez les patients symptomatiques, le traitement repose sur l'évitement du jeûne prolongé (> 12 heures), en particulier lors d'épisodes intercurrents (fièvre, vomissements, infections, etc.) pour prévenir l'hypoglycémie. Il est également conseillé d'effectuer un apport adéquat en glucides et une restriction de l'apport des graisses. Les crises sont traitées par l'hydratation intraveineuse avec une solution de glucose.

### Efficacité du traitement

Il existe une grande incertitude quant à l'efficacité du traitement dans la prévention des manifestations de la maladie (157, 355, 358, 359, 361). Il n'y a pas non plus de consensus clair sur les recommandations pour un traitement diététique ou une supplémentation en carnitine et/ou riboflavine (356). Les symptômes s'améliorent généralement avec l'âge (354).

## Dépistage

**Tableau 97. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : SCAD**

<b>Test de 1e intention</b>	C4 (butyrylcarnitine), EMA (éthylmalonate) (urine)
<b>Test de 2e intention</b>	-
<b>Dépistage concomitant</b>	Isobutyryl-CoA déshydrogénase (IBDH)
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux positifs (FP)</b>	Cf. tableau de performance ci-dessous
<b>Faux négatifs (FN)</b>	
<b>Investigation diagnostique</b>	L'augmentation de C4 et de son isomère l'isobutyrylcarnitine peut évoquer le déficit en SCAD et la déficience de l'isobutyryl-CoA déshydrogénase (IBDH). Une concentration très élevée d'EMA (acide éthylmalonique) sera évocatrice de SCAD. Confirmation diagnostique par quantification des acides organiques urinaires (EMA, acide 2-méthylsuccinique, butyrylglycine et hexanoylglycine), par la détermination de l'activité enzymatique et par l'étude génétique. Pour conclure à son diagnostic, il est nécessaire d'écarter le déficit en IBDH, l'acidémie glutarique de type II, l'encéphalopathie éthylmalonique et les maladies mitochondriales avec des symptômes similaires : Kearns-Sayre, MELAS, MERRF ou la neuropathie optique héréditaire de Leber (356).

**Tableau 98. Performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en SCAD**

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Chien 2013 (346) Taiwan	790 569	48-72 h	C4 $\geq 0,79$	0	0	8	100 % - -
Couce (301) 2011 Espagne	210 165	48-72 h après ingestion	C4, EMA	2	0	4	100 % 99,99 % 66,6 %
Gallant (361) 2012	2 632 058	24-72 h	C4, EMA, MS	336	3	76	96 % 99,98 % 18,4 %

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Lund et al 2012 (180) Danemark	190 287	4-9 j	C4 C4/C3 C4/C2	2	1	0	0 % 99,99 % 0 %
Lindner (181) 2011 Allemagne	1 084 195	<2002 : 3-5 j ≥2002 : 36-72 h	C4	0	0	9	100 % - -
Kasper 2010 (290) Autriche	622 489	36-72 h	C4 C4/C3 C4/C2	nr	0	4	100 % - -
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	24-48 h après ingestion	C4	111	0	5	100 % 98 % 4,3 %
Wilcken 2009 (235) Australie	461 500	48-72 h	nr	nr	0	4	100 % - -
La Marca 2008 (57) Italie	160 000	48-72 h	C4	nr	0	3	100 % - -
Frazier et al (65) Etats-Unis	239 415	>24 h	C4	17	0	0	- 99,99 % -
Comeau 2004 (212) Etats-Unis	160 000	24-72 h	C4	28	0	5	100 % 99,98 % 15 %
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C4	23	0	3	100 % 99,99 % 11,54 %

C2 : acétylcarnitine ; C3 : propionylcarnitine ; C4 : butyrylcarnitine ; C6 : hexanoylcarnitine ; EMA : acide éthylmalonique ; MS : acide méthylsuccinique ; ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

## Expérience internationale du dépistage de déficit en SCAD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent SCAD : Espagne (quelques régions), Hongrie, Italie.
- Pays ayant arrêté SCAD : Australie (306)
- Pays ayant inclus SCAD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent SCAD : Etats-Unis (dans le panel secondaire, c'est-à-dire qu'elle sera trouvée en approfondissant la recherche diagnostique des autres maladies)

### Révisions internationales

- Le spectre clinique du déficit en SCAD est extrêmement hétérogène (349, 359). Les données cliniques, biochimiques et moléculaires disponibles ne permettent pas d'établir un lien clair entre phénotype et génotype (358).
- Il semble avoir des différences cliniques entre les enfants identifiés par le programme de DNN et ceux identifiés cliniquement. Ces derniers présentaient des symptômes cliniques graves, notamment un retard de développement, des traits dysmorphiques et de l'épilepsie (349, 358).
- Plusieurs études ont évoqué la possibilité que le déficit en SCAD soit une condition bénigne (348-351, 353, 359) sans intérêt pour faire partie du panel de maladies à dépister à la naissance (360). Par ailleurs, l'Australie a pour cette raison abandonné son dépistage (306) et les Etats-Unis ne l'ont inclus que dans le panel secondaire.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 99. Résultats regroupés par expert, SCAD (n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	1	1	2	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2	2	1	3	2	2	2	2	2	3	2	1	1	2	2	2		2	2	1	1
Gravité	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1
Efficacité traitement	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Bénéfice individuel	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fiabilité MS/MS	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2
Rés temps utile	3	2	3	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	2	3	3	3	3

Aucun expert n'a attribué un codage pouvant retenir cette maladie.

**Tableau 100. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, SCAD (n = 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	5	14,7	29	85,3
Maladie grave/très grave	10	29,4	24	70,6
Traitement efficacité	5	14,7	29	85,3
Bénéfice individuel bien établi	3	8,8	31	91,2
Marqueur sensible/spécifique	18	52,9	16	47,1
Résultats en temps utile	32	94,1	2	5,9

Aucun critère ne fait consensus pour le dépistage du déficit en SCAD.

#### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour inclure le déficit en SCAD au groupe des maladies dépistées à la naissance.

En synthèse :

- Il s'agit d'une condition bénigne, sans intérêt pour le dépistage à la naissance.
- Il existe une grande incertitude quant à l'efficacité du traitement dans la prévention des manifestations de la maladie.
- Le bénéfice individuel du dépistage n'est pas démontré.

**Le GT considère que le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte (SCAD) n'est pas éligible au groupe des maladies à dépister à la naissance par MS/MS.**

## DEFICIT EN CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE 1A (CPT I)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 156 : Déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A ; CIM-10 : E71.3 ; OMIM 255120

### Descriptif de la maladie

Le déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A (CPT1A) est dû à des mutations du gène *CPT1A* codant l'isoforme hépatique de l'enzyme CPT1, située dans la membrane mitochondriale externe, et qui catalyse la liaison à la carnitine des acides gras à chaîne longue. Elle permet ainsi le transfert des acides gras à chaîne longue du cytosol vers la mitochondrie pour y être oxydés (319).

### Epidémiologie

Prévalence Orphanet <1/1 000 000 (195). Moins de 50 cas répertoriés dans le monde (362). En Europe : 1/1 084 000 en Allemagne (154, 311) ; 1/363 538 à Danemark (180) ; 1/640 707 en Italie ; 1/557 429 dans la péninsule ibérique (314). En Asie : 1/420 000 naissances au Japon (47) ; 1/696 000 à Taiwan (45, 346). Dans certains groupes ethniques 1/1 200 nouveau-nés (population Huttérite d'Amérique du Nord et population Inuit d'Alaska et Canada) (363-365).

### Age d'apparition

La plupart des cas sont décrits entre 8 et 33 mois (330, 362, 366).

### Importance de la maladie

La maladie se caractérise par des accès récidivants d'hypoglycémie hypocétosique de sévérité variable, déclenchés par le jeûne ou une maladie intercurrente, pouvant entraîner des séquelles neurologiques sévères. La maladie peut aussi se manifester par une encéphalopathie hépatique avec perte de connaissance, convulsions, coma voire mort subite. L'évolution peut se faire vers l'insuffisance hépatique. Une acidose tubulaire rénale est possible chez les patients ayant un déficit sévère. Un variant génétique de déficit en *CPT1A* (variant pathogène p.Pro479Leu) a été rapporté chez des individus d'origine Inuit d'Alaska et du Groenland, où il est très fréquent, et chez quelques amérindiens canadiens (365). La signification de ce variant n'est pas établie et le risque de survenue d'une forme sévère de la maladie due à cette variation est incertain. L'activité enzymatique résiduelle (15 % - 20 %) ne semble pas provoquer d'insuffisance hépatique aiguë, mais les nourrissons homozygotes pour ce variant ont une moindre tolérance au jeûne et un risque accru de mortalité infantile dans les populations circum-arctiques (363, 365).

### Avantage préventif à connaître son état

La mise en place rapide du traitement évite les séquelles neurologiques (194).

### Traitement

#### Nature du traitement

Eviction du jeûne. Des mesures diététiques peuvent être associées, avec des biberons de nuit enrichis en amidon cru chez l'enfant et/ou un régime pauvre en graisses et enrichi en triglycérides à chaîne moyenne. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique s'impose. Sans traitements : risque de troubles d'apprentissage, retard du développement, défaillance hépatique, cardiaque et rénale (362).

## Effacité du traitement

Le pronostic des patients traités est bon et l'atteinte neurologique liée à une hypoglycémie récidivante peut ainsi être prévenue.

## Dépistage

**Tableau 101. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : CPT-1**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS (265). Ratio C0/C16 + C18
<b>Test de 2e intention</b>	néant
<b>Dépistage concomitant</b>	
<b>Dépistage en temps opportun</b>	
<b>Faux positifs</b>	Cf. Tableau ci-dessous
<b>Faux négatifs</b>	
<b>Investigation diagnostique</b>	Culture de fibroblastes. L'enzyme CPT1A est principalement exprimée dans le foie ; le déficit en CPT1A est cliniquement plus étroitement lié au trouble du métabolisme des acides gras et de la cétogenèse avec phénotypes hépatiques. Ceux-ci incluent aussi les déficits en MCAD, et HMG-CoA lyase et synthase. En l'absence de manifestations musculaires ou cardiaques, la présentation hépatique aiguë de la déficience en CPT1A ne peut être distinguée cliniquement des autres anomalies de l'oxydation des acides gras à longue chaîne et des affections qui se présentent comme une maladie de type syndrome de Reye (déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT II), déficit en carnitine acylcarnitine translocase (CACT), déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes (VLCAD), déficit en protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP), déficit en déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD ; OMIM 609016), troubles du cycle de l'urée, aciduries organiques telles que l'acidémie méthylmalonique ou propionique, troubles de la phosphorylation oxydative, troubles de la gluconéogenèse (y compris la glycogénose de type I).

**Tableau 102. Performance de la MS/MS pour le dépistage de déficit en CPT1**

Auteurs (Pays)	Nouveaux-nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Chien 2013 (346) Taiwan	790 569	48-72 h	C0/C16+C18 ≥ 50		0	1	100 - -
Rocha et al, 2014 (314) Iberia	1 672 286	?	C0/C16+C18 ≥ 30			3	?
Nennstiel-Ratzel 2015 (154) Allemagne	4 705 306	36-72 h	C0/C16+C18 ?	9		0	?
Lund et al 2012 *(180) Danemark	363 538	4-9 j	C0/C16+C18 ≥ 30	0	0	1	100 100 5
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C0/C16+C18 ≥ 70	0	0	0	100 4 -

C0 : carnitine libre ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18 : oléoylcarnitine ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

Une étude de Gessner et al 2011 (363) a été réalisée en Alaska pour comparer les analyses par MS/MS et par ADN pour 2409 nouveau-nés en utilisant des échantillons de sang séché recueillis pendant 3 mois consécutifs. Sur 2409 nourrissons, 165 étaient homozygotes pour le variant c.1436C>T, ils étaient tous autochtones de l'Alaska. Aucun des enfants homozygotes n'a été identifié par MS/MS lors du premier dépistage chez le nouveau-né, avec une valeur limite de C0/C16+C18 >130. Le seuil de détection a été baissé à 20 µM pour rendre les 165 positifs au screening. Cet article ne fait pas partie du tableau car ce variant n'est pas représentatif de la population occidentale, mais il illustre la difficulté à fixer des seuils adaptés à chaque sous-population.

## Expérience internationale du dépistage du déficit en CPT1 ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent le déficit en CPT1 : Allemagne, Hollande, Hongrie, Italie, Pologne, République Tchèque, Slovaquie, Slovénie.
- Pays ayant arrêté le dépistage de CPT1 : Allemagne (dépistage entre 2002 et 2009). Son dépistage a été arrêté en raison de l'absence de cas (154, 180, 213).
- Pays ayant inclus CPT1 dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent CPT1 : Etats-Unis (dans le panel secondaire), Canada (dans le panel secondaire de: Manitoba, Nouveau Brunswick, Nouvelle Ecosse, Saskatchewan, et l'Île-du-Prince-Edouard).

### Révisions internationales

- Le programme de DNN hollandais a inclus le déficit en CPT1 en 2015 pour pouvoir réaliser le dépistage en temps utile, et assurer ainsi une prise en charge adaptée qui évite les crises métaboliques et les lésions neurologiques (194).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 103. Résultats regroupés par expert, CPT-1 (n= 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Histoire naturelle	3	1	3	3	3	1	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	2	3		3	3	2	3
Gravité	2	2	2	3	2	2	3	3	2	2	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	2	2	2		2	2	2	2
Efficacité traitement	3	3	2	4	3	2	2	4	2	3	4	4	3	4	3	3	3	4	4	4	4	3	3	3	4	4	3	3	4	4		4	4	3	4
Bénéfice individuel	3	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2		3	3	2	3
Fiabilité MS/MS	3	2	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	2	2		3	2	3	3
Rés temps utile	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	3	3	3

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, 17 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

**Tableau 104. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, CPT1 (n = 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	25	73,5	9	26,5
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	34	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	23	67,6	11	32,4
Marqueur sensible/spécifique	24	70,6	10	29,4
Résultats en temps utile	33	97,1	1	2,9

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 73%, les experts sont d'accord à l'unanimité sur sa gravité de la maladie et le traitement préviendrait entre quelques (12 %) et beaucoup (41 %) et la plupart de conséquences (47 %).

Le bénéfice individuel de l'intervention précoce ne serait pas clairement établi, le marqueur apparaît comme sensible/spécifique pour 70 % d'experts et les résultats sont rendus en temps utile.

---

► **Avis du GT**

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer l'opportunité d'inclure le déficit en CPT1 dans le programme du DNN.

En synthèse :

- Il s'agit d'une maladie pour laquelle l'histoire naturelle n'est pas très bien connue et dont une partie de patients resteront asymptomatiques.
- Maladie rarissime, l'Allemagne l'a retirée de son programme par manque de cas.
- Les résultats du dépistage sont rendus en temps utile, et une prise en charge adaptée évite les crises métaboliques et les lésions neurologiques. Cependant, le bénéfice individuel n'est pas établi.
- Des faux positifs et des patients asymptomatiques sont décrits.
- Le manque de patients et l'absence de recul ne permettent pas d'évaluer la performance de l'examen par MS/MS.

**Le GT considère que le déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A (CPT1) n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**



## DEFICIT EN CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE 2 (CPT2)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 156 ; CIM-10 ; E71.3 ; OMIM 255110-600649-608836

### Descriptif de la maladie

La carnitine O-palmitoyltransférase (CPT) de type 2 est une enzyme mitochondriale de type transférase, impliquée dans le métabolisme de la palmitoylcarnitine en palmitoyl-CoA. Le déficit en carnitine palmitoyltransférase de type 2 (CPT2) est une maladie métabolique héréditaire qui affecte l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue (367). La maladie est due à plus de 60 mutations du gène *CPT2* qui entraînent en général des substitutions ou des délétions courtes. La plus fréquente, c.338C>T (p.S113L), est associée à la forme myopathique et est détectée sur environ 90 % des allèles (319).

### Epidémiologie

En Europe : 1/1 084 000 en Allemagne (154, 311) ; 1/278 714 dans la péninsule ibérique (314) ; 1/640 707 en Italie. En Asie : 1/400 000 à Taiwan (346).

### Age d'apparition

A tout âge

### Importance de la maladie

Trois formes (319):

- **néonatale** (6 %), létale, mêmes symptômes que la forme infantile + des malformations (par exemple des reins dysplasiques).
- **infantile** (8 %), caractérisée par une intolérance sévère au jeûne entraînant des troubles métaboliques tels qu'une hypoglycémie avec hypocétonémie et une encéphalopathie hépatique.
- **myopathique** (86 % des cas), la moins sévère, caractérisée par des épisodes récurrents de rhabdomyolyse, des douleurs musculaires et une fatigue, déclenchés par l'effort physique prolongé, le jeûne, les infections virales ou les variations extrêmes de température.

### Traitement

#### Nature du traitement

Le traitement consiste à éviter un jeûne prolongé (> 12 h) et à suivre un régime pauvre en acides gras à chaîne longue et riche en glucides (368).

Le bézafibrate a été utilisé avec succès dans un essai clinique en 2010 (368). Six patients traités ont montré une amélioration de la tolérance à l'effort et une réduction des épisodes de rhabdomyolyse. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé sur une série plus large ((369). Le bézafibrate n'est pas utilisé en France.

#### Efficacité du traitement

La forme néonatale est presque toujours létale dans les premiers mois de la vie.

La forme infantile peut entraîner une mort subite dans la petite enfance due, en général, à des arythmies cardiaques paroxystiques.

Forme myopathique de l'adolescent/adulte : bon pronostic.

**Tableau 105. Performance de la MS/MS pour le dépistage de CPT 2/CACT**

Auteurs (Pays)	Nouveaux-nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$ ou ratios	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Nennstiel-Ratzel 2015 (154) Allemagne	738 864	36-72 h	C0/C16+C18 ?	16		0	?
Vilarinho 2010 Portugal (214)	1 672 286		C0/(C16+C18) $\geq 30$			6	?
Chien 2013 (346) Taiwan	790 569	48-72 h	C0/C16+C18 $\geq 50$	0	0	2	100 % - 0
Lund et al 2012 (180) Danemark	363 538	4-9 j	C16/C0 > 0,12 ou C16/C2 > 0,17	5	0	0	100 % - -
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C0 < 10 ; 16 > 10,6 ; C18 > 3,2  C0/(C16+C18) < 3	0	0	1	100 % 99,98 % 2,08 %

C0 : carnitine libre ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18 : oléoylcarnitine ; h : heures ; j : jours ; nr non renseigné

Une étude réalisée par Tajima et al 2017 au Japon (370) a développé d'autres marqueurs : C16 et (C16+C18)/C2. Ils ont ainsi diagnostiqué 21 nouveau-nés avec une suspicion de déficit en CPTII lors du DNN. Cet article rapporte une mutation qui semble être spécifique de la population japonaise.

Niu et al. (45) signalent qu'au moment de l'étude les marqueurs pour le dépistage et confirmation diagnostique de cette maladie n'étaient pas mis au point (non inclus dans le tableau)

## Expérience internationale du dépistage du déficit en CPT2 ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent CPT2 : Autriche, Hollande, Hongrie, Islande, Italie, Pologne, République Tchèque, Slovaquie, Slovénie.
- Pays ayant arrêté le dépistage de CPT2 : Allemagne (dépistage entre 2002 et 2009) par manque de cas.
- Pays ayant inclus CPT2 dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent CPT2-II : Etats-Unis (panel secondaire).

### Information des programmes au niveau international

- La plupart des patients avec cette pathologie présentent des signes cliniques à partir de l'adolescence sous forme de myopathie comme premier symptôme (368).
- Les résultats combinés de programmes de DNN (Australie, Allemagne et Etats-Unis) font état d'une incidence entre 1/750 000 et 2 000 000 (311). La prévalence de cette maladie, très peu dépistée, n'est cependant pas connue. Une révision récente fait état de 300 cas ayant été déclarés dans le monde (319).
- Le programme de DNN hollandais a inclus le déficit en CPT2 en 2015 pour pouvoir réaliser le dépistage en temps utile, et assurer une prise en charge adaptée des patients avec les formes infantile et adulte (194).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 106. Résultats regroupés par expert, CPT2 ( n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Histoire naturelle	3	2	2	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	
Gravité	3	2	2	2	2	2	3	2	3	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2	1	2	2
Efficacité traitement	3	2	1	4	3	2	2	2	3	2	3	2	3	2	4	4	3	3	2	4	3	3	3	3	4	3	3	2	3	3	
Bénéfice individuel	3	1	2	3	2	2	2	2	3	1	2	2	3	2	3	3	3	2	2	3	2	2	2	3	2	2	1	2	1		
Fiabilité MS/MS	3	2	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2	
Résultats en temps utile	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, 12 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le groupe de maladies à dépister à la naissance.

**Tableau 107. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, CPT2 ( n= 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	29	85,3	5	14,7
Maladie grave/très grave	33	97,1	1	2,9
Traitement efficacité	33	97,1	1	2,9
Bénéfice individuel bien établi	13	38,2	21	61,8
Marqueur sensible/spécifique	26	76,5	8	23,5
Résultats en temps utile	33	97,1	1	2,9

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus, ainsi que la gravité de la maladie (97 %) et l'efficacité du traitement (97 %). La moitié d'experts jugent le bénéfice individuel de l'intervention précoce bien établi. Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 76 % d'experts (26/34), et les résultats sont rendus en temps utile.

#### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie, et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer l'opportunité d'inclure CPT-II dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- Les résultats du dépistage sont rendus en temps utile ce qui assure une prise en charge adaptée des patients avec les formes infantile et adulte (myopathies) vu que cette pathologie se manifeste pour la plupart des patients à partir de l'adolescence.
- Cependant, il s'agit d'une maladie rarissime avec une incidence entre 1/750 000 et 2 000 000, dont la prévalence est inconnue (~ 300 cas déclarés dans le monde). Ainsi, le bénéfice individuel n'est pas établi, et il n'y a pas assez de recul ni assez d'études pour évaluer la performance de l'examen par MS/MS qui ne fait pas consensus chez les experts consultés.
- Dépistage concomitant des déficits en CACT et CPT2 par MS/MS ; seule la confirmation par le séquençage du gène *SLC25A20* permettra de les différencier.

**Le GT considère que le déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II (CPT-II) n'est pas éligible au groupe de maladies pouvant être dépistées à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

## DEFICIT DE CAPTATION DE LA CARNITINE (CUD)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 158 : Déficit systémique primaire en carnitine ; CIM-10 : E71.3 ; OMIM 212140

### Descriptif de la maladie

Le déficit héréditaire de captation cellulaire de la carnitine est rare et dû à un défaut du transporteur de la carnitine (OCTN2), qui s'exprime dans les muscles, le cœur, les reins, les lymphoblastes et les fibroblastes. Ce défaut entraîne une altération de l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique et le myocarde, une baisse des taux sériques de carnitine, et une diminution de son absorption hépatique qui altère la cétogénèse.

### Epidémiologie

En Europe : 1/280 000 naissances (320). En Espagne : 13 cas confirmés par MS/MS entre 2001 et 2013 (320). Autriche : 1/311 245 (290) ; Allemagne : 1/194 518 (311) ; Italie 1/128 141 ; Australie 1/120 667 (235). Ontario (Canada) 8 cas confirmés entre 2006 et 2011, 1/145 000 (371). Populations particulières : 1/1 300 dans les îles Féroé (Danemark) (180). Etats-Unis : inconnu.

### Age d'apparition

Dès 3 mois jusqu'à l'âge adulte.

### Importance de la maladie

- **Forme néonatale** (présentation métabolique hépatique, 50 % des cas) : entre 3 mois et 2 ans, c'est la forme la plus grave. Caractérisée par des épisodes hypoglycémiques hypocétosiques, avec encéphalopathie hépatique, léthargie, hyperammoniémie, hépatomégalie, élévation des transaminases. Les crises, déclenchées par un jeûne ou des épisodes fébriles, peuvent laisser des séquelles neurologiques qui se traduiront par des retards mentaux ou des difficultés à l'apprentissage. Les enfants plus âgés peuvent présenter une cardiomyopathie progressive avec ou sans faiblesse musculaire et une légère élévation de la créatine kinase. Le manque de traitement peut conduire à une dyspnée, un œdème cérébral, des convulsions, le coma et la mort.
- **Forme de l'enfant** (présentation myopathique, cardiaque, environ 50 % des cas) : entre 4-7 ans. Caractérisée par une myocardiopathie dilatée, associée à une faiblesse musculaire parfois majeure donnant lieu à une myopathie proximale avec amyotrophie. Le manque de traitement peut être fatal.
- **Forme adulte, rare** : des cas asymptomatiques ou avec des symptômes mineurs (faiblesse, fatigue). Parfois ce déficit est confirmé chez des femmes au moment du DNN de leurs enfants. Quelques adultes présentent des symptômes de cardiomyopathie dilatée, arythmies et mort cardiaque subite.

### Avantage préventif à connaître son état

La mise en place rapide du traitement : la supplémentation en L-carnitine est très efficace si elle est administrée avant que des lésions irréversibles ne se produisent.

### Traitement

#### Nature du traitement

Administration à vie de doses pharmacologiques de L-carnitine, qui en plus de prévenir les symptômes et les crises métaboliques, améliore et/ou restaure la fonction musculaire squelettique et cardiaque si administré avant que des dommages irréversibles ne se produisent. Sans traitement il y aura une insuffisance cardiaque létale (47). Le jeûne prolongé doit être évité. Le régime peut être normal si une supplémentation en carnitine est mise en place.

## Effacité du traitement

L'efficacité de la supplémentation en carnitine est reconnue. Les symptômes régressent en quelques semaines et le pronostic est très bon tant que la supplémentation est maintenue. Chez des adultes asymptomatiques dépistés dans le cadre d'un programme en population générale aux Iles Féroé (n = 76), la supplémentation avec L-carnitine a rapidement augmenté ses taux sanguins et a réduit la fatigue, sans modification de l'électrocardiogramme (372).

## Dépistage

**Tableau 108. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : CUD**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS marqueur : C0 (carnitine libre). AC : acylcarnitines totales
<b>Test de 2e intention</b>	aucun
<b>Dépistage concomitant</b>	CPT1
<b>Dépistage en temps opportun</b>	oui
<b>Faux positifs (FP)</b>	L'utilisation chez la mère d'un antibiotique contenant de l'acide pivalique entraîne une baisse de la C0 -> FP au dépistage (180)
<b>Faux négatifs (FN) Dépistage en temps utile</b>	Les articles du tableau ci-dessous ne font pas mention des cas symptomatiques avant le rendu de résultats.
<b>Investigation diagnostique</b>	Carnitine urinaire et étude de l'oxydation des acides gras et de la captation de la carnitine marquée sur lymphocytes ou fibroblastes en culture.

**Tableau 109. Performance de la MS/MS pour le dépistage de CUD**

Auteurs (Pays)	Nouveaux (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Chien et al 2013 (346) Chine	790 569	48-72 h	C0 $\leq$ 6,44	12*	1	22	95,7 % 99,99 % 64,7 %
Couce et al 2011 (301) Espagne	210 165	48-72 h après ingestion	C0 < 9,5	2	0	1	100 % 99,99 % 33,4 %
Lund et al 2012 (180) Danemark	504 049	4-9 j	C0 < 5,7†	28 $\pi$	6(1)‡	13	- 99% 32 %
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002 : 3-5 j $\geq$ 2002 : 36-72 h	C0 < 10 AC < 5	-	0	3	100 % - -
Kasper et al 2010 (290) Autriche	622 489	36-72 h	C0↓ AC↓	-	0	2	100 % - -
Vilarinho et al 2010 (214)	316 243	3-6 j	C0 < 7	-	0	3	100 % - -
Niu et al 2010 (45) Taiwan	592 717	4-9 j	C0 Seuil < 0,6 positif < 1,5	111 25	0	5	- 99% 4,3%
Wilcken et al 2009 (235) Australie	461 500	48-72 h	C0		0	3	nr nr nr
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C0 < 10 AC < 5	86	1	1	100 % 99,97 % 1,15 %

C0 : carnitine libre ; AC : toutes les acylcarnitines (C3 à C18) ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

\*Déficit chez la mère

† Différents seuils de détection entre 2002-2011. Avant 2006, seulement un « faible niveau de carnitine » évalué par les niveaux de C0 et C2 (acétylcarnitine). Après 2006, algorithme formel : C0 marqueur primaire.

$\pi$  Parmi les 28 FP : 6 prématurés, 8 dont les mères avaient utilisé un antibiotique à l'acide pivalique, 4 avaient des mères hétérozygotes asymptomatiques.

‡ 1 seul cas faux négatif avec l'algorithme appliqué depuis 2006

Une étude non décrite dans le tableau, menée en Chine (373), combine le dépistage par MS/MS avec le séquençage d'un panel des gènes de maladies génétiques et métaboliques.

## Expérience internationale du dépistage de CUD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent CUD : Autriche, Espagne (régional), Danemark, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Slovénie, Suède.
- Pays ayant arrêté le dépistage de CUD : non identifié à ce jour
- Pays ayant inclus CUD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent CUD : Etats-Unis et Canada (régional) (114, 219). Le Québec avait préconisé son inclusion en 2013 mais ne l'a pas incluse depuis (183).

### Information des programmes au niveau international

- En Australie, le dépistage de CUD à la naissance par MS/MS a montré un bénéfice sur la morbidité et la mortalité chez des enfants suivis pendant 6 ans, comparés à ceux dépistés par signes cliniques. En introduisant CUD dans le programme de DNN, les cas diagnostiqués ont été multipliés par cinq (235).
- Afin d'estimer le pourcentage de patients susceptibles de bénéficier du dépistage, il est nécessaire de savoir si la mise en place d'un traitement précoce empêche l'apparition de séquelles irréversibles. La plupart des nouveau-nés détectés par les programmes de DNN sont asymptomatiques et, en l'absence d'une relation claire génotype-phénotype, il est très difficile de prédire quels patients vont réellement développer la maladie et bénéficieraient donc du traitement. Bien que de nombreux programmes commencent le traitement une fois le diagnostic confirmé, il n'est pas possible de prédire qu'elle aurait été l'évolution de ces patients s'ils n'avaient pas été traités (57, 214, 235, 320, 346, 372, 374).
- Les patients atteints de CUD répondent très bien au traitement avec la L-carnitine (57, 214, 235, 320, 346, 372, 374).
- Bénéfice indirect pour la famille : détection des mères asymptomatiques (57, 214, 346, 374). Il est estimé qu'un cas maternel est détecté tous les 241 836 nouveau-nés (320). La détection d'adultes est considérée en Espagne comme un bénéfice supplémentaire pour diminuer le risque de cardiomyopathies et la mort subite des patients asymptomatiques grâce à la prise de carnitine (320, 372). Quelques rares cas de mort subite par troubles du rythme ont été rapportés chez des patients adultes asymptomatiques et non traités jusque-là (57, 214, 235, 320, 346, 372, 374).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

Tableau 110. Résultats regroupés par expert, CUD (n= 34)

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
Histoire naturelle	3	2	2	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	2	2		3	3	1	3		
Gravité	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	3	2	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	2	3	2	3	3	2	3	2		3	2	2	2
Efficacité traitement	4	4	3	4	4	3	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	4		4	4	4	4	
Bénéfice individuel	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2		3	3	1	3	
Fiabilité MS/MS	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2		3	2	3	3	
Rés temps utile	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	3	3	3	

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, 18 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le programme national de DNN.

**Tableau 111. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, CUD (n = 34).**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	24	70,6	10	29,4
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	34	100,0	0	0,0
Bénéfice individuel bien établi	30	88,2	4	11,8
Marqueur sensible/spécifique	25	73,5	9	26,5
Résultats en temps utile	33	97,1	1	2,9

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 70 % ;

Les experts sont d'accord à l'unanimité sur la gravité de la maladie (100 %) et l'efficacité du traitement (100 %) et le bénéfice individuel de l'intervention précoce semble bien établi.

Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 73% d'experts et les résultats sont rendus en temps utile.

#### ► Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer la pertinence de proposer CUD à l'inclusion dans le programme national du DNN.

En synthèse :

- Il s'agit d'une maladie plutôt bien connue, dont la mise en place du traitement est très efficace s'il est administré avant que des lésions irréversibles ne se produisent.
- Les résultats sont rendus en temps utile.
- Le bénéfice individuel est bien décrit.
- Il y a aussi un bénéfice indirect pour la famille, car la détection d'enfants malades permet de repérer des cas familiaux asymptomatiques qui pourront ensuite être mis sous traitement pour éviter des cardiomyopathies.
- Il est cependant souligné que si les mères sont traitées par antibiotiques, des enfants pourront être des faux positifs.
- Des articles pointent une absence de relation claire génotype-phénotype.

#### **Le GT propose le déficit systémique primaire en carnitine (CUD) au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.**

Il est néanmoins souligné la nécessité de définir clairement un seuil du marqueur biologique pour le dépistage et pour refaire le test si l'apport de carnitine est considéré insuffisant.

Aussi, les prématurés ne devront pas être dépistés à la naissance mais juste avant de quitter la maternité. Un protocole devra être établi.

## DEFICIT EN CARNITINE-ACYLCARNITINE TRANSLOCASE (CACT)

**1- Fiche bibliographique**

ORPHA 159 : Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase ; CIM-10 : E71.3 ; OMIM 212138

**Descriptif de la maladie**

C'est un déficit rare de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue. La carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) est une protéine de transport située au niveau de la membrane mitochondriale interne, qui permet l'entrée des acylcarnitines dans la matrice mitochondriale par échange mole à mole avec la carnitine stockée dans la matrice mitochondriale. Cette protéine est codée par le gène SLC25A20. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif.

**Epidémiologie**

Moins de 60 cas dans le monde ont été déclarés (319, 346, 375)

**Age d'apparition**

Néonatal

**Importance de la maladie**

Maladie très grave, de mauvais pronostic, avec un risque de mort subite du nourrisson.

Les signes cliniques incluent des anomalies neurologiques, une cardiomyopathie et des arythmies, des lésions du muscle squelettique et un dysfonctionnement du foie (319). La maladie se manifeste par une hypoglycémie hypocétosique à jeun, une hyperammoniémie, des taux élevés de créatine kinase et de transaminases, une acidurie dicarboxylique, un taux très faible de carnitine libre et un profil anormal d'acylcarnitines avec une élévation marquée des acylcarnitines à longue chaîne. La plupart des patients deviennent symptomatiques au cours de la période néonatale avec une détérioration rapidement progressive et un taux de mortalité élevé (306, 339).

**Avantage préventif à connaître son état**

Orienter rapidement le diagnostic

Traitement

**Nature du traitement**

Le traitement repose sur le blocage de la lipolyse et l'éviction du jeûne par perfusion de glucose, ou par un régime riche en glucides et pauvre en lipides, apporté sous forme de repas fréquents associés à une nutrition entérale continue nocturne, ainsi que sur la supplémentation en L-carnitine. Les triglycérides à chaîne longue doivent être évités et remplacés par des triglycérides à chaîne moyenne.

**Efficacité du traitement**

Les patients survivants peuvent développer un retard profond du développement et des convulsions même sous traitement (333, 367, 376).



## Dépistage

**Tableau 112. Connaissances de l'examen de dépistage par MS/MS : CACT**

<b>Test de 1e intention</b>	MS/MS-> marqueurs : ratio C0/C16+C18 (154, 213, 314, 370)
<b>Test de 2e intention</b>	néant
<b>Dépistage concomitant</b>	CPT2
<b>Dépistage en temps opportun</b>	non
<b>Faux Positifs (FP)</b>	Cf. tableau ci-dessous
<b>Faux négatifs (FN)</b>	Cf. tableau ci-dessous
<b>Investigation diagnostique</b>	Profil des acylcarnitines sanguines ou étude de l'oxydation des acides gras dans les lymphocytes ou fibroblastes. L'activité enzymatique (sur fibroblastes) serait inversement corrélée à la sévérité du tableau clinique, dont les formes modérées auraient une activité enzymatique résiduelle détectable. Vu que les profils de CACT et CPT2 par MS/MS sont similaires, il faut une confirmation par le séquençage du gène SLC25A20.

**Tableau 113. Performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en CACT**

Auteurs (Pays)	Nouveaux (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu$ M ou ratios	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Nennstiel-Ratzel et al, 2015 (154) Allemagne	738 864	36 - 72 h	C0/C16+C18 ?	16		0	?
Rocha et al, 2014 (314) Iberia	1 672 286	?	C0/C16+C18 $\geq$ 30			6	?
Chien et al, 2013 (346) Taiwan	790 569	48 - 72 h	C0/C16+C18 $\geq$ 50	0	0	2	100 % - 0
Lund et al 2012 *(180) Danemark	363 538	4-9 j	C16>6,4 ; C16/C0 > 0,12 ou C16/C2 > 0,17	5	0	0	100 % - -
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	C0<10 : acylcarnitine<3	0	0	1	100 % 99,98 % 2,08 %

C0 : carnitine libre ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18 : oléoylcarnitine ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

\*Programme initié en 2002 et arrêté en 2009

## Expérience internationale du dépistage de déficit en CACT ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent le déficit en CACT : Allemagne, Italie, République Tchèque, Slovaquie.
- Pays ayant arrêté le dépistage de CACT : non identifié à ce jour.
- Pays ayant inclus CACT dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non identifié à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent CACT: Etats-Unis (panel secondaire).

### Information des programmes au niveau international

- Même dépistée à la naissance, cette maladie a un très mauvais pronostic chez la plupart des patients et la mortalité reste élevée (333).(12)
- Les patients survivants peuvent développer un retard profond du développement et des convulsions même avec le traitement (339).

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

**Tableau 114. Résultats regroupés par expert, CACT (n = 34)**

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Histoire naturelle	3	2	2	3	3	1	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	2	3	3	2	2	3	2	2	2		2	3	2	3	
Gravité	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Efficacité traiteme	3	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	3	1	2	2	3	2	1	3	2	1	2	2	4	1	1	2	2	2		3	2	2	2	
Bénéfice individuel	3	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	3	1	2	2	3	1	1	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1		2	2	1	2	
Fiabilité MS/MS	3	2	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2		3	3	3	3	
Rés temps utile	1	3	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1		3	1	2	1	

Un, seul expert a attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

**Tableau 115. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts, CACT (n = 34)**

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	18	52,9	16	47,1
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	23	67,6	11	32,4
Bénéfice individuel bien établi	3	8,8	31	91,2
Marqueur sensible/spécifique	26	76,5	8	23,5
Résultats en temps utile	13	38,2	21	61,8

Maladie rejetée à l'unanimité, aucun critère ne fait consensus.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer l'opportunité d'inclure CACT à l'inclusion dans le panel du DNN.

En synthèse :

- Il s'agit d'une maladie dont l'histoire naturelle n'est pas très bien connue et le bénéfice individuel du dépistage à la naissance n'est pas établi, les formes sévères néonatales ont un pronostic sombre malgré un traitement précoce.
- Il y a un bénéfice indirect pour la famille : des cas asymptomatiques dans la famille se révèlent à la naissance d'un enfant malade.
- Il n'y a pas de recul ni assez d'études pour évaluer la performance de l'examen par MS/MS qui ne fait pas consensus chez les experts consultés.
- Les résultats ne sont pas rendus en temps utile.
- Dépistage concomitant des déficits en CACT et CPT2 par MS/MS, seule peut être apportée le séquençage du gène *SLC25A20* permet la confirmation du diagnostic.

**Le GT considère que le déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) ne peut pas être proposé au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

## DEFICIT MULTIPLE EN ACYL-COA DESHYDROGENASES (MADD/GA-2)

## 1- Fiche bibliographique

ORPHA 26791 Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases ; Acidémie glutarique de type II (GA-2) ;  
CIM-10 : E71.3 ; OMIM 231680

## Descriptif de la maladie

### Définition

Le déficit multiple des déshydrogénases à FAD (flavine adénine dinucléotide), connu également sous le nom d'acidurie glutarique de type II, est lié à une anomalie de l'ETF (electron transfer flavoprotein) ou de l'ETF-déshydrogénase. Ces déficits bloquent non seulement l'oxydation des acides gras mais aussi l'oxydation des acides aminés ramifiés, de la lysine et de l'acide glutarique.

### Epidémiologie

Nombres de cas à la naissance en Europe : Autriche 1/311 245 (290) ; Allemagne 1/194 517 (311) ; Portugal 1/270 967 (314) ; Michigan (USA) 1/354 129 et California (USA) 1/176 947 (314, 361). En Asie : 1/480 000 au Japon ; 1/696 000 à Taiwan (47).

### Age d'apparition

néonatal

## Importance de la maladie

- **Forme néonatale avec des anomalies congénitales** : souvent nés prématurément, ces enfants présentent une hypoglycémie non-cétosique sévère, une hypotonie, avec hépatomégalie et acidose métabolique sévère au cours des premières 24 h de vie. Ils présentent habituellement des reins dysplasiques à multiples kystes et peuvent également présenter une dysmorphie faciale, des pieds plats en piolet et des anomalies au niveau des organes génitaux externes. La maladie est généralement fatale au cours des premiers jours de vie.
- **Forme néonatale sans anomalie congénitale**, se présentant généralement au cours des premières 24 à 48 h de vie avec hypotonie, tachypnée, hépatomégalie, acidose métabolique et hypoglycémie hypocétosique. La maladie est généralement fatale au cours des premiers jours de vie. Les survivants développent souvent une atteinte neurologique avec leucodystrophie et atteinte cardiaque.
- **Forme à début tardif**, avec un large spectre clinique qui va de la survenue d'épisodes intermittents de vomissements, d'une acidose métabolique et d'une hypoglycémie hypocétosique (+/- atteinte cardiaque) durant les premiers mois de vie à l'apparition pendant l'adolescence ou même l'âge adulte d'une maladie qui ressemble à celle de Reye et se caractérise par une acidocétose et une myopathie de stockage des lipides. Ce dernier groupe répond souvent à des doses pharmacologiques de riboflavine et a un pronostic plus favorable (377).

### Avantage préventif à connaître son état

éviter l'errance diagnostique des formes modérées et faire bénéficier les patients d'un suivi et d'un traitement en urgence

## Traitement

### Nature du traitement

Eviction du jeûne, régime modérément restreint en protides et pauvre en graisses + supplément de carnitine. Certaines formes sont sensibles à la riboflavine, co-facteur des déshydrogénases à FAD.

## Efficacité du traitement

L'utilisation de béta-hydroxybutyrate de sodium a montré une réelle efficacité à long terme chez quelques patients sur l'atteinte cérébrale et cardiaque (378).

## Dépistage

Test de 1 <sup>o</sup> intention	MS/MS -> augmentation des acylcarnitines
Test de 2 <sup>o</sup> intention	-
Dépistage concomitant	
Dépistage en temps opportun	oui
Faux positifs (FP)	Cf. tableau
Faux négatifs (FN)	
Dépistage en temps utile	Les cas atteints des formes néonatales très graves décèdent avant de connaître le résultat. Même rendu à temps, ils ne survivaient pas.
Investigation diagnostique	Le diagnostic est confirmé par l'analyse des acylcarnitines plasmatiques et des acides organiques urinaires (339).

## Performance de la MS/MS pour le dépistage de MADD/GA-2

Auteurs (Pays)	Nouveaux-nés (n)	Moment du prélèvement	Marqueurs utilisés $\mu\text{M}$	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP
Sahai et al New England (USA) 2013 (377)	1 500 000	24-72 h	Augmentation de C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C12, C14, C14:1	12a	0	7	
Lund et al 2012 *(180) Danemark	363 538	4-9 j	C4>1,5 ; C5>3,3 ; C5DC>0,23 ; C8>0,56 ; C14:1>1 ; C16>6,44 ; C18:1>3,9	2	0	0	100 % - -
Lindner et al 2011 (181) Allemagne	1 084 195	<2002 : 3-5 j >2002 : 36-72 h	C4 à C18	0	0	3*	100 % - -
Niu et al 2010 (45)Taiwan	529 717	24-48 h après ingestion	C4>1,6 ; C5>1,2 C5DC>0,3 ; C8>1 ; C14:1>1,6 ; C16>16 ; C18:1>4,5	0	0	0	
Frazier et al (65) Etats Unis	239 415	>24 h	Augmentation de C4, C5, C5DC, C6			1**	
Schulze et al 2003 (213) Allemagne	250 000	3-7 j	Augmentation de C4, C5, C5DC, C6	8	0	1*	100 % ~100 % 11,11 %

C4 : butyrylcarnitine ; C5 : isovalérylcarnitine ; C5DC : glutarylcarnitine ; C6 : hexanoylcarnitine ; C8 : octanoylcarnitine ; C14 : tétradécanoylcarnitine ; C14:1 : tétradécénoylcarnitine ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18 : oléoylcarnitine ; h : heures ; j : jours ; nr : non renseigné

Niu et col.(45) signalent qu'au moment de l'étude les marqueurs pour le dépistage et confirmation diagnostique de cette maladie n'étaient pas mis au point.

a Sahai et coll décrivent un algorithme pour discriminer les enfants en fonction des acylcarnitines et du poids à la naissance, ainsi qu'un suivi par des spécialistes suite au DNN. Ainsi, sur 82 patients avec des valeurs d'acylcarnitines >seuil, des analyses complémentaires ont permis de déterminer les faux positifs (n = 12), les cas avérés (n = 7) et les hétérozygotes (n = 2). Parmi les sept enfants atteints de MADD, quatre sont décédés au cours de la première semaine de vie. Les trois autres, atteints d'une forme modérée ont été repérés grâce au DNN car asymptomatiques. Ces auteurs proposent de classer le risque d'être malade en « Haut risque » si  $\uparrow$  de deux acylcarnitines ou plus et une valeur de l'index GA-11  $[\text{C4} \times \text{C5} \times \text{C8} \times \text{C14}] / [\text{C0} \times \text{C3}] \geq 0,005$ , ou « Risque » si  $\uparrow$  de deux acylcarnitines ou plus et une valeur de l'index GA-11  $< 0,005$ .

\* Les patients étaient asymptomatiques quand les résultats ont été rendus.

\*\* le patient est décédé 4 j après la naissance et les résultats n'ont été disponibles que 12 j après la naissance. Le prélèvement avait été fait à 57 h de vie.

## Expérience internationale du dépistage de déficit en MADD ou preuves de l'efficacité du dépistage

### En Europe

- Pays qui dépistent MADD : Autriche, Belgique, Espagne (régional), Hongrie, Italie, Pologne, Portugal (régional).
- Pays ayant arrêté le dépistage de MADD : Allemagne (dépistage réalisé dans la période 2002-2009).
- Pays ayant inclus MADD dans une étude pilote sans l'inclure dans le DNN par la suite : non trouvé à ce jour.

### En Amérique du Nord

- Pays qui dépistent MADD : Etats-Unis (panel secondaire)

### Information des programmes/articles au niveau international

- Le programme national de DNN à Taïwan a rapporté un cas sur les 800 000 enfants analysés à la naissance (346). Il s'agit d'un faux négatif, qui a été finalement diagnostiqué à l'âge de 12 mois suite à un épisode d'hypotonie, hyperammoniémie, et une élévation des enzymes hépatiques.
- Sahai et coll (377) proposent un algorithme de diagnostic et de suivi très rapproché des enfants pour guider les cliniciens, éviter l'errance diagnostique des formes modérées et faire bénéficier les patients d'un suivi et d'un traitement en urgence.
- Le dépistage à la naissance ne pourra bénéficier qu'aux formes modérées. Les patients avec forme néonatale grave décèdent souvent au cours de la première semaine de vie, avec ou sans traitement.

## 2- Synthèse de l'évaluation

### Panel d'experts

Tableau 116. Résultats regroupés par expert, MADD (n = 34)

expert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
Histoire naturelle	3	2	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2	2	3		3	3	2	3		
Gravité	3	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3		3	2	3	3	
Efficacité traitement	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2	4	4	2	1	3	3	3	3	3	4	2	3	2	3	4	3	2	2	3	3		3	3	3	4		
Bénéfice individuel	3	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	3	1	1	2	2	3	3	2	3	1	3	2	2	2	3	2	1	2	2		3	2	2	3		
Fiabilité MS/MS	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	3	2	2	3		3	3	3	3
Rés temps utile	3	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	3	1	1	1	3	1	3	2	1	2	1	2	3		2	1	1	1		3	2	1	2		

L'algorithme est appliqué pour tous les critères, seuls 5 experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

Tableau 117. Tableau récapitulatif de réponses du panel d'experts ? MADD (n = 34).

Critère	oui	%	non	%
Histoire naturelle bien connue	27	79,4	7	20,6
Maladie grave/très grave	34	100,0	0	0,0
Traitement efficacité	33	97,1	1	2,9
Bénéfice individuel bien établi	9	26,5	25	73,5
Marqueur sensible/spécifique	25	73,5	9	26,5
Résultats en temps utile	16	47,1	18	52,9

La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie fait consensus à 80 % et la gravité de la maladie est reconnue à l'unanimité ainsi que l'efficacité du traitement (100 %).

Le bénéfice individuel de l'intervention précoce est rejeté par la plupart d'experts (74 %).

Le test (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 74% d'experts.

Pour 16 experts (47 %), les résultats ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît pour la plupart des cas avant 7 j.

### 3- Avis du GT

Sur la base des connaissances de la maladie et de l'analyse des réponses de la grille remplie par les experts, le GT réuni en séance a analysé les arguments favorables et défavorables pour évaluer l'opportunité d'inclure le déficit en MADD dans le panel du DNN.

En synthèse :

- Le dépistage à la naissance bénéficie aux formes modérées, évite l'errance diagnostique et permet à ces patients de bénéficier d'un suivi et d'un traitement d'urgence.
- Les patients avec la forme néonatale grave décèdent souvent au cours de la première semaine de vie, avec ou sans traitement.
- Cette maladie fera l'objet du diagnostic différentiel de GA-1.

**Le GT considère que le déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (MADD) ne peut pas être proposé au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS dans l'état actuel des connaissances.**

Cette maladie fera l'objet du diagnostic différentiel de GA-1.

## Annexe 8. Recherche documentaire

### Evaluation du possible élargissement des maladies à dépister par spectrométrie de masse

#### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

**Tableau 118. Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline:**

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
<b>Epidémiologie des erreurs innées du métabolisme (acides aminés, autres acides organiques, oxydation des acides gras) en France, Europe, Amérique du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande</b>		
Tout type d'étude	01/2010 – 11/2017	138
Etape 1 Propionic Acidemia/de OR (propionic acidemia* OR propionicacidemia* OR ketotic glycinemia* OR ketotic hyperglycinemia* OR PCC deficien* OR propionyl-CoA carboxylase deficien* OR acidemia propionic* OR propionicaciduria* OR propionic aciduria*)/ti,ab OR propionic acidemia*/ot  OR  Methylmalonyl-CoA Mutase/deficiency/de OR (Methylmalonic academia OR Methylmalonic acidemia with homocystinuria OR Methylmalonic aciduria cbIB type OR Methylmalonic aciduria cbIA type OR Methylmalonic Aciduria due to Methylmalonyl-CoA Mutase Deficiency OR Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria, CblF Type OR Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria, CblD Type)/Supplementary Concept OR (methylmalonic acidemia* OR methylmalonic aciduria* OR Cobalamin-C methylmalonic acidemia* OR CblC OR cbIA OR cbIB OR cbID OR cbIF OR Vitamin B12 Lysosomal Release Defect OR Vitamin B12 Lysosomal Release Defects OR Cobalamin F Disease*)/ti,ab OR methylmalonic acidemia*/ot		

---

OR

Isovaleryl-CoA Dehydrogenase/deficiency/de OR (Acidemia, isovaleric/Supplementary Concept OR (isovaleric acidemia\* OR isovaleric aciduria\* OR isovaleryl CoA carboxylase deficiency OR isovaleryl CoA carboxylase deficiencies OR isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency OR isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiencies OR isovaleric acid-CoA dehydrogenase deficiency OR isovaleric acid-CoA dehydrogenase deficiencies)/ti,ab OR isovaleric acidemia\*/ot

OR

Carbon-Carbon Ligases!/deficiency/de OR (3-methylcrotonyl CoA carboxylase 2 deficiency OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency)/Supplementary Concept OR (methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency OR methylcrotonyl-coa carboxylase deficiencies OR methylcrotonylglycinuria\* OR methylcrotonoyl-coA carboxylase 1 deficiency OR methylcrotonoyl-coA carboxylase 1 deficiencies OR 3-methylcrotonylglycinuria\* OR MCCD Type 1 OR MCCD Type 2 OR MCC1 deficiency OR MCC1 deficiencies OR 3 MCC deficiency OR 3 MCC deficiencies OR BMCC deficiency OR BMCC deficiencies OR 3 alpha methylcrotonylglycinuria\* OR methylcrotonoyl-coA carboxylase 2 deficiency\* OR MCC2 deficiency OR MCC2 deficiencies OR alpha methylcrotonyl-coa carboxylase 2 deficiency OR alpha methylcrotonyl-coa carboxylase 2 deficiencies)/ti,ab OR (methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency OR methylcrotonyl-Coa carboxylase deficiencies)/ot

OR

Acetyl-CoA C-Acetyltransferase/deficiency/de OR 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-coA Lyase Deficiency/Supplementary Concept OR (3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria\* OR 3-hydroxyl 3-methyl glutaric aciduria\* OR hydroxymethylglutaric aciduria\* OR HMG coA lyase deficiency\* OR 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria\* OR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency\*)/ti,ab OR 3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria\*/ot

OR

Holocarboxylase Synthetase Deficiency/de OR (holocarboxylase synthetase deficiency\* OR HLCS deficiency\* OR early-onset biotin-responsive multiple carboxylase deficiency\* OR early onset combined carboxylase deficiency\* OR infantile multiple carboxylase deficiency\*)/ti,ab OR holocarboxylase synthetase deficiency\*/ot

OR

Beta ketothiolase deficiency/Supplementary Concept OR (beta ketothiolase deficiency OR beta ketothiolase deficiencies OR 2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia\* OR mitochondrial acetoacetyl-coA thiolase deficiency OR mitochondrial



acetoacetyl-coA thiolase deficiencies OR 3-oxothiolase deficiency OR 3-oxothiolase deficiencies OR 3-ketothiolase deficiency OR 3-ketothiolase deficiencies OR alpha-methylacetoacetic aciduria\* OR 2-methyl-3-hydroxybutyric acidemia\* OR 2-alpha-methyl-3-hydroxybutyricacidemia\* OR 3-alpha-ketothiolase deficiency OR 3-alpha-ketothiolase deficiencies OR 3-alpha-ktd deficiency OR 3-alpha-ktd deficiencies OR 3-alpha-oxothiolase deficiency OR 3-alpha-oxothiolase deficiencies OR 3-methylhydroxybutyric acidemia\* OR mitochondrial 2-methylacetoacetyl-coa thiolase deficiency OR mitochondrial 2-methylacetoacetyl-coa thiolase deficiencies OR T2 deficiency OR T2 deficiencies OR B-ketothiolase deficiency OR B-ketothiolase deficiencies OR alpha-methylacetoaceticaciduria\* OR (beta ketothiolase deficiency OR "Beta ketothiolase deficiencies)/ot

OR

Glutaryl-CoA Dehydrogenase/deficiency/de OR Glutaric Acidemia I/Supplementary Concept OR (glutaric acidemia I OR glutaric acidemia 1 OR glutaric acidemia type I OR glutaric acidemia type 1 OR glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency OR glutaryl-coa dehydrogenase deficiencies OR glutaric aciduria 1 OR glutaric aciduria type 1 OR glutaric aciduria I OR glutaric aciduria type I)/ti,ab OR glutaric acidemia type I/ot

OR

Argininosuccinic Aciduria/de OR (argininosuccinic aciduria\* OR argininosuccinic aciduria\* OR argininosuccinase deficient\* OR argininosuccinate acidemia\* OR argininosuccinate lyase deficient\* OR argininosuccinic acid lyase deficient\* OR argininosuccinicaciduria\* OR ASA deficient\* OR ASL deficient\* OR argininosuccinic acidemia\*)/ti,ab OR argininosuccinic aciduria\*/ot

OR

(Argininosuccinate Synthase/deficiency OR Citrullinemia)/de OR (Neonatal-onset citrullinemia type 2 OR Adult-onset citrullinemia type 2/Supplementary Concept OR (citrullinemia\* OR argininosuccinate synthetase deficient\* OR argininosuccinic acid synthase deficient\* OR citrullinuria\* OR ASS deficient\* OR NICCD OR citrin deficient\*)/ti,ab OR citrullinemia\*/ot

OR

(3-Methyl-2-Oxobutanoate Dehydrogenase (Lipoamide)/deficiency] OR Maple Syrup Urine Disease)/de OR (Maple syrup urine disease, type 2 OR Maple syrup urine disease, type 1A OR Maple Syrup Urine Disease, E3 Deficient, with Lactic Acidosis OR Lactic Acidosis, Congenital Infantile, Due To LAD Deficiency OR Maple syrup urine disease, type 1B")/Supplementary Concept OR (maple syrup urine disease\* OR BCKD

deficien\* OR keto acid decarboxylase deficien\* OR MSUD OR branched chain ketoaciduria\*)/ti,ab OR maple syrup urine disease\*/ot

OR

(Homocystinuria OR Cystathionine beta-Synthase/deficiency)/de OR (homocystinuria\* OR cystathionine beta synthase deficien\* OR CBS deficien\*)/ti,ab OR homocystinuria\*/ot

OR

(Phenylketonurias OR Phenylalanine Hydroxylase/deficiency)/de OR (phenylketonuria\* OR PKU OR non-phenylketonuric hyperphenylalaninemia\* OR tetrahydrobiopterin deficien\* OR DHPR deficien\* OR dihydropteridine reductase deficien\* OR HPABH4C OR QDPR deficien\* OR quinoid dihydropteridine reductase deficien\* OR hyperphenylalaninaemia\* OR Folling disease OR Folling's disease OR PAH deficien\* OR phenylalanine hydroxylase deficien\* OR oligophrenia phenylpyruvica)/ti,ab OR phenylketonuria\*/ot

OR

(Tyrosinemias OR Tyrosine Transaminase/deficiency OR 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase/deficiency)/de OR (tyrosinemia\* OR hypertyrosinemia\* OR 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase deficien\* OR 4-hydroxyphenol pyruvic acid oxidase deficien\* OR 4-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficien\* OR fumarylacetoacetase deficien\* OR Richner-Hanhart syndrome\* OR Tat deficien\* OR tyrosine transaminase deficien\* OR tyrosine aminotransferase deficien\* OR tyrosine transaminase deficien\* OR oculocutaneous tyrosinosis\*)/ti,ab OR tyrosinemia\*/ot

OR

Carnitine!/deficiency/de OR Systemic carnitine deficiency/Supplementary Concept OR (carnitine uptake defect\* OR carnitine uptake deficien\* OR carnitine transport defect\* OR primary carnitine deficien\* OR carnitine transporter deficien\* OR carnitine transporter defect\*)/ti,ab OR carnitine uptake defect\*/ot

OR

Acyl-CoA Dehydrogenase/deficiency/de OR (VLCAD deficiency OR Long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency OR Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency)Supplementary Concept OR (VLCAD deficiency OR VLCAD deficiencies OR very long-chain acyl-Coa dehydrogenase deficiency OR very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiencies OR medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiencies OR long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiencies OR MCAD

deficiency OR MCAD deficiencies OR medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency OR medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiencies OR ACADM deficiency OR ACADM deficiencies OR MCADH deficiency OR MCADH deficiencies OR Pearson Marrow-Pancreas syndrome\* OR Pearson's marrow-pancreas syndrome\* OR Vlcad-H OR Acadvl OR acyl-coA dehydrogenase very long chain deficiency OR acyl-coA dehydrogenase very long chain deficiencies OR very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency OR very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiencies OR Vlcad-C OR LCHAD deficiency OR LCHAD deficiencies)/ti,ab OR MCAD/ti OR (very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR "Very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiencies OR very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiencies OR long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency OR long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiencies)/ot

OR

Mitochondrial Trifunctional Protein!/deficiency/de OR Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy/Supplementary Concept OR (trifunctional protein deficient\* OR LCHAD deficient\* OR long-chain 3-hydroxy acyl coA dehydrogenase deficient\* OR TFP deficient\* OR long-chain 3-oh acyl-coA dehydrogenase deficient\* OR long-chain 3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficient\* OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficient\*)/ti,ab OR trifunctional protein deficient\*/ot

OR

Carnitine O-Palmitoyltransferase/deficiency/de OR (Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency OR Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency OR Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency, Infantile OR Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency, Late-Onset OR Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency, Lethal Neonatal)/Supplementary Concept OR carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency OR carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency OR CPT I deficiency OR CPT II deficiency OR carnitine palmitoyltransferase IA deficiency OR carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency OR CPT 1A deficiency OR Cpt2 deficiency OR carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency OR carnitine palmitoyltransferase II deficiency OR carnitine palmitoyl transferase 2 deficiencies OR carnitine palmitoyl transferase 1A deficiencies OR CPT I deficiencies OR CPT II deficiencies OR carnitine palmitoyltransferase IA deficiencies OR carnitine palmitoyltransferase 1 deficiencies OR CPT 1A deficiencies OR Cpt2 deficiencies OR carnitine palmitoyltransferase 2 deficiencies OR carnitine palmitoyltransferase II deficiencies)/ti,ab OR (carnitine

palmitoyl transferase 2 deficiency OR carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency OR carnitine palmitoyl transferase 2 deficiencies OR carnitine palmitoyl transferase 1A deficiencies)/ot

OR

Carnitine Acyltransferases!/deficiency/de OR Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency/Supplementary Concept OR (carnitine-acylcarnitine carrier deficiency OR CACT deficiency OR carnitine-acylcarnitine carrier deficiencies OR CACT deficiencies)/ti,ab OR (carnitine acylcarnitine carrier deficiency OR carnitine acylcarnitine carrier deficiencies)/ot

OR

Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency/de OR Glutaric aciduria 2/Supplementary Concept OR (multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiencies OR ethylmalonic adipic aciduria OR ethylmalonic adipic aciduria OR glutaric acidemia type II OR glutaric acidemia type 2 OR glutaric aciduria II OR glutaric aciduria type II OR glutaric aciduria type 2 OR multiple FAD dehydrogenase deficiency OR multiple FAD dehydrogenase deficiencies OR electron transfer flavoprotein deficiency OR electron transfer flavoprotein deficiencies OR glutaric aciduria II OR ETFDH deficiency OR ETFDH deficiencies OR electron transfer flavoprotein dehydrogenase deficiency OR electron transfer flavoprotein dehydrogenase deficiencies OR ETFA deficiency OR ETFA deficiencies OR electron transfer flavoprotein alpha subunit deficiency OR electron transfer flavoprotein alpha subunit deficiencies OR electron transfer flavoprotein beta subunit deficiency OR electron transfer flavoprotein beta subunit deficiencies OR ETFB deficiency OR ETFB deficiencies)/ti,ab OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency\*/ot

ET

Etape 2 (Morbidity OR Incidence OR Prevalence OR Mortality)/de OR epidemiology/subheading OR (epidemiolog\* OR morbidity OR prevalence OR mortality OR incidence)/ti

ET

Etape 3 (France! OR Europe! OR United States! OR Canada! OR Australia! OR New Zealand)/de OR (france OR french)/ti,ab OR france/ad OR (europe\* OR USA OR america\* OR united states OR canada OR canadian OR australia\* OR new Zealand)/ti

**Dépistage des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, autres acides organiques et de l'oxydation des acides gras par spectrométrie de masse**

---

Tout type d'étude 01/2010 – 02/2018 170

Etape 1

ET

Etape 4 Neonatal Screening/de maj OR (neonatal screening OR newborn infant screening OR newborn screening)/ti,ab OR ((Mass Screening!/de OR (screen\* OR diagnos\* OR detection)/ti) AND (Infant, Newborn!/de OR (newborn\* OR neonat\* OR infant)/ti))

ET

Etape 5 (Mass Spectrometry! OR Tandem Mass Spectrometry)/de OR (tandem mass spectrometry OR MS/MS OR MS-MS OR mass spectrometry)/ti,ab OR tandem mass spectrometry/ot

---

**Dépistage des erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse**

---

Recommandations 01/2010 – 02/2018 0

Etape 4 ET Etape 5

ET

Etape 6 Metabolism, Inborn Errors!/de OR (metabolism inborn error OR metabolism inborn errors OR inborn metabolism error OR inborn metabolism errors OR inborn errors metabolism)/ti,ab

ET

Etape 7 (recommendation\* OR guideline\* OR statement\* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt

SAUF Etape 1

---

Méta-analyses, revues systématiques 01/2010 – 02/2018 0

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6

ET

Etape 8 (metaanalys\* OR meta-analys\* OR meta analysis OR systematic review\* OR systematic overview\* OR systematic literature review\* OR systematical review\* OR systematical overview\* OR systematical literature review\* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta

SAUF Etape 1

---

---

Essais contrôlés randomisés 01/2010 – 02/2018 0

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6

ET

Etape 9 random\*/ti OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR cross-over studies)/de OR randomized controlled trial/pt

SAUF Etape 1

---

Etudes comparatives 01/2010 – 02/2018 3

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6

ET

Etape 10 (clinical trial\* OR comparative stud\* OR versus)/ti OR (Clinical Trial OR Comparative Study)/pt

SAUF Etape 1

---

Etudes observationnelles 01/2010 – 02/2018 13

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6

ET

Etape 11 (cohort\* OR longitudinal stud\* OR follow-up stud\* OR prospective stud\* OR retrospective stud\*)/ti OR (cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies OR Retrospective Studies)/de OR observational study/pt

---

Revue

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6 01/2010 – 02/2018 16

ET

Etape 12 Review/ti OR review/pt

SAUF Etape 1

---

Autres types d'études 01/2010 – 02/2018 64

Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 6

SAUF Etape 7 OU Etape 8 OU Etape 9 OU Etape 10 OU Etape 11 OU Etape 12 OU Etape 1

---

**Dépistage néonatal**

Recommandations 01/2010 – 02/2018 53

---

## Etape 4 ET Etape 7

SAUF (fetal alcohol OR hearing OR heart OR cardiac OR deafness OR sickle cell OR dysplasia OR hypothyroidism OR retinopathy OR diabetes OR streptococcus OR streptococcal OR candida OR cystic fibrosis OR congenital adrenal hyperplasia)/ti

SAUF Etape 5 OU Etape 1

Reuves 01/2010 – 02/2018 102

## Etape 4 ET Etape 12

SAUF (fetal alcohol OR hearing OR heart OR cardiac OR deafness OR sickle cell OR dysplasia OR hypothyroidism OR retinopathy OR diabetes OR streptococcus OR streptococcal OR candida OR cystic fibrosis OR congenital adrenal hyperplasia)/ti

SAUF Etape 5 OU Etape 1

**Dépistage néonatal du déficit en ornithine transcarbamylase**

Tout type d'étude 01/2010 – 01/2019 53

Etape 13 Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease/de OR (ornithine carbamoyltransferase deficienc\* OR OR OTC deficienc\* OR ornithine transcarbamylase deficienc\*)/ti,ab OR (ornithine carbamoyltransferase deficiency OR OTC deficiency)/ot

ET Etape 4 ET Etape 5

**Dépistage néonatal du déficit en ornithine transcarbamylase**

Tout type d'étude 01/2010 – 01/2019 37

Etape 13 ET Etape 4

**Hyperammoniémie par déficit en N-acétylglutamate synthase**

Tout type d'étude 01/2010 – 01/2019 6

Etape 14 Amino-Acid N-Acetyltransferase/deficiency/de OR N-acetyl glutamate synthetase deficiency/Supplementary Concept OR (NAGS deficienc\* OR N-acetylglutamate synthetase deficienc\* OR N-acetylglutamate synthase deficienc\*)/ti,ab OR (NAGS deficiency OR amino-acid N-acetyltransferase deficiency)/ot

ET Etape 4

**Dépistage néonatal du déficit en carbamoyl-phosphate synthétase I**

Tout type d'étude 01/2010 – 01/2019 2

Etape 15 Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease/de OR  
 (carbamoyl-phosphate synthase I deficienc\* OR carbamoyl  
 phosphate synthase (ammonia) deficienc\* OR carbamoyl-  
 phosphate synthetase i deficienc\* OR carbamyl phosphate  
 synthetase deficienc\* OR carbamoylphosphate synthetase 1  
 deficienc\* OR carbamyl phosphate synthetase 1 deficienc\*  
 OR carbamoyl phosphate synthase 1 deficienc\* OR cps i de-  
 ficienc\* OR carbamyl phosphate synthetase (cps) deficienc\*  
 OR cps 1 deficienc\*)/ti,ab OR (carbamoyl-phosphate syn-  
 thase I deficiency or cps 1 deficienc\* or cps I deficienc\*)/ot

ET Etape 4

---

de : descriptor ; de maj : descripteur majoré ; ti : title ; ab : abstract ; ! : explosion du terme générique ; ad : affilia-  
 tion ; pt : publication type ; ta : journal title ; ad : affiliation ; ot : autre terme

### Sites consultés

*Dernière consultation : juillet 2019*

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF

Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF

Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT

Expertise collective INSERM

Société française de médecine générale – SFMG

Société française de néonatalogie

Société française de pédiatrie

Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA

Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR

Alberta Medical Association

Allied Health Evidence

American Academy of Pediatrics



---

American College of Medical Genetics  
 American College of Physicians – ACP  
 American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG  
 Asociación Española de Cribado Neonatal  
 Asociación Española de Pediatría  
 Association islandaise pour la santé des enfants  
 Association of Women’s Health, Obstetric and Neonatal Nurses  
 Australia and New Zealand Horizon Scanning Network  
 Australian Clinical Practice Guidelines  
 Australan Paediatrics Society  
 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS  
 BMJ Best Practice  
 British Inherited Metabolic Disease Group  
 California Technology Assessment Forum – CTAF  
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
 Canadian Organization for Rare Disorders  
 Canadian Pediatric Society  
 Canadian Task Force on Preventive Health Care  
 Centers for Disease Control and Prevention – CDC  
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE  
 Centre for Clinical Effectiveness – CCE  
 Centre for Effective Practice  
 Centre for Reviews and Dissemination databases  
 CMA Infobase  
 Cochrane Library  
 Danish Health Authority (Sundhedsstyrelsen)  
 Danish Paediatric Society  
 Deutsche Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabolische Störungen  
 Dutch Society for Inborn Errors of Metabolism  
 European Academy of Paediatrics  
 European Commission  
 European Paediatric Association  
 European Society of Human Genetics  
 European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders treated as Phenylketonuria  
 Finnish Paediatric Association  
 Finnish Society of Obstetrics and Gynaecology  
 Genetics Home Reference

Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC  
 Guidelines International Network – GIN  
 Healthcare Improvement Scotland  
 Health Council of the Netherlands  
 Health Services Technology Assessment Text – HSTAT  
 Horizon Scanning Research & Intelligence Centre  
 Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES  
 Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI  
 Institute for Health Economics Alberta – IHE  
 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG  
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS  
 Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)  
 Instituto Mexicano del Seguro Social  
 Instituto de Salud Carlos III  
 International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO  
*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*  
 International Society for Neonatal Screening  
 Irish Paediatric Association  
 Malaysian Health Technology Assessment Section  
 McGill University Health Centre  
 Medical Services Advisory Committee – MSAC  
 National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA  
 National Guideline Clearinghouse – NGC  
 National Health and Medical Research Council – NHMRC  
 National Newborn Screening & Genetics Resource Center  
 National Health Services Evidence  
 National Institute of Child Health and Human Development  
 National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
 National Newborn Screening and Genetics Resource Center  
 National Screening Unit, New Zealand  
 National Society for Phenylketonuria  
 New Zealand Guidelines Group – NZGG  
 New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA  
 Nordic Federation of Societies of Obstetric and Gynecology  
 Nordic Pediatric Society  
 Norsk Gynekologisk Forening  
 Norwegian Institute of Public Health

Norwegian Pediatric Association  
 Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC  
 Organic Acidemia Association  
 Paediatric Society of New Zealand  
 Perinatal Services British Columbia  
 Provincial Council of Maternal Child Health  
 Public Health Agency of Canada  
 Public Health England  
 Queensland Government Health Policy Advisory Committee on Technology  
 Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists  
 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN  
 Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País vasco)  
 Singapore Ministry of Health  
 Societa Italiana di Pediatria  
 Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC  
 Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism  
 Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services – SBU  
 Swedish Pediatric Society  
 Swiss Pediatric Society  
 Tripdatabase  
 UK National Screening Committee  
 U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF  
 Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
 West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

### **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à début décembre 2019 dans Medline, sur la base des équations du tableau 118.

## **Critères d'évaluation**

Une recherche préliminaire dans la base de données Medline a été faite sur la période de janvier 1999 à octobre 2017, limitée au français et à l'anglais, à partir de l'équation : "Neonatal Screening/standards"[MAJR].

Une veille a ensuite été réalisée dans Medline jusqu'à décembre 2019 sur la base de l'équation : (((("Neonatal Screening"[Mesh] OR (Infant, Newborn[mesh] AND "Dried Blood Spot Testing"[Mesh]))) OR (((screening[Title] OR blood spot\*[ti]) AND (neonat\*[Title] OR newborn\*[Title])))).

---

## Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet: déficit en MCAD. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu\\_depistage\\_neonatal\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu_depistage_neonatal_vf.pdf)
2. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2018;28 février.
3. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2017. Paris: AFDPE; 2018.
4. Feillet F, Chabrol B, Sarles J, Roussey M. Le dépistage néonatal face au défi des progrès de la biologie. Arch Pediatr 2014;21(8):816-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.06.001>
5. Sarles J, Huet F, Cheillan D, Roussey M. Dépistage néonatal en France : quel avenir ? Arch Pediatr 2014;21(8):813-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.05.004>
6. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, Lister KJ, Senecal K, Vears DF. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. BMC Med Genomics 2017;10(1):9.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12920-017-0247-4>
7. Jansen ME, Lister KJ, van Kranen HJ, Cornel MC. Policy making in newborn screening needs a structured and transparent approach. Front Public Health 2017;5:53.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2017.00053>
8. Andraz S, Barbka RL, Urh G, Mojca ZT, Jernej K, Dasa P, *et al.* Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. Clin Biochem 2017;52:48-55.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.10.016>
9. Haut conseil de santé publique. Evaluation du plan national des maladies rares 2005-2008. Paris: HCSP; 2009.  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65>
10. Sharer JD. An overview of biochemical genetics. Curr Protoc Hum Genet 2016;89:17 1 1- 1 6.  
<http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg1701s89>
11. Chilcott J, Bessey A, Pandor A, Paisley S, School of Health and Related Research (SchARR). Expanded newborn screening for inborn errors of the metabolism. Health economics. Sheffield (CA): The University of Sheffield; 2013.
12. Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. J Inher Metab Dis 2010;33(Suppl 2):S205-10.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9106-6>
13. Wilcken B. Screening for disease in the newborn: the evidence base for blood-spot screening. Pathology 2012;44(2):73-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834e843f>
14. Wilcken B, Wiley V. Fifty years of newborn screening. J Paediatr Child Health 2015;51(1):103-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12817>
15. Cheillan D, Cognat S, Vianey-Saban C, Maire I, Dorche C. La spectrométrie de masse en tandem appliquée au dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme: le point sur les utilisations actuelles. Ann Biol Clin (Paris) 2004;62(3):269-77.
16. Rinaldo P, Hahn S, Matern D. Clinical biochemical genetics in the twenty-first century. Acta Paediatr Suppl 2004;93(445):22-6.

17. De Jesús V, Chace DH, Lim TH, Mei JV, Hannon WH. Comparison of amino acids and acylcarnitines assay methods used in newborn screening assays by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2010;411(9-10):684-89.
18. Schulze A, Schmidt C, Kohlmüller D, Hoffmann GF, Mayatepek E. Accurate measurement of free carnitine in dried blood spots by isotope-dilution electrospray tandem mass spectrometry without butylation. *Clin Chim Acta* 2003;335(1-2):137-45.
19. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: prevalence, etiology, screening, and treatment options. *Biochem Genet* 2017;56(1-2):7-21.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10528-017-9825-6>
20. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, *et al.*, ed. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington; 1993.
21. Filière G2M, Haute Autorité de Santé. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/phenylcetonurie\\_-\\_pnds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/phenylcetonurie_-_pnds.pdf)
22. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, *et al.* Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017;10:57-66.  
<http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s125962>
23. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. LEUCINOSE ou maladie du sirop d'érable (MSUD). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_MSUD.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_MSUD.pdf)
24. Miller JHt, Poston PA, Karnes HT. Direct analysis of dried blood spots by in-line desorption combined with high-resolution chromatography and mass spectrometry for quantification of maple syrup urine disease biomarkers leucine and isoleucine. *Anal Bioanal Chem* 2011;400(1):237-44.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00216-011-4740-x>
25. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, *et al.*, ed. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington; 1993.
26. Adam BW, Hall EM, Meredith NK, Lim TH, Haynes CA, De Jesus VR, *et al.* Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes. *Clin Biochem* 2012;45(18):1658-63.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.08.007>
27. Al-Dirbashi OY, Fisher L, McRoberts C, Siriwardena K, Geraghty M, Chakraborty P. Identification of a neonate with hepatorenal tyrosinemia by combined routine newborn screening for succinylacetone, acylcarnitines and amino acids. *Clin Biochem* 2010;43(7-8):691-3.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.10.004>
28. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytovicz TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004;37(11):1010-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006>
29. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, *et al.* Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19(12).  
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.101>
30. Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldamiz-Echevarria L. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int* 2011;53(6):985-9.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x>

31. Das AM. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *Appl Clin Genet* 2017;10:43-8.

<http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s113310>

32. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):67-75.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.010>

33. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, *et al.* Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8.

<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-8>

34. Dhillon KS, Bhandal AS, Aznar CP, Lorey FW, Neogi P. Improved tandem mass spectrometry (MS/MS) derivatized method for the detection of tyrosinemia type I, amino acids and acylcarnitine disorders using a single extraction process. *Clin Chim Acta* 2011;412(11-12):873-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.028>

35. Giguère Y, Berthier MT. Newborn screening for hereditary tyrosinemia type I in Quebec: update. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:139-46.

[http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9\\_13](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9_13)

36. Alodaib AN, Carpenter K, Wiley V, Wotton T, Christodoulou J, Wilcken B. Homocysteine measurement in dried blood spot for neonatal detection of homocystinurias. *JIMD Rep* 2012;5:1-6.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2011\\_109](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2011_109)

37. Fu X, Xu YK, Chan P, Pattengale PK. Simple, fast, and simultaneous detection of plasma total homocysteine, methylmalonic acid, methionine, and 2-methylcitric acid using liquid chromatography and mass spectrometry (LC/MS/MS). *JIMD Rep* 2013;10:69-78.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_205](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_205)

38. Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E,

*et al.* Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-19.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9830-z>

39. Keller R, Chrastina P, Pavlikova M, Gouveia S, Ribes A, Kolker S, *et al.* Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):128-39.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0213-0>

40. Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(1):3-32.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30293>

41. Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G, *et al.* Newborn screening for vitamin B6 non-responsive classical homocystinuria: Systematical evaluation of a two-tier strategy. *JIMD Rep* 2017;32:87-94.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_556](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2016_556)

42. Tortorelli S, Turgeon CT, Lim JS, Baumgart S, Day-Salvatore DL, Abdenur J, *et al.* Two-tier approach to the newborn screening of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and other remethylation disorders with tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2010;157(2):271-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.027>

43. Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrillov 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.

<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.148957>

44. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, Pedron-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, *et al.* Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:187.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0187-4>

45. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9129-z>
46. Quimonez SC, Thoene JG. Citrullinemia type 1. Seattle (WA): University of Washington; 2016.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>
47. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, *et al.* Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2018;16:5-10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.05.003>
48. Unal S, Bilgin L, Gunduz M, Uncu N, Azili MN, Tiryaki T. The implementation of neonatal peritoneal dialysis in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2111-4.  
<http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.665105>
49. Crenn P, Hanachi M, Neveux N, Cynober L. La citrullinémie: un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011;69(5):513-21.  
<http://dx.doi.org/10.1684/abc.2011.0609>
50. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Citrullinémie classique (CIT - 1). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESS; 2013.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_CIT-1.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_CIT-1.pdf)
51. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, *et al.* The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008>
52. Janzen N, Steuerwald U, Sander S, Terhardt M, Peter M, Sander J. UPLC-MS/MS analysis of C5-acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 2013;421:41-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.03.001>
53. Minkler PE, Stoll MS, Ingalls ST, Kerner J, Hoppel CL. Quantitative acylcarnitine determination by UHPLC-MS/MS--Going beyond tandem MS acylcarnitine "profiles". *Mol Genet Metab* 2015;116(4):231-41.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.002>
54. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:17-45.  
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.3.022502.103213>
55. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0969141316645824>
56. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
57. la Marca G, Malvagia 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.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0965-z>
58. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E, *et al.* Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta* 2015;450:342-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.012>
59. Monostori P, Klinke G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, *et al.* Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia,

- methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. *PLoS One* 2017;12(9):e0184897.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184897>
60. Ombrone D, Salvatore F, Ruoppolo M. Quantitative liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry analysis of urinary acylglycines: application to the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Anal Biochem* 2011;417(1):122-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2011.05.042>
61. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. Dans: *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2016.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/?report=printable>
62. Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9111-9>
63. Zytkevicz 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.
64. Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ, Cameron CA, Hiner SJ, Berry SA, *et al*. Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency - Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System. *Mol Genet Metab* 2016;118(1):15-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.02.002>
65. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, *et al*. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0228-9>
66. Lam C, Carter JM, Cederbaum SD, Neidich J, Gallant NM, Lorey F, *et al*. Analysis of cases of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) in the California newborn screening program reported in the state database. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):477-83.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.006>
67. Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, *et al*. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(2):211-7.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9899-4>
68. Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, *et al*. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):75-101.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
69. Couce ML, Lopez-Suarez O, Boveda MD, Castineiras DE, Cocho JA, Garcia-Villoria J, *et al*. Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(4):383-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.01.003>
70. European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases. Glutaric aciduria type I: Quick reference guide : EIMD; 2014.  
[http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm\\_fullText/en/GA1%20guideline\\_Quick%20reference%20guide\\_JUL2014.pdf](http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/GA1%20guideline_Quick%20reference%20guide_JUL2014.pdf)
71. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, *et al*. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):677-94.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>
72. Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kolker S, Lindner M, Burgard P. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:167.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-167>



73. Schillaci LA, Greene CL, Strovel E, Rispoli-Joines J, Spector E, Woontner M, *et al.* The M405V allele of the glutaryl-CoA dehydrogenase gene is an important marker for glutaric aciduria type I (GA-I) low excretors. *Mol Genet Metab* 2016;119(1-2):50-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.06.012>
74. Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab* 2005;84(2):137-43.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.09.016>
75. Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, *et al.* Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* 2017;80(4):253-61.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.006>
76. Horster F, Kolker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Rep* 2017;32:105-15.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_537](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2016_537)
77. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques de la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation\\_des\\_aspects\\_ethiques\\_a\\_la\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf)
78. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). Avis n°97. Paris: CCNE; 2007.  
<https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis097.pdf>
79. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, *et al.* Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7).
80. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33):iii, ix-iii,109.
81. Moody L, Atkinson L, Kehal I, Bonham JR. Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. *BMC Pediatr* 2017;17(1):121.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0873-1>
82. Timmermans S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era. *J Health Soc Behav* 2010;51(4):408-23.
83. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):677-82.
84. 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.
85. Faden R, Chwalow AJ, Holtzman NA, Horn SD. A survey to evaluate parental consent as public policy for neonatal screening. *Am J Public Health* 1982;72(12):1347-52.
86. Holtzman NA, Faden R, Chwalow AJ, Horn SD. Effect of informed parental consent on mothers' knowledge of newborn screening. *Pediatrics* 1983;72(6):807-12.
87. Statham H, Green J, Snowdon C. Mothers' consent to screening newborn babies for disease. *BMJ* 1993;306(6881):858-9.

88. Tluczek A, Mischler EH, Farrell PM, Fost N, Peterson NM, Carey P, *et al.* Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13(3):181-6.
89. Kai J, Ulph F, Culinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57).
90. Salm N, Yetter E, Tluczek A. Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. *J Child Health Care* 2012;16(4):367-81.  
<http://dx.doi.org/10.1177/1367493512443906>
91. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, *et al.* Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: the initial 15-month experience. *J Pediatr* 2017.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>
92. Cho SE, Kwak JR, Lee H, Seo DH, Song J. Triplex tandem mass spectrometry assays for the screening of 3 lysosomal storage disorders in a Korean population. *Clin Chim Acta* 2016;454:20-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.019>
93. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015;39(3):206-16.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.005>
94. Colon C, Alvarez JV, Castano C, Gutierrez-Solana LG, Marquez AM, O'Callaghan M, *et al.* A selective screening program for the early detection of mucopolysaccharidosis: Results of the FIND project - a 2-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(19):e6887.  
<http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000006887>
95. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, *et al.* Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):304-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.015>
96. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, *et al.* Dataset and standard operating procedure for newborn screening of six lysosomal storage diseases: By tandem mass spectrometry. *Data Brief* 2016;8:915-24.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2016.06.052>
97. Scott CR, Elliott S, Buroker N, Thomas LI, Keutzer J, Glass M, *et al.* Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2013;163(2):498-503.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.031>
98. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr* 2015;166(1):172-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.023>
99. Bodamer OA, Dajnoki A. Diagnosing lysosomal storage disorders: Pompe disease. *Curr Protoc Hum Genet* 2012; 17:Unit17 1.  
<http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg1711s75>
100. Bodamer OA, Johnson B, Dajnoki A. Diagnosing lysosomal storage disorders: Fabry disease. *Curr Protoc Hum Genet* 2013; 17.  
<http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg1713s77>
101. Dajnoki A, Fekete G, Keutzer J, Orsini JJ, De Jesus VR, Chien YH, *et al.* Newborn screening for Fabry disease by measuring GLA activity using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2010;411(19-20):1428-31.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.03.009>
102. Johnson BA, Dajnoki A, Bodamer O. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. *Curr Protoc Hum Genet* 2014;82:17 5 1-6.  
<http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg1715s82>

103. Johnson BA, Dajnoki A, Bodamer OA. Diagnosing lysosomal storage disorders: mucopolysaccharidosis type I. *Curr Protoc Hum Genet* 2015;84:17 1-8.  
<http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg1717s84>
104. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):145-57.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
105. Orenstein M, Barbooth D, Bodamer OA, Weinreb NJ. Patients with type 1 Gaucher disease in South Florida, USA: demographics, genotypes, disease severity and treatment outcomes. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:45.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-45>
106. Wittmann J, Karg E, Turi S, Legnini E, Wittmann G, Giese AK, *et al.* Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Rep* 2012;6:117-25.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_130](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_130)
107. Navarrete-Martinez JI, Limon-Rojas AE, Gaytan-Garcia MJ, Reyna-Figueroa J, Wakida-Kusunoki G, Delgado-Calvillo MDR, *et al.* Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab* 2017;121(1):16-21.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.001>
108. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, *et al.* Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>
109. Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, Marin JL, Ribes A. Neonatal Screening for Inherited Metabolic Diseases in 2016. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23(4):257-72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.11.001>
110. Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. *Mass Spectrom Rev* 2016;35(3):361-438.  
<http://dx.doi.org/10.1002/mas.21441>
111. Goldenberg AJ, Comeau AM, Grosse SD, Tanksley S, Prosser LA, Ojodu J, *et al.* Evaluating harms in the assessment of net benefit: a framework for newborn screening condition review. *Matern Child Health J* 2016;20(3):693-700.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10995-015-1869-9>
112. American College of Medical Genetics. Newborn screening act sheets end confirmatory algorithms [En ligne] 2013.  
[https://www.acmg.net/ACMG/Publications/ACT\\_Sheets\\_and\\_Confirmatory\\_Algorithms/NBS\\_ACT\\_Sheets\\_and\\_Algorithm\\_Table/ACMG/Publications/ACT\\_Sheets\\_and\\_Confirmatory\\_Algorithms/NBS\\_ACT\\_Sheets\\_and\\_Algorithms\\_Table.aspx?hkey=e2c16055-8cdc-4b22-a53b-b863622007c0](https://www.acmg.net/ACMG/Publications/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/NBS_ACT_Sheets_and_Algorithm_Table/ACMG/Publications/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/NBS_ACT_Sheets_and_Algorithms_Table.aspx?hkey=e2c16055-8cdc-4b22-a53b-b863622007c0)
113. Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.009>
114. Canadian Organization for Rare Disorders. Newborn screening in Canada status report. Toronto : CORD; 2015.  
<https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-May20131.pdf>
115. Institut national de santé publique du Québec, Roy G. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire. Cadre de référence. Québec: INSPQ; 2018.  
<https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/484-RapportDepistageSanguin.pdf>
116. Belgian Healthcare Knowledge Center. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. Brussels: KCE; 2016.  
[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_267\\_S\\_Newborn\\_blood\\_screening\\_1.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_267_S_Newborn_blood_screening_1.pdf)
117. Belgian Healthcare Knowledge Center, De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. Supplement. Brussels: KCE; 2016.  
[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_267\\_S\\_Newborn\\_blood\\_screening.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_267_S_Newborn_blood_screening.pdf)

118. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, *et al.* A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):12-7.  
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.90>
119. European Commission, Cornel M, Rigter T, S. W, P B. Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. Bruxelles: EC; 2012.  
[http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf)
120. European Commission, Vittozzi L, Burgard P, Cornel M, Hoffmann GF, Lindner M, *et al.* Executive report to the European Commission on newborn screening in the European Union. Bruxelles: EC; 2012.  
[http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Report\\_NBS\\_Current\\_Practices\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf)
121. Fischer KE, Rogowski WH. Funding decisions for newborn screening: a comparative review of 22 decision processes in Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(5):5403-30.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110505403>
122. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, *et al.* Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):42-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.020>
123. Gucev Z, Tasic V, Polenakovic M. 4th Rare disease south eastern europe (See) meeting Skopje, Macedonia (November 14th, 2015). *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015;36(3):151-6.  
<http://dx.doi.org/10.1515/prilozi-2015-0091>
124. Martinez-Morillo E, Prieto Garcia B, Alvarez Menendez FV. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clin Chem* 2016;62(5):689-98.  
<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.240903>
125. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege 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 Inherit Metab Dis* 2012;35(4):613-25.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9484-z>
126. Baric I, Stauffer C, Augoustides-Savvopoulou P, Chien YH, Dobbelaere D, Grunert SC, *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):5-20.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9972-7>
127. Knapkova M, Hall K, Loeber G. Reliability of neonatal screening results. *Int J Neonat Screen* 2018;4(3):28.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijns4030028>
128. Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa nacional de diagnóstico precoce: relatório 2017. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2018.  
[http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5705/1/IINSA\\_PNDP-relatorio-2017.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5705/1/IINSA_PNDP-relatorio-2017.pdf)
129. Centre for Population Screening. Newborn blood spot screening fact sheet. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment ; 2018.  
<https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-02/Factsheet%20newborn%20bloodspot%20screening.pdf>
130. Institute of Mother and Child. Department of inborn errors of metabolism and paediatrics. Our services [En ligne]. Warszawa: IMC; 2019.  
<http://www.imid.med.pl/en/clinical-activity/clinics-and-departments/clinics/paediatric-clinic#our-services>
131. Kinderspital Zürich. Dépistage néonatal [En ligne]. Zürich: Kinderspital Zürich; 2018.  
[http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100498/disp\\_ty/pe/dmssimple/pageID/79990](http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100498/disp_ty/pe/dmssimple/pageID/79990)
132. Smon A, Groselj U, Zerjav Tansek M, Bicek A, Oblak A, Zupancic M, *et al.* Newborn screening in Slovenia. *Zdravstveno varstvo* 2015;54(2):86-90.  
<http://dx.doi.org/10.1515/sjph-2015-0013>

133. Public Health England. Newborn blood spot screening: programme overview. Guidance [En ligne]. London: Public Health England; 2018.  
<https://www.gov.uk/guidance/newborn-blood-spot-screening-programme-overview>
134. Coordination Centre for Newborn Screening. Neonatal screening in the Czech Republic [En ligne]. Prague: CCNS; 2019.  
<https://www.novorozeneckyscreening.cz/en/for-health-care-professionals>
135. Ministère de la Santé Direction de la Santé. Newborn screening in the Grand Duchy of Luxembourg: from the third day of life onwards! Luxembourg: Ministère de la Santé Direction de la Santé,; 2010.  
[https://www.liewensufank.lu/wp-content/uploads/2018/06/depistage-3ejour\\_EN.pdf](https://www.liewensufank.lu/wp-content/uploads/2018/06/depistage-3ejour_EN.pdf)
136. Ireland's Health Service Executive. Conditions the heel prick screens [En ligne]. Dublin: HSE; 2018.  
<https://www2.hse.ie/screening-and-vaccinations/heel-prick-screening/conditions-the-heel-prick-screens-for/cystic-fibrosis-heel-prick-screening.html>
137. Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf>
138. Dansk Center for Neonatal Screening. Screening for medfødte sygdomme [En ligne]. København: Dansk Center for Neonatal Screening; 2018.  
<https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/screening-for-medfodte-sygdomme>
139. Department of Pediatric and Adolescent Medicine. National Austrian newborn screening program for inherited metabolic and endocrine disorders [En ligne]. Vienna: Medical University of Vienna; 2019.  
<https://t3-orgs.meduniwien.ac.at/index.php?id=3341&L=1>
140. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Österreichisches neugeborenen-screening. Wien: Medizinischen Universität Wien; 2018.  
[https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/neugeborenen-screening/pdf/Folder\\_Neugeborenen\\_Screening\\_06.2018.pdf](https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/neugeborenen-screening/pdf/Folder_Neugeborenen_Screening_06.2018.pdf)
141. Newborn screening centre Mecklenburg-Vorpommern. Newborn Screening: Saving life with a single bloodspot [En ligne]. Greifswald: University of Greifswald; 2019.  
<http://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=430>
142. Dluholucký S, Knapková M. The first results of extended newborn screening in Slovakia—Differences between the majority and the roma ethnic group. *Int J Neonat Screen* 2017;3(3):25.  
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.3390/ijns3030025>
143. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigger T, Weinreich SS, Rupp K, *et al.* Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(4):603-11.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9483-0>
144. Health and Social Care Public Health Agency. Newborn blood spot screening in Northern Ireland. Annual Report 2016 - 17. Belfast: HSC Public Health Agency.  
<https://www.publichealth.hscni.net/publications/newborn-blood-spot-screening-northern-ireland-annual-report-2016-17>
145. Franzson L. Newborn screening of rare diseases in Iceland and other nordic countries. Nordic conference on rare diseases June 2012 Reykjavik, Iceland. Reykjavik: Nordic conference on rare diseases; 2012.  
<https://www.greining.is/static/files/nordic-conference-2012/Leifur.pdf>
146. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf>

147. David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, *et al*. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9. <http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a5441>
148. Warwick Medical School, Seedat F, Cooper J, Cameron L, Stranges S, Kandala NB, *et al*. International comparisons of screening policy-making: A systematic review. Coventry: WMS; 2014. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/444227/FINAL\\_R\\_EPORT\\_International\\_Screening.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/444227/FINAL_R_EPORT_International_Screening.pdf)
149. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Guide méthodologique. Saint-Denis la Plaine: ANAES; 2004. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_programme\\_depistage\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf)
150. Edison MA, Eaton M, Paul SP. Newborn screening in the UK. *J Fam Health* 2016;26(2):18-22.
151. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD008840. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008840.pub4>
152. UK National Screening Committee. Review of the UK National Screening Committee (UK NSC). Recommendations London: NSC; 2015. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/443953/20150602\\_-\\_Final\\_Recommendations.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/443953/20150602_-_Final_Recommendations.pdf)
153. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):889-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9729-0>
154. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, *et al*. Nationaler Screeningreport Deutschland 2015. Leipzig: DGNS; 2017. [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2015.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2015.pdf)
155. 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. <http://dx.doi.org/10.1159/000443874>
156. van Dam E, Daly A, Venema-Liefaard G, van Rijn M, Derks TGJ, McKiernan PJ, *et al*. What is the best blood sampling time for metabolic control of phenylalanine and tyrosine concentrations in tyrosinemia type 1 patients? *JIMD Rep* 2017;36:49-57. [http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_37](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2016_37)
157. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, *et al*. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *JAMA* 2006;296(8):943-52. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.8.943>
158. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, *et al*. Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med* 2010;12(3):153-9. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d2af04>
159. Coman D, Bhattacharya K. Extended newborn screening: an update for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E68-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02199.x>
160. Green NS, Rinaldo P, Brower A, Boyle C, Dougherty D, Lloyd-Puryear M, *et al*. Committee Report: advancing the current recommended panel of conditions for newborn screening. *Genet Med* 2007;9(11):792-6. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e318159a38e>
161. Hertzberg VS, Hinton CF, Therrell BL, Shapira SK. Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to

screening practices in the United States. *J Pediatr* 2011;159(4):555-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.011>

162. Howell RR, Lloyd-Puryear MA. From developing guidelines to implementing legislation: actions of the US Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children toward advancing and improving newborn screening. *Semin Perinatol* 2010;34(2):121-4.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.12.004>

163. American Academy of Pediatrics, Lloyd-Puryear MA, Tonniges T, van Dyck PC, Mann MY, Brin A, *et al.* American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations: how far have we come? *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S194-211.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2633B>

164. World Health Organization, Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* n°34. Geneva: WHO; 1968.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO\\_PHP\\_34.pdf?sequence=17](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17)

165. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

166. Haute Autorité de Santé. Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à l' pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/place\\_de\\_la\\_strategie\\_couplant\\_les\\_dosages\\_de\\_la\\_tir\\_et\\_de\\_la\\_pap\\_dans\\_le\\_depistage\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/place_de_la_strategie_couplant_les_dosages_de_la_tir_et_de_la_pap_dans_le_depistage_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

167. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport\\_dorientation\\_depistage\\_neonatal\\_de\\_la\\_drepanocytose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport_dorientation_depistage_neonatal_de_la_drepanocytose_en_france.pdf)

168. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénalesaux nouveau-nés de plus de 32 SA. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pertinence\\_depistage\\_hyperplasie\\_congenitale\\_nouveaux-nes\\_32sa.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pertinence_depistage_hyperplasie_congenitale_nouveaux-nes_32sa.pdf)

169. Kemper AR, Green NS, Calonge N, Lam WK, Comeau AM, Goldenberg AJ, *et al.* Decision-making process for conditions nominated to the recommended uniform screening panel: statement of the US Department of Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med* 2014;16(2):183-7.

<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.98>

170. Metternick-Jones SC, Lister KJ, Dawkins HJ, White CA, Weeramanthri TS. Review of current international decision-making processes for newborn screening: lessons for Australia. *Front Public Health* 2015;3:214.

<http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00214>

171. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, la Marca G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: New tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev* 2016;35(1):71-84.

<http://dx.doi.org/10.1002/mas.21463>

172. UK Government. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. London: UKG; 2015.

173. Wieser B. Public accountability of newborn screening: collective knowing and deciding. *Soc Sci Med* 2010;70(6):926-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.12.001>

174. Wright SJ, Jones C, Payne K, Dharni N, Ulph F. The role of information provision in economic evaluations of newborn bloodspot screening: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13(6):615-26.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40258-015-0177-2>

175. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. *Gazetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 2016;267.
176. Focardi M, Pinchi V, Defraia B, Gualco B, Varvara G, Norelli GA. Newborn screening of inherited metabolic disorders: the Italian situation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30(3):909-14.
177. Jansen ME, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions for newborn bloodspot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet* 2017;25(1):10-6.  
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2016.126>
178. Public Health England. A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. NHS Newborn blood spot screening programme. London: PHE; 2017.  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/642333/IMD\\_laboratory\\_handbook\\_2017.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/642333/IMD_laboratory_handbook_2017.pdf)
179. Health Resources and Services Administration, Newborn Screening Steering Committee, Newborn Screening Expert Group, Newborn Screening Conditions and Criteria Work Group, Newborn Screening External Review Group, Newborn Screening Diagnosis and Follow-up Work Group, *et al.* Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Rockville: HRSA; 2006.  
<https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/uniformscreening.pdf>
180. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.006>
181. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-44>
182. Gramer G, Okun JG, GF H. 23rd Annual meeting of the German society for newborn screening (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, DGNS). *Int J Neonat Screen* 2016;2(7).
183. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Côté B, Gosselin C. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.  
[https://INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS\\_Depistage\\_neonatal\\_sanguin.pdf](https://INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf)
184. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86(4):317-9.
185. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med* 2012;14(1):129-34.  
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.0b013e31823331d0>
186. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Côté B, Gosselin C. Annexes du rapport Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS\\_ANNEXES\\_Depistage\\_neonatal\\_sanguin.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_ANNEXES_Depistage_neonatal_sanguin.pdf)
187. Weismiller DG. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Physician* 2017;95(11):703-9.
188. 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 du



déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_3-MCC.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_3-MCC.pdf)

189. 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'hyperargininémie (ARG1). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_ARG1.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_ARG1.pdf)

190. 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 la citrullinémie de type I (CIT-I). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_CIT-I.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-I.pdf)

191. 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 la citrullinémie de type II (CIT-II). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_CIT-II.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-II.pdf)

192. 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). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_MMA.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_MMA.pdf)

193. 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 propionique (PA). Québec: INESS; 2019.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_Avis\\_PA.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_PA.pdf)

194. Gezondheidsraad. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: Gezondheidsraad; 2015.

<https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations/advisory-report-neonatal-screening-new-recommendations.pdf>

195. Orphanet, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Les Cahiers d'Orphanet 2017;1.

196. Marcao A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, *et al*. Newborn screening for homocystinuria revealed a high frequency of MAT I/III Dficiency in iberian peninsula. JIMD Rep 2015;20:113-20.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_400](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_400)

197. Garcia-Jimenez MC, Baldellou A, Garcia-Silva MT, Dalmau-Serra J, Garcia-Cazorla A, Gomez-Lopez L, *et al*. Estudio epidemiologico de las enfermedades metabolicas con homocistinuria en Espana. An Pediatr (Barc) 2012;76(3):133-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.08.008>

198. Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. MMWR Recomm Rep 2012;61(RR-2):1-44.

199. Institute for Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosiemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease and severe combined immunodeficiency. Edmonton (AB): IHE; 2016.

[https://www.ihe.ca/download/newborn\\_blood\\_spot\\_screening.pdf](https://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf)

200. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, *et al.* Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr* 2010;156(3):427-32.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.054>
201. PHG Foundation, National Institute for Health Research, Moorthie S, Cameron L, Sagoo G, Burton H. Birth prevalence of five inherited metabolic disorders. A systematic review. Cambridge: PHG Foundation; 2013.  
[https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=417](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=417)
202. Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):49-74.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0>
203. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.*, ed. *GeneReviews*((R)). Seattle WA: University of Washington; 1993.
204. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):1-3.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.009>
205. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 2010;67(2):148-53.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.333>
206. Wilcken B. Therapeutic targets in homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: new European guidelines. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017;5(1):1-3.
207. Genetics Home Reference. Homocystinuria [En ligne]. Washington: NIH; 2017.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/homocystinuria>
208. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Homocystinurie classique (HCY). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_HCY.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_HCY.pdf)
209. Perinatal Services BC. Newborn screening : Perinatal services BC neonatal guideline 9. Vancouver: Provincial Health Services Authority; 2010.
210. Keller R, Chrastina P, Pavlikova M, Gouveia S, Ribes A, Kolker S, *et al.* Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):128-39.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12034>
211. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-007-0691-y>
212. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30001>
213. 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.
214. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, *et al.* Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J*

Inherit Metab Dis 2010;33 (Suppl 3):S133-8.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9048-z>

215. Medical University of Vienna. Austrian newborn screening program for inherited metabolic and endocrinologic disorders [En ligne] 2015.

<https://www.meduniwien.ac.at/hp/en/newborn-screening/>

216. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I. Santiago de Compostela: AETSG; 2014.

<https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>

217. Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, *et al.* Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-43.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12519-017-0003-z>

218. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, *et al.* 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.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12519-018-0159-1>

219. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Sharer JD, De Biase I, Matern D, Young S, Bennett MJ, *et al.* Laboratory analysis of amino acids, 2018 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(12):1499-507.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0328-6>

220. Taylor-Phillips S, Geppert J, Stinton C, Freeman K, Johnson S, Fraser H, *et al.* Comparison of a full systematic review versus rapid review approaches to assess a newborn screening test for tyrosinemia

type 1. *Res Synth Methods* 2017;8(4):475-84.

<http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1255>

221. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, *et al.* Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:107.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>

222. Bliksrud YT, Brodtkorb E, Backe PH, Woldseth B, Rootwelt H. Hereditary tyrosinaemia type I in Norway: incidence and three novel small deletions in the fumarylacetoacetase gene. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(5):369-73.

<http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2012.676210>

223. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015;174(10):1387-92.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2540-6>

224. Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, *et al.* Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):49-54.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.022>

225. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, *et al.* NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):81-7.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0793-1>

226. Geppert J, Stinton C, Freeman K, Fraser H, Clarke A, Johnson S, *et al.* Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1 patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):154.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0696-z>

227. Schiff M, Broue P, Chabrol B, De Laet C, Habes D, Mention K, *et al.* Heterogeneity of follow-up procedures in French and

- Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis* 2012;35(5):823-9.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9429-y>
228. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015;100(8):738-41.  
<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306886>
229. UK National Screening Committee. Screening for Tyrosinaemia. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). London: UKNSC; 2014.  
[https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=762](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=762)
230. Van Ginkel WG, Jajha R, Huijbregts SCJ, Daly A, MacDonald A, De Laet C, *et al.* Neurocognitive outcome in tyrosinemia type 1 patients compared to healthy controls. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:87.
231. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, *et al.* Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. *JIMD Rep* 2015;19:43-58.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_363](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_363)
232. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, *et al.* Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006;52(3):482-7.  
<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.059790>
233. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab* 2011;103(2):191-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.02.017>
234. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F, *et al.* Newborn screening for tyrosinemia type I: further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011;1:107-9.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2011\\_24](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2011_24)
235. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0586>
236. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: Acidemia metilmalónica, Acidemia propiónica, Tirosinemia tipo I Santiago de Compostela: AETSG; 2014.  
<https://www.sergas.es/docs/Avاليا-t/avاليا-t201402Cribado-ECM-II.pdf>
237. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, *et al.* The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008;22(6):812-8.  
<http://dx.doi.org/10.1002/rcm.3428>
238. Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H, *et al.* Newborn screening for tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):48.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0599-z>
239. Zytovicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E, *et al.* Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: a four-year summary by the New England newborn screening program. *Clin Biochem* 2013;46(7-8):681-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.02.002>
240. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on

maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135(6 Suppl):1565S-70S.

241. PHG Foundation, National Institute for Health Research, Burton H, Sowmiya M. Expanded newborn screening. A review of the evidence. Second edition. Cambridge: PHG Foundation; 2010.

[http://www.phgfoundation.org/documents/229\\_127504092\\_1.pdf](http://www.phgfoundation.org/documents/229_127504092_1.pdf)

242. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, *et al.* Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014;112(3):210-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>

243. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Diaz J, Meavilla S, Boveda MD, *et al.* Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(6):652-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.07.009>

244. Herden U, Grabhorn E, Santer R, Li J, Nadalin S, Rogiers X, *et al.* Surgical aspects of liver transplantation and domino liver transplantation in maple syrup urine disease: analysis of 15 donor / recipient pairs. *Liver Transpl* 2019;25(6):889-900.

<http://dx.doi.org/10.1002/lt.25423>

245. Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, *et al.* A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2017;21(5).

<http://dx.doi.org/10.1111/ptr.12948>

246. Diaz VM, Camarena C, de la Vega A, Martinez-Pardo M, Diaz C, Lopez M, *et al.* Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(5):636-9.

<http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000000469>

247. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, *et al.* Incidence of maple syrup urine disease in

Portugal. *Mol Genet Metab* 2010;100(4):385-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.04.007>

248. Couce ML, Bana A, Boveda MD, Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: impact and long-term results. *Pediatr Int* 2011;53(1):13-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03177.x>

249. Bhattacharya K, Wotton T, Wiley V. The evolution of blood-spot newborn screening. *Transl Pediatr* 2014;3(2):63-70.

<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2014.03.08>

250. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):881-7.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9727-2>

251. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.003>

252. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta paediatrica* 2008;97(10):1420-5.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x>

253. European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Urea cycle disorders: Quick reference guide : EIMD; 2014.

[http://www.e-imd.org/rc/e-imd/html/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/html\\_fullText/en/UCD%20guideline\\_Quick%20reference%20guide\\_201408.pdf](http://www.e-imd.org/rc/e-imd/html/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/html_fullText/en/UCD%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf)

254. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.

<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>

255. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab Rep* 2014;113(1-2):127-30.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.001>
256. Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, *et al.* Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders—a successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):93-106.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0222-z>
257. Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders—report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *Journal of inherited metabolic disease* 2016;39(4):573-84.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9942-0>
258. Waisbren SE, Gropman AL, Members of the Urea Cycle Disorders C, Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders. Report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(4):573-84.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9942-0>
259. Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, *et al.* Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):417-20.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-003-1177-z>
260. Nettesheim S, Kolker S, Karall D, Haberle J, Posset R, Hoffmann GF, *et al.* Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):111.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0661-x>
261. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int* 2014;56(4):506-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ped.12439>
262. Auray-Blais C, Maranda B, Lavoie P. High-throughput tandem mass spectrometry multiplex analysis for newborn urinary screening of creatine synthesis and transport disorders, Triple H syndrome and OTC deficiency. *Clin Chim Acta* 2014;436:249-55.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.05.024>
263. Therrell BL, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD. Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab* 2017;121(4):308-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.003>
264. Merritt JL, 2nd, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: Current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab* 2018;124(2):109-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.006>
265. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, *et al.* Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.  
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820d5e67>
266. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Hyperargininémie (ARG). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_ARG.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_ARG.pdf)
267. Ruegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, *et al.* Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):21-30.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9624-0>
268. Nagamani SE, A.; Lee, B. Argininosuccinate lyase deficiency. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, *et al.*, ed. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington; 2011.
269. Han L, Han F, Ye J, Qiu W, Zhang H, Gao X, *et al.* Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by

tandem mass spectrometry. *J Clin Lab Anal* 2015;29(2):162-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/jcla.21745>

270. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M, *et al.* Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:58.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0266-1>

271. 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* 2015;38(6):1059-74.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>

272. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ case reports* 2013;2013.

<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007416>

273. Rush ET, Hartmann JE, Skrabal JC, Rizzo WB. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: An under recognized cause of metabolic encephalopathy. *SAGE Open Med Case Rep* 2014;2:2050313X14546348.

<http://dx.doi.org/10.1177/2050313x14546348>

274. Hall PL, Wittenauer A, Hagar A. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: performance improvement by monitoring a new ratio. *Mol Genet Metab* 2014;113(4):274-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.007>

275. Cavicchi C, Malvagia S, la Marca G, Gasperini S, Donati MA, Zammarchi E, *et al.* Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pharm Biomed Anal* 2009;49(5):1292-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2009.03.001>

276. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gokcay G, Peter M, *et al.* Towards newborn screening for ornithine

transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2014;430:28-32.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.020>

277. Trinh MU, Blake J, Harrison JR, Gerace R, Ranieri E, Fletcher JM, *et al.* Quantification of glutamine in dried blood spots and plasma by tandem mass spectrometry for the biochemical diagnosis and monitoring of ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Chem* 2003;49(4):681-4.

278. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):95-103.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30089>

279. Couce ML, Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, *et al.* Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet* 2017;62(3):355-60.

<http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2016.144>

280. Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, *et al.* Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011;57(4):623-6.

<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.151134>

281. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, *et al.* A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1136-42.

<http://dx.doi.org/10.1086/426318>

282. 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.

<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2016-0028>

283. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0969141315618229>
284. Grunert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, *et al.* Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:9.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-9>
285. Pinto A, Daly A, Evans S, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, *et al.* Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12:16-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.02.001>
286. Kimmoun A, Abboud G, Strazek J, Merten M, Gueant JL, Feillet F. Acute decompensation of isovaleric acidemia induced by Graves' disease. *Intensive Care Med* 2008;34(12):2315-6.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1192-7>
287. Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST, Hoppel CL. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1061:128-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.07.018>
288. Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):52-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.11.005>
289. Aksglaede L, Christensen M, Olesen JH, Duno M, Olsen RK, Andresen BS, *et al.* Abnormal newborn screening in a healthy infant of a mother with undiagnosed medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep* 2015;23:67-70.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_428](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2015_428)
290. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, *et al.* The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-010-1457-3>
291. Toussaint B, Laanan L, Pereira T. Le dépistage néonatal des anomalies métaboliques en Fédération Wallonie-Bruxelles. Bruxelles: Fédération Wallonie-Bruxelles; 2013.  
[http://www.depistageneonatal.be/pro\\_anomalies\\_congenitales/articles/anomalies\\_metaboliques\\_guide.pdf](http://www.depistageneonatal.be/pro_anomalies_congenitales/articles/anomalies_metaboliques_guide.pdf)
292. Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, Chinen Y, Haruna H, Maruyama H, *et al.* Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. *Tohoku J Exp Med* 2015;236(2):103-6.  
<http://dx.doi.org/10.1620/tjem.236.103>
293. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)* 2012;139(13):566-71.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.10.007>
294. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Ashmore C, Preece MA, Hendriksz C, *et al.* Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* 2012;25(6):514-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01269.x>
295. Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, Huang AC, Wang SF, Hu MH, *et al.* Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2008;107(2):139-44.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646\(08\)60127-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646(08)60127-8)
296. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESS; 2013.



[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_3-MCC.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_3-MCC.pdf)

297. Lee SH, Hong YH. Asymptomatic maternal 3-methylcrotonylglycinuria detected by her unaffected baby's neonatal screening test. *Korean J Pediatr* 2014;57(7):329-32.

<http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2014.57.7.329>

298. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, *et al.* Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006;27(8):748-59.

<http://dx.doi.org/10.1002/humu.20349>

299. Deutsche Gesellschaft Fur Neugeborenen screening. National screening report. Letzte Seitenaktualisierung [En ligne]. Dachau: DGNS; 2012.

<http://www.screening-dgns.de/>

300. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT); aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG). Santiago de Compostela: AETSG; 2015.

<https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/avalia-t201504cribado neonatal parte iv.pdf>

301. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.021>

302. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, Gemperle-Britschgi C, Mrazova L, Balci MC, *et al.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and

outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab Rep* 2017;121(3):206-15.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.014>

303. US National Library of Medicine. Newborn screening coding and terminology guide. HMG: 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria [En ligne] 2011.

<http://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/condition/HMG>

304. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):541-51.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>

305. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Déficit en bêta-cétiolase (BKT). Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_BKT.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_BKT.pdf)

306. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-9001-1>

307. Genetics Home Reference. Beta-ketothiolase deficiency. Bethesda: U.S. National Library of medicine; 2015.

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/beta-ketothiolase-deficiency>

308. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Forme néonatale du déficit multiple en carboxylase ou déficit en holocarboxylase synthétase (MCD). Québec: INESSS; 2013.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_MCD.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_MCD.pdf)

309. Almasi T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Voko Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):40.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0987-z>

310. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A* 2012;158(7):1641-6.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35387>

311. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inher Metab Dis* 2010;33(5):521-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9076-8>

312. Li M, Dick A, Montenovio M, Horslen S, Hansen R. Cost-effectiveness of liver transplantation in methylmalonic and propionic acidemias. *Liver Transpl* 2015;21(9):1208-18.

<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24173>

313. O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, Pao M, Gropman A, Baker EH, *et al.* Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics* 2012;129(6):e1541-51.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1715>

314. Rocha H, Castineiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, Gonzalez Y, *et al.* Birth prevalence of fatty acid beta-oxidation disorders in Iberia. *JIMD Rep* 2014;16:89-94.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_324](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_324)

315. Joost K, Ounap K, Zordania R, Uudelepp ML, Olsen RK, Kall K, *et al.* Prevalence of Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Estonia. *JIMD Rep* 2012;2:79-85.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2011\\_51](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2011_51)

316. Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Moslinger D, *et al.* Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:21.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0236-7>

317. Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, *et al.* Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab Rep* 2005;85(2):108-14.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.02.002>

318. Lotz-Havla AS, Roschinger W, Schiergens K, Singer K, Karall D,

Konstantopoulou V, *et al.* Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):122.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0875-6>

319. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, *et al.* Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19(1):93-106.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>

320. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: Deficiencia primaria de carnitina (CUD); Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD); Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Santiago de Compostela: AETSG; 2015.

[https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia\\_t\\_201405\\_Cribado\\_ECM\\_III.pdf](https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t_201405_Cribado_ECM_III.pdf)

321. Immonen T, Turanlahti M, Paganus A, Keskinen P, Tyni T, Lapatto R. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 2016;105(5):549-54.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.13313>

322. Strandqvist A, Haglind CB, Zetterstrom RH, Nemeth A, von Dobeln U, Stenlid MH, *et al.* Neuropsychological development in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *JIMD reports* 2016;28:75-84.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_505](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2015_505)

323. Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, Vockley J. Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. *Developmental disabilities research reviews* 2013;17(3):260-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.1119>

324. Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. *Int J Mol Sci* 2018;19(1).  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms19010322>
325. Baruteau J, Sachs P, Broue P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, *et al.* Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):795-803.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9542-6>
326. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, *et al.* Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):498-505.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1126-8>
327. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, *et al.* UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. *Mol Genet Metab Rep* 2017;120(4):370-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.02.005>
328. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, *et al.* Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):169-77.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12038>
329. De Biase I, Viau KS, Liu A, Yuzyuk T, Botto LD, Pasquali M, *et al.* Diagnosis, treatment, and clinical outcome of patients with mitochondrial trifunctional protein/long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep* 2017;31:63-71.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_558](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2016_558)
330. Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, *et al.* Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* 2018;18(1):103.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1069-z>
331. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RK, Oltarzewski M, *et al.* Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):185-95.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9244-x>
332. Clinical and Laboratory Standards Institute, Miller J, Tuerck J, Awad K, Chace DH, Copeland S, *et al.* Newborn screening for preterm, low birth weight, and sick newborns; approved guideline. Wayne: CLSI; 2009.  
[https://clsi.org/media/1491/nbs03a\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1491/nbs03a_sample.pdf)
333. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):527-32.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9090-x>
334. Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, *et al.* Deficit en acyl-CoA-deshydrogenase des acides gras a chaine moyenne (MCAD): consensus francais pour le depistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pediatr* 2012;19(2):184-93.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2011.10.025>
335. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Dosage des acylcarnitines et acides aminés sur sang séché par MS/MS (43 maladies). Québec: INESSS; 2013.  
[http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mars\\_2013/INESSS\\_Analyse\\_1.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2013/INESSS_Analyse_1.pdf)
336. Bursle C, Weintraub R, Ward C, Justo R, Cardinal J, Coman D. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: severe cardiomyopathy and cardiac transplantation. *JIMD Rep* 2018;40:91-5.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2017\\_68](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2017_68)

337. Boutron A, Marabotti A, Facchiano A, Cheillan D, Zater M, Oliveira C, *et al.* Mutation spectrum in the French cohort of galactosemic patients and structural simulation of 27 novel missense variations. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):438-47.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.025>
338. Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, *et al.* Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inher Metab Dis* 2019;42(3):414-23.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12075>
339. Merritt JL, 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(24):473.  
<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.10.57>
340. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, *et al.* Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999;64(2):479-94.  
<http://dx.doi.org/10.1086/302261>
341. Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, Edick MJ, Walsh Vockley C, Leslie N, *et al.* Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):272-81.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.007>
342. Evans M, Andresen BS, Nation J, Boneh A. VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):282-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.012>
343. Brown A, Crowe L, Andresen BS, Anderson V, Boneh A. Neurodevelopmental profiles of children with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency diagnosed by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;113(4):278-82.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.005>
344. Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet* 2019;64(2):73-85.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s10038-018-0527-7>
345. Miller MJ, Burrage LC, Gibson JB, Strenk ME, Lose EJ, Bick DP, *et al.* Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab* 2015;116(3):139-45.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.08.011>
346. Chien YH, Lee NC, Chao MC, Chen LC, Chen LH, Chien CC, *et al.* Fatty Acid oxidation disorders in a chinese population in taiwan. *JIMD Rep* 2013;11:165-72.  
[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_236](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2013_236)
347. Lisyova J, Chandoga J, Jungova P, Repisky M, Knapkova M, Machkova M, *et al.* An unusually high frequency of SCAD deficiency caused by two pathogenic variants in the ACADS gene and its relationship to the ethnic structure in Slovakia. *BMC medical genetics* 2018;19(1):64.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0566-0>
348. Pedersen CB, Kolvraa S, Kolvraa A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Ensenauer R, *et al.* The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet* 2008;124(1):43-56.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-008-0521-9>
349. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, de Koning TJ, Rubio E, *et al.* Fasting and fat-loading tests provide pathophysiological insight into short-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2010;156(1):121-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.008>
350. van Maldegem BT, Kloosterman SF, Janssen WJ, Augustijn PB, van der Lee JH, Ijlst L, *et al.* High prevalence of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the

Netherlands, but no association with epilepsy of unknown origin in childhood. *Neuropediatrics* 2011;42(1):13-7.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1275342>

351. van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2010;33(5):507-11.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9080-z>

352. Nagan N, Kruckeberg KE, Tauscher AL, Bailey KS, Rinaldo P, Matern D. The frequency of short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene variants in the US population and correlation with the C(4)-acylcarnitine concentration in newborn blood spots. *Molecular genetics and metabolism* 2003;78(4):239-46.

353. Gregersen N, Winter VS, Corydon MJ, Corydon TJ, Rinaldo P, Ribes A, *et al.* Identification of four new mutations in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) gene in two patients: one of the variant alleles, 511C-->T, is present at an unexpectedly high frequency in the general population, as was the case for 625G-->A, together conferring susceptibility to ethylmalonic aciduria. *Human molecular genetics* 1998;7(4):619-27.

354. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Molecular genetics and metabolism* 2008;95(4):195-200.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.09.007>

355. van Maldegem BT, Waterham HR, Duran M, van der Vlies M, van Woerden CS, Bobu LL, *et al.* The 625G>A SCAD gene variant is common but not associated with increased C4-carnitine in newborn blood spots. *Journal of inherited metabolic disease* 2005;28(4):557-62.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-0557-0>

356. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE,

Bean LJH, Stephens K, *et al.*, ed. *GeneReviews*(R). Seattle WA: University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 2014.

357. Tein I. Disorders of fatty acid oxidation. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1675-88.

<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-59565-2.00035-6>

358. Tonin R, Caciotti A, Funghini S, Pasquini E, Mooney SD, Cai B, *et al.* Clinical relevance of short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: Exploring the role of new variants including the first SCAD-disease-causing allele carrying a synonymous mutation. *BBA clinical* 2016;5:114-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.03.004>

359. Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K, *et al.* Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Molecular genetics and metabolism* 2008;95(1-2):39-45.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.06.002>

360. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, *et al.* De vetzuuroxidatiestoornis 'short chain'-acyl-CoA-dehydrogenase-deficientie: relatief hoge prevalentie en sterk wisselend fenotype; neonatale screening niet geïndiceerd. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152(30):1678-85.

361. Gallant NM, Leydiker K, Tang H, Feuchtbaum L, Lorey F, Puckett R, *et al.* Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Molecular genetics and metabolism* 2012;106(1):55-61.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.02.007>

362. Genetics Home Reference. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency.

Washington (DC): Department of Health & Human Services; 2018.

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-i-deficiency>

363. Gessner BD, Gillingham MB, Johnson MA, Richards CS, Lambert WE, Sesser D, *et al.* Prevalence and distribution of the c.1436C-->T sequence variant of carnitine palmitoyltransferase 1A among Alaska Native infants. *J Pediatr* 2011;158(1):124-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.031>

364. Prasad C, Speechley KN, Dyack S, Rugar CA, Chakraborty P, Kronick JB. Incidence of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Canada using the Canadian Paediatric Surveillance Program: Role of newborn screening. *Paediatr Child Health* 2012;17(4):185-9.

365. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, Peter BM, Jacobs G, Pagani L, *et al.* A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in CPT1A in Arctic Populations. *American journal of human genetics* 2014;95(5):584-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>

366. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.*, ed. *GeneReviews*((R)). Seattle WA: University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527/>

367. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004;25(5-6):521-32.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.007>

368. Bonnefont JP, Bastin J, Laforet P, Aubey F, Mogenet A, Romano S, *et al.* Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2

deficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(1):101-8.

<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.55>

369. Orngreen MC, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforet P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. *Neurology* 2014;82(7):607-13.

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.000000000000118>

370. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, *et al.* Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 2017.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.011>

371. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD). Fiche synthèse. Québec: INESSS; 2013.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese\\_CUD.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_CUD.pdf)

372. Rasmussen J, Kober L, Lund AM, Nielsen OW. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(2):223-30.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9640-0>

373. Sun Y, Wang YY, Jiang T. Clinical features and genotyping of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(8):879-83.

<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2017-0002>

374. Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, *et al.* Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):46-50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.12.015>

375. Wang GL, Wang J, Douglas G, Browning M, Hahn S, Ganesh J, *et al.* Expanded molecular features of carnitine acyl-carnitine translocase (CACT) deficiency by comprehensive molecular analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2011;103(4):349-57.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.001>

376. Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):815.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-007-0518-x>

377. Sahai I, Garganta CL, Bailey J, James P, Levy HL, Martin M, *et al.* Newborn Screening for Glutaric Aciduria-II: The New

England Experience. *JIMD Rep* 2014;13:1-14.

[http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_262](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2013_262)

378. Van Hove JL, Grunewald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P, *et al.* D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet* (London, England) 2003;361(9367):1433-5.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13105-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13105-4)

## Participants

### Agences, associations des patients et sociétés savantes sollicitées pour participer à l'élaboration de ces recommandations

Agence de la Biomedecine (ABM)  
 Agence Nationale de Santé Publique (ANSP)  
 Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM)  
 Alliance Maladies Rares (AMR)  
 Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)  
 Association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de la phénylcétonurie, et maladies métaboliques héréditaires (Les Feux Follets)  
 Association Nationale des Sages-Femmes Libérales (ANSFL)  
 Collectif Interassociatif Autour de la Naissance (CIANE)  
 Collège de la Médecine Générale (CMG)  
 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)  
 Collège National des Sages-femmes de France (CNSF)  
 Conférence nationale des enseignants en maïetique (CENMa)  
 Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM)  
 Filière de santé de maladies héréditaires du métabolisme (G2M)  
 Société Française de Biologie Clinique (SFBC)  
 Société Française de Dépistage néonatal (SFDN)  
 Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme (SFEIM)  
 Société Française de Santé Publique (SFSP)  
 Union nationale des associations familiales (UNAF)

### Groupe de travail

**LASSERRE, Andrea, Chef de Projet Scientifique HAS, SEESP, Saint Denis**

**ABI-WARDE**, Marie-Thérèse, neuropédiatre, CHU de Strasbourg, Strasbourg  
**ARNOUX**, Jean-Baptiste, pédiatre, Hôpital Necker Enfants malades, Paris  
**AYMÉ**, Ségolène, généticienne, Inserm SC 11 Information sur les Maladies rares, Hôpital Broussais, Ile-de France  
**BALANCA** Marie, Association de patients, Les Feux Follets,  
**BOELLE**, Pierre-Yves, Méthodologiste, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Sante Publique, UPMC – Paris  
**BROUE**, Pierre, Pédiatre, spécialiste maladies métaboliques, CHU Toulouse, Toulouse  
**CORNE** Christelle, Pharmacien Biologiste, CHU de Grenoble  
**DESCHÈNNES** Marianne, Pharmacien, ANSM, Saint-Denis  
**FEILLET**, François, pédiatre, CHRU Nancy, Nancy  
**GAILLARD**, Hélène, Alliance Maladies Rares, Paris  
**LABARTHE**, François, Pédiatre, CHRU Tours, Tours  
**LEVADE**, Thierry, Biologiste, Laboratoire de biochimie, CHU de Toulouse, Toulouse  
**LEVY** Pascale, généticienne, ABM, Saint-Denis  
**MAILLOT**, François, métabolicien, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours  
**MENTION**, Karine, pédiatre, CHU de Lille ; Lille  
**MOREAU**, Caroline, biochimiste, CHU de Rennes, Rennes  
**MORIN**, Christine, Sage-Femme, CHU Bordeaux, Bordeaux  
**RIGAL** Odile, biologiste, Hôpital Robert Debré, Paris

### Panel d'experts ayant participé à la phase II

AQUAVIVA, Cecilia, biochimiste, Lyon, France  
 AUSSEIL, Jérôme, biochimiste, Toulouse, France  
 BADIOU, Stéphanie, biochimiste, Montpellier, France  
 BARTH, Magalie, pédiatre, Angers, France  
 BEKRI, Soumeya, biochimiste, Rouen, France  
 BENDAVID, Claude, biochimiste, Rennes, France  
 BENOIST, Jean-François, biochimiste, Paris, France  
 BLASCO, Hélène, biochimiste, Caen, France  
 BOEMER, François, biochimiste, Liège, Belgique  
 BONNEMAINS, Chrystèle, pédiatre, Nancy, France  
 BRASSIER, Anaïs, pédiatre, Paris, France  
 CANO, Aline, pédiatre, Marseille, France  
 CARUBA, Céline, biochimiste, Nice, France  
 DAMAJ, Léna, pédiatre, Rennes, France  
 DE PARSCAU, Loïc, pédiatre, BREST, France



DESSEIN, Anne-Frédérique, biochimiste, Lille, France  
DOBBELAERE, Dries, pédiatre, Lille, France  
GASTALDI, Marguerite, biochimiste, Marseille, France  
FOUILHOUX, Alain, pédiatre, Bron, France  
JEANNESSON-THIVISOL, Elise, biochimiste, Vandoeuvre-lès-nancy, France  
KUSTER, Alice, pédiatre, Nantes, France  
MARELLI, Cécilia, clinicienne adulte, Montpellier, France  
MARIE, Sandrine, biochimiste, Louvain, Belgique, France  
MENEGAUT, Louise, biochimiste, Dijon, France  
MESLI, Samir, biologiste, Bordeaux, France  
OTTOLENGHI, Chris, biochimiste, Paris, France  
PAGAN, Cécile, biochimiste, Lyon, France  
REDONNET, Isabelle, biochimiste, Bordeaux, France  
ROMAIN, Sarah, biochimiste, Strasbourg, France  
SABOURDY, Frédérique, biochimiste, Toulouse, France  
SIMARD, Gilles, biochimiste, Angers, France  
TORRE, Stéphanie, pédiatre, Rouen, France  
TOUATI, Guy, pédiatre, Toulouse, France  
VAN NOOLEN, Laetitia, biochimiste, Grenoble, France  
TARDIEU, Marine, pédiatre CHU Tours, France

### **Relecture externe**

LESSARD, Julie, Coordinatrice scientifique, Unité de dépistage des maladies chroniques, Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, INESSS, Québec, Canada

### **Relecture interne**

DESSAIGNE, Agnès, Chef de Projet Scientifique, SEESP, DEMESP, HAS

### **Remerciements**

DESPEYROUX, Sophie, Documentaliste, HAS  
LEFEVRE, Maud, Documentaliste, HAS  
STANEL, Sorin, Chef de Projets, DEMESP, HAS  
ZAGURY, Pascale, Chef de Projet Scientifique, SEESP, DEMESP, HAS



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)