



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER

DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RAPPORT

Dépistage néonatal :
Réévaluation de l'opportunité
d'intégrer cinq erreurs innées
du métabolisme au
programme de DNN

Validé par le Collège le 8 février 2024

Table des figures

Figure 1. Résumé de la méthodologie mobilisée	18
Figure 2 : Application du logigramme décisionnel à la Citrullinémie de type 1 en prenant en compte les résultats du panel d'experts	24
Figure 3 : Application du logigramme décisionnel à l'AP en prenant en compte les résultats du panel d'experts	27
Figure 4 : Application du logigramme décisionnel à l'AMM en prenant en compte les résultats du panel d'experts	30
Figure 5 : Application du logigramme décisionnel au déficit en VLCAD en prenant en compte les résultats du panel d'experts	33

Table des tableaux

Tableau 1 PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique d'une prise en charge mise en place à la suite du dépistage	20
Tableau 2 : PICOT pour l'évaluation du bénéfice individuel d'une intervention précoce due au DNN.....	20
Tableau 3 : PICOT pour l'évaluation de la performance de la MS/MS dans le cadre du DNN	21
Tableau 4 : Stratégie de recherche initiale dans les bases de données Embase et Medline (Proquest) :	39
Tableau 5 : Stratégie de recherche initiale dans les bases de données Embase, Emtree, Medline et PsycInfo (Proquest) :	41
Tableau 6: Nombre de cas de CIT-1 à la naissance : principales publications de 2003 à 2022	45
Tableau 7 : Type d'apparition, la répartition des formes de CIT-1 (Principales publications à 2013 à 2022).....	46
Tableau 8 : Manifestations cliniques de CIT-	47
Tableau 9 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec la CIT-1 : Principales publications de 2013 à 2022 Auteur, Année, Pays, (Réf).....	48
Tableau 10 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat.....	49
Tableau 11 : Efficacité de traitements : Principales publications de 2019 à 2021	51
Tableau 12 : Troubles neurologiques, troubles du mouvement et du développement moteur chez les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux identifiés cliniquement	51
Tableau 13 : Nombre de cas de l'AP à la naissance : principales publications de 2002 à 2022	55
Tableau 14 : Type d'apparition, la répartition des formes de l'AP (Principales publications du 2020 à 2022).....	56

Tableau 15 : Manifestations cliniques de l'AP	57
Tableau 16 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec l'AP : Principales publications de 2003 à 2022	58
Tableau 17 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat	60
Tableau 18 : Nature du traitement : Principales publications de 2019 à 2022	61
Tableau 19 : Efficacité de certains traitements en adjonction au régime hypoprotidique : Principales publications de 2019 à 2022	62
Tableau 20 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement	63
Tableau 21 : Troubles du mouvement, du développement moteur parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement	63
Tableau 22 : Génotypes responsables de l'acidémie méthylmalonique (144)	67
Tableau 23 : Nombre de cas de l'AMM à la naissance : publications principales de 2002 à 2022	68
Tableau 24 : Répartition des formes cliniques de l'AMM (Principales publications de 2020 à 2022)	69
Tableau 25 : Manifestations cliniques de l'AMM	70
Tableau 26 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec l'AMM : Principales publications de 2020 à 2022	71
Tableau 27 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat	72
Tableau 28 : Nature du traitement : Principales publications de 2019 à 2022	74
Tableau 29 : Efficacité du traitement : Principales publications de 2019 à 2022	76
Tableau 30 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement	78
Tableau 31 : Mouvements anormaux et développement moteur parmi les patients identifiés par le DNN et ceux repérés cliniquement	78
Tableau 32 : Modalités du Dépistage néonatal	79
Tableau 33 : Performance de la MS-MS pour le dépistage d'AMM	80
Tableau 34 : Nombre de cas de déficit en VLCAD dépistés à la naissance : principales publications de 2002 à 2022	83
Tableau 35 : Type d'apparition, la répartition des formes de déficit en VLCAD (Principales publications du 2009 à 2022)	84
Tableau 36 : Manifestation cliniques de déficit en VLCAD	86
Tableau 37 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec un déficit en VLCAD : Principales publications de 2009 à 2022	88
Tableau 38 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat du DNN	89
Tableau 39 : Efficacité du traitement (Principales publications de 2015 à 2022)	92

Les patients identifiés par le DNN avaient un taux de mortalité légèrement inférieur à celui des patients diagnostiqués cliniquement (Tableau 40).	92
Tableau 41 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.....	92
Tableau 42 : Troubles cardiaques parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.....	93
Tableau 43 : Troubles myopathiques et la rhabdomyolyse parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement	93
Tableau 44 : Hypoglycémie parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.....	93
Tableau 45 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur la Citrullinémie de type 1 et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8).....	98
Tableau 46 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur l'acidurie propionique et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8).....	99
Tableau 47 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur l'acidurie méthylmalonique et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8).....	100

Grade des recommandations

B	<p>Présomption scientifique</p> <p>Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.</p>
C	<p>Faible niveau de preuve</p> <p>Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).</p>
AE	<p>Accord d'experts</p> <p>En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre les experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.</p>

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage néonatal : Réévaluation de l'opportunité d'intégrer cinq erreurs innées du métabolisme au programme de DNN
Méthode de travail	Recommandation de santé publique
Objectif(s)	Réévaluation de la pertinence de l'extension du dépistage néonatal à cinq erreurs innées du métabolisme non recommandées en 2020 : la Citrullinémie de type I (CIT-1), le déficit en Ornithine transcarbamylase (OTC), l'Acidurie propionique (AP), l'Acidurie méthylmalonique (AMM), et le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (VLCAD).
Cibles concernées	Ministère de la santé et de la prévention
Demandeur	Auto-saisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé, service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Andrea LASSERRE, Adjointe à la Cheffe du Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV)
Participation au projet	Meena MURMU (cheffe de projet scientifique) : élaboration de la note de cadrage, synthèse de fiches bibliographiques, animation du premier GT., Andrea LASSERRE : envoi de fiches au panel d'experts, analyse de réponses, animation du deuxième GT, élaboration du rapport.
Recherche documentaire	Sophie Despeyroux, documentaliste, et Maud Lefevre, assistante documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation et veille
Auteurs	Andrea LASSERRE, sous la direction de Patricia MINAYA-FLORES (Cheffe du SESPEV)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 8 février 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2024

Sommaire

Synthèse 8

1. Contexte	12
1.1. Le dépistage néonatal en France	12
2. Objectif du travail	16
2.1. Objectif de l'évaluation	16
2.2. Périmètre de l'évaluation	16
2.3. Questions d'évaluation	16
2.4. Cibles du rapport	16
3. Méthodologie	17
3.1. Recherche documentaire	19
3.1.1. Stratégie et résultats de la recherche	19
3.2. Critères d'évaluation	19
3.3. Questions hors champ de l'évaluation proposée	22
3.4. Aspects déontologiques	22
4. Revue de critères d'évaluation et conclusions du GT	23
4.1. Résultats de l'évaluation pour la CIT-1	23
Conclusions de l'évaluation : CIT-1	24
4.2. Résultats de l'évaluation pour l'AP	27
Conclusions de l'évaluation pour l'AP	28
4.3. Résultats de l'évaluation pour l'Acidurie méthylmalonique	30
Conclusions de l'évaluation de l'AMM	31
4.4. Résultats du panel d'experts pour le déficit en VLCAD	33
Conclusions de l'évaluation du déficit en VLCAD	34
5. Conclusions et recommandations	36
5.1. Recommandations : Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS	37
5.1.1. Modalités de mise en œuvre	37
5.1.2. Suivi et évaluation	37
Table des annexes	38
Références bibliographiques	102
Participants	113
Abréviations et acronymes	115

Synthèse

Les erreurs innées du métabolisme : des maladies rares, graves mais pas de consensus sur celles à dépister systématiquement à la naissance

Le terme « EIM » (erreurs innées du métabolisme) 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 pour cette évaluation qui découle de deux précédentes^{1 2} le périmètre s'est restreint aux maladies du métabolisme intermédiaire (aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la béta-oxydation mitochondriale) pouvant être dépistées par spectrométrie de masse (MS/MS).

Bien que la prévalence individuelle de ces maladies soit faible, 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 premiers jours ou semaines de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une décompensation métabolique aiguë ou chronique pouvant entraîner des séquelles irréversibles, variables selon la maladie considérée, (déficit intellectuel, troubles neurologiques, retard de croissance, myocardite, cirrhose etc.).

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, elles entraînent des séquelles sévères.

Leur dépistage à la naissance par spectrométrie de masse

Le développement de la 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 d'échantillon biologique (comme une goutte de sang déposée sur papier buvard) le repérage de nombreuses EIM. Cependant, au-delà de la phénylcétonurie (PCU), il n'y a pas de consensus international 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.

Les EIM dépistées à la naissance en France par MS/MS

En France, treize maladies sont dépistées à la naissance par des examens biologiques. Parmi elles, neuf EIM sont dépistées par MS/MS. Lors de sa dernière recommandation en 2020, la HAS avait proposé de réévaluer cinq EIM pour lesquelles les preuves du bénéfice du DNN n'étaient pas claires. Ce travail s'inscrit donc dans la continuité des évaluations précédentes^{1,2}.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069254/fr/evaluation-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad

² https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2

Cinq maladies devaient être réévaluées : la Citrullinémie de type 1-(CIT-1), l'Acidurie propionique (AP), l'Acidurie méthylmalonique (AMM), le déficit en VLCAD et le déficit en ornithine transcarbamylyase (OTC). Cette dernière n'a pas été incluse dans la présente évaluation en raison de l'absence de marqueur biologique spécifique permettant de l'identifier par la technique de MS/MS.

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

La HAS a développé en 2020 une démarche d'évaluation pour l'inclusion de maladies dans le programme national du DNN. Publiée en 2023³ sous forme de guide méthodologique, c'est cette démarche, s'appuyant sur une méthode d'analyse décisionnelle multicritères, qui est suivie dans ce travail. Il s'agit d'un outil d'aide à la décision sous forme de logigramme qui permet, pour chaque maladie évaluée, de vérifier la validité de l'ensemble des critères de choix permettant ainsi juger de l'opportunité de l'intégrer au programme national du DNN. Cet outil a pour but d'accompagner toutes les étapes de l'évaluation, y compris les réunions avec le groupe de travail pluridisciplinaire (GT), pour structurer la réflexion autour des données disponibles sur la maladie, et pour ne pas perdre de vue les connaissances solides qui entourent chaque critère. Il s'agit donc d'un outil qui vise à objectiver les discussions et les choix des experts et à accompagner les délibérations en séances. Des écarts au logigramme d'évaluation peuvent être proposés au regard du contexte particulier des maladies rares évaluées (faibles effectifs de patients, données cliniques limitées...) : ils devront alors être argumentés. La présente recommandation est ainsi structurée autour de trois étapes.

La première étape de la démarche a consisté à mettre à jour l'état des connaissances et des pratiques pour les quatre maladies examinées (CIT-1, AP, AMM et VLCAD). Pour chacune d'entre elles, une fiche de synthèse a été réalisée par la HAS, afin de documenter chacun des critères dans la mesure du possible. Ces fiches de synthèse ont été relues, amendées et validées par les membres du GT.

Lors d'une deuxième étape, 22 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.

Enfin, en se fondant sur les fiches bibliographiques et les résultats du panel d'experts, la HAS en lien avec le GT en séance délibérative a abouti à une proposition d'EIM à intégrer au programme national du DNN et pouvant être dépistées par MS/MS. L'analyse et la discussion ont tenu compte des 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.

Les maladies retenues à l'issue de l'évaluation

Parmi les quatre maladies évaluées, l'état actuel des connaissances pour trois d'entre elles (CIT-1, AP, AMM) ne permet pas de les proposer au programme national de DNN.

Ces maladies qui sont relativement bien connues ne font pas de consensus en raison du manque de preuves sur l'efficacité du DNN, pour lequel la technique de MS/MS risque de

³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3429965/fr/depistage-neonatal-la-has-publie-un-guide-methodologique-d-evaluation-des-maladies-a-integrer-dans-le-programme-national

produire un nombre élevé de faux positifs. De plus, pour ces trois maladies les symptômes peuvent se déclarer brutalement avant le rendu des résultats. Notamment, les raisons ci-dessous déjà évoquées dans la précédente évaluation sont toujours des arguments d'actualité, en particulier :

Citrullinémie : le bénéfice individuel du dépistage de cette maladie n'est pas évident. Il apparaît que les patients atteints des 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.

Aciduries propionique et méthylmalonique : pour ces deux pathologies, il apparaît que 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.

Dans le cas de la quatrième maladie évaluée, **le déficit en déshydrogénase des acyl-coA à chaîne très longue (VLCAD)**, la plupart des patients sont symptomatiques après le rendu des résultats. Bien que pour ce déficit le nombre de faux positifs ne soit pas négligeable, l'intérêt de dépister la pathologie dès la naissance pour pouvoir agir en cas de décompensation métabolique est souligné par les experts. Les symptômes sont variés et la maladie peut évoluer très rapidement entraînant le décès. Le dépistage à la naissance contribuera à réduire l'errance diagnostique et le retard à la mise en place d'un traitement qui vise à prévenir les épisodes de décompensation (hypoglycémie hypocétotique, rhabdomyolyse) et qui semble améliorer le pronostic des formes sévères.

Cette évaluation a pris en compte les données de la littérature disponibles ainsi que les avis d'experts.

A ce jour, toutes les conditions ne sont pas réunies pour recommander certaines pathologies évaluées. Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, de la disponibilité de marqueurs fiables et d'un bénéfice individuel démontré pour l'enfant dépisté.

Recommandations

La HAS recommande d'élargir au déficit en VLCAD le DNN en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.

Modalités de mise en œuvre

- La HAS recommande que le dépistage du déficit en VLCAD prévoie l'utilisation du marqueur C14 :1-carnitine afin de réduire le nombre de faux positifs.
- La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux CRDN dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin de réduire le délai de rendu des résultats.
- 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.

- 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.
- La HAS insiste sur la nécessité de fournir les moyens humains et financiers nécessaires à la mise en œuvre de ce dépistage et au suivi des nouveau-nés dépistés sur tout le territoire.

1. Contexte

1.1. Le dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares⁴ mais graves, souvent d'origine génétique, dans le but de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, le DNN fait l'objet d'un programme national défini par l'arrêté du 22 février 2018 (1), modifié le 12 novembre 2020 (2) puis le 9 novembre 2022 (3). Il a débuté en 1972 et s'est élargi au cours du temps pour inclure à l'heure actuelle treize maladies :

1. la phénylcétonurie (PCU, 1972) ;
2. l'hypothyroïdie congénitale (HC, 1978) ;
3. la drépanocytose (HbS, 1985 en Outre-Mer, 1995 également en Métropole de façon ciblée;
4. l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS, 1995) ;
5. la mucoviscidose (CF, 2002) ;
6. le déficit en déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD, 2020) ;
7. l'homocystinurie classique par déficit en CBS (HCY, 2023) ;
8. la leucinose (MSUD, 2023) ;
9. la tyrosinémie de type 1 (TYR1, 2023) ;
10. l'acidurie glutarique de type 1 (GA1, 2023) ;
11. l'acidurie isovalérique (IVA, 2023) ;
12. le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longue chaîne (LCHAD, 2023) ;
13. le déficit d'absorption systémique primaire en carnitine (CUD, 2023).

À noter que l'élargissement du dépistage de la drépanocytose à tous les nouveaux nés en France (4) et des déficits immunitaires combinés sévères (DICS), recommandé par la HAS en 2022 (5), est à l'étude au Ministère pour sa mise en œuvre.

Les maladies inscrites au programme national de DNN sont actuellement dépistées par des examens biologiques réalisés à partir d'une goutte de sang recueillie sur papier buvard.

L'adhésion des familles au programme national de DNN *via* l'examen biologique est quasiment maximale, les refus ne concernant que 378 enfants en 2021, soit 0,05 % (6).

Historique du programme de DNN

Le DNN était historiquement organisé par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) et sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Prévention de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

⁴ Une maladie rare est définie par la réglementation européenne par une prévalence inférieure à 1/2 000. Décision n°1295/1999/CE du parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique. Journal officiel des Communautés européennes 1999; L 155/2

En 2018, un transfert de la gestion nationale du programme de DNN a été opéré depuis l'AFDPHE vers un Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN) (6), rattaché au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours et travaillant en lien avec des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN).

Les missions de la HAS dans le cadre du programme de DNN

Lors de cette réorganisation, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS en vue de lui confier des missions permanentes qui comprennent :

- 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, le cas échéant⁵ ;
- 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. Le but est de recommander des études pilotes ou d'engager précocement des évaluations 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 du dépistage néonatal d'une maladie ;
- La production de documents d'information à destination des usagers et de professionnels de santé.

Le Plan national maladies rares

Les missions de la HAS s'articulent autour des principaux axes d'orientation du troisième Plan national maladies rares (PNMR3) 2018-2022, qui sera poursuivi en 2024 par le PNMR4, centré notamment sur le renforcement de l'accès aux traitements pour les maladies rares (7).

Les erreurs innées du métabolisme

Le terme « EIM » ne caractérise pas une maladie mais un groupe de maladies métaboliques. Il s'agit de maladies rares, héréditaires, transmises le plus souvent selon un mode autosomique récessif.

Ces maladies 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 aiguë ou chronique pouvant entraîner des séquelles irréversibles, variable selon la maladie considérée (troubles du développement intellectuel, troubles neurologiques, myocardite, cirrhose, retard de croissance, etc.). Les EIM étant nombreuses, il existe une variabilité clinique importante avec une atteinte, selon la maladie, d'un ou plusieurs organes (cerveau, foie, cœur, rein, poumon, pancréas, peau, etc.).

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.

⁵ Article L.1411-6 du Code de la santé publique. [Article L1411-6-1 - Code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr)

L'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), rend possible le dépistage à la naissance de nombreuses maladies métaboliques, dont certaines erreurs innées du métabolisme (EIM).

Motifs de l'auto-saisine de la HAS

En 2008, suite à une saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé (DGS), de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), de la Société française de biologie clinique (SFBC) et de la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM), la HAS a initié des travaux visant à évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal (DNN) aux EIM par la technique de MS/MS.

Il existe un nombre très important d'EIM, mais le périmètre de la saisine initiale s'est restreint aux maladies du métabolisme intermédiaire : aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras.

Ce travail d'évaluation, réalisé en deux volets, a conduit à recommander l'extension du dépistage du déficit en MCAD (7), mise en vigueur en 2020, et sept autres EIM (8) : homocystinurie (HCY), leucinose (MSUD), tyrosinémie de type 1 (TYR1), acidurie glutarique de type 1 (GA1), acidurie isovalérique (IVA), déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl CoA à chaîne longue (LCHAD) et déficit de captation de la carnitine (CUD) en vigueur depuis janvier 2023.

Lors du dernier volet, qui a évalué 24 EIM, cinq ont été proposées à une réévaluation dans les trois ans : la Citrullinémie de type I (CIT-1), le déficit en Ornithine transcarbamylase (OTC), l'Acidurie propionique (AP), l'Acidurie méthylmalonique (AMM), et le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (VLCAD).

Principaux arguments n'ayant pas permis de recommander ces EIM en 2020 :

CIT-1

- Manque de consensus sur le bénéfice individuel de l'intervention précoce. Pour la forme sévère : coma néonatal hyperammonémique avant le rendu des résultats ;
- DNN ne permettrait pas de réduire la mortalité ;
- Absence de preuves sur l'efficacité du dépistage (des patients asymptomatiques seront traités "peut-être à tort" toute leur vie).

AP

- Bénéfice individuel de l'intervention précoce n'est pas clairement établi (le DNN ne permettrait pas de réduire le nombre de décompensations, ni la morbidité, ni d'améliorer la qualité de vie) ;
- Résultats ne seraient pas rendus en temps utile (63 % des cas) ;
- Dépistage de l'AP se fait de façon concomitante avec l'AMM, des difficultés techniques sont décrites, ainsi que des faux positifs selon l'état/type de nutrition.

AMM

- Manque de consensus sur le bénéfice individuel du DNN. Le DNN ne permettrait pas de réduire le nombre de décompensations ni la morbidité, ni d'améliorer la qualité de vie ;
- Résultats ne seraient pas rendus en temps utile (57% de cas) ;

- Dépistage d'AMM se fait de façon concomitante avec l'AP, des difficultés techniques sont décrites, ainsi que des faux positifs selon l'état/type de nutrition.

VLCAD

- Manque de consensus sur le bénéfice individuel pour les formes graves. Le bénéfice individuel est établi pour les formes moins sévères et plus tardives (à l'adolescence ou l'âge adulte) ;
- Le traitement n'est pas efficace sur les atteintes neurologiques ;
- Le diagnostic et la prise en charge sont rendus complexes par la présence de nombreux patients asymptomatiques.

OTC

- Absence de marqueur biologique reconnu pour le dépistage sanguin par MS/MS.
- Bénéfice du dépistage néonatale non démontré.

En 2023, la HAS s'est auto-saisie pour examiner si des nouveaux éléments permettent de recommander ou pas l'inclusion de ces cinq EIM dans le programme national de DNN.

2. Objectif du travail

2.1. Objectif de l'évaluation

L'objectif des travaux menés par la HAS visait à réévaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal à cinq EIM non recommandées en 2020 (8) : **CIT-1, OTC, AP, AMM** et **VLCAD** par spectrométrie de masse en tandem.

Ce projet a examiné si des nouvelles données sont disponibles pour proposer ou pas leur intégration au programme national du DNN.

L'évaluation s'est appuyée sur les critères d'évaluation définis dans le guide méthodologique de la HAS pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (9).

2.2. Périmètre de l'évaluation

Une recherche bibliographique préliminaire révèle qu'à ce jour il n'existe pas encore de marqueur sanguin pour le dépistage du déficit en OTC par spectrométrie de masse en tandem, bien que des recherches soient en cours (10, 11). La situation n'ayant donc pas évolué pour le dépistage de ce déficit par spectrométrie de masse en tandem, son évaluation ne sera pas reconduite.

La présente évaluation ne ciblera donc que quatre pathologies (CIT-1, AP, AMM, VLCAD), pour lesquelles les questions d'évaluation sont détaillées ci-après.

2.3. Questions d'évaluation

Conformément au guide méthodologique (9), les questions d'évaluations s'appuient sur six critères majeurs (connaissance de l'histoire naturelle, gravité de la maladie, l'efficacité du traitement, bénéfice individuel d'une intervention précoce, performance de l'examen biologique, et information en temps utile), qui ont fait l'objet d'une revue exhaustive de la littérature pour chaque EIM évaluée (cf. chapitre 3).

2.4. Cibles du rapport

Ce rapport d'évaluation et de recommandation en santé publique vise à éclairer la décision des pouvoirs publics.

3. Méthodologie

L'évaluation a été conduite et coordonnée au sein du service d'évaluation de santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV), en lien avec le service documentation et veille (SDV).

La méthode de travail employée est celle définie auparavant (8, 9).

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

Pour chaque maladie, une synthèse de la littérature renseignant chacun des critères à évaluer a été produite. Chaque fiche a été validée par le groupe de travail avant d'être envoyée à un panel d'experts extérieurs pour notation.

La HAS a analysé les réponses du panel d'experts et les a partagées avec le GT le 16 octobre 2023 en vue de préparer la réunion qui a eu lieu le 27 novembre 2023 pour discuter des conclusions et aviser les recommandations de la HAS.

La composition du GT et du panel d'experts est détaillée à la fin du document.

Le **rôle du GT**, qui s'est réuni deux fois, 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,
- 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 deux réunions de travail animées par la HAS.

Le **rôle du panel d'experts** a été de :

- participer à la notation des EIM.

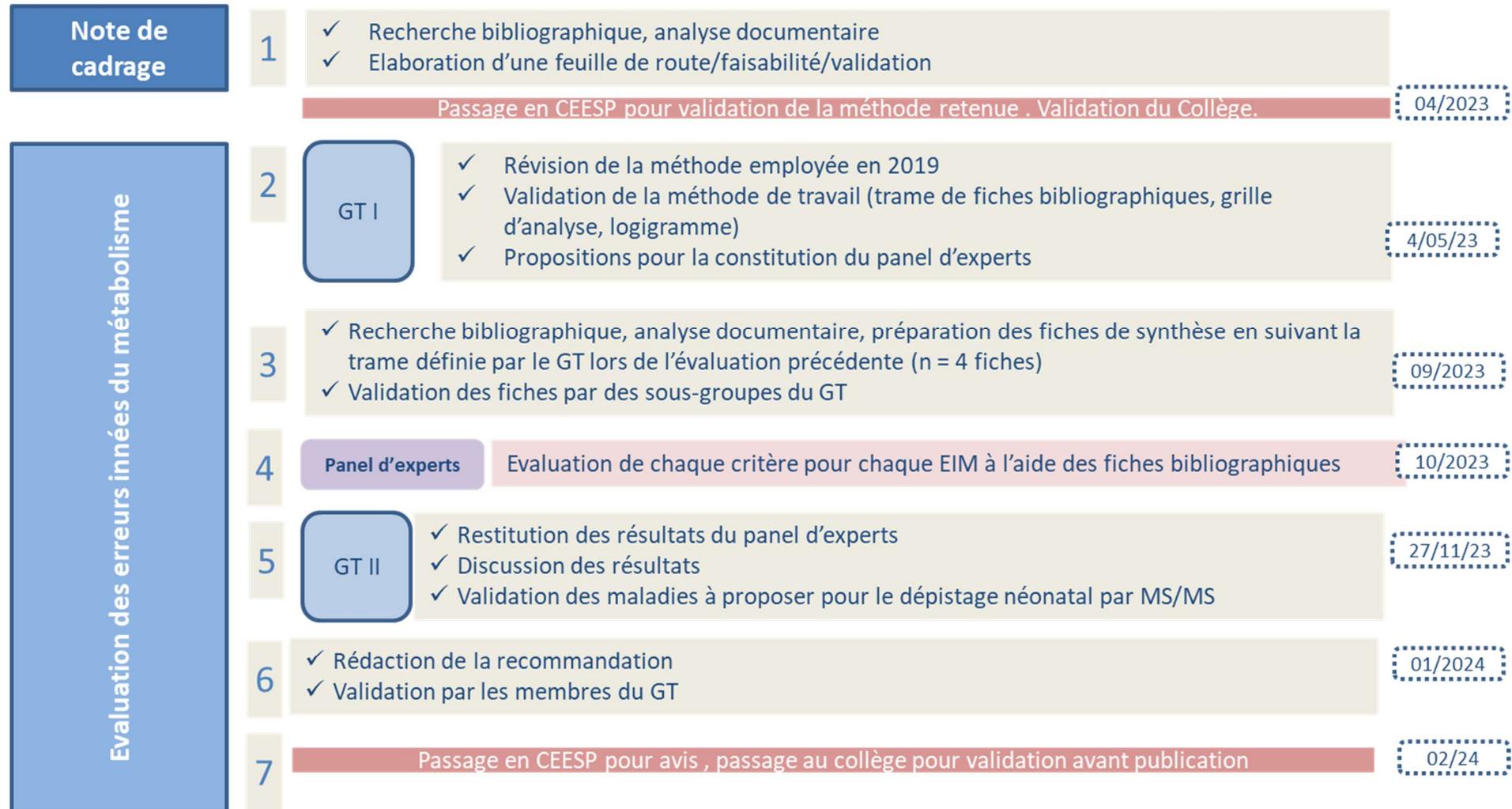
Chaque expert a reçu un questionnaire par voie électronique avec une grille avec 8 questions pour chaque maladie en même temps que les fiches de synthèse bibliographiques renseignant chacun des critères évalués pour chaque EIM, relues et validées par les membres du GT (cf. Annexe 2 à 5).

Ils se sont exprimés entre le 20 septembre et le 15 octobre 2023.

Le panel d'experts était constitué d'une partie de mêmes experts ayant participé à l'évaluation de 2019, publié en 2020 (9, 10).

Il s'agissait de pédiatres cliniciens (n = 10) et biochimistes/biologistes (n = 12) qui sont impliqués dans le dépistage et/ou le suivi des enfants dépistés pour les maladies métaboliques d'intérêt.

Figure 1. Résumé de la méthodologie mobilisée



3.1. Recherche documentaire

3.1.1. Stratégie et résultats de la recherche

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

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique a été effectuée. La recherche documentaire initiale a porté sur la période 2019-2023 en couvrant l'ensemble des questions d'évaluation identifiées et les types d'études définis en accord avec les porteurs de projet. Elle s'est limitée aux publications en anglais, espagnol, allemand et français. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée en Annexe 1.

Ont été pris en compte : des études comparatives, des études observationnelles, les études rétrospectives, les études des cas, les études transversales, les recommandations, ainsi que les revues systématiques.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Des bases de données bibliographiques : Medline (National Library of Medicine, États-Unis) et Embase (Elsevier, Pays-Bas), Emcare (Elsevier) et PsycInfo (American Psychological Association, États-Unis)
- Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)
- Science Direct (Elsevier)
- Des sites web internationaux pertinents (agences d'évaluation en santé, sociétés savantes)

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, 357 références bibliographiques et 28 documents issus des sites web ont été identifiés, dont 348 ont été analysés.

Le nombre de références retenues est de 209.

3.2. Critères d'évaluation

Conformément au guide méthodologique (9), les questions d'évaluations suivantes qui s'appuient sur six critères majeurs (connaissance de l'histoire naturelle, la gravité de la maladie, l'efficacité du traitement, le bénéfice individuel d'une intervention précoce, la performance de l'examen biologique, et l'information en temps utile) feront l'objet d'une revue exhaustive de la littérature :

- Évaluation des différentes manifestations de l'EIM et de leur évolution dans le temps en l'absence de tout traitement (évolution naturelle), des facteurs prédictifs de l'évolution, de la morbidité y compris la perte de qualité de vie et la mortalité associées (des études d'épidémiologie descriptive, des études en population, registres des malades si disponibles) ;
- Évaluation du délai requis afin de rendre les résultats du dépistage de l'EIM ;
- Évaluation de la gravité de la maladie ;
- Évaluation du bénéfice clinique du dépistage de l'EIM, Tableau 1 ;
- Évaluation des bénéfices individuels du dépistage de l'EIM, Tableau 2 ;
- Évaluation de la performance de la MS/MS pour le dépistage de l'EIM, mesurée par les indicateurs classiques de sensibilité, valeurs prédictives positives, Tableau 3 ;

- Évaluation du nombre de cas de la maladie à la naissance (des données de prévalence de l'EIM pour la population française, ou des pays occidentaux : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord) ;
- Évaluation de l'impact organisationnel de l'inclusion d'une EIM sous considération dans le DNN

Pour répondre à ces questions, la synthèse des preuves sera déclinée selon les PICOT suivants :

Tableau 1 PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique d'une prise en charge mise en place à la suite du dépistage

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Prise en charge ou traitement précoce des nouveau-nés dépistés en contexte d'un DNN
Comparateur	Absence de traitement ou prise en charge après diagnostic clinique (en absence de DNN)
Critères d'évaluation	<p>Critères de jugement généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration du taux de survie - Réduction des hospitalisations et des passages aux urgences <p>Critères de jugement spécifiques/pathologie CIT-1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la morbidité : diminution du nombre de crises métaboliques (léthargie, coma), amélioration du QI, diminution des séquelles neurologiques ; normalisation des concentrations d'ammoniaque plasmatique, réduction du risque de séquelles permanentes <p>Critères de jugement spécifiques /pathologie AP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la morbidité : diminution du nombre de décompensations métaboliques, amélioration du retard de développement, diminution des troubles moteurs, diminution des crises épileptiques et des manifestations cardiaques <p>Critères de jugement spécifiques /pathologie AMM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la morbidité : diminution du nombre de décompensations métaboliques, amélioration des troubles du développement et des mouvements anormaux, amélioration cognitive, amélioration de la fonction rénale, diminution des manifestations cardiaques <p>Critères de jugement spécifiques/pathologie VLCAD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la morbidité : amélioration de la cardiomyopathie, de l'hépatomégalie, et prévention des hypoglycémies et des épisodes d'insuffisance hépatique
Types d'études	Des études observationnelles, les rapports de cas comparant le bénéfice d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif, des études montrant l'effet du traitement (e.g. une intervention diététique) dans la prévention des séquelles et des complications graves

Tableau 2 : PICOT pour l'évaluation du bénéfice individuel d'une intervention précoce due au DNN

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage Néonatal : Réalisé entre 48 et 72h après la naissance pour quatre erreurs innées du métabolisme (CIT-1, AMM, AP, VLCAD) par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)
Comparateur	Absence du dépistage néonatal
Critères d'évaluation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diminution de l'errance diagnostique 2. Amélioration de la qualité de vie des patients : <p>Questionnaires spécifiques : Meilleurs scores pour les dimensions concernant le bien-être émotionnel, comportemental et les interactions sociales, en liaison avec les symptômes générés par la maladie chez les patients dépistés</p>

	Questionnaires génériques : Amélioration de la perception de la santé générale, des dimensions en lien avec les activités physiques, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social chez les patients dépistés. Amélioration de la qualité de vie des familles : Meilleurs scores pour les dimensions du bien-être émotionnel (stress psychosocial des familles) ainsi que pour celles en lien avec les activités physiques et le fonctionnement social.
Types d'études	Des études comparatives, des études observationnelles, les rapports de cas comparant le bénéfice individuel d'un diagnostic précoce (notamment après dépistage) par rapport à celui d'un diagnostic tardif

Tableau 3 : PICOT pour l'évaluation de la performance de la MS/MS dans le cadre du DNN

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage Néonatal : Réalisé entre 48 et 72h après la naissance pour quatre erreurs innées du métabolisme (CIT-1, AMM, AP, VLCAD) par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)
Comparateur	Examens biologiques de confirmation diagnostique
Critères d'évaluation	<p>Critères de jugement primaires :</p> <p>Vrais positifs (les nouveau-nés positifs au test de dépistage et au test de confirmation)</p> <p>Valeur prédictive positive (proportion des nouveau-nés qui ont la maladie parmi ceux qui ont un résultat positif au test)</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <p>Taux de référence (correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage « positif » et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage)</p> <p>Taux de détection (correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de ces maladies qui ont été identifiés parmi les nouveau-nés ayant participé au dépistage)</p>
Types d'études	Des études observationnelles

Limites d'évaluation de la performance :

Un programme de dépistage doit établir des normes de performance, notamment de sensibilité et de spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de la maladie de ceux non atteints.

Dans le cas du DNN par MS/MS, la sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs soient manqués. La majorité des études n'ont pas de méthode de repérage systématique des faux négatifs. Si les études sont récentes, alors que des patients peuvent développer la maladie plus tardivement dans la petite enfance et même à l'âge adulte, les programmes de dépistage n'ont pas suffisamment de recul pour identifier ces patients.

La valeur prédictive positive (VPP) aide à brosser un portrait des patients orientés vers une démarche diagnostique et qui seront réellement atteints de la maladie. Les VPP plus faibles sont dues à la présence de résultats faux positifs parmi un petit nombre de nouveau-nés avec un résultat positif au dépistage. L'ajout d'un test de deuxième intention dans la MS/MS a été reconnu comme étant un des facteurs contribuant à améliorer la VPP.

Les critères d'évaluation sont analysés à travers le logigramme suivant défini lors de la précédente évaluation (8) et dans le guide méthodologique HAS (9).

3.3. Questions hors champ de l'évaluation proposée

Seules les questions directement en lien avec les quatre EIM ici mentionnées ont été abordées dans le cadre de cette évaluation.

Les algorithmes de dépistage et diagnostic sont élaborés par la commission de biologie du COPIL DNN.

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

3.4. Aspects déontologiques

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation et l'indépendance des travaux de la HAS, l'ensemble des experts participant au GT ont rempli ou actualisé leur déclaration d'intérêts mentionnant leurs liens directs et indirects avec les entreprises ou établissements dont l'activité entre dans le champ de compétence de la HAS, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. La sélection des candidats est effectuée en fonction de leur expertise et de leurs éventuels liens d'intérêts au regard du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Elle tient compte également des modes et des lieux d'exercice représentés et dans le souci de favoriser la parité.

La déclaration d'intérêts des candidats retenus par la HAS a été publiée sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/> avant la première réunion du groupe.

À noter, les experts recrutés sont soumis à un certain nombre de principes qui relèvent de l'obligation de confidentialité (secret et discrétion professionnelle), de l'obligation de loyauté et du devoir de réserve.

4. Revue de critères d'évaluation et conclusions du GT

Les connaissances actualisées d'après la littérature de quatre maladies métaboliques évaluées sont présentées en annexes : CIT-1 (Annexe 2), AP (Annexe 3), AMM (Annexe 4), VLCAD (Annexe 5).

Ce chapitre présentera les résultats de l'évaluation de critères menées par les 22 experts du panel, l'analyse de leurs réponses, les conclusions et l'avis du GT pour chacune des pathologies.

4.1. Résultats de l'évaluation pour la CIT-1

Les réponses de 22 experts répondant à la grille d'évaluation sont présentées en Annexe 2. D'après l'analyse de ces réponses, il ressort que :

- Les experts sont unanimes quant à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui fait consensus à 95,5 % (21/22) ; ainsi que sur la gravité de la maladie (100 %) et l'efficacité du traitement (100 %).
- Les experts ne sont pas unanimes pour trois critères majeurs ce qui mène à une absence de consensus pour ceux-ci :
 - le bénéfice individuel de l'intervention précoce qui n'est pas ou partiellement établi pour 59 % d'experts (13/22)
 - les résultats qui ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît avant 7 jours pour 48 % d'experts (10/22).
 - Enfin, l'examen de dépistage (marqueur sensible et spécifique) qui est jugé fiable par 82 % d'experts (18/22). Ce critère n'atteint pas le consensus attendu de 85 %. Le nombre de faux positifs étant à l'origine de cette notation par les experts.

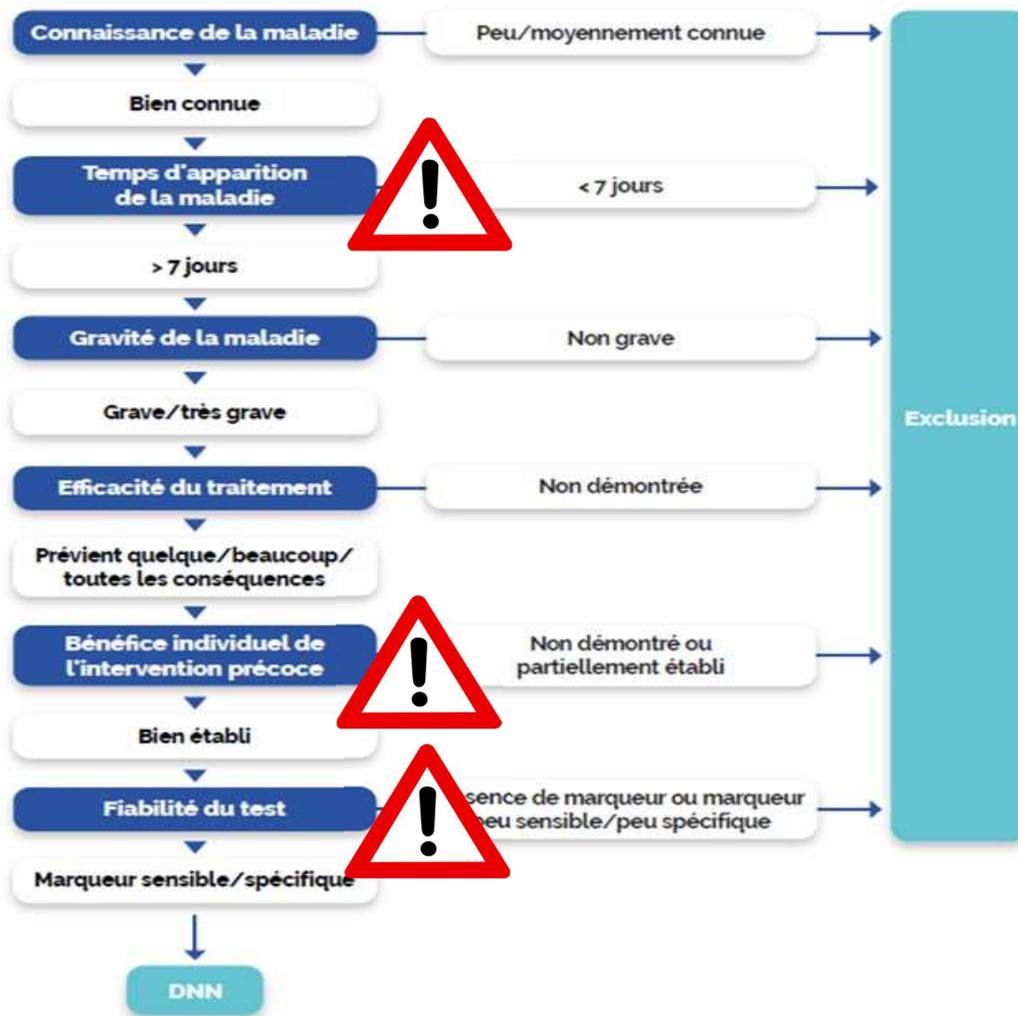


Figure 2 : Application du logigramme décisionnel à la Citrullinémie de type 1 en prenant en compte les résultats du panel d'experts

Selon l'algorithme appliqué pour tous les critères, seulement 6/22 (27,3 %) d'experts ont attribué des codages qui permettraient d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

D'après le panel de 22 experts consultés, l'inclusion de la Citrullinémie de type 1 dans le programme national du DNN en France, dans l'état actuel de connaissances ne fait pas consensus.

Conclusions de l'évaluation : CIT-1

En prenant en compte les données de la revue de littérature, des résultats de l'enquête envoyée au panel d'experts et les délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- La CIT-1 est un trouble du cycle de l'urée se transmettant selon un mode autosomique récessif.
- Elle présente trois phénotypes : une forme néonatale aiguë, survenant avant 30 jours, une forme tardive survenant après 30 jours et une forme asymptomatique, sans hyperammoniémie.
- La CIT-1 est une maladie très rare avec une fourchette de prévalence très large de 1/22 000 en Corée à 1/500 000 au Québec. En Europe et notamment en France, la prévalence de la pathologie est inconnue.
- Les manifestations cliniques sont variables, avec une grande proportion de patients dépistés restant asymptomatiques.
- La CIT-1 est caractérisée par une hyperammoniémie associée à des concentrations sériques élevées de citrulline. Les nourrissons atteints manifestent des signes d'intoxication cérébrale tels qu'une léthargie, des vomissements, des convulsions et des troubles de la conscience. Sans une intervention précoce, les niveaux élevés d'ammoniémie peuvent entraîner un œdème cérébral, un coma et le décès.
- Dans la forme néonatale, le début des symptômes cliniques précédera le résultat d'un éventuel dépistage néonatal car les symptômes peuvent se déclarer dès 2 jours après la naissance.
- Concernant les formes tardives, l'état neurologique du patient au moment de l'épisode révélateur détermine les séquelles à long terme et le pronostic. L'étendue des séquelles des trois quarts des patients qui en survivent est variable : dans 40 à 60 % des cas des troubles des apprentissages et des troubles neurologiques importants sont constatés.
- Les résultats du DNN par la technique MS/MS ne sont pas obtenus en temps utile pour une grande partie des nourrissons atteints de la forme néonatale de la maladie. Ainsi, le dépistage à la naissance serait plus bénéfique pour les enfants avec des formes tardives, qui sont plus fréquentes, mais dont la plupart restent asymptomatiques. Cependant, il est à noter que les données de la littérature sur ces formes asymptomatiques manquent encore de recul (environ 13 ans) pour éliminer la possibilité de survenue de complications à l'âge adulte.
- Le traitement de la CIT-1 consiste en un régime limité en protéines, un traitement par épurateur de l'ammoniaque (benzoate de sodium, phényl-butyrates de sodium/glycérol), L-arginine, voire une transplantation hépatique. La transplantation hépatique améliorerait les fonctions cognitives et la qualité de vie, et apporterait une stabilité métabolique. Cependant, Les données quant à l'efficacité du traitement sont mitigées, certaines études de faible niveau de preuve rapportant que les patients dépistés auraient un meilleur pronostic que ceux repérés cliniquement.
- Le dépistage de la CIT-1 chez les nouveau-nés est réalisé en mesurant la concentration de citrulline (Cit). Dans certaines études, le rapport citrulline/arginine (Cit/arg) ou ornithine/arginine (Orn/Cit) est également mesuré. Le nombre important de faux positifs a conduit le Danemark à arrêter ce DNN.
- L'efficacité du DNN n'est pas démontrée. Quelques pays européens ont intégré la CIT-1 à leur programme depuis 2019 : Finlande, Suède, Islande, ainsi que les États-Unis et l'Australie. Cependant, un panel de 17 experts de huit pays européens et d'Israël ont exprimé leur inquiétude quant au fait que les patients atteints d'hyperammoniémie sévère très précoce ne bénéficient pas du DNN étant donné leur pronostic limité et l'apparition très précoce des symptômes, avant le rendu des résultats (12).
- Ces craintes sont partagées par les experts du panel (n = 22) consultés par le GT. Ainsi, l'inclusion de cette pathologie dans le programme national du DNN en France, dans l'état actuel de connaissances, ne fait pas consensus.

Avis du GT sur l'inclusion de la CIT-1 au programme de DNN

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.

La discussion a été focalisée sur les arguments ci-dessous :

- Le manque de consensus sur le bénéfice individuel de l'intervention précoce et le fait que les formes les plus sévères se traduisent par 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 DNN, l'absence de preuves sur l'efficacité du dépistage, et le nombre de cas décrits dans la littérature en tant que patients asymptomatiques qui seront traités « peut-être à tort » toute leur vie.
- Le bénéfice du dépistage à la naissance n'est pas démontré 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 a conclu à l'unanimité qu'en l'état actuel des connaissances, la Citrullinémie de type 1 n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.

4.2. Résultats de l'évaluation pour l'AP

Les réponses de 22 experts répondant à la grille d'évaluation sont présentées en Annexe 7. D'après l'analyse de leurs réponses, il ressort que :

- Les experts sont unanimes quant à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui fait consensus à 86,4 % (19/22) ; ainsi que sur la gravité de la maladie (100 %) et l'efficacité du traitement (100 %).
- Les experts ne sont pas unanimes pour trois critères majeurs ce qui mène à une absence de consensus pour ceux-ci :
 - o le bénéfice individuel de l'intervention précoce qui n'est pas ou partiellement établi pour 68 % d'experts (16/22).
 - o les résultats qui ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît pour la plupart de cas avant 7 jours pour 86,4 % d'experts (19/22).
 - o l'examen de dépistage (marqueur sensible et spécifique) qui est jugé fiable par 77,3 % d'experts (17/22). Ce critère n'atteint pas le consensus attendu de 85 %. Le nombre de faux positifs étant à l'origine de cette notation par les experts, mais aussi l'impossibilité de détecter AP sans l'AMM, source de nombreux faux positifs.

D'après l'algorithme appliqué pour tous les critères, seulement 3/22 (14 %) d'experts ont attribué des

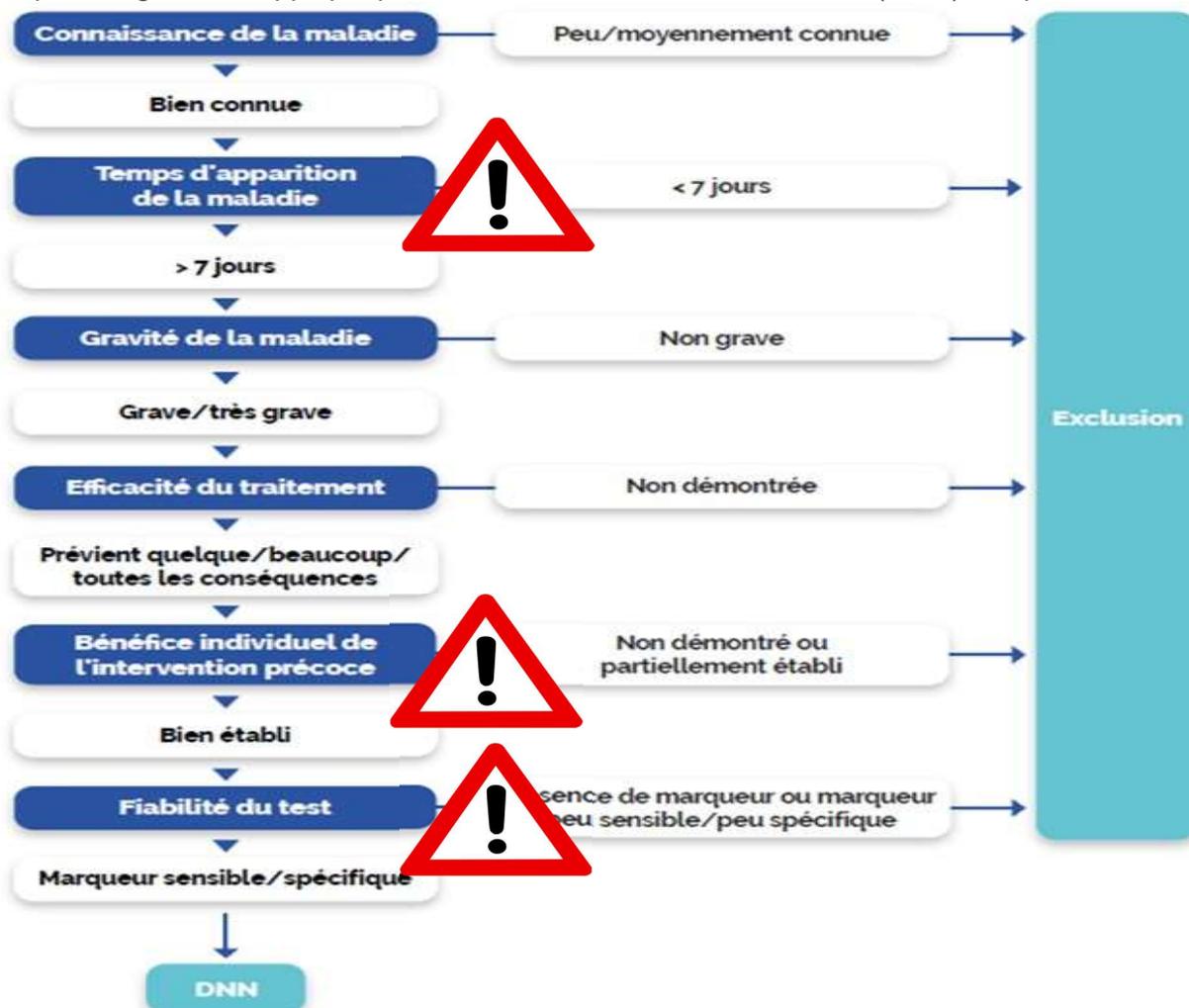


Figure 3 : Application du logigramme décisionnel à l'AP en prenant en compte les résultats du panel d'experts

D'après le panel de 22 experts consultés, l'inclusion de l'acidurie propionique dans le programme national du DNN en France, dans l'état actuel de connaissances ne fait pas consensus.

Conclusions de l'évaluation pour l'AP

En prenant en compte les données de la revue de littérature, des résultats de l'enquête envoyée au panel d'experts et des délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- L'acidurie propionique (AP) est une maladie très rare qui affecte notamment le métabolisme de certains acides aminés et qui se transmet de manière autosomique récessive.
- En Europe, le nombre de cas à la naissance varie de 1/45 466 en Italie (13) à 1/316 243 au Portugal (14). En France, la prévalence n'est pas connue.
- L'AP se présente sous différentes formes selon l'âge d'apparition des symptômes. La forme néonatale et la forme tardive intermittente se caractérisent notamment par des épisodes de décompensation métabolique, alors que la forme tardive chronique peut se manifester par un retard de croissance, de développement, et une cardiomyopathie. Les manifestations cliniques sont variables et peuvent conduire au décès.
- Un nombre important de nourrissons développe les symptômes de la maladie avant le rendu des résultats du DNN.
- La mise en place du DNN bénéficierait aux patients atteints des formes tardives car l'identification de la pathologie permettrait de pouvoir agir rapidement en cas d'hyperammoniémie et/ou de décompensation métabolique.
- Le dépistage à la naissance serait bénéfique dans la réduction du nombre de manifestations cardiaques comparé aux patients dépistés cliniquement. Cependant, les traitements ne semblent pas prévenir le retard de développement cognitif.
- Aucune étude ne permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'AP identifiés par un programme de DNN comparativement au repérage clinique.
- La performance des examens de dépistage ne fait pas consensus. Si une mise en place est prévue, il faudrait utiliser une technique qui permette de dépister dès la naissance avec une bonne performance ce qui ne semble pas assurée par la MS/MS. Un nombre de faux positifs très important est signalé dans la littérature, ce qui provoquerait un impact organisationnel non négligeable sur la filière de la prise en charge.
- Le marqueur biologique utilisé serait le même utilisé pour l'AMM, pas de possibilité avec la MS/MS de dépister l'AP sans dépister l'AMM. Les nombreux faux positifs sont dus à l'AMM, aux anomalies du métabolisme de la vitamine B12 et aux carences nutritionnelles en vitamine B12. Au Québec, les experts de l'INESSS ont fait le pari de proposer les deux pathologies au programme de DNN par MS/MS dans le but de réduire le nombre de faux positifs. Cependant, en novembre 2023 la recommandation n'a pas encore été mise en place (dans la plateforme sanguine par MS/MS).
- Les recommandations relatives au traitement de l'AP s'appuient principalement sur des articles de faible niveau de preuve (séries des cas, avis d'experts). Elles recommandent le traitement de symptômes aigus et la mise en place d'un régime spécifique. Aucun traitement ou prise en charge spécifique n'est prévu pour les enfants asymptomatiques.
- D'après un panel multidisciplinaire d'experts de 2021 le DNN augmenterait la possibilité d'un diagnostic précoce des patients atteints de la forme d'apparition tardive de l'AP. Le DNN réduirait la mortalité néonatale, en revanche il ne parviendrait pas à éviter la décompensation métabolique

néonatale, n'empêcherait pas les décompensations métaboliques et ne permettrait pas d'améliorer le développement cognitif.

- Les experts du panel (n = 22) consultés ne sont pas favorables à l'inclusion de l'AP au programme de dépistage, notamment en raison de l'apparition brutale de la maladie avant d'obtenir le résultat, ce qui ne permettrait pas d'intervenir en temps utile. Le bénéfice pour l'enfant avec la forme néonatale n'est pas démontré. De plus, le marqueur biologique est le même que pour l'acidurie méthylmalonique (AMM) et produit beaucoup de faux positifs, ce qui aurait un impact organisationnel très important sur la filière.

Avis du GT sur l'inclusion de l'AP au programme de DNN

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'AP dans le programme national du DNN.

La discussion a été focalisée sur les arguments ci-dessous :

- Environ 60 % des patients montrent des signes cliniques avant le résultat.
- Le DNN pourrait bénéficier aux patients atteints de formes tardives car il permettrait d'anticiper la gestion des crises.
- Le bénéfice du DNN n'est pas très clair, et ne fait pas consensus.
- Le dépistage de l'AP se fait de façon concomitante avec celui de l'AMM, des difficultés techniques sont décrites, ainsi qu'un nombre de faux positifs très importants selon l'état/type de nutrition (carences en vitamine B12).

Le GT a conclu à l'unanimité, qu'en l'état actuel des connaissances, l'acidurie propionique n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.

4.3. Résultats de l'évaluation pour l'Acidurie méthylmalonique

Les réponses de 22 experts répondant à la grille d'évaluation sont présentées en Annexe 8. D'après l'analyse de leurs réponses, il ressort que :

- Les experts sont unanimes quant à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui fait consensus à 86 % (19/22) ; ainsi que sur la gravité de la maladie (86,4 %) et l'efficacité du traitement (82 %).
- Les experts ne sont pas unanimes pour trois critères majeurs ce qui mène à une absence de consensus pour ceux-ci :
 - le bénéfice individuel de l'intervention précoce qui n'est pas ou partiellement établi pour 50 % d'experts (11/22)
 - les résultats qui ne sont pas rendus en temps utile, car la maladie apparaît avant 7 jours pour 33 % d'experts (7/22).
 - l'examen de dépistage (marqueur sensible et spécifique) qui est jugé fiable par 82 % d'experts (18/22). Ce critère n'atteint pas le consensus attendu de 85 %. Le nombre de faux positifs est à l'origine de cette notation par les experts, ainsi que le fait que le marqueur utilisé est le même que pour l'AP.

D'après l'algorithme appliqué pour tous les critères, seulement 4/22 (18 %) d'experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN.

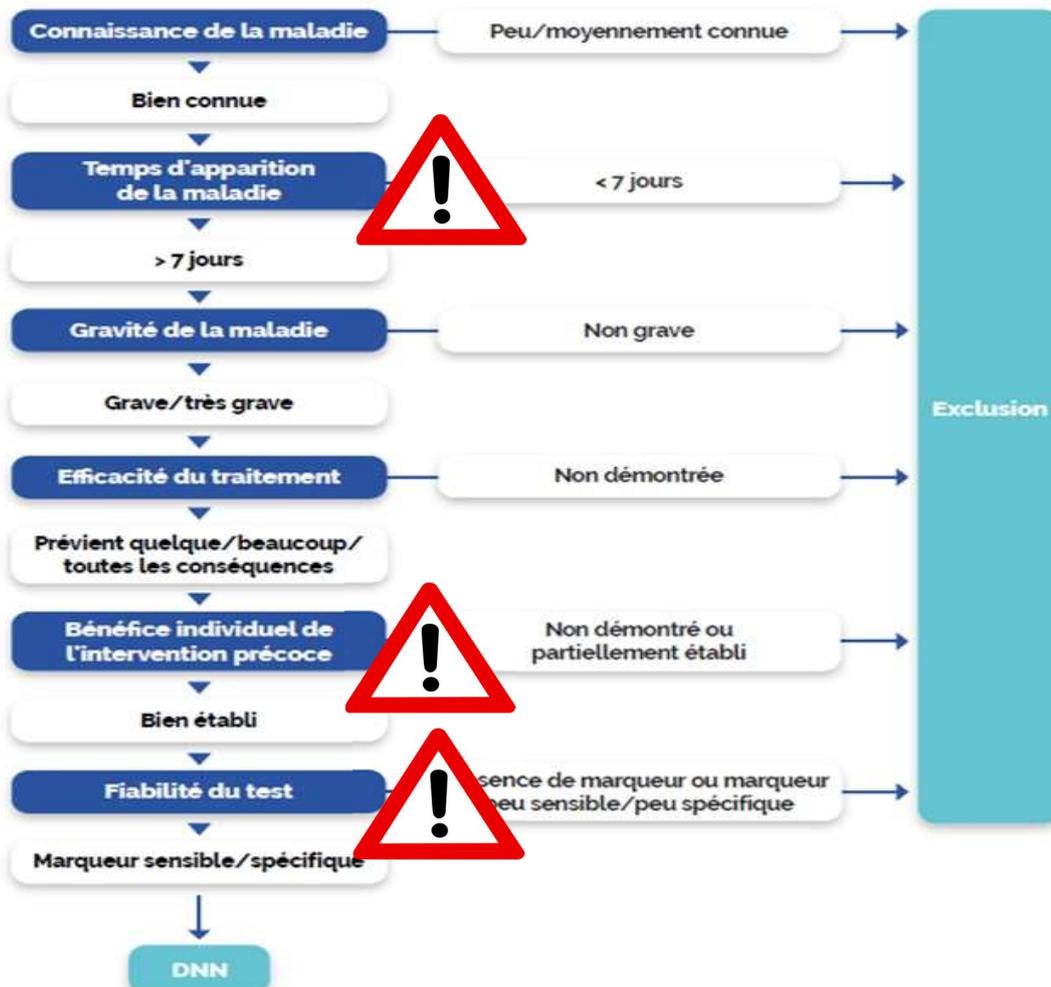


Figure 4 : Application du logigramme décisionnel à l'AMM en prenant en compte les résultats du panel d'experts

D'après le panel de 22 experts consultés, l'inclusion de l'acidurie méthylmalonique dans le programme national du DNN en France, dans l'état actuel de connaissances ne fait pas consensus.

Conclusions de l'évaluation de l'AMM

En prenant en compte les données de la revue de littérature, des résultats de l'enquête envoyée au panel d'experts et des délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- L'acidurie méthylmalonique (AMM) est une maladie très rare qui affecte notamment le métabolisme de certains acides aminés et qui se transmet de manière autosomique récessive.
- 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.
- La prévalence mondiale de l'AMM est estimée à environ 1,14/100 000 avec cependant une grande variabilité allant de 1/19 809 au Koweït à 1/568 901 en Allemagne. La prévalence en France de cette pathologie est inconnue.
- Le déficit peut se déclarer avant 30 j après la naissance (forme néonatale, qui est résistante à la vitamine B12), ou après 30 jours (forme tardive : parfois sensible à la vitamine B12).
- Les nouveau-nés présentant des symptômes, sont nombreux à les déclarer avant le rendu des résultats du DNN (médiane de 4 jours). Après une période asymptomatique de quelques jours (intervalle libre), les patients développent des troubles de la conscience d'aggravation rapidement progressive associés à une hypotonie, des difficultés alimentaires, des vomissements et des signes de déshydratation. Au niveau biologique, on observe une acidocétose, la plupart du temps associée à une hyperammoniémie et une hyperlactatémie.
- La forme tardive, prépondérante, peut se manifester par deux tableaux : une décompensation qui peut avoir les mêmes caractéristiques qu'une décompensation néonatale avec des vomissements, des troubles de la conscience et une déshydratation pouvant aller jusqu'au coma voire au décès. L'enfant peut aussi avoir des symptômes chroniques de la maladie, sans décompensation tels que : déficience intellectuelle et/ou retard de croissance, insuffisance rénale.
- Le but du traitement est de réduire les concentrations de métabolites toxiques pour éviter les décompensations, prévenir les complications à long terme, atteindre un état nutritionnel correct et permettre un développement neurocognitif optimal. Le traitement de référence est un régime hypoprotidique (15) avec surveillance des concentrations plasmatiques des acides aminés essentiels,
- Pour les patients atteints des formes les plus sévères : une greffe hépatique précoce ou, en cas d'insuffisance rénale, une greffe hépatorénale peut être proposée pour limiter les complications à long terme.
- Les études disponibles pour évaluer l'efficacité du dépistage à la naissance sont de faible niveau de preuve. Malgré le dépistage à la naissance, le pronostic sous traitement n'est pas clairement établi et les avis d'experts sont divergents.
- Aucune étude ne permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'AMM identifiés par un programme de DNN comparativement au repérage clinique.
- La performance des examens de dépistage ne fait pas consensus. Si une mise en place est prévue, il faudrait utiliser une technique qui permette de dépister dès la naissance avec une bonne performance ce qui ne semble pas assurée par la MS/MS.

- Le marqueur biologique utilisé serait le même utilisé que pour l'AP, sans possibilité avec la MS/MS de distinguer les deux pathologies. Au Québec, il a été proposé de dépister les deux pathologies pour réduire le nombre de faux positifs (pas encore mis en place).
- Les experts du panel (n = 22) consultés ne sont pas favorables à l'inclusion de cette pathologie dans le programme du dépistage.

Avis du GT sur l'inclusion de l'AMM au programme de DNN

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'AMM dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

La discussion a traité notamment des arguments ci-dessous :

- Environ 60 % des patients montrent des signes cliniques avant le résultat.
- Le DNN pourrait bénéficier aux patients atteints de formes tardives car il permettrait d'anticiper la survenue et d'améliorer la gestion des décompensations. Il pourrait y avoir un intérêt à dépister ces formes tardives mais les moyens techniques actuels ne le permettent pas. L'utilisation d'un marqueur comme le méthylcitrate serait à explorer, par exemple.
- Le bénéfice du DNN n'est pas très clair et ne fait pas consensus.
- Le dépistage de l'AMM se fait de façon concomitante avec celui de l'AP, des difficultés techniques sont décrites, ainsi qu'un nombre de faux positifs très importants selon l'état/type de nutrition (carence en vitamine B12).

Après avoir délibéré sur les bénéfices et inconvénients d'introduire cette pathologie au programme national du DNN, il est considéré que l'acidurie méthylmalonique n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS en l'état actuel des connaissances.

Le GT a conclu à l'unanimité, qu'en l'état actuel des connaissances, l'acidurie méthylmalonique n'est pas éligible au groupe de maladies à dépister à la naissance par MS/MS.

4.4. Résultats du panel d'experts pour le déficit en VLCAD

Les réponses de 22 experts répondant à la grille d'évaluation sont présentées en Annexe 9. D'après l'analyse de ces réponses, il ressort que :

- Les experts sont unanimes quant à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui fait consensus à 86 % (19/22) ainsi que sur la gravité de la maladie (100 %), l'efficacité du traitement (100 %) et le temps d'apparition de la maladie qui permet de communiquer une information en temps utile pour 18 experts (86 %).
- Les experts ne sont pas unanimes pour deux critères majeurs, ce qui mène à une absence de consensus pour ceux-ci :
 - le bénéfice individuel de l'intervention précoce ne serait établi que pour 60 % d'experts (13/22) ;
 - Enfin, l'examen de dépistage (marqueur sensible et spécifique) est jugé fiable par 73 % d'experts (16/22). Ce critère n'atteint pas le consensus attendu de 85 %. Le nombre de faux positifs étant à l'origine de cette notation par les experts.

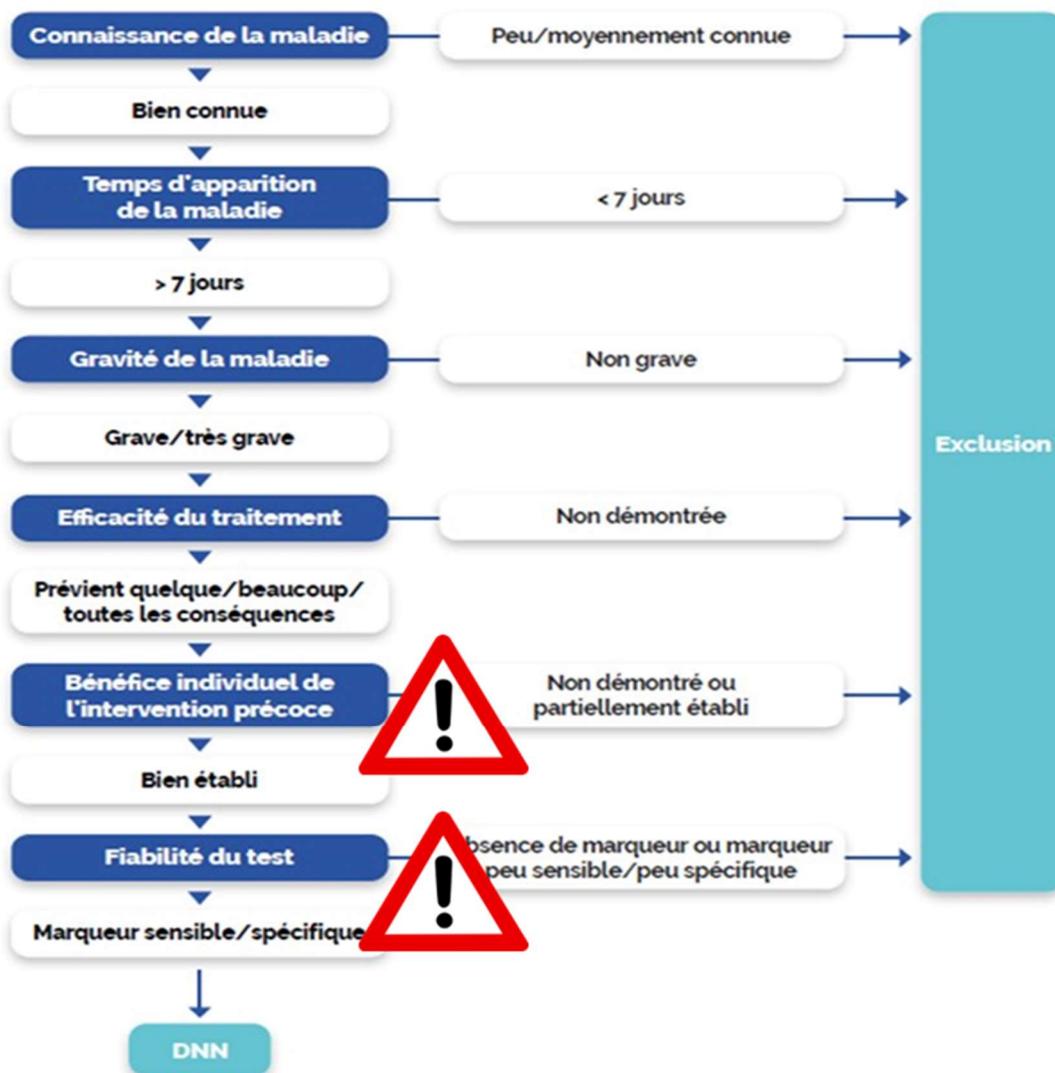


Figure 5 : Application du logigramme décisionnel au déficit en VLCAD en prenant en compte les résultats du panel d'experts

Selon l'algorithme appliqué pour tous les critères, 14/22 (63 %) d'experts ont attribué des codages qui permettent d'inclure cette maladie dans le panel de DNN. Questionnés sur l'intérêt de dépister cette maladie à la naissance, 86% seraient favorables en 2023 tandis qu'ils étaient 65 % en 2019.

D'après le panel de 22 experts consultés, l'inclusion du déficit en VLCAD dans le programme national du DNN en France, en l'état actuel de connaissances ne fait pas l'unanimité sur deux critères. Cependant, ils sont plutôt favorables à l'inclusion de cette pathologie dans le programme du DNN par MS/MS en raison de l'urgence vitale à connaître le statut du patient. Néanmoins, ils pointent la lourdeur du test fonctionnel de confirmation et l'importance d'organiser au préalable la filière du diagnostic.

Conclusions de l'évaluation du déficit en VLCAD

En prenant en compte les données de la revue de littérature, des résultats de l'enquête envoyée au panel d'experts et des délibérations avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD) est un trouble héréditaire, transmis selon le mode autosomal récessif, de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne très longue, ayant des modes de présentation variables, incluant une cardiomyopathie, une hypoglycémie hypocétosique, une hépatopathie, une intolérance à l'effort et une rhabdomyolyse.
- Le nombre de cas de déficit en VLCAD à la naissance est variable ; selon les régions, il se situe entre 1/20 440 au Japon (16) et 1/250 000 en Allemagne (17). La prévalence en France de cette pathologie est inconnue.
- Trois formes cliniques sont décrites selon l'histoire naturelle : forme néonatale (~ 50 % des cas), très sévère, avec une incidence élevée de cardiomyopathie et une mortalité élevée ; forme intermédiaire (~30 % des cas) révélée par des hypoglycémies hypocétosiques et une évolution plus favorable, sans atteinte cardiaque, apparaissant pendant l'enfance ; et une forme myopathique tardive (~20 % des cas) avec une atteinte isolée des muscles squelettiques, des épisodes de rhabdomyolyse et/ou une myoglobulinurie après un exercice ou un jeûne, apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte. Une forme asymptomatique a été récemment signalée (18).
- La plupart des personnes atteintes identifiées par le DNN sont asymptomatiques au moment de la confirmation diagnostique.
- Le traitement du déficit en VLCAD repose sur la limitation des périodes de jeûne en privilégiant les apports en glucides complexes, et sur un apport contrôlé en graisses quantitativement et qualitativement : la limitation de l'apport alimentaire en triglycérides gras à chaîne longue (TCL), suppléments alimentaires de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et compléter en acides gras essentiels, afin de prévenir les épisodes d'hypoglycémie et de la rhabdomyolyse. Pour les formes les plus graves, la mise en place d'une alimentation entérale nocturne est recommandée. Le but du traitement initial sont de freiner la lipolyse (un apport continu de quantités importantes de glucose au minimum de 10 mg/kg/min de glucose chez le nourrisson, et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte est recommandé). Dans la plupart des cas, une supplémentation en carnitine est proposée.
- Les études disponibles pour évaluer l'efficacité du dépistage à la naissance sont de faible niveau de preuve. Les patients identifiés par le DNN auraient un taux de mortalité légèrement inférieur à celui de patients diagnostiqués cliniquement. Cependant, le faible nombre de cas ne permet pas de conclure.

- Aucune étude ne permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de déficit en VLCAD identifiés par un programme de DNN comparativement au repérage clinique.
- Les tests de confirmation diagnostique s'avèrent lourds. Par ailleurs, il est à noter que le profil des acylcarnitines peut être normal en période néonatale chez des nouveau-nés atteints.
- La performance des examens de dépistage ne fait pas consensus en raison du nombre de faux positifs. Au Québec, l'INESSS a conclu en 2023 sur la pertinence de maintenir ce dépistage dans le programme de DNN malgré le nombre élevé de faux positifs détectés au cours des trois premières années du dépistage du déficit en VLCAD (19).
- Les experts du panel (n = 22) consultés sont plutôt favorables à l'inclusion de cette pathologie dans le programme de DNN par MS/MS en raison de l'urgence vitale à connaître le statut du patient. Cependant, ils pointent la lourdeur du test fonctionnel de confirmation et l'importance d'organiser la filière du diagnostic au préalable.

Avis du GT sur l'inclusion du déficit en VLCAD au programme de DNN

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 VLCAD dans le groupe des maladies à dépister à la naissance.

La discussion a traité notamment des arguments ci-dessous :

- ➔ L'intérêt de dépister la pathologie dès la naissance pour pouvoir agir en cas de décompensation métabolique est souligné. Les symptômes sont variés et la maladie peut évoluer très rapidement entraînant le décès.
- ➔ D'après l'expérience des pédiatres du GT, sans dépistage à la naissance, l'errance diagnostique peut s'avérer longue. La mise en place d'un traitement qui vise à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse semble améliorer le pronostic des formes sévères.
- ➔ Les patients atteints des formes intermédiaire et/ou tardive pourraient demeurer asymptomatiques s'ils adhèrent à un traitement nutritionnel et à un protocole de prise en charge strict lors de situations à risque (par exemple en cas de fièvre et/ou vomissements, ou de jeûn avant une chirurgie...).
- ➔ La maladie apparaît dans la plupart de cas après le rendu des résultats, la prise en charge et le traitement sont disponibles et décrits en France par la filière G2M (20)
- ➔ Cette pathologie est dépistée notamment dans 14 pays européens, aux États-Unis, en Australie et au Canada. Une évaluation récente réalisée par l'INESSS a conclu favorablement au maintien de ce dépistage par MS/MS (introduit en 2018).
- ➔ Le dépistage s'accompagne d'un risque important de faux positifs. Les experts du GT ont discuté sur le marqueur le plus approprié à utiliser (notamment la C14:1-carnitine). L'algorithme décisionnel et les seuils seront à établir par la Commission Biologie du CNCNDN. Il sera nécessaire aussi de bien définir l'impact organisationnel de l'introduction de ce dépistage notamment celui des tests fonctionnels.

Après délibération avec le GT, et bien que deux critères n'aient pas atteint le consensus attendu, l'intérêt de dépister la pathologie dès la naissance pour pouvoir agir en cas de décompensation métabolique permettant ainsi d'éviter les décès a permis de conclure à l'unanimité sur la pertinence de proposer l'intégration du déficit en VLCAD à la liste des maladies du programme du DNN à dépister par la technologie de spectrométrie de masse en tandem.

5. Conclusions et recommandations

Ce travail a réévalué l'opportunité d'inclure cinq maladies non recommandées dans une évaluation précédente. L'opportunité d'inclure le déficit en OTC n'a pas été évaluée en raison de l'absence de marqueur biologique sanguin, spécifique, mesurable par la technique de MS/MS.

Cette évaluation a pris en compte les données de la littérature disponibles ainsi que les avis d'experts. Parmi les quatre maladies évaluées, l'état actuel des connaissances pour trois d'entre elles (CIT-1, AP, AMM) ne permet pas de les proposer au programme national de DNN.

Ces maladies qui sont relativement bien connues ne font pas de consensus en raison du manque de preuves sur l'efficacité du DNN, pour lequel la technique de MS/MS risque de produire un nombre élevé de faux positifs. De plus, pour ces trois maladies les symptômes peuvent se déclarer brutalement avant le rendu des résultats. Notamment, les raisons ci-dessous déjà évoquées dans la précédente évaluation sont toujours des arguments d'actualité, en particulier :

Citrullinémie : le bénéfice individuel du dépistage de cette maladie n'est pas évident. Il apparaît que les patients atteints des 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.

Aciduries propionique et méthylmalonique : pour ces deux pathologies, il apparaît que 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.

Dans le cas de la quatrième maladie évaluée, **le déficit en déshydrogénase des acyl-coA à chaîne très longue (VLCAD)**, la plupart des patients sont symptomatiques après le rendu des résultats. Bien que pour ce déficit le nombre de faux positifs ne soit pas négligeable, l'intérêt de dépister la pathologie dès la naissance pour pouvoir agir en cas de décompensation métabolique est souligné par les experts. Les symptômes sont variés et la maladie peut évoluer très rapidement entraînant le décès. Le dépistage à la naissance contribuera à réduire l'errance diagnostique et le retard à la mise en place d'un traitement qui vise à prévenir les épisodes de décompensation (hypoglycémie hypocétotique, rhabdomyolyse) et qui semble améliorer le pronostic des formes sévères.

A ce jour, toutes les conditions ne sont pas réunies pour recommander certaines pathologies évaluées.

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, de la disponibilité de marqueurs fiables et d'un bénéfice individuel démontré pour l'enfant dépisté.

5.1. Recommandations : Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

La HAS recommande d'élargir au déficit en VLCAD le DNN en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.

5.1.1. Modalités de mise en œuvre

La HAS recommande que le dépistage du déficit en VLCAD prévoie l'utilisation du marqueur C14 :1- carnitine afin de réduire le nombre de faux positifs.

La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux CRDN dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin de réduire le délai de rendu des résultats.

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.

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.

La HAS insiste sur la nécessité de fournir les moyens humains et financiers nécessaires à la mise en œuvre de ce dépistage et au suivi des nouveau-nés dépistés sur tout le territoire.

5.1.2. Suivi et évaluation

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),

Table des annexes

Annexe 1.	Processus de sélection de la littérature	39
Annexe 2.	Actualisation de connaissances sur la CIT-1	45
Annexe 3.	Actualisation de connaissances sur l'AP	54
Annexe 4.	Actualisation de connaissances sur l'AMM	67
Annexe 5.	Actualisation de connaissances du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD)	82
Annexe 6.	Résultats de la grille CIT-1	98
Annexe 7.	Résultats de la grille AP	99
Annexe 8.	Résultats de la grille AMM	100
Annexe 9.	Résultats de la grille VLCAD	101

Annexe 1. Processus de sélection de la littérature

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.

Les tableaux ci-dessous présentent la stratégie de recherche initiale dans les bases de données Embase, Emtree, Medline et PsycInfo. Dans ces tableaux, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 4 : Stratégie de recherche initiale dans les bases de données Embase et Medline (Proquest) :

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique et déficit en VLCAD : recommandations, méta-analyses, revues systématiques		
Recommandations		01/2019 – 07/2023	14
Etape 1	<p>MESH.EXACT("Citrullinemia") OR MESH.EXACT("Argininosuccinate Synthase -- deficiency") OR EMB.EXACT("citrullinemia") OR EMB.EXACT("argininosuccinate synthase -- congenital disorder") OR TI,AB,IF(citrullinemia* OR citrullinuria* OR NICCD) OR TI,AB,IF(argininosuccinate PRE/0 synthetase NEAR/2 deficien* OR argininosuccinic PRE/0 acid PRE/0 synthetase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(argininosuccinate PRE/0 synthase NEAR/2 deficien* OR argininosuccinic PRE/0 acid PRE/0 synthase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(ASS PRE/0 deficien* OR citrin NEAR/2 deficien*)</p> <p>OR</p> <p>MESH.EXACT("Propionic Acidemia") OR EMB.EXACT("propionic acidemia") OR TI,AB,IF(propionic PRE/0 acidemia* OR propionicacidemia* OR ketotic PRE/0 glycinemia* OR ketotic PRE/0 hyperglycinemia* OR propionicaciduria*) OR TI,AB,IF(PCC PRE/0 deficien* OR propionyl-CoA PRE/0 carboxylase NEAR/2 deficien* OR acidemia PRE/0 propionic* OR propionic PRE/0 aciduria*)</p> <p>OR</p> <p>(MESH.EXACT("Methylmalonyl-CoA Mutase") AND MESH.EXACT("Amino Acid Metabolism, Inborn Errors")) OR MESH.EXACT("Methylmalonyl-CoA Mutase -- deficiency") OR EMB.EXACT("methylmalonic aciduria") OR TI,AB,IF(methylmalonic PRE/0 acidemia* OR methylmalonic PRE/0 aciduria* OR Cobalamin PRE/0 C PRE/0 methylmalonic PRE/0 acidemia*) OR TI,AB,IF(CblC OR cblA OR cblB OR cblD OR cblF) OR TI,AB,IF("Vitamin B12 Lysosomal Release Defect" OR "Vitamin B12 Lysosomal Release Defects" OR "Cobalamin F Disease" OR "Cobalamin F Diseases")</p> <p>OR</p> <p>(EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase") AND EMB.EXACT("disorders of lipid and lipoprotein metabolism")) OR (MESH.EXACT("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain") AND MESH.EXACT("Lipid Metabolism, Inborn Errors")) OR MESH.EXACT("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain -- deficiency") OR TI,AB,IF(Very PRE/0 Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 Coenzyme PRE/0 A PRE/0 Dehydrogenase PRE/0 Deficien*) OR TI,AB,IF(Acadvl OR Vlcad PRE/0 H OR Vlcad PRE/0 C) OR TI,AB,IF(Very PRE/0 long PRE/0 chain PRE/0 acyl PRE/0 CoA PRE/0 dehydrogenase PRE/0 deficien*) OR TI,AB,IF(Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 CoA PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 Coenzyme PRE/0 A PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(Decanoyl PRE/0 CoA PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*)</p>		
ET			
Etape 2	<p>TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development</p>		

	conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2019 – 07/2023	20
Etape 1			
ET			
Etape 3	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT("network meta-analysis") OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR EMB.EXACT("Cochrane Library")		
Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique et déficit en VLCAD : données épidémiologiques			
Tout type d'étude		01/2019 – 12/2022	77
Etape 4	QU(epidemiology) OR MESH.EXACT("Incidence") OR MESH.EXACT("Prevalence") OR MESH.EXACT("Morbidity") OR MESH.EXACT("Mortality") OR EMB.EXACT("mortality") OR EMB.EXACT("morbidity") OR EMB.EXACT("incidence") OR EMB.EXACT("prevalence") OR TI(epidemiolog* OR morbidity OR mortality OR incidence OR prevalence)		
ET			
Etape 1			
Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique et déficit en VLCAD : histoire naturelle et âge d'apparition			
Tout type d'étude		01/2019 – 12/2022	154
Etape 5	EMB.EXACT("onset age") OR MESH.EXACT("Age of Onset") OR TI,AB(onset NEAR/2 age) OR EMB.EXACT("disease exacerbation") OR EMB.EXACT("disease course") OR MJEMB.EXACT(EXPLODE("disease course")) OR MESH.EXACT(EXPLODE("Disease Progression")) OR MESH.EXACT("Disease Attributes") OR MJMESH.EXACT(EXPLODE("Disease Attributes")) OR TI,AB(natural PRE/0 history) OR TI,AB(disease PRE/0 (progression OR evolution OR development OR course)) OR TI,AB(clinical PRE/0 course OR clinical PRE/0 feature*)		
ET			
Etape 1			
Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique et déficit en VLCAD : thérapie / prise en charge			
Tout type d'étude		01/2019 – 12/2022	132
Etape 1			
ET			
Etape 6	MJEMB.EXACT("drug therapy") OR MJEMB.EXACT("therapy") OR MJEMB.EXACT("diet therapy") OR MJEMB.EXACT("diet") OR MJEMB.EXACT("nutrition") OR MJEMB.EXACT("disease management") OR MESH.EXACT("Drug Therapy") OR MESH.EXACT("Therapeutics") OR MESH.EXACT("Diet Therapy") OR MESH.EXACT("Nutrition Therapy") OR MESH.EXACT("Disease Management") OR TI(therapy OR therapies OR therapeutic* OR diet OR diets OR dietetic* OR regimen* OR nutrition)		
OU			
Etape 7	MESH.EXACT("Citrullinemia -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Citrullinemia -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Citrullinemia -- surgery") OR MESH.EXACT("Citrullinemia -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Citrullinemia -- therapy") OR MESH.EXACT("Citrullinemia -- rehabilitation") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- therapy") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- prevention") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- rehabilitation") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- drug therapy") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- surgery") OR EMB.EXACT("citrullinemia -- disease management") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- rehabilitation") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- surgery") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- therapy") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia -- drug therapy") OR EMB.EXACT("propionic acidemia -- disease management") OR EMB.EXACT("propionic acidemia -- drug therapy") OR EMB.EXACT("propionic acidemia -- therapy") OR EMB.EXACT("propionic		

acidemia -- surgery") OR EMB.EXACT("propionic acidemia -- prevention") OR EMB.EXACT("propionic acidemia -- rehabilitation")
 OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- prevention") OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- rehabilitation") OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- surgery") OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- therapy") OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- drug therapy") OR
 EMB.EXACT("methylmalonic aciduria -- disease management")
 OR
 EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase -- surgery")
 OR EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase -- therapy") OR EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase -
 - disease management") OR EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase -- drug therapy") OR EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase -- rehabilitation")

Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique et déficit en VLCAD et dépistage néonatal

Tout type d'étude 01/2019 – 07/2023 225

Etape 8 MESH.EXACT("Neonatal Screening") OR EMB.EXACT("newborn screening") OR TI,AB,IF(neonatal NEAR/2 screening OR newborn NEAR/2 screening) OR (MESH.EXACT("Mass Screening") OR EMB.EXACT("mass screening") OR TI(screen* OR detection)) AND (MESH.EXACT("Infant, Newborn") OR EMB.EXACT("newborn") OR TI(newborn* OR infant OR neonat*))

ET Etape 1

MESH/EMB : descripteur ; QU : « subheading » ; ti : titre ; ab : résumé ; DTYPE : type de publication ; PUB : titre du journal

Tableau 5 : Stratégie de recherche initiale dans les bases de données Embase, Emcare, Medline et PsycInfo (Proquest) :

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Tout type d'étude	Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique, déficit en VLCAD, dépistage néonatal et qualité de vie	Pas de limite – 03/2023	19
Etape 1	MESH.EXACT("Citrullinemia") OR MESH.EXACT("Argininosuccinate Synthase -- deficiency") OR EMB.EXACT("citrullinemia") OR EMB.EXACT("argininosuccinate synthase -- congenital disorder") OR TI,AB,IF(citrullinemia* OR citrullinuria* OR NICCD) OR TI,AB,IF(argininosuccinate PRE/0 synthetase NEAR/2 deficien* OR argininosuccinic PRE/0 acid PRE/0 synthetase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(argininosuccinate PRE/0 synthase NEAR/2 deficien* OR argininosuccinic PRE/0 acid PRE/0 synthase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(ASS PRE/0 deficien* OR citrin NEAR/2 deficien*) OR MESH.EXACT("Propionic Acidemia") OR EMB.EXACT("propionic acidemia") OR TI,AB,IF(propionic PRE/0 acidemia* OR propionicacidemia* OR ketotic PRE/0 glycinemia* OR ketotic PRE/0 hyperglycinemia* OR propionicaciduria*) OR TI,AB,IF(PCC PRE/0 deficien* OR propionyl-CoA PRE/0 carboxylase NEAR/2 deficien* OR acidemia PRE/0 propionic* OR propionic PRE/0 aciduria*) OR (MESH.EXACT("Methylmalonyl-CoA Mutase") AND MESH.EXACT("Amino Acid Metabolism, Inborn Errors")) OR MESH.EXACT("Methylmalonyl-CoA Mutase -- deficiency") OR EMB.EXACT("methylmalonic aciduria") OR TI,AB,IF(methylmalonic PRE/0 acidemia* OR methylmalonic PRE/0 aciduria* OR Cobalamin PRE/0 C PRE/0 methylmalonic PRE/0 acidemia*) OR TI,AB,IF(CblC OR cblA OR cblB OR cblD OR cblF) OR TI,AB,IF("Vitamin B12 Lysosomal Release Defect" OR "Vitamin B12 Lysosomal Release Defects" OR "Cobalamin F Disease" OR "Cobalamin F Diseases") OR (EMB.EXACT("long chain acyl coenzyme A dehydrogenase") AND EMB.EXACT("disorders of lipid and lipoprotein metabolism")) OR		

(MESH.EXACT("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain") AND MESH.EXACT("Lipid Metabolism, Inborn Errors")) OR MESH.EXACT("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain -- deficiency") OR TI,AB,IF(VERY PRE/0 Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 Coenzyme PRE/0 A PRE/0 Dehydrogenase PRE/0 Deficien*) OR TI,AB,IF(Acadvl OR Vlcad PRE/0 H OR Vlcad PRE/0 C) OR TI,AB,IF(VERY PRE/0 long PRE/0 chain PRE/0 acyl PRE/0 CoA PRE/0 dehydrogenase PRE/0 deficien*) OR TI,AB,IF(Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 CoA PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(Long PRE/0 Chain PRE/0 Acyl PRE/0 Coenzyme PRE/0 A PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*) OR TI,AB,IF(Decanoyl PRE/0 CoA PRE/0 Dehydrogenase NEAR/2 deficien*)

ET

Etape 2 (SU.EXACT("Disease Screening") AND (SU.EXACT("Neonatal Disorders") OR SU.EXACT("Neonatal Period"))) OR MESH.EXACT("Neonatal Screening") OR EMB.EXACT("newborn screening") OR TI,AB,IF(neonatal NEAR/2 screening OR newborn NEAR/2 screening) OR (MESH.EXACT("Mass Screening") OR EMB.EXACT("mass screening")) OR TI(screen* OR detection)) AND (MESH.EXACT("Infant, Newborn") OR EMB.EXACT("newborn") OR TI(newborn* OR infant OR neonat*))

ET

Etape 3 SU.EXACT.EXPLODE("Quality of Life") OR EMB.EXACT.EXPLODE("quality of life") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Quality of Life") OR TI,AB,IF(quality NEAR/1 life OR QOL OR HRQOL)

Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique, déficit en VLCAD et dépistage néonatal : efficacité / résultats		
Tout type d'étude	Pas de limite –	195
		03/2023
Etape 4	MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcome") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Outcome Assessment, Health Care") OR EMB.EXACT.EXPLODE("treatment outcome") OR SU.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcomes") OR TI,AB(outcome OR effectiveness OR efficacy)	
ET		
Etape 1 ET Etape 2		

MESH/EMB : descripteur ; QU : « subheading » ; ti : titre ; ab : résumé ; DTYPE : type de publication ; PUB : titre du journal

2 – Sites consultés

Dernière consultation : août 2023

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
 Agency for Care Effectiveness
 Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
 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
 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
 Asociación Española de Cribado Neonatal
 Asociación Española de Pediatría
 Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
 Australan Paediatrics Society
 BMJ Best Practice
 British Association of Perinatal Medicine
 British Columbia guidelines
 British Columbia Perinatal Health Program
 British Inherited Metabolic Disease Group
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
 Canadian College of Medical Geneticists

Canadian Organization for Rare Disorders
Canadian Pediatric Society
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
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
Centre national de coordination du dépistage néonatal
Cleveland Clinic Innovations
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF
Danish Health Authority (Sundhedsstyrelsen)
Danish Paediatric Society
Dépistage néonatal suisse
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 Standards of Care for Newborn Health
Expertise collective INSERM
Finnish Paediatric Association
Genetics Home Reference
Guidelines International Network – GIN
Health Council of the Netherlands
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Health Technology Wales
Human Genetics Society of Australasia
Icelandic Pediatric Society
Institute for Clinical and Economic Review – ICER
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)
Instituto Mexicano del Seguro Social
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 Health and Medical Research Council – NHMRC
National Newborn Screening & Genetics Resource Center
National Health Services Innovation Observatory
National Institute of Child Health and Human Development
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Screening Unit, New Zealand
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand National Screening Unit
Nordic Federation of Societies of Obstetric and Gynecology
Nordic Pediatric Society
Norsk Gynekologisk Forening
Norwegian Institute of Public Health
Norwegian Pediatric Association
Organic Acidemia Association
Orphanet
Paediatric Society of New Zealand
Provincial Council of Maternal Child Health

Public Health Agency of Canada
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 Health Technologies Group
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País vasco)
Singapore Ministry of Health
Società Italiana di Neonatologia
Società Italiana di Pediatria
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC
Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism
Société française de néonatalogie
Société française de pédiatrie
Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme
Svenska Neonatalföreningen
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
Washington Health Care Authority

3– Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à début septembre 2023 dans Embase et Medline, sur la base des équations du tableau 1 sur les thèmes :

Citrullinémie, acidémie propionique, acidémie méthylmalonique, déficit en VLCAD : recommandations et méta-analyses/revues systématiques

Dépistage néonatal de la citrullinémie, de l'acidémie propionique, de l'acidémie méthylmalonique et du déficit en VLCAD

Annexe 2. Actualisation des connaissances sur la CIT-1

ORPHA 247525 (néonatale aiguë) ;

CIM-10 : E72.2

Descriptif de la maladie

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

Présentation clinique

CIT-1 se présente sous trois formes :

- Forme néonatale aiguë (la forme "classique"), caractérisée par un manque profond d'activité de l'enzyme argininosuccinate synthétase (ASS) ; survenant avant 30J
- Forme tardive plus légère (la forme "non classique"), qui se caractérise par une absence partielle de l'enzyme ASS ; survenant après 30J
- Forme asymptomatiques.

Epidémiologie

L'analyse des données de la littérature est fondée sur des études reposant sur un dépistage néonatal systématique à la naissance, notamment par la technique de MS/MS. Tableau 6 résume le nombre de cas détectés à la naissance et la prévalence de CIT-1 décrits à l'étranger (études épidémiologiques, programmes nationaux ou par état/région).

Tableau 6: Nombre de cas de CIT-1 à la naissance : principales publications de 2003 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude et année d'inclusion au DNN	Dépistés (n)	Cas confirmés (n)	Cas à la naissance (n)
EUROPE				
Martin Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (21)	Rapports d'évaluation du DNN (2011 – 2019, inclus en 2011)	592 822	2	1/296 411
Ruoppolo <i>et al.</i> 2022, Italie (22)	Rapports d'évaluation du DNN (2019 – 2020, inclus en 2016)	806 770	14	1/57 626
Sörensen <i>et al.</i> 2020, Suède (23)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2010 – 2019, inclus en 2011)	1 000 000	9	1/110 000
Lund <i>et al.</i> 2012, Danemark (Îles Féroé et Groenland), (24)	Rapports d'évaluation du DNN (2002 – 2009, inclus en 2002)	504 049	3	1/148 823
Linder <i>et al.</i> 2011, Allemagne (Sud-Ouest), (25)	Rapports d'évaluation du DNN (1999 - 2009)	583 553	10	1/58 355
Couce <i>et al.</i> 2011, Espagne (Galice), (26)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2000 – 2010, inclus en 2000)	210 165	1	1/210 165
Kasper <i>et al.</i> 2010, Autriche (27)	Rapports d'évaluation du DNN (2002 – 2009, inclus en 2002)	622 489	8	1/77 811
La Marca <i>et al.</i> 2008, Italie (Toscane), (28)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2002 – 2007, inclus en 2002)	160 000	2	1/80 000
Keskinen <i>et al.</i> 2008, Finlande, (29)	Rétrospective, basée sur des données d'enquête (1998 - 2001)	1 616 000	1	1/1 616 000
AMERIQUE DU NORD				
INESSS 2019, Canada (Québec) (30)	Rapport	n.r.	10	1/493 986

Summar <i>et al.</i> 2013, États-Unis (31)	Rapports annuels du DNN, les registres (UDCD, E-IMD) (2001-2012)	6 077 736	52	1/117 000
ASIE				
Al-Jasmi <i>et al.</i> 2016, Émirats Arabes Unis (32)	Rapports d'évaluation du DNN (2013 – 2014, inclus en 2011)	136 049	4	1 /34 012
Niu <i>et al.</i> 2010, Taiwan (33)	Rapports d'évaluation du DNN (2000 – 2009, inclus en 2000)	592 717	5	1/118 543
Yoon <i>et al.</i> 2003, Corée (34)	Rapports d'évaluation du DNN (2001 - 2003)	44 300	2	1/22 150
OCÉANIE				
Wilcken <i>et al.</i> 2009, Australie (35)	Etude de cohorte (1998 - 2002)	461 500	3	§

n.r. : non rapporté.

§ : Aucun cas n'a été détecté parmi les 461 500 enfants qui ont participé au dépistage.

La répartition des cas observés dans la littérature pour chaque forme est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Type d'apparition, la répartition des formes de CIT-1 (Principales publications à 2013 à 2022)

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Cas confirmés (n)	Distribution des cas/forme, n		
			Néonatale	Tardive	Asymptomatique
Identifiée par le DNN					
Martin Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (21)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2019)	2	1/2	0	1/2
Rüegger <i>et al.</i> 2014, Autriche, Allemagne, Hollande, Suisse, Royaume-Uni (36)	Observationnelle, sérié de patients	28 ¶		5/28	23/28
Diagnostiquée cliniquement					
Moarefian <i>et al.</i> 2022, Iran (37).	Série de cas	17 ‡	13/17	3/17	1/17
Kido <i>et al.</i> 2021, Japon (38)	Série de cas	48 ¶	34/48	9/48	
Posset <i>et al.</i> 2019, Amérique du Nord Europe (39)	Registres Américain (UCDC) et Européen (E-IMD)	66 § 71 §	38/66 48/71	9/66 15/71	19/66 8/71
Kose <i>et al.</i> 2017, Turquie (40)	Série de cas	14 *	9/14	5/14	
Posset <i>et al.</i> 2016, Europe (41)	Registre Européen (E-IMD)	87 π	44/87	15/87	27/87
Kolker <i>et al.</i> 2015, Europe (42)	Registre Européen (E-IMD)	61 #	33/61	15/61 #	13/61
Martín-Hernández <i>et al.</i> 2014, Espagne (43)	Registre de patients	22 **	14/22	4/22	4/22
Rüegger <i>et al.</i> 2014, Autriche, Allemagne, Hollande, Suisse, Royaume-Uni (36)	Série de cas	15 ¶¶		15/15	
Lee <i>et al.</i> 2013, Corée (44)	Série de cas	20 ¥	13/20	4/20	3/20

¶ 5 était asymptomatique au moment du dépistage, mais a développé ultérieurement une hyperammoniémie.

‡ : symptômes incluent hyperammoniémie (forme néonatale) ; vomissement, léthargie, convulsion, retard de développement moteur (forme tardive).

‡ : 3 cas ont été diagnostiqués avant la naissance. Pour 2 cas, la date d'apparition des symptômes est inconnue. Patients ayant une forme néonatale et tardive présentaient une hyperammoniémie.

§ : déficits neurologiques, sepsis, hypotonie, convulsions, vomissements et difficultés alimentaires, hyperexcitabilité (forme néonatale et tardive).

*: symptômes incluent hyperammoniémie, encéphalopathie (forme néonatale et tardive).

π: symptômes incluent hyperammoniémie, troubles moteurs, déficience intellectuelle (forme néonatale et tardive).

: Parmi les 15 patients, 7 ont eu une apparition tardive sans crise aiguë. Symptômes incluent trouble de conscience, vomissement, sepsis, convulsion, hypotonie, hyperexcitabilité (forme néonatale et tardive).

** : symptômes incluent encéphalopathie, troubles de l'apprentissage, retard de développement, épilepsie, troubles moteurs (forme néonatale), hyperammoniémie, encéphalopathie (forme tardive).

¶¶ : symptômes incluent hyperammoniémie, convulsions, déficit cognitif, retard de développement, insuffisance hépatique.

¥ : symptômes incluent hyperammoniémie, encéphalopathie (forme néonatale et tardive).

Manifestations cliniques de la maladie

La CIT-1 est caractérisée par une hyperammoniémie associée à des concentrations sériques élevées de citrulline. Les nourrissons atteints semblent en bonne santé à la naissance, mais quelques jours après la naissance, du fait de l'accumulation de niveaux sanguins élevés d'ammoniac (hyperammoniémie), ils manifestent des signes d'intoxication cérébrale tels qu'une léthargie, des vomissements, des convulsions et des troubles de conscience (Tableau 8). Certains patients présentent des insuffisances hépatiques aiguës sévères au moment de l'hyperammoniémie. **Sans une intervention précoce, l'hyperammoniémie peut entraîner un œdème cérébral, un coma et le décès.**

Tableau 8 : Manifestations cliniques de CIT-

Manifestations cliniques	Forme néonatal	Forme tardive	
		Chronique	Aiguë
Complications Neurologiques			
Hypotonie (39, 42, 45)	X	X	X
Convulsions (37, 39, 42, 43, 45)	X	X	X
Coma (45-47)	X	-	-
Encéphalopathie (40, 43, 44)	X	X	
Déficience intellectuelle (36, 39, 41, 45)	-	X	-
Symptômes psychiatriques (39, 42)	-	X	-
Troubles moteurs (41, 43)	-	X	X
Retards développementaux (37, 43)	-	-	X
Complications Non-neurologiques			
Détresse respiratoire (21, 45)	X	-	-
Léthargie (37, 45, 46)	X	X	-
Hyperammoniémie (37, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 49)	X	X	X
Vomissements (37, 39, 42, 45, 46)	-	X	X
Insuffisance hépatique (36, 45)	-	X	X

Les formes néonatales sont très sévères, souvent létales sans interventions adaptée précoce, et le début des symptômes cliniques précédera le résultat d'un éventuel dépistage néonatal.

Le taux d'ammoniac plasmatique (45, 49) et la gravité du tracé de l'électroencéphalogramme (50) sont des facteurs déterminants de la mortalité néonatale. Pour ce qui est des formes tardives, l'état

neurologique du patient au moment de l'épisode révélateur détermine les séquelles à long terme et 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 (45). Dans la forme à début tardif de CIT-1, les symptômes se traduisent par des décompensations hyperammoniémiques, des atteintes hépatiques, et des symptômes neuropsychiatriques/neurodéveloppementaux, notamment des déficiences intellectuelles, des problèmes d'apprentissage, des troubles du langage et une hyperactivité avec déficit de l'attention (37, 43, 48, 51-53). Les conséquences neurologiques (atteintes du cortex cérébral et du corpus striatum) sont d'autant plus sévères que les taux d'ammoniac sanguin et sérique sont élevés (38, 54). Des femmes ont présenté des symptômes sévères, y compris une décompensation hépatique aiguë, pendant la grossesse ou la période post-partum (45). Dans certains cas, les premiers symptômes apparaissent peu après l'accouchement, sous forme de coma hyperammoniémique ou de psychose du post-partum (45).

Age d'apparition

Dans la forme néonatale, les symptômes apparaissent un à quelques jours après la naissance, en fonction de la progression de l'hyperammoniémie. 56% des nourrissons atteints de la forme classique non traitée présentent des symptômes avant l'âge de 4 jours et 67% avant 7 jours (45).

Tableau 9 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec la CIT-1 : Principales publications de 2013 à 2022 Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Nombre de cas	Age d'apparition des symptômes, médiane ou (intervalle)		Age au diagnostic, médiane ou (intervalle)	
			Forme Néonatale (jours)	Forme Tardive (mois)	Forme Néonatale (jours)	Forme Tardive (mois)
Patients diagnostiqués sur des symptômes						
Moarefian <i>et al.</i> 2022, Iran (37)	Série de cas	17	3,2 (2 - 5) ¥	8 (8 - 9) ¥	3 (2-5)	9 (8 - 9)
Posset <i>et al.</i> 2019, Amérique du Nord, Europe (39)	Registres Américain (UCDC) et Européen (E- IMD)	66 71	2 (1 - 4) 2 (2 - 3) ‡	10 (8 -13,5) 13 (5 - 18) ‡	4 (3 - 6) 5 (3 - 7)	17,5 (10,5- 93,5) 11 (8 - 19)
Posset <i>et al.</i> 2016, Europe (41)	Registre Européen (E-IMD)	87	2-15 π	9 π	5 – 11	8
Lee <i>et al.</i> 2013, Corée, (44)	Série de cas	20	5 (1 - 27) ≠	43 (1,4-172 (14 ans) ≠	n.r.	n.r.
Rüegger <i>et al.</i> 2014, Au , All , Pays bas, Suisse, UKi (36)	Observationnelle, série de patients	43		19 ¥¥		11 ¥¥
Les rapports de DNN						
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (21)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011-2019)	2	6 §		n.r.	n.r.

n.r. : non rapporté.

¥ : moyenne (l'étude n'indiquent pas la médiane). Symptômes incluent hyperammoniémie (forme néonatale) ; vomissement, léthargie, convulsion, retard de développement moteur (forme tardive).

‡ : symptômes incluent déficits neurologiques, sepsis, hypotonie, convulsions, vomissements et difficultés alimentaires, hyperexcitabilité (forme néonatale et tardive).

π : symptômes incluent hyperammoniémie, troubles moteurs, déficience intellectuelle (forme néonatale et tardive).

≠ : moyenne (l'étude n'indiquent pas la médiane). Symptômes incluent hyperammoniémie, encéphalopathie (forme néonatale et tardive)

§ : un patient. Symptômes incluent somnolence, détresse respiratoire

Avantage du dépistage

Les formes les plus sévères seront symptomatiques (coma néonatal hyperammonémique) avant le rendu du résultat de dépistage (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La survie la plus longue d'un nourrisson atteint de CIT-1 néonatal non traité est de 17 jours (45).

Tableau 10 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (21)	Al-Jasmi <i>et al.</i> 2016, Émirats Arabes Unis (32)	Tal <i>et al.</i> 2015, Australie (55)	Lund <i>et al.</i> 2012, Danemark (24)	Couce <i>et al.</i> 2011, Espagne (26)	Lindner <i>et al.</i> 2011, Allemagne (25)	Niu <i>et al.</i> 2010, Taiwan (33)
Type d'étude	Rapports d'évaluation du programme de DNN	Rapports d'évaluation du programme de DNN	Évaluation rétrospective du programme de DNN	Rapports d'évaluation du programme de DNN	Rapports d'évaluation du programme de DNN	Rapports d'évaluation du programme de DNN	Rapports d'évaluation du programme de DNN
Patients atteints, n	2	4	8	3	1	10	5
Mode de repérage (n)	DNN (2)	DNN (2) S (2)	DNN (7) S (1)	DNN (1) S (2)	DNN (1)	DNN (7) S (3)	DNN (3) S (2)
Forme clinique	Néonatale	Néonatale **	¶	Néonatale	Néonatale	Néonatale Tardive	Néonatale, asymptomatique
Age au prélèvement (jours)	2	2	2 - 3	4 – 9	3 (>2002) 5 - 8 (≤2002)	1,5 - 3 (≥ 2002) 3 - 5 (<2002)	1 - 3
Symptômes avant prlv, n	0	1	1	2	n.r.	3	n.r.
Symptômes avant résultat du DNN, n	§	2 ‡	1 ≠	2	1	3	2
Délai entre prlv et rés. (j)	n.r.	2,5 ¯	5	2-7 ¯¯	n.r.	6-9	n.r.
Délai entre symptômes et diagnostic (j)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	1¥	n.r.
Age médian au diagnostic (j)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	2	n.r.
Délai entre dépistage et diagnostic (jours)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	6,6-10 j ++	n.r.

DNN = dépistage néonatal, n.r. : non rapporté ; plvm = prélèvement ; rés : résultat ; s = symptôme.

** : parmi les 4, les formes de 2 patients ne sont pas indiquées.

¶ : un patient avait des symptômes avant le prélèvement, pour 7 patients, la forme n'est pas indiquée.

§ : un patient a présenté des symptômes (sommolence, détresse respiratoire) au jour 6 (le jour où les résultats du DNN sont obtenus n'est pas indiqué).

‡ : hyperammonémie.

≠ : hyperammonémie.

¯ : 2,5 ± 1,4 jours.

¯¯ : après la réception de l'échantillon par le laboratoire de dépistage.

¥ : pour 3 cas.

++ : pour la forme néonatale.

Traitement

Le traitement de la forme sévère consiste en un régime hypoprotidique très strict à poursuivre à vie, associé à une supplémentation en arginine et à des épurateurs de l'ammonium (benzoate et phénylbutyrate de sodium) (45, 56-58). Il a été décrit récemment, au Royaume-Uni, que le remplacement du benzoate de sodium (NaBz) par le phénylbutyrate de glycérol (GPB) permet de maintenir le contrôle métabolique chez les deux patients traités dans cette étude (59).

Une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique menée auprès de 48 patients (2 cas détectés par DNN) atteints de troubles du cycle de l'urée en Espagne (13 centres) révèle une amélioration du contrôle métabolique et une réduction du taux de crise hyperammonémique après un an de traitement par le phénylbutyrate de glycérol (60).

Efficacité du traitement

Le pronostic serait lié à l'âge du patient et à sa condition au moment du diagnostic (43, 45, 61). 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 hyperammonémique initial (43, 45, 47, 56).

Les cas repérés par le DNN auraient de meilleurs résultats cognitifs que les cas diagnostiqués après l'apparition des premiers symptômes (62). Cependant, dans une publication, les enfants identifiés par le DNN sont restés asymptomatiques (47).

La transplantation hépatique permet de restaurer le métabolisme de la citrulline et du cycle de l'urée. Ceci a été observé chez des patients (n = 4) où la concentration de la citrulline est revenue à des niveaux normaux sans nouveaux épisodes d'hyperammonémie (46). Si la transplantation hépatique élimine le besoin de restriction alimentaire en protéines, les séquelles neurologiques préexistantes ne sont pas réversibles, néanmoins des détériorations neurologiques ultérieures pourraient être évitées, facilitant le développement intellectuel et améliorant la qualité de vie (46, 63).

En utilisant le Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales pour évaluer la qualité de vie liée à la Santé, Liu *et al.* (46) rapportent que certains patients (n = 2) sont devenus plus actifs et se sont engagés dans des activités extérieures avec des capacités motrices adaptées à leur âge suite à la transplantation hépatique. Un patient était capable de se déplacer de manière autonome à l'âge de 3 ans. Un autre patient, qui était inactif et ne réagissait pas aux stimuli externes avant la transplantation, présentait des difficultés à marcher à quatre pattes à l'âge de un an. Cependant, après la transplantation hépatique, le patient est devenu beaucoup plus réceptif et actif.

Une étude de cohorte par Ziogas *et al.* (63) rapportent l'état cognitif des enfants après la transplantation hépatique (période du suivi environ 7 ans). Ainsi, ils retrouvent qu'il est resté le même ou s'est amélioré chez 173/233 (74,2 %). Lors du suivi initial médian de 6,2 mois, 22,5 % des enfants présentaient un retard moteur, tandis que lors du dernier suivi (médiane de 83,2 mois), 20,4% des enfants présentaient un retard moteur.

Une greffe avant 12 mois réduirait les complications et améliorerait les taux de survie (45, 58). Dans certains cas, des résultats favorables sont observés après une intervention précoce.

Tableau 11 : Efficacité de traitements : Principales publications de 2019 à 2021

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Patients atteints, n	Traitement/ Intervention	Résultats
Pharmacologique				
Posset <i>et al.</i> 2019, AM du Nord, Europe (62)	Registres Américain (UCDC) et Européen (E-IMD)	21	Phénylbutyrate de sodium/ Glycérol	Déficits cognitifs ne sont pas améliorés.
Chirurgical				
Posset <i>et al.</i> 2019, A. du Nord Europe (62)	Registres Américain (UCDC) et Européen (E-IMD)	21	Transplantation hépatique	Une meilleure performance cognitive
Liu <i>et al.</i> 2021, Chine (46)	Série de patients	5	Transplantation hépatique	La fonction hépatique se rétablit et reste stable au cours de la période de suivi ; La concentration d'ammoniaque plasmatique se normalise ; La concentration plasmatiques de citrulline diminue ; Amélioration des fonctions cognitives (les compétences linguistiques et la réussite scolaire).
Ziogas <i>et al.</i> 2021, États-Unis (63)	Cohorte (patients transplantés)	85	Transplantation hépatique	La transplantation n'a pas d'effet sur le retard cognitif ; ni sur le retard moteur .

Efficacité du dépistage

L'efficacité du dépistage a été analysé à travers les troubles neurologiques, les troubles du mouvement et du développement moteur chez les patients identifiés soit par le dépistage néonatal ou suite à l'apparition de symptômes cliniques.

Tableau 12 : Troubles neurologiques, troubles du mouvement et du développement moteur chez les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux identifiés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, AF= antécédents familiaux, (n)	Absence de symptômes, n (%)	Présence de symptômes, n (%)
Troubles Neurologiques				
Martín Hernández <i>et al.</i> (2014) Espagne, (43)	Registre de patients	DNN (3)	3/3	0/3
		S (18)	13/18	5/18**
		AF (1)	n.r.	n.r.
Sander <i>et al.</i> (2003) Allemagne (61)	Etude pilote de DNN	DNN (12)	11/12	1/12 §
Retard de développement				
Posset <i>et al.</i> (2016) Europe, (41)	Registre Européen (E-IMD)	DNN (6)	3/6	3/6
		S (59)	49/59	10/59
Ruegger <i>et al.</i> (2014) Suisse, (36)	Séries de cas	DNN (28)	26/28	2/28
		S (15)	10/15	5/15
Troubles du mouvement				
Posset <i>et al.</i> (2016) Amérique du Nord Europe, (41)	Registre Européen (E-IMD)	DNN (6)	6/6	0/6
		S (62)	49/62	13/20

n.r.:non rapporté.

** : Troubles de l'apprentissage, du comportement, retard de développement, épilepsie, troubles moteurs, troubles psychiatriques.

§ : Retard psychomoteur, hypertonie musculaire et convulsions cérébrales.

Par ailleurs, 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 a été observée (47).

Modalités du Dépistage néonatal

Test de 1ère intention	MS/MS citrulline. Sensibilité = 100 % ; spécificité ~98,8-99,9 %, VPP 8-33,33 %. Canada sensibilité 99 % ; VPP 50 (56)
Test de 2ème intention	Non nécessaire, mais une étude récente préconise un test génétique en vue d'éviter des interprétations erronées des données MS/MS (64).
Dépistage concomitant	Cit-II, ASA (argininosuccinate synthétase)
Dépistage en temps opportun	En général, les enfants présentent déjà des signes cliniques quand le diagnostic est établi (25, 61). Chez les patients repérés par le DNN, l'âge médian au moment du diagnostic a été estimé à 11 jours (41).
Faux Positifs (FP)	Variable (cf. tableau sur la performance ci-dessous)
Faux négatifs (FN)	Très rares (cf. tableau sur la performance ci-dessous)
Investigation diagnostique	Le diagnostic de CIT-1 est établi par (12, 58). Analyse de la concentration plasmatique d'ammoniaque (niveau normal : 40-100 µmol/L, CIT-1 : >150 µmol/L, généralement >400-500 µmol/L ou supérieure). Analyse quantitative des acides aminés plasmatiques : Concentration de citrulline (↑, >500 µmol/L mais souvent >1000 (taux normaux : <50 µmol/L) Absence d'acide argininosuccinique Concentrations d'arginine et d'ornithine (↓) Concentrations de lysine, de glutamine et d'alanine (↑) Analyse des acides organiques urinaires (Acide Orotique ↑) Identification de variants pathogènes du gène ASS1 par des tests génétiques moléculaires

Performance de la MS-MS pour le dépistage de CIT-1

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Prélèvement (jours)	Marqueurs, seuil µmol/L	Nombre de référés	VP (n)	FP (n)	FN (n)	Sensibilité Spécificité VPP, %
Chen <i>et al.</i> 2022 Taiwan (65)	753 520	2 - 3	110 >Cit ≥40	130*	4 CIT-1 11 CIT-II	1	n.r.	n.r.
Martin-Rivada <i>et al.</i> 2022 Espagne (21)	592 822	2	†	902§	2	0	0	n.r. n.r. n.r.
Tan <i>et al.</i> 2021 Chine (66)	111 986	3	Cit:5 - 41	n.r.	1	n.r.	n.r.	n.r. n.r. 1,3
Lund <i>et al.</i> 2012 Danemark (24)	504 049	4 - 9	Cit>115 + cit/Arg>6	12	1	11	1	Arrêté en 2009 car FP VPP 8 %
Lindner <i>et al.</i> 2011 Allemagne (25)	1 084 195	<2002: 3 - 5 ≥2002: 1,5 - 3	n.r.	10	10	0	0	n.r.
Niu <i>et al.</i> 2010 Taiwan (33)	592 717	1 - 2	Cit (borderline/ positive): 40/80 - 45/80	26	5	1	0	n.r. n.r. 19%
Frazier <i>et al.</i> 2006 Etats Unis (67)	239 415	1,6**	Cit >76 Cit >150	4	0 1	0 3	0 0	n.r. n.r. 25%
Sander <i>et al.</i> 2003 Allemagne (61)	610 000	3 - 5	Cit >1,5 mg/dl ou 85,5 µmol/l	17	4	12	n.r.	n.r. 71%
Schulze <i>et al.</i> 2003 Allemagne (17)	250 000	3 - 7	Cit >65 + ratio Cit/Arg >15 et Orn/Cit<1,5	18	6	12	0	100 100 33,33
Zytkovicz <i>et al.</i> 2001, Etats Unis (68)	164 000	1 - 3	Cit >100 + Cit/Arg	3	0	2	0	n.r. n.r. 0

n.r.: non rapporté, VPP = valeur prédictive positive.

* : nouveau-nés ayant reçu un test de confirmation en raison d'une élévation persistante de la citrulline.

† : Les seuils (cut-offs) pour Cit ne sont pas indiqués.

§: 902 enfants ont été référés suite à un résultat de dépistage anormal.

** : moyen.

Expérience internationale du dépistage de CIT-1 ou preuves de l'efficacité du dépistage

En Europe

- **Pays qui dépistent** : Autriche (27), Espagne (quelques régions) (69), Finlande (69), Hongrie (69, 70), Islande (69, 70), Italie (28, 71), Pologne (69), Portugal (14), République Tchèque (72), Suède (69).
- **Pays ayant arrêté le dépistage** : Danemark, en raison d'un grand nombre de faux positifs (24).
- **Pays ayant évalué sans l'inclure dans le dépistage néonatal par la suite** : Québec (30).

En Amérique du Nord

- **Pays qui dépistent** : Etats-Unis (73, 74).

En Océanie

- **Pays qui dépistent** : Australie (75)

En Asie

Pays qui dépistent : Corée (34), Taiwan (33), Japon (76), Émirats Arabes Unis (32).

Révisions internationales

- Un groupe d'experts européens a développé des guides pour orienter le dépistage et la gestion des maladies du cycle de l'urée. Elles s'appuient sur une révision de l'état de l'art et un consensus d'experts. Le faible nombre de cas et de publications existantes a limité ce travail (58). Actualisé en 2019, ce guide a évoqué que les bénéfices du dépistage néonatal de la CIT-1 restent à évaluer. Les pays qui ont inclus la CIT-1 dans leurs programmes de dépistage néonatal [notamment, les États-Unis (la majorité des États), Taïwan et l'Australie] n'ont pas effectué d'évaluation formelle des bénéfices d'un dépistage de la CIT-1. Une inquiétude existe que les patients atteints d'hyperammoniémie sévère très précoce ne bénéficient pas du DNN étant donné leur pronostic défavorables en raison de l'apparition très précoce de l'hyperammoniémie, avant le rendu des résultats (12).

Annexe 3. Actualisation des connaissances sur l'acidurie propionique (AP)

ORPHA 35 Acidémie propionique

CIM-10 : E71.1 ; OMIM 606054

Descriptif de la maladie

L'acidémie propionique (AP) est liée à un déficit en enzyme mitochondriale propionyl-CoA-carboxylase. La propionyl CoA carboxylase se compose de six sous-unités α et de six sous-unités β , codées par les gènes PCCA (13q32.3) et PCCB (3q22.3). Plus de 100 variantes de PCCA et PCCB ont été rapportées.

L'AP 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

Les programmes de dépistage néonatal ont permis d'estimer la prévalence de l'AP à la naissance. L'AP est une maladie extrêmement rare, le nombre de cas à la naissance variant selon les régions de 1/45 349 dans les Émirats arabes unis à 1/788 816 à Taïwan (Tableau 1). En Europe, le nombre de cas à la naissance varie de 1/45 466 en Italie (13) à 1/316 243 au Portugal (14).

Tableau 13 : Nombre de cas de l'AP à la naissance : principales publications de 2002 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Nombre de personnes dépistées	Nombre de cas confirmés	Nombre de cas à la naissance
EUROPE				
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2020, dépisté à partir de 2010)	588 793	8	1/ 73 599
Ruoppolo <i>et al.</i> 2022, Italie (22)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2019 - 2020, dépisté à partir de 2016)	806 770	4	1/201 692
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	3 729 128	19	1/196 269
Tangeras <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 - 2020, inclus au DNN en 2012)	461 369	3	1/153 789
Sörensen <i>et al.</i> 2020, Suède (23)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2010 - 2019, inclus au DNN en 2010)	1 000 000	7	1/142 857
Chapman <i>et al.</i> 2018, Allemagne (80)	Rétrospective basée sur les données de DNN (1998 - 2004)	568 901	2	1/284 450
Scolamiero <i>et al.</i> 2015, Italie (13)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2007 - 2014)	45 466	1	1/45 466
Couce <i>et al.</i> 2011, Espagne (Galicia) (26)	Rapports d'évaluation du programme du DNN (2000 - 2010, inclus au DNN en 2000)	210 165	2	1/105 082
Vilarinho <i>et al.</i> 2010, Portugal (14)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2004 - 2008, dépisté à partir de 2004)	316 243	1	1/316 243
Kasper <i>et al.</i> 2010, Autriche (27)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2002 - 2009, dépisté à partir de 2002)	622 489	8	1/77 811
Schulze <i>et al.</i> 2003, Allemagne (17)	Rapports d'évaluation du programme du DNN (1998 - 2001)	250 000	1	1/250 000
AMERIQUE DU NORD				
Chapman <i>et al.</i> 2018, Etats-Unis (80)	Rétrospective basée sur les données de DNN	2 912 901	12	1/242 741
ASIE				
Chu <i>et al.</i> 2019, Taiwan (81)	Rapports d'évaluation du programme du DNN (2000 - 2016)	3 155 263	4	1/788 816
Chapman <i>et al.</i> 2018, Koweït (80)	Rétrospective basée sur les données de DNN	59 426	1	1/59 426
Al Jasmi <i>et al.</i> 2016, Émirats Arabes Unis (32)	Rapports d'évaluation du programme du DNN (2011 - 2014)	136 049	3	1/ 45 349
Shigematsu <i>et al.</i> 2002, Japon (16)	Étude pilote de dépistage néonatal (1997 - 2001)	102 200	5	1/20 440

Présentation clinique :

La maladie existe sous deux formes :

- ➔ Forme néonatale : La forme la plus courante.
- ➔ Forme tardive :
 - aigüe et intermittente : se manifeste par des épisodes récurrents de décompensation métabolique
 - chronique et progressive : atteintes neurologiques, psychiatriques, insuffisance rénale, cardiomyopathies

La répartition des cas observés dans la littérature pour chaque forme est décrite ci-dessous

Tableau 14 : Type d'apparition, la répartition des formes de l'AP (Principales publications du 2020 à 2022)

Auteur, Année, Pays (Réf)	Type d'étude	Nombre de cas confirmés	Distribution des cas/forme, n	
			Forme néonatale	Forme tardive

Cas identifiés par le DNN

Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne Martín-Rivada, 2022 #178}	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2020)	8 $\bar{\tau}$	6/8	n.r.
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	31 \S	15/31	8/31
Liu <i>et al.</i> 2022, Chine (82)	Cohorte, analyse rétrospective	5 *		
Kovacevic <i>et al.</i> 2022, Allemagne (83)	Cohorte, analyse transversale	1 \yen		

Cas diagnostiqués cliniquement

Liu <i>et al.</i> 2022, Chine (82)	Cohorte, analyse rétrospective	55 **	23/55	32/55
Li <i>et al.</i> 2022, Chine (84)	Série de cas	1 \neq		1
Kovacevic <i>et al.</i> 2022, Allemagne (83)	Cohorte, analyse transversale	17 $\yen\yen$	12/17	2/17
Mobarak <i>et al.</i> 2020, Égypte (85)	Série de cas, analyse rétrospective	10 π	7/10	3/30
Kör <i>et al.</i> 2019, Turquie (86)	Cohorte, analyse rétrospective	27 \ddagger	22/27	4/27

n.r. : non rapporté.

$\bar{\tau}$: six cas ont eu une forme néonatale (les symptômes ne sont pas indiqués). L'âge d'apparition de deux patients n'est pas indiqué.

\S : sept cas ont été identifiés par les antécédents familiaux (la forme de la maladie pour ces 7 patients n'est pas indiquée). Pour les autres, les symptômes incluent hépatomégalie, convulsions, déficience auditive, cardiomyopathie, insuffisance rénale, atrophie optique, pancréatite (forme néonatale) ; convulsions (forme tardive).

* : cinq enfants identifiés par le DNN étaient asymptomatiques.

\yen : un cas identifié par le DNN était asymptomatique.

** : symptômes : déficience intellectuelle, convulsion, déficience auditive, vomissement, insuffisance rénale, cardiopathie (forme précoce) ; déficience intellectuelle, convulsion, déficience auditive, vomissement, cardiopathie (forme tardive).

\neq : symptômes incluent convulsion, troubles cognitifs, retard de développement, vomissement.

$\yen\yen$: Un diagnostic présymptomatique a été posé du fait d'antécédents familiaux chez trois cas. Chez tous les cas, le symptôme incluait une cardiopathie (forme précoce et tardive).

π : retard de développement, hypotonie, convulsion, troubles du mouvement (ces symptômes ont été observés, cependant il n'est pas précisé pour quelle forme de la maladie).

\ddagger : Trois cas étaient identifiés par des antécédents familiaux. Symptômes incluent hypotonie, difficultés alimentaires, convulsion, léthargie, détresse respiratoire, hypoactivité, hypoglycémie, hyperammoniémie (forme néonatale) ; difficultés alimentaires, vomissement, hypotonie, léthargie, (forme tardive).

Manifestations cliniques de la maladie

Le déficit en propionyl-CoA carboxylase entraîne une accumulation de 3-OH propionate et de méthylcitrate ainsi qu'une dysfonction du cycle de Krebs (maladie par intoxication et maladie énergétique)

La forme néonatale : après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours, on note une mauvaise alimentation des vomissements, suivis d'une encéphalopathie progressive. En l'absence d'un diagnostic et d'une prise en charge rapides, la maladie évolue vers la léthargie, les crises d'épilepsie, la détresse respiratoire ou le coma, pouvant entraîner la mort. Elle s'accompagne fréquemment d'une acidocétose métabolique, d'une hypoglycémie et d'une hyperammoniémie. Des manifestations neurologiques (troubles dans le développement moteur et/ou intellectuel), une cardiomyopathie, une insuffisance rénale (79, 82, 83, 85, 87-91), une hyperlactatémie, une pancytopénie, une hypocalcémie peuvent également être observées en période néonatale mais également au cours du suivi.

La forme tardive, y compris la forme aiguë et intermittente, et la forme chronique et progressive : Elle se traduit par des vomissements, une intolérance aux protéines, un retard de croissance, une hypotonie, des troubles neurologiques, une pancréatite, un retard de développement, une cardiomyopathie, et une insuffisance rénale (82, 83, 85, 87, 89, 90, 92-96).

Tableau 15 : Manifestations cliniques de l'AP

Manifestations cliniques	Forme néonatale	Forme Tardive
Complications Neurologiques		
Encéphalopathie (79, 91)	X	X
Coma (91)	X	X
Crises épileptiques (79, 82, 91, 94)	X	X
Déficience intellectuelle (82, 90, 91)	X	X
Déficience auditive (82)	X	X
Hypotonie (85, 91)	X	X
Troubles du mouvement (85, 90, 91)	X	X
Atrophie optique (90)	-	X
Symptômes neuropsychiatriques* (91, 94)	-	X
Retard de développement (91)	-	X
Complications Non-neurologiques		
Refus alimentaire (91)	X	-
Irritabilité (91)	X	-
Léthargie (91, 93)	X	-
Hyperammoniémie (79, 91, 93)	X	-
Hypoglycémie (91)	X	-
Problèmes respiratoires (91)	X	-
Cardiomyopathie (82, 83, 89, 90, 91)	X	X
Vomissements (79, 82, 91)	X	X
Insuffisance rénale (82, 90)	X	X
Pancréatites (78, 92)	X	X
Intolérance aux protéines (91)	-	X

* : troubles de l'attention, troubles du spectre autistique, anxiété.

Age d'apparition

L'âge d'apparition va de la période néonatale (la plupart des cas) à l'enfance ou même l'âge adulte.

Martín-Rivada *et al.* (77) rapporte que la majorité des patients (6 sur 8) présentaient des symptômes avant que les résultats du DNN ne soient obtenus.

Dans une étude observationnelle menée en Allemagne (83), 18 cas de l'AP ont été identifiés, avec un âge médian d'apparition de 6 jours.

Une étude rétrospective de 60 patients en Chine (82) révèle que sur les 55 patients repérés cliniquement, 23 ont eu une apparition néonatale, 32 ont eu une apparition tardive, cinq cas ont été repérés par le dépistage néonatal entre le 7^e et le 11^e jour de vie.

Une étude de cas en Chine rapporte l'apparition de l'AP chez une femme de 21 ans (84).

Dans une étude de cohorte Hollandaise rétrospective, 31 cas de l'AP ont été identifiés, 48 % (15 cas) ayant une apparition précoce (6,05 ± 6,12 jours), 26 % (8 cas) ayant une apparition tardive (14,1 ± 22,9 ans), et 23 % (7) ayant été identifiés par les antécédents familiaux (78).

Heringer *et al.* (97) rapporte que parmi les patients repérés par le dépistage néonatal, l'âge médian d'apparition des premiers symptômes est de 6 jours de vie, tandis que parmi les patients repérés cliniquement, l'âge médian d'apparition des symptômes est de 4 jours de vie (pour la forme à révélation néonatale) et de 195 jours de vie pour la forme tardive.

Tableau 16 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec l'AP : Principales publications de 2003 à 2022

Auteur, Pays, (Réf)	Année,	Type d'étude	Nombre de cas	Age d'apparition des symptômes, médian ou (intervalle)		Age au diagnostic, médian ou (intervalle)	
				Forme Néonatale (jours)	Forme Tardive (mois)	Forme Néonatale (jours)	Forme Tardive (mois)
Patients diagnostiqués sur des symptômes							
Kovacevic <i>et al.</i> 2022, Allemagne (83)		Cohorte, analyse transversale	18	5 (2 - 28) ¥	8,5 mois (5 - 12) ¥	n.r.	n.r.
Liu <i>et al.</i> 2022, Chine (82)		Cohorte, analyse rétrospective	55	§	§	§§	§§
Li <i>et al.</i> 2022, Chine (84)		Étude de cas	1		240 ‡		240
Mobarak <i>et al.</i> 2020, Égypte (98)		Série de cas, analyse rétrospective	10	≠	≠	≠≠	≠≠
Kör <i>et al.</i> 2019, Turquie (86)		Série de patients	27	3 (1 - 30) ±	5 (3 - 18) ±	27,5 (3 - 2190)	9,5 (4 -126)
Hannah <i>et al.</i> 2019, États Unis (99)		Série de cas	2		180 (36 - 324) π		180 (36 - 324)
Choe <i>et al.</i> 2019, Corée (100)		Étude de cas	1		36 †		48

Laemmle <i>et al.</i> 2014, Suisse (101)	Étude de cas	1		192 ††		192
Kruszka <i>et al.</i> 2014, États Unis (102)	Étude de cas	1		12 \$		96
Lee <i>et al.</i> 2009, États-Unis (103)	Étude de cas	1		168 \$\$		168
Lücke <i>et al.</i> 2003, Allemagne (104)	Étude de cas	1		54 ††		54

Les rapports de DNN

Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2020)	8	#	#	n.r.	n.r.
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	31	6*(6,05-6,12)±	14,1 ± 22,9 ans	n.r.	n.r.

n.r. : non rapporté.

¥: cardiopathie (forme précoce et tardive).

§ : âge d'apparition des 55 cas varie de 2 heures après la naissance à 3,5 ans, avec un âge médian de 5 mois. Symptômes : déficience intellectuelle, convulsion, déficience auditive, vomissement, insuffisance rénale, cardiopathie (forme précoce) ; déficience intellectuelle, convulsion, déficience auditive, vomissement, cardiopathie (forme tardive).

§§ : Cinq cas (asymptomatiques) ont été détectés par le dépistage néonatal entre le 7ème et le 11ème jour de vie. Les 55 cas ont été diagnostiqués cliniquement entre 5 jours et 4 ans.

‡ : symptômes incluent convulsion, troubles cognitifs, retard de développement, vomissement.

#: 4,35 ± 6,29 mois (âge d'apparition des symptômes/forme non rapporté), 60 % des patients se sont présentés au cours des 3 premiers mois de leur vie, trois (15 %) pendant la période néonatale (âge précis non rapporté), 40 % après l'âge de 3 mois.

symptômes : vomissements, refus alimentaire, déshydratation, encéphalopathie, hypotonie, hépatomégalie, convulsion, dystonie et ataxie.

≠# : 8,05 ± 8,8 mois (âge du diagnostic/forme non rapporté).

± : Hypotonie, difficultés alimentaires, convulsion, léthargie, détresse respiratoire, hypoactivité, hypoglycémie, hyperammoniémie (forme néonatale) ; difficultés alimentaires, vomissement, hypotonie, léthargie (forme tardive).

π : encéphalopathie, vomissements, cardiopathie.

† : vomissements, pancréatite.

†† : cardiopathie.

\$: convulsion.

\$\$: difficultés alimentaires, cardiopathie, hépatomégalie,

‡‡ : détresse respiratoire.

: six cas présentaient des symptômes avant les résultats du DNN, l'âge précis d'apparition des symptômes n'est pas indiqué.

* : hépatomégalie, convulsions, déficience auditive, cardiomyopathie, insuffisance rénale, atrophie optique, pancréatite.

Avantage du dépistage

La majorité des cas sont symptomatiques avant que les résultats de DNN ne soient disponibles, une morbidité persiste malgré le dépistage mais une survie de 100 % est objectivée (79). Mobarak *et al.* (85) suggèrent que le dépistage néonatal de l'AP, accompagné d'une gestion proactive des épisodes de décompensation, entraîne un meilleur pronostic neurologique.

Tableau 17 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)
Type d'étude	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2020)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 -2020)
Patients atteints, n	8	3
Mode de repérage	DNN	DNN
Forme clinique (néonatale, tardive)	Néonatale *	n.r.
Age au prélèvement (jours)	2	2-3
Symptômes avant le prélèvement, n	n.r.	0
Symptômes avant le résultat du DNN, n (%)	6 (75)	3 (100) ††
Délai entre prélèvement et résultat (jours)	n.r.	‡
Délai entre symptômes et diagnostic (jours)	n.r.	‡‡
Age médian au diagnostic (jours)	n.r.	4
Délai entre le dépistage et diagnostic (jours)	n.r.	§

n.r. : non rapporté.

* : forme néonatale pour 6/8 patients (pour les deux patients, la forme de la maladie n'est pas indiquée).

†† : trois patients atteints de l'AP (dont un patient avait reçu une greffe de foie du fait de décompensations métaboliques) présentaient un retard de développement.

‡ : les prélèvements ont été effectués les jours 2 et 3 ; les résultats ont été rapportés à un âge médian de 6 jours (2 - 27 jours) après la naissance.

‡‡ : pour 3 cas, l'âge de survenue des symptômes était de 3 jours, le diagnostic a été posé le 4e jour.

§ : les résultats du DNN ont été rapportés 6 jours après la naissance. Pour tous les 3 cas, le diagnostic a été posé le 4ème jour (les patients deviennent symptomatiques avant que les résultats ne soient obtenus).

Traitement

Nature du traitement

Le traitement à la phase symptomatique aiguë consiste à cesser tout apport protéique (pendant 24 à 48 heures au maximum) et administrer du glucose par voie intraveineuse (105, 106), et épuration par des épurateurs de l'ammoniaque ou l'hémodialyse.

Le traitement chronique consiste en un régime hypoprotidique strict à poursuivre à vie, associé à la carnitine et parfois à des antibiotiques pour détruire la flore intestinale propiogène (107).

L'administration de vitamines et de minéraux, d'antibiotiques et d'épurateurs d'azote (106, 108) est également indispensable. Une supplémentation en lévocarnitine pour améliorer la stabilité métabolique est conseillée (105). L'utilisation des acides aminés sans ramifiés est controversée. En effet, une prescription plus élevée d'acides aminés est rapportée comme étant associée à une fréquence plus élevée de troubles cognitifs (n = 30) (109). La tendance pédiatrique au surpoids et à l'obésité croissante chez un patient recevant des suppléments d'acides aminés a été signalée (110).

Pour les formes les plus sévères, une nutrition entérale continue sur sonde ou gastrostomie permet d'empêcher la libération de propionate causée par le catabolisme nocturne (111).

Les formes sévères peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique (81), dans le but d'atteindre une stabilisation métabolique (81, 105, 112-116). Cependant des complications importantes sont signalées dans deux publications (117, 118), telles que des cardiomyopathies, des thromboses artérielles hépatiques, et des insuffisances rénales. Par ailleurs, les séquelles neurologiques ou cardiaques ne sont pas complètement éliminées à la suite de la greffe (119, 120).

Tableau 18 : Nature du traitement : Principales publications de 2019 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Patients atteints, n	Traitement	Observations
Pritchard <i>et al.</i> 2022, Etats-Unis (112)	Série de cas, analyse rétrospective	2	Transplantation hépatique	Transplantation hépatique n'améliore pas les différences de développement préexistantes ou le risque pour les autres organes
Molema <i>et al.</i> 2021, Europe (119)	Cohorte Européenne de patients transplantés	37	Transplantation hépatique	Risque de mortalité était le plus élevé dans les 14 jours suivant la transplantation
Bérat <i>et al.</i> 2021, France (111)	Série de cas, analyse rétrospective	17	Nutrition par sonde entérale (nasogastrique et gastrostomie)	Nutrition par une sonde de gastrostomie semble être moins compliquée que la sonde nasogastrique
Alfadhel <i>et al.</i> 2021, Arabie Saoudite {Alfadhel, 2021 #54}	Essai clinique randomisé	16*	Acide carglumique	Bonne tolérance à la supplémentation en acide carglumique, aucun effet secondaire grave
Pillai <i>et al.</i> 2019, Etats-Unis (115)	Série de cas	8	Transplantation hépatique	Réduction significative du taux de glycine plasmatique, absence de réduction significative du taux de C3

* : AP et AMM (Acidémie méthylmalonique) inclus

Effacité du traitement

La survie à long terme des patients atteints d'AP semble s'améliorer les dernières années (121); toutefois, la morbidité reste élevée malgré le traitement. La majorité des patients souffrant de formes sévères néonatales auront à terme une insuffisance cardiaque ou hépatique, des troubles cognitifs, des troubles psychiatriques et des séquelles neurologiques à type de mouvements anormaux : chorée athétose dystonies et convulsions (106, 122 , 123).

Plus récemment, l'acide carglumique a été évalué dans le cadre de stratégies de traitement de l'hyperammoniémie chez les patients atteints d'AP, montrant une réduction importante de l'ammoniaque plasmatique (n = 34) (124), une réduction de 81% à 69% du nombre annuel de décompensations métaboliques (125) et une diminution des hospitalisations aux urgences dues à l'hyperammoniémie (n = 16) (126).

Tableau 19 : Efficacité de certains traitements en adjonction au régime hypoprotidique : Principales publications de 2019 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	N	Traitement/ Intervention	Résultats
Diététique				
Gugelmo <i>et al.</i> 2022, Italie (110)	Cohorte, analyse rétrospective	1	Suppléments en acides aminés et régime hypoprotidique	Tendance au surpoids et à l'obésité croissants
Molema <i>et al.</i> 2021, Hollande (109)	Cohorte, analyse rétrospective	30	Prescription plus élevée de suppléments d'acides aminés	Décompensation métabolique aiguë plus fréquente
Schumann <i>et al.</i> 2022, Allemagne (127)	Série de cas	1	Gastrostomie percutanée Endoscopique avec nutrition entérale continue	1. Réduction du taux nombre de décompensations métaboliques 2. Réduction du nombre d'hospitalisations 3. Réduction des jours de traitement
Bérat <i>et al.</i> 2021, France (111)	Cohorte, analyse rétrospective	17	Nutrition par sonde entérale (nasogastrique et gastrostomie)	Amélioration de la qualité de vie : de l'oralité et des apports alimentaires totaux avec la gastrostomie
Chirurgical				
Pritchard <i>et al.</i> 2022, Etats-Unis (112)	Série de cas, analyse rétrospective	2	Transplantation hépatique	Aucun épisode de décompensation métabolique après une transplantation
Zhou <i>et al.</i> 2022, Chine (116)	Série de cas	7	Transplantation hépatique	1. Aucune décompensation métabolique 2. Absence de cardiomyopathie après la transplantation chez un patient présentant une cardiomyopathie avant la transplantation 3. Amélioration du retard de développement neurologique
Molema <i>et al.</i> 2021, Europe (119)	Cohorte Européenne	37	Transplantation hépatique	1. Taux de survie de 78 % à 100 % 2. Des complications non neurologiques (7 cas)
Maines <i>et al.</i> 2020, Italie (128)	Cohorte	13	Transplantation hépatique	Réduction significative des taux plasmatiques d'acide méthylcitrique
Pillai <i>et al.</i> 2019, Etats-Unis (115)	Série de cas	8	Transplantation hépatique	1. Taux de survie à 1 an et 5 ans suite à la transplantation hépatique était de 100 %. 2. Réduction épisodes hyperammoniémie 3. Absence d'épisodes de pancréatite
Chu <i>et al.</i> 2019, Taiwan (81)	Étude pilote du dépistage néonatal	4	Transplantation hépatique	Amélioration de la survie et de la qualité de vie : moins d'admissions, moins d'alimentation par sonde
Pharmacologique				
Alfadhel <i>et al.</i> 2021, Arabie Saoudite (Alfadhel, 2021 #54)	Essai clinique randomisé	16*	Acide carglumique	Réduction des admissions aux urgences liées à l'hyperammoniémie

* : AP et AMM (Acidémie méthylmalonique) inclus.

Efficacité du dépistage

La mortalité ou la morbidité associées à cette maladie ne se distinguent que très peu entre les groupes identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés par des symptômes (Tableau 8-9).

Tableau 20 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes	Nombre de décès, n	
			Dépistage Néonatal	Diagnostic clinique
Landau <i>et al.</i> 2017 États-Unis, (129)	Cohorte	DNN (2) S (15)	0 / 2	0 / 15
Grünert <i>et al.</i> 2012 Allemagne (121)	Série de patients	DNN (21) S (50)	0 / 21	6 / 50
Waisbren <i>et al.</i> 2003 États Unis (130)	Cohorte de patients (DNN et repérés cliniquement)	DNN (3) S (6)	0 / 3	1 / 6

Tableau 21 : Troubles du mouvement, du développement moteur parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes	Absence de symptômes, n (%)	Présence de symptômes, n (%)
			Troubles du mouvement	
Heringer <i>et al.</i> 2016, Europe (97)	Registre Européen (E-IMD)	DNN (40)	31/40 (77,5)	9/40 (22,5)
		S (69)	43/69 (62)	26/69 (38)
Retard de développement moteur				
Heringer <i>et al.</i> 2016, Europe (97)	Registre Européen (E-IMD)	DNN (39)	35/39 (90)	4/39 (10)
		S (64)	59/64 (92)	5/64 (8)

Modalités du Dépistage néonatal

Test 1ère intention	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), C3/C4, C5/C3 et C3/C0 (\uparrow) pour augmenter la spécificité du test (25, 26). Held <i>et al.</i> (131) affirment avoir utilisé le C3 ainsi que le ratio C3/C2 comme biomarqueur primaire.
Test 2ème intention	Permet d'augmenter la spécificité et la sensibilité du test (\downarrow FP). LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique (sang et urines) et des acides organiques urinaires [(méthylcitrate) (131-133)]. Monostori <i>et al.</i> (134) ont utilisé le LC-MS/MS pour la quantification simultanée de l'acide 3-hydroxypropionique (3-OHP), de l'acide méthylmalonique (MMA) et de l'acide méthylcitrique (MCA) dans la tache de sang séché de patients atteints de l'AP et d'AMM (135). La technique UPLC-MS/MS (134, 136) a aussi été proposée comme test de seconde intention, pour la quantification de 3-OHP, AMM et MCA (134) ou AMM, MCA, homocystéine (136).
Dépistage concomitant	Autres maladies associées à une \uparrow C3 : voir fiche AMM. C3 est aussi mesuré dans le dépistage néonatal de l'acidurie isovalérique (ratio C5/C3).
Dépistage en temps opportun	Variable, plus de la moitié de patients présentent des symptômes avant le rendu des résultats.
Faux Positifs	Peuvent être diminués par LC-MS-MS (cf. tableau ci-dessous). Sorensen <i>et al.</i> (23) rapportent que la réalisation de tests de deuxième intention a réduit le nombre de faux positifs (de 92 à 10, AP/MMA inclus) et doublé la valeur prédictive positive (VPP) de 34 % à 62 %.
Faux négatifs	Held <i>et al.</i> (131) signalent que dans leur étude, deux patients présentaient des taux de C3 qui auraient été interprétés comme des taux normaux mais grâce à l'abaissement du seuil de C3 effectué en deuxième intention les 2 cas ont été repérés, et le faux négatifs ont été évités. La Marca <i>et al.</i> (28) suggèrent que l'utilisation d'un seuil plus bas de C3 (3,30 au lieu de 5,65 μ mol/L), et l'analyse des prélèvements positifs par le test de deuxième intention, peuvent éviter les faux négatifs pour l'AP. Tangeras <i>et al.</i> (79) suggèrent que l'analyse rapide de l'ADN sur des taches de sang séché permet d'éviter les faux négatifs dans les cas où les valeurs de dépistage sont marginales.
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques. Forny <i>et al.</i> (105) préconise un test de génétique moléculaire chez tout patient ayant un diagnostic biochimique afin de confirmer le diagnostic.

Performance de la MS-MS pour le dépistage d'AP

AUTEURS (PAYS)	NOUVEAUX NES (N)	MOMENT DU PRELEVEME NT (JOURS)	MARQUEURS UTILISES, SEUIL μMOL/L	PATIENTS REFERES	VRAI POS. (N)	FAUX POS. (N)	FAUX NEG. (N)	SENSIBILITE SPECIFICITE VPP, %
HELD ET AL. 2022 (131) ETATS UNIS	458 139	1 - 3	C3>6,92 C3/C2>0,2	176	5	153 ¶	2	N.R. N.R. 3,1 %
MARTIN-RIVADA ET AL. 2022 (77) ESPAGNE	588 793	2	C3 ; C3/C2 ; C3/16 ; C3/MET C16:1OH+C17 †	953	8	88	N.R.	N.R. N.R. 8,3 %
BELETIC ET AL. 2022 (137) SERBIE	1771	2 - 3	C3>5,73 C3/C2>0,23 C3/C16>2,36	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
RUOPPOLO ET AL. 2022 (22) ITALIE	806 770	2 - 3	C3 C3/C2 †	N.R.	4	N.R.	N.R.	N.R.
TAN ET AL. 2021 CHINE (66)	111 986	2 - 3	C3 C3/C2 †	N.R.	2	N.R.	N.R.	N.R. N.R. 1,3 %
TANGERAAS ET AL. 2020 NORVEGE (79)	461 369	2 - 3	C3>4,75 C3/C2>0,25 C4/C3<0,05	N.R.	3	56	N.R.	N.R. N.R. 5,1 %
SÖRENSEN ET AL. 2020, SUEDE (23)	1 000 000	2	N.R.	N.R.	47 § 16 §§	92 § 10 §§	N.R.	98,73 99,96 34 %††
LUND ET AL. 2020 (138) DANEMARK	967 780	2 - 3	C3 †	N.R.	7 **	58	2	N.R. N.R. 11 %
CHU ET AL. 2019 (81) TAIWAN	3 155 263	N.R.	C3>4,74 - 6 C3/C2>0,3 - 0,35	14	4	14	N.R.	N.R.
LUND ET AL. 2012 (24) ALLEMAGNE	504 049	< 2009 : 2 - 3 > 2009: 4 - 9	C3>6,0 C3/C2>0,25	54	2 *	49	3	92 99,99 4 %
LINDNER ET AL. 2011 (25) ALLEMAGNE	1 084 195	<2002: 3 - 5 ≥2002: 1,5 - 3	N.R.	N.R.	4 †	N.R.	0	N.R.
NIU ET AL. 2010 (33) TAIWAN	1 321 123	1 - 2	C3A=14/12/8,8 C3/C2=0,5/0,3/-	75	2	N.R.	N.R.	N.R. N.R. 2,7%
VILARINHO ET AL. 2010 (14) PORTUGAL	316 243	3 - 6	C3>6,23 C3/C2>0,3	N.R.	1	N.R.	N.R.	100 99,9 N.R.
LA MARCA ET AL. 2008 (28) TOSCANA - ITALIE	160 000	2 - 3	BC3F=5,65 C3I>3,3 C4DC>0,54 GLY>721C3/C0> 0,13 ; C3/C4>12,5 C3/C16>1,6	N.R.	2	N.R.	1	N.R.
FRAZIER ET AL. 2006 (67) ETATS-UNIS	239 415	1,6 ≠	C3>4,82 C3/C2>0,15	9	1	N.R.	1	N.R. N.R. 11 %
SCHULZE ET AL. 2003 (17) ALLEMAGNE	250 000	3 - 7	C3>6,8 C3/C0 >0,19 C3/C2>0,39	210	1 †	205	0	100 99,95 0,5 %
ZYTKOVICZ ET AL. 2001 (68) ETATS-UNIS	164 000	1 - 3	C3 †	36	2	34	N.R.	N.R. N.R. 5,6 %

C0 = carnitine libre; C2 acetylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 isobutyryl/butyrylcarnitine ; C4DC methylmalonylcarnitine ; C16 palmitoylcarnitine ; Gly glycine ; n.r.: non rapporté.

a Trois centres différents avec des seuils différents.

b Deux seuils différents, au début « i » et à la fin « f » de la période analysée.

¶ : la déficience en vitamine B12 acquise constitue une proportion majeure de faux positifs. Il est donc recommandé de modifier l'algorithme des tests de confirmation clinique pour faciliter le diagnostic.

† : les seuils (cut-offs) des marqueurs ne sont pas indiqués.

§ : pour la période du 15 nov. 2010 au 31 déc. 2016 (AMM/AP inclus) ; §§ : pour la période du 1er janv. 2017 au 1er juil. 2019

(AMM/AP inclus).

** : AMM/AP inclus.

* : 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 décompensation métabolique à 6 mois et garde des séquelles (retard psychomoteur) (24).

† : 1 patient a présenté des symptômes cliniques et a été diagnostiqué avant de recevoir le résultat du test.

≠ : âge moyen au moment du prélèvement.

†† VPP 62 % après 2nd tier test mais si les carences vitaminiques B12 sont considérées comme des résultats faux positifs, alors la VPP est de 6%

Expérience internationale du dépistage de l'AP ou preuves de l'efficacité du dépistage

En Europe

- ➔ **Pays qui dépistent** : Autriche (27), Belgique (139), Danemark (24), Espagne (69), Estonie (139), Finlande (139), Hollande (78), Hongrie (139), Islande (139), Italie (69), Macédoine du Nord (139), Norvège (79), Pologne (139), Portugal (14), Serbie (139), Slovaquie (139), Slovénie (140), Suède (139), (69), Ukraine (139).
- ➔ **Pays ayant arrêté le dépistage** : non identifié à ce jour
- ➔ **Pays ayant inclus le dépistage dans une étude pilote sans l'inclure** dans le dépistage néonatal par la suite : Le programme de dépistage allemand n'a pas retenu l'AP au terme de son étude pilote en 2005 notamment à cause de la faible performance du test de dépistage (25).

En Amérique du Nord

Pays qui dépistent : Etats Unis (73). Le Québec la dépiste mais dans les urines, une transition vers la plateforme sanguin de dépistage est en cours (141).

En Océanie

Pays qui dépistent: Australie (75).

En Asie

Pays qui dépistent: Japon (142), Taiwan (81), Israël (139), Uzbekistan (139).

Révisions internationales

En 2021, Forny *et al.* (105) ont révisé les lignes directrices pour la gestion de l'AP. Ils concluent que le dépistage néonatal serait bénéfique pour les formes à apparition tardive. Le dépistage néonatal ne parviendrait pas à éviter la décompensation métabolique néonatale et n'aurait pas d'effet sur le développement cognitif.

Étant donné la variabilité des modalités de dépistage, y compris des tests de confirmation, et en absence de programmes de suivi structurés y compris des évaluations, les experts n'ont pas été en mesure de conclure à l'intérêt de recommander la mise en place du DNN de l'AP.

Annexe 4. Actualisation des connaissances sur l'AMM

ORPHA 27 Acidémie méthylmalonique résistante à la vitamine B12

ORPHA 28 Acidémie méthylmalonique sensible à la vitamine B12

CIM-10 : E71.1 OMIM 251000-251100-251110 -

Descriptif de la maladie

Maladie génétique héréditaire autosomique récessive causée par un déficit complet (mut⁰) ou partiel (mut⁻) en méthylmalonyl-CoA mutase, ou, plus rarement en adénosylcobalamines (cblA, cblB, cblD2). 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 (cycle de l'acide citrique).

Tandis que les formes mut⁰ sont résistantes à la supplémentation en vitamine B12, celles (types cblA, cblB, cblD2) dues à un défaut dans le transport ou la synthèse du cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase, l'adénosyl-cobalamine (AdoCbl), sont sensibles à la vitamine B12 (143).

Il existe trois sources principales d'AMM : certains acides aminés (valine, isoleucine, thréonine, méthionine), les acides gras à nombre impair de carbones et l'acide propionique synthétisé par la flore propiogène intestinale.

Tableau 22 : Génotypes responsables de l'acidémie méthylmalonique (144)

	Type/enzyme	Gène
Acidémie méthylmalonique isolée	Mut ⁰ et Mut ⁻	<i>MMUT</i>
	CblA	<i>MMAA</i>
	CblB	<i>MMAB</i>
	CblD variant 2	<i>MMADHC</i>

Epidémiologie

Le nombre de cas de l'AMM varie d'un pays à l'autre. Une méta-analyse récente de Jin *et al.* (145) révèle une prévalence mondiale de l'AMM se situant à 1,14/100 000. Il existe une grande variabilité dans le nombre de cas à la naissance, allant de 1/19 809 au Koweït à 1/568 901 en Allemagne, comme illustré dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23 : Nombre de cas de l'AMM à la naissance : publications principales de 2002 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude et inclusion du déficit au DNN	Nourrissons dépistés (n)	Confirmés (n)	Cas à la naissance (n)
EUROPE				
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Rapports d'évaluation du programme (2011 – 2020, inclus en 2010)	588 793	4	1/147 198
Ruoppolo <i>et al.</i> 2022, Italie (22)	Rapports d'évaluation du programme (2019 – 2020, inclus en 2016)	806 770	12 $\bar{\tau}$	1/67 230
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	3 729 128	27	1/138 116
Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du programme (2012 – 2020, inclus en 2012)	461 369	4*	1/115 342
Sörensen <i>et al.</i> 2020, Suède (23)	Rapports d'évaluation du programme (2010 – 2019, inclus en 2010)	1 000 000	5**	1/200 000
Chapman <i>et al.</i> 2018, Allemagne (80)	Rétrospective données de DNN (1998 - 2004)	568 901	1	1/568 901
Scolamiero <i>et al.</i> 2015, Italie (13)	Rapports d'évaluation du programme (2007 - 2014)	45 466	2	1/22 733
Couce <i>et al.</i> 2011, Espagne (Galicia) (26)	Rapports d'évaluation du programme (2000 – 2010, inclus en 2000)	210 165	2	1 /105 082
Vilarinho <i>et al.</i> 2010, Portugal (14)	Rapports d'évaluation du programme (2004 – 2008, inclus en 2004)	316 243	1	1/316 243
Kasper <i>et al.</i> 2010, Autriche (27)	Rapports d'évaluation du programme (2002 – 2009, inclus en 2002)	622 489	6	1/103 748
AMERIQUE DU NORD				
Chapman <i>et al.</i> 2018, Etats-Unis (80)	Rétrospective basée sur les données de DNN	2 912 901	42	1/ 69 354
ASIE				
Zhou <i>et al.</i> 2019, Chine (146)	Rapports d'évaluation du programme (2015 - 2017)	236 368	3	1/ 78 789
Chu <i>et al.</i> 2019, Taiwan (81)	Rapports d'évaluation du programme (2000 - 2016)	3 155 263	26 §	1/121 356
Chapman <i>et al.</i> 2018, Kuwait (80)	Rétrospective basée sur les données de DNN	59 426	3	1/19 809
Al Jasmi <i>et al.</i> 2016, Émirats Arabes Unis (32)	Rapports d'évaluation du programme (2011 - 2014)	136 049	3	1/ 45 349
Shigematsu <i>et al.</i> 2002, Japon (16)	Étude pilote de dépistage néonatal (1997 - 2001)	102 200	2	1/51 100

$\bar{\tau}$ AMM-Mut. ;

* inclut également 1 cas de déficit en CblC ;

** 4 cas de AMM-Mut, 1 cas de CblA

§ AMM-Mut.

Présentation clinique

L'AMM peut se présenter sous deux formes :

- ➔ Forme néonatale : résistante à la vitamine B12 (type mut0), révélation avant 30 jours de vie
- ➔ Forme tardive : parfois sensible à la vitamine B12 (types mut-, CblA, CblB (rare), et CblD2). Survenue après 30 jours de vie

La répartition des cas observés dans la littérature pour chaque forme est décrite ci-dessous.

Tableau 24 : Répartition des formes cliniques de l'AMM (Principales publications de 2020 à 2022)

Auteur, Année, Pays (Réf)	Type d'étude	Cas confirmés (n)	Distribution des cas/forme, n	
			Forme néonatale	Forme tardive
Identifiée par le DNN				
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2020)	4**	1/4	n.r.
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	45 §	14/45	26/45
Diagnostiquée par les symptômes				
Marelli <i>et al.</i> 2022, France, Angleterre (147)	Série de cas, analyse rétrospective	23 *	6/23	15/23
Dao <i>et al.</i> 2021, France (148)	Série de cas, analyse rétrospective	13 ‡	4/13	9/13
Mobarak <i>et al.</i> 2020 Égypte (85)	Série de cas, analyse rétrospective	10 π	5/10	5/10

n.r. : non rapporté.

** : âge d'apparition de trois patients non indiqués. L'étude rapporte qu'un patient a présenté des symptômes avant le résultat du DNN.

§ : cinq cas ont été identifiés par des antécédents familiaux, ils avaient une forme tardive. Pour les autres cas, les symptômes incluent hépatomégalie, convulsions, cardiomyopathie, insuffisance rénale (forme néonatale) ; hépatomégalie, cardiomyopathie, insuffisance rénale, atrophie optique (forme tardive).

* : l'âge d'apparition des symptômes chez deux patients reste inconnu. Pour les autres, les symptômes incluent encéphalopathie (forme néonatale) ; encéphalopathie, douleurs musculaires, retard psychomoteur, hypotonie, retard de croissance (forme tardive).

‡ : insuffisance rénale.

π : retard de développement, hypotonie, convulsions, troubles du mouvement (ces symptômes ont été observés, cependant il n'est pas précisé pour quelle forme de la maladie).

Manifestations cliniques de la maladie

La forme néonatale : après une période asymptomatique de quelques jours (intervalle libre), les patients développent des troubles de la conscience d'aggravation rapidement progressive associés à une hypotonie, des difficultés alimentaires, des vomissements et des signes de déshydratation. Au niveau biologique, on observe une acidocétose, la plupart du temps associée à une hyperammoniémie et une hyperlactacidémie. Il peut également être observé une thrombocytopénie, une neutropénie et un syndrome de Reye (87, 98, 143, 147, 149). Cette forme de présentation peut être fatale malgré une intervention rapide. Sans traitement approprié, elle peut rapidement évoluer vers un coma dû à une encéphalopathie hyperammonémique. Les complications secondaires comprennent une déficience intellectuelle (pas seulement « des troubles neurologiques »), une atteinte tubulointerstitielle évoluant vers l'insuffisance rénale, des « pseudo-stroke », un syndrome de Leigh, une mauvaise croissance staturopondérale, une atrophie du nerf optique, des épisodes de pancréatite, des complications cardiaques, une atteinte hépatique avec fibrose voire cirrhose, un risque de cancer hépatique et de cancer rénal (78, 85, 90, 92, 96, 143, 150, 151),

La forme tardive : elle peut se manifester par deux tableaux : soit une décompensation qui peut avoir les mêmes caractéristiques qu'une décompensation néonatale (vomissements, troubles de conscience, déshydratation pouvant aller jusqu'au coma voire décès), ceci chez un enfant qui peut avoir par ailleurs des symptômes chroniques de la maladie ou sans décompensation : déficience intellectuelle et/ou retard de croissance, pancréatite, insuffisance rénale (78, 98, 143, 147, 148, 150, 152).

Tableau 25 : Manifestations cliniques de l'AMM

Manifestations cliniques	Forme néonatale	Forme tardive
Complications Neurologiques		
Coma (143)	X	X
Encéphalopathie (98, 143, 147)	X	X
Hypotonie (90, 98, 143, 147)	X	X
Convulsions (90, 150, 151)	X	X
Retard de développement (85, 90, 143, 147)	X	X
Atrophie optique (78, 90, 150, 151)	X	X
Déficit intellectuel (90, 143)	X	X
Troubles neurologiques* (90, 150)	X	X
Complications Non-neurologiques		
Thrombocytopénie (143)	X	X
Neutropénie (143)	X	X
Syndrome de Reye (143)	X	-
Complications cardiaques (78, 90)	X	X
Pancréatite (78, 90)	X	X
Insuffisance rénale (78, 90)	X	X
Hyperammoniémie (143, 151)	X	X-
Somnolence (143)	X	X
Vomissements (98, 143, 151)	X	X
Déshydratation (98, 143)	X	X
Détresse respiratoire (143)	X	X
Hépatomégalie (78, 90, 98, 143)	X	X
Retard de croissance (90, 143)	X	X
Aversion aux protéines (143)	X	X

* : mouvements anormaux.

Age d'apparition

- ➔ mut0 : 80 % des cas ont des signes pendant la première semaine de vie
- ➔ mut- : 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 ; 10 % après 12 mois ou à l'âge adulte (forme tardive)

Tableau 26 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec l'AMM : Principales publications de 2020 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Nombre de cas	Age d'apparition des symptômes, médiane ou (intervalle)		Age au diagnostic, médiane ou (intervalle)	
			Forme néonatale (jours)	Forme tardive (mois)	Forme néonatale (jours)	Forme tardive (mois)
Patients diagnostiqués sur des symptômes						
Marelli <i>et al.</i> 2022, France, Angleterre (147)	Série de cas, analyse rétrospective	23	5,5 (2 - 30) *	5 (3 - 300) *	18 (2 - 274)	6 (3 - 420)
Dao <i>et al.</i> 2021, France (148)	Série de patients	13	†	n.r.	#	6 (3 - 168)
Les rapports de DNN						
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (77)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011-2020)	4	§	§	n.r.	n.r.
Haijes <i>et al.</i> 2020, Hollande (78)	Évaluation rétrospective d'une cohorte de DNN	45	§	§§	n.r.	n.r.
Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012-2020)	3	2 †		4 ¶	

n.r. : non rapporté.

* : âge d'apparition des symptômes chez deux patients reste inconnu. Pour les autres, les symptômes : encéphalopathie (forme néonatale) ; encéphalopathie, douleurs musculaires, retard psychomoteur, hypotonie, retard de croissance (forme tardive).

† : quatre cas ayant la forme néonatale a présenté des symptômes (insuffisance rénale) à la naissance.

: diagnostiquée à la naissance (n = 4).

§ : âge d'apparition des symptômes/forme n'est pas clairement indiqué (l'un d'entre eux a présenté des symptômes avant le résultat du DNN).

§ : 2,07 ± 1,77 jours. Symptômes : hépatomégalie, convulsions, cardiomyopathie, insuffisance rénale.

§§ : 1,41 ± 2,74 ans. Symptômes : hépatomégalie, cardiomyopathie, insuffisance rénale, atrophie optique.

† : symptômes pour les deux cas inclut léthargie, acidose métabolique, hyperammoniémie, encéphalopathie, hypoglycémie,

¶ : Âge du diagnostic : jour 2 (premier cas), jour 6 (deuxième cas), troisième cas (inconnu).

Avantage du dépistage

Les patients identifiés par le DNN et traités précocement présentent une morbidité réduite, moins de mouvements anormaux, et de meilleures acquisitions motrices (97). Des complications secondaires telles qu'une déficience intellectuelle, des épisodes de pancréatite, un retard de croissance, une atrophie du nerf optique ou une insuffisance rénale peuvent néanmoins survenir (85, 97, 143).

Tableau 27 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Martín-Rivada et al. 2022 Espagne (77)	Tangeraas et al. 2020 Norvège (79)
Type d'étude	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 – 2020)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 - 2020)
Patients atteints, n	4	3
Mode de repérage DNN = dépistage néonatal	DNN	DNN
Forme clinique (néonatale, tardive)	≠	n.r.
Age au prélèvement (jours)	2	2 - 3
Symptômes avant le prélèvement, n	n.r.	0
Symptômes avant le résultat du DNN, n (%)	1 (25)	2 (66,6) ‡
Délai entre le prélèvement et le résultat (jours)	n.r.	᠓
Délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic (jours)	n.r.	᠓᠓
Age médian au diagnostic (jours)	n.r.	4
Délai entre le dépistage positif et le diagnostic (jours)	n.r.	§

n.r. : non rapporté.

≠ : parmi les quatre cas, la forme de la maladie n'est pas clairement identifiée (Les études indique que l'un d'entre eux a présenté des symptômes avant le résultat du DNN).

‡ : léthargie, encéphalopathie, hypoglycémie,

᠓ : les prélèvements ont été effectués les jours 2 et 3 ; les résultats ont été rapportés à un âge médian de 6 jours (2 - 27 jours) après la naissance.

᠓᠓ : patient 1 : symptômes survenus à l'âge de 2 jours, diagnostic posé à l'âge de 2 jours ; Patient 2 : symptômes survenus le jour 2, diagnostic posé à l'âge de 6 jours ; Patient 3 : non signalé.

§ : les résultats du DNN ont été rapportés 6 jours après la naissance. Pour deux cas d'AMM, l'âge du diagnostic était de 2 jours et de 6 jours, pour le troisième cas, l'âge du diagnostic n'est pas indiqué.

Traitement

Nature du traitement

Son objectif est de réduire les quantités de métabolites toxiques pour éviter les décompensations, prévenir les complications à long terme, atteindre un état nutritionnel correct et permettre un développement neurocognitif optimal. Le base du traitement est un régime hypoprotidique (15, 153). Les carences en acides aminés essentiels, tels que notamment l'isoleucine et la valine, peuvent provoquer une carence nutritionnelle, il est donc nécessaire de surveiller leurs taux plasmatiques. Une supplémentation en acides aminés peut être proposée chez certains patients.

Ce régime doit être complété avec des aliments dits « hypoprotidiques », 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 aboutir à la formation d'acide méthylmalonique via la dégradation des acides gras à nombre impair de carbones. Un grand nombre

de patients présente des difficultés alimentaires avec une anorexie plus ou moins sévère et des troubles de l'oralité, rendant nécessaire parfois jusqu'à l'âge adulte, la nutrition entérale.

Les patients présentant une forme sensible à la vitamine B12 sont traités par cette vitamine. Elle peut suffire à normaliser le taux d'acide méthylmalonique, ou nécessiter un régime hypoprotidique associé, moins strict que dans les formes non sensibles.

Les patients (n = 5) atteints d'AMM de type CblA réagissent favorablement au traitement par hydroxocobalamine (vitamine B12), bien que ce traitement ne prévienne pas les troubles neurodéveloppementaux et l'insuffisance rénale chronique (154).

L'utilisation d'antibiotiques oraux de façon continue ou intermittente pour diminuer la production de propionate par la flore propiogène est souvent proposée. Les schémas posologiques les plus fréquents sont : le métronidazole (Flagyl® 10-20 mg/kg/j en 1-2 doses) pendant 2 semaines en alternance avec 2 semaines d'arrêt ou en alternance tous les mois avec d'autres antibiotiques (Amoxicilline® et Bactrim®) pour éviter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques (PDNS).

Pour les patients atteints des formes les plus sévères : une greffe hépatique précoce ou, en cas d'insuffisance rénale, une greffe hépatorénale peut être proposée 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 la diminution drastique du risque de décompensation métabolique (81, 105, 112, 115, 128, 155, 156).

En Europe, une survie de 87 % suite à une transplantation hépatique (n = 20 patients) et hépatorénale (n = 57 patients) avec un suivi médian de 3,5 ans a été rapportée. Des complications non neurologiques après la transplantation sont survenues dans 28 cas, des complications neurologiques chez 8 patients (Mut0 type AMM) (119).

Au moment du diagnostic ou lors de la décompensation initiale, plusieurs mesures sont mises en œuvre :

- arrêt des apports en protéines
- mise en régime dit d'urgence, sans protéines, avec apports glucidolipidiques, par voie intraveineuse ou entérale
- supplémentation en carnitine double dose
- si hyperammoniémie importante, ajout de carbaglu et/ou de benzoate de sodium
- voire, si hyperammoniémie et/ou acidocétose réfractaire à ces traitements : épuration extra-rénale

Tableau 28 : Nature du traitement : Principales publications de 2019 à 2022

Auteur, Pays, (Réf)	Année,	Type d'étude	Patients atteints, n	Nature du Traitement	Observations
Pritchard <i>et al.</i> 2022, Etats-Unis (112)		Série de cas, analyse rétrospective	7	greffe hépatique	La greffe hépatique n'améliore pas les retards de développement préexistants
Jang <i>et al.</i> 2021, Corée (155)		Série de cas	5	greffe hépatique provenant d'un donneur vivant	La greffe hépatique à partir d'un donneur vivant est une alternative à la greffe hépatique à partir d'un donneur décédé pour le traitement des patients atteints d'AMM
Molema <i>et al.</i> 2021, Europe (119)		Cohorte Européenne de patients transplantés	77	greffe hépatique, rénale ou combinée	Un risque de décès est soulevé 14j après la greffe. Des complications neurologiques ont été répertoriées après la transplantation.
Bérat <i>et al.</i> 2021, France (111)		Cohortes de patients, analyse rétrospective	29	Nutrition par sonde entérale (nasogastrique et gastrostomie)	La nutrition par une sonde de gastrostomie semble être moins compliquée que la sonde nasogastrique
Wesół-Kucharska <i>et al.</i> 2020, Pologne (154)		Série de cas	5	Hydroxocobalamine	Les patients atteints d'AMM (type CblA, n = 3) répondent favorablement à l'hydroxocobalamine
Pillai <i>et al.</i> 2019, Etats-Unis (115)		Série de cas	3	greffe hépatique	Réduction significative du taux de glycine plasmatique. Cependant les taux plasmatiques d'acide méthylmalonique n'étaient pas significativement différents après la greffe.
Jiang <i>et al.</i> 2019, Chine (156)		Série de cas	7	greffe hépatique	Les décompensations métaboliques chez les patients atteints d'AMM ne sont pas corrigées par la greffe.

* : AMM et AP inclus

Efficacité du traitement

L'efficacité des traitements pour l'AMM est synthétisée dans le tableau ci-dessous. Le traitement des enfants avant l'apparition des premiers symptômes peut 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 dès les premières semaines (106). Ainsi, le taux de survie chez les enfants traités est de plus de 70 % ; le traitement (régime hypoprotidique) préviendrait (ou, du moins, réduirait) certaines séquelles neurologiques.

Même sous traitement (régime hypoprotidique), certains enfants peuvent avoir un retard de développement et des séquelles neurologiques, cependant les patients mut⁻ diagnostiqués par dépistage pré ou néonatal ont un meilleur quotient intellectuel que les patients diagnostiqués sur symptômes (151).

En France, Cosson *et al.* (157) rapportent le devenir de 41 patients atteints d'AMM, dont 10 sont décédés avant l'âge de 18 mois. Le suivi des 30 patients survivants (tous résistants à la vitamine B12) sous régime hypoprotidique 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 des symptômes neurologiques (ataxie cérébelleuse, mouvements anormaux, atrophie optique, régression psychomotrice) et dix en sont indemnes. Le seul facteur de bon pronostic neurologique est le phénotype mut- par rapport au phénotype mut0 ($p = 0,017$). Un déficit énergétique a été identifié chez plusieurs patients. Ce déficit probablement responsable des complications à long terme pourrait avoir deux explications : l'intoxication par l'accumulation de métabolites en amont du déficit enzymatique et le déficit énergétique par cataplérose.

Une revue systématique récente de Jiang *et al.* (32 études portant sur 109 patients greffés publiées entre 1998 et 2019, avec des effectifs variant de 1 à 18 patients par étude) (158) révèle des résultats favorables de survie (le taux de survie après une transplantation hépatique ou hépatorénale était de ~100%, $n = 109$) avec une normalisation de la fonction rénale et une stabilité métabolique. Cependant l'amélioration de l'état neurodéveloppemental n'a été observée que pour 52% des patients.

Une revue de la littérature par Yap *et al.* (117) (38 articles et 32 résumés ont été identifiés, portant sur 373 patients au total incluant l'AMM et l'AP) indique que la transplantation (hépatique ou hépatorénale) améliore le pronostic chez certains patients (ex. stabilité métabolique, $n = 37/86$), mais était aussi associée à une mortalité non négligeable (11 %, 18/167) et à des complications, notamment la thrombose artérielle hépatique, l'insuffisance rénale ($n = 10$) et des infections virales ($n = 14$).

Le suivi de 11 patients atteints d'AMM à Taïwan révèle un taux de survie d'environ 80 % suite à une transplantation hépatique, une amélioration de la fonction métabolique chez tous les patients et une préservation de la fonction rénale chez 10 patients (159). Aux Etats-Unis, une analyse rétrospective par Siegel *et al.* (160) a signalé des améliorations métaboliques [diminution du taux plasmatique de l'acide méthylmalonique, de glycine, de propionylcarnitine (C3), du rapport propionylcarnitine/acétylcarnitine (C3/C2)] après une transplantation hépatique (5 patients étudiés, 4 femmes et 1 homme, 4 identifiés par le DNN) chez tous les patients. Un meilleur état nutritionnel et une tolérance accrue à l'apport de protéines totales après la transplantation ont pu être observés chez quatre patients (160).

Le suivi à long terme de patients atteints de maladies métaboliques (y compris de l'AMM, $n = 29$ âgés de 11,9 ans en moyenne) en France révèle une nutrition nocturne notamment par sonde de gastrostomie les premières années de vie (111). Une étude réalisée par Schumann *et al.* (127) en Allemagne rapporte une diminution des troubles métaboliques et des hospitalisations ($n = 3$) à la suite d'une nutrition par sonde jéjunale.

Une étude menée en Arabie Saoudite indique que chez les patients atteints d'AMM ($n = 16$ incluant l'AMM et l'AP, le nombre exact de patients ayant l'AMM n'est pas clair, période d'observation : 2 ans), le traitement par l'acide carglumique diminuerait les hospitalisations aux urgences dues à l'hyperammoniémie (126).

Une étude italienne ($n = 18$ patients atteints de maladies métaboliques dont trois patients avec l'AMM) rapporte une tendance au surpoids et à l'obésité chez un patient ayant reçu des suppléments d'acides aminés (110).

Tableau 29 : Efficacité du traitement : Principales publications de 2019 à 2022

Auteur, Pays, (Réf)	Année,	Type d'étude	Patients atteints, n	Traitement/ Intervention	Résultats
Diététique					
Gugelmo <i>et al.</i> 2022, Italie (110).		Série de cas	3	Suppléments en acides aminés	Tendance au surpoids et à l'obésité chez un patient
Molema <i>et al.</i> 2021, Hollande (109)		Cohorte rétrospective	45	Prescription plus élevée de suppléments d'acides aminés	Augmentation des complications mitochondriales et fréquence accrue des troubles cognitifs chez tous les patients
Schumann <i>et al.</i> 2022, Allemagne (127)		Série de cas	3	Gastrostomie percutanée endoscopique	Réduction du nombre de décompensations métaboliques chez trois patients ; réduction du nombre et de jours d'hospitalisations chez deux patients
Bérat <i>et al.</i> 2021, France (111)		Cohortes, analyse rétrospective	29	Nutrition par sonde entérale (nasogastrique et gastrostomie)	Amélioration de la qualité de vie : diminution des difficultés alimentaires par voie orale après une gastrostomie (le nombre de patients chez lesquels ces améliorations ont été constatées n'est pas indiqué).
Chirurgical					
Lin <i>et al.</i> 2022, Taiwan (159)		Série de cas	11	greffe hépatique	Amélioration des profils métaboliques et diminution des hospitalisations chez sept patients
Pritchard <i>et al.</i> 2022, Etats-Unis (112)		Série de cas, analyse rétrospective	7	Greffe hépatique	Aucun épisode de décompensation métabolique chez tous les patients
Molema <i>et al.</i> 2021, Europe (119)		Cohorte Européenne de patients transplantés	77	greffe hépatique (20), rénale ou combinée (57)	Taux de survie de 87 % (suivi médian de 2,1 ans, n = 71) ; complications non neurologiques 36 %, 28/77
Jang <i>et al.</i> 2021, Corée (155)		Série de cas	5	Greffe hépatique	Taux de survie de 100% pendant les 2,2 années de suivi après la transplantation (n = 5) ; amélioration de la qualité de vie avec un alimentation moins restrictive observée dans quatre cas ; élimination des épisodes de crises métaboliques (en moyenne au nombre de 2,32 par an avant la greffe)
Siegel <i>et al.</i> 2020, Etats-Unis (160)		Série de cas	5	Greffe : hépatique ou combinée hépatique et rénale	Augmentation de la consommation de protéines naturelles chez cinq patients
Maines <i>et al.</i> 2020, Italie (128)		Cohorte	9	Greffe hépatique	Réduction significative des taux plasmatiques d'acide méthylcitrique chez neuf patients (48,7 ± 26,2 chez les patients transplantés contre 105,6

				± 54,8 µmol/L chez les patients non transplantés)
Pillai <i>et al.</i> 2019, Etats-Unis (115)	Série de cas	3	Greffe hépatique	Taux de survie de 100 % à 1 an et 5 ans suite à la transplantation hépatique ; réduction des épisodes d'hyperammoniémie chez trois patients ; absence d'épisodes de pancréatite chez deux patients
Chu <i>et al.</i> 2019, Taiwan (81)	Étude pilote du dépistage néonatal	26	Greffe hépatique	Amélioration de la survie et de la qualité de vie, diminution drastique de jours d'hospitalisation par an : de 90,6 ± 52,8 j (1 an avant la greffe) à 6,2 ± 4,7 j (5ème année post-transplantation) ; Réduction d'alimentation par sonde (de 67,8 % avant la greffe à 0,50 % deux ans après)
Pharmacologique				
Alfadhel <i>et al.</i> 2021, Arabie Saoudite Alfadhel, 2021 #54}	Essai clinique randomisé	16*	Acide carginique	Réduction des admissions aux urgences liées à l'hyperammoniémie (nombre total d'admissions en urgences : 12,76 chez les témoins contre 6,31 chez les traités par l'acide carginique sur deux ans)
Wesól-Kucharska <i>et al.</i> 2020, Pologne (154)	Série de cas	5	Hydroxocobalamine	Absence de décompensation métabolique, d'acidose métabolique ou d'hyperammoniémie chez cinq patients

* : AMM et AP inclus.

Efficacité du dépistage

Efficacité clinique

Mobarak *et al.* (85) suggère que le DNN améliorerait le pronostic en réduisant le délai de diagnostic et en permettant une gestion rapide des épisodes de décompensation. Ces conclusions sont tirées de l'analyse rétrospective d'une série de 10 cas qui a révélé des corrélations négatives entre le quotient intellectuel et développemental (QI/QD) et la durée des hospitalisations, le nombre d'épisodes de décompensation métabolique par an et le délai entre les symptômes initiaux suspectés et le diagnostic (3,04 ± 5,53 mois). La plus forte corrélation négative a été observée avec la durée du séjour à l'hôpital lors de l'épisode initial (5,55 ± 4,36 jours). Le score QI/QD était inversement proportionnel au nombre d'admissions en soins intensifs pédiatriques : les patients admis en soins intensifs pédiatriques avaient un QI/QD plus faible (73,81 + 23,85) que les patients non admis (95,44 + 10,08). Les auteurs concluent qu'une détection et une prise en charge précoces grâce au DNN permettraient de réduire le nombre d'admissions en soins intensifs, ce qui améliorerait les séquelles neurologiques.

Dans une étude rétrospective de 23 cas de patients atteints d'AMM, Marelli *et al.* (147) ont mis en évidence que le diagnostic avait été rendu après l'apparition de symptômes pour 4 enfants. Ils n'ont été diagnostiqués qu'après avoir présenté une insuffisance rénale qui est devenue chronique et une déficience intellectuelle sans avoir fait une décompensation aiguë. Les auteurs concluent que le DNN du déficit en cblA pourrait réduire le délai de diagnostic pour les formes néonatales mais qu'il pourrait

être plus bénéfique pour les patients qui présentent des symptômes au minimum 9 jours après la naissance.

Ceci est contesté par une étude rétrospective de cohorte (n = 45) par Haijes *et al.* (78) qui n'a pas observé d'amélioration chez les enfants dépistés comparés à ceux de la même fratrie diagnostiquée sur des symptômes. Les critères cliniques évalués, la fréquence des décompensations métaboliques aiguës, et la fonction cognitive, étaient comparables chez les enfants dépistés à la naissance et ceux diagnostiqués après l'apparition des signes cliniques au sein de la même famille suggérant que le bénéfice du DNN pour l'AMM peut être limité.

Efficacité sur la mortalité et le développement moteur

La révision exhaustive de la littérature n'a repéré qu'une seule étude ayant essayé d'évaluer l'effet du DNN sur la mortalité. Dans cette étude, aucun décès n'a été signalé chez les 3 patients inclus.

Tableau 30 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, (n)	Nombre de décès, n	
			Dépistage Néonatale	Diagnostic clinique
Waisbren <i>et al.</i> 2003, Etats-Unis (130)	Cohorte de patients diagnostiqués	DNN (2) S (1)	0/2	0/1

Le DNN semble avoir des effets favorables sur l'état neurologique des enfants, vu que les mouvements anormaux et les retards de développement psychomoteur sont significativement réduits dans le groupe identifié par le DNN par rapport aux patients identifiés par les symptômes (Tableau 30).

Tableau 31 : Mouvements anormaux et développement moteur parmi les patients identifiés par le DNN et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Type d'AMM	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, (n)	Mouvements anormaux	
				sans symptômes, n (%)	avec symptômes, n (%)
Heringer <i>et al.</i> 2016, Europe (97)	Registre Européen (E-IMD)	AMM Cbl- (résistante à la vit B12)	DNN (31)	28/31 (90)	3/31 (10)
			S (67)	41/67 (61)	26/67 (39)
		AMM Cbl+ (parfois sensible à la vit B12)	DNN (7)	7/7 (100)	0/7
			S (28)	22/28 (79)	6/28 (21)
				Retard de développement	
Heringer <i>et al.</i> 2016, Europe (97)	Registre Européen (E-IMD)	AMM Cbl-	DNN (30)	28/30 (93)	2/30 (7)
			S (63)	47/63 (75)	16/63 (25)
		AMM Cbl+	DNN (7)	6/7 (86)	1/7 (14)
			S (29)	21/29 (72)	8/29 (28)

A noter que le nombre de patients évalués pour les troubles moteurs par rapport au retard de développement n'est pas identique.

Tableau 32 : Modalités du Dépistage néonatal

Test 1ère intention	MS-MS. Dosage de la propionylcarnitine (↑C3). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios C3/C2 (↑) (principalement), C3/C16 (↑) et C3/C0 (↑) pour augmenter la spécificité du test (161).
Test 2ème intention	Permet d'augmenter la spécificité du test (↓ faux positifs, FP). LC-MS-MS. Dosage de l'homocystéine totale, de l'acide méthylmalonique (sang) et des acides organiques urinaires (méthylcitrate) (22, 131-133, 136, 162, 163). La technique GC/MS a aussi été proposée comme test de seconde intention (135, 164).
Dépistage concomitant	Autres maladies associées à une élévation de la concentration en propionylcarnitine (↑C3) : acidémie propionique (AP), 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.
Dépistage en temps opportun	Environ 57 % des patients seraient symptomatiques avant que le résultat du test de dépistage néonatal ne soit disponible (144). Le test de 2ème intention (LC-MS-MS) diminue le nombre de faux positifs.
Faux Positifs (FP)	
Faux négatifs (FN)	Quelques cas décrits (cf. tableau ci-dessous)
Investigation diagnostique	Profil des acylcarnitines, chromatographie des acides aminés plasmatiques, et chromatographie des acides organiques urinaires (105). Un test de génétique moléculaire chez tout patient présentant un diagnostic biochimique d'AMM pour confirmation du diagnostic, et la répartition en sous-groupes (mut0, mut-, cblA, cblB, cblD-AMM) (105, 165). L'identification du sous-type enzymatique de l'AMM requiert des analyses génétiques des patients et des parents.

Tableau 33 : Performance de la MS-MS pour le dépistage d'AMM

Auteurs (Pays)	Nouveaux (n)	Prélèvement (jours)	Marqueurs, seuil (µmol/L)	Référés (n)	VP (n)	FP (n)	FN (n)	Sensibilité Spécificité VPP (%)
Held <i>et al.</i> 2022 (131) Etats-Unis	458 139	3	C3>6,92 C3/C2>0,2	176	5	153 ¶¶	2	n.r. n.r. 8,4 %
Martin-Rivada <i>et al.</i> 2022 (77) Espagne	588 793	2	C3, C16:1OH+C17 C3/C2; C3/16 C3/Met †	192 **	4	88	n.r.	n.r. n.r. ~0,4 %.
Ruoppolo <i>et al.</i> 2022 (22) Italie	806 770	2 - 3	C3 C3/C16 C3/C0 C4/C3	n.r.	38	n.r.	n.r.	n.r. n.r.
Beletić <i>et al.</i> 2022 (137) Serbie	1771	2 - 3	C3>5,73 C3/C2>0,23 C3/C16>2,36	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r. n.r.
Tan <i>et al.</i> 2021 (66) Chine	111 986	3	C3 C3/C2 C3/C0	n.r.	2	n.r.	n.r.	n.r. n.r. 1,3
Lund <i>et al.</i> 2020 (138) Danemark	967 780	2 - 3	C3 †	n.r.	7 *	58	2	n.r. n.r. 5,6 %
Sörensen <i>et al.</i> 2020 Suède (23)	1 000 000	2	n.r.	n.r.	47 § 16 §§	92 § 10 §§	n.r.	98,8 99,9 34% !!
Tangeraas <i>et al.</i> 2020 Norvège (79)	461 369	2 - 3	C3 > 4,75 C3/C2 > 0,25	n.r.	3	56	n.r.	n.r. n.r. 5 %
Lund <i>et al.</i> 2012 (24) Allemagne	504 049	4 - 9 ¶¶	C3>5,1 C3/C2>0,35 C4DC>0,4	54	5	49	3	92 99,99 9 %
Niu <i>et al.</i> 2010 Taiwan (33)	1 321 123	1 - 2	C3a=14/12/8,8 C3/C2=0,5/0,3/-	75	13	n.r.	n.r.	n.r. n.r. 19 %
Frazier <i>et al.</i> 2006 Etats-Unis (67)	239 415	1,6 ≠	C3>4,82 C3/C2>0,15	9	5	3	1	n.r. n.r. n.r.
Schulze <i>et al.</i> 2003 (17) Allemagne	250 000	3 - 7	C3>6,8 ; C3/C0 >0,19 ; C3/C2>0,39	210	3	205	0	100 99,95 1,4 %

n.r. : non rapporté. VPP : valeur prédictive positive

C0 : carnitine libre ; C2 acétylcarnitine ; C3 propionylcarnitine ; C4 isobutyrylcarnitine ; C4DC méthylmalonylcarnitine
C16 : palmitoylcarnitine ; Gly : glycine.

*: AMM/AP inclus.

** : Patients référés pour des niveaux élevés de C3.

† : les seuils (cut-offs) des marqueurs ne sont pas indiqués.

§ : pour la période du 15 nov. 2010 au 31 déc. 2016 (AMM/AP inclus) ; §§ : pour la période du 1er janv. 2017 au 1er juil. 2019 (AMM/AP inclus).

¶¶ : 4 - 9 jours après la naissance (pendant la période d'essai) ; > 2009 (2 à 3 jours).

‡ : un patient a présenté des symptômes cliniques et a été diagnostiqué avant de recevoir le résultat du test.

!! VPP après 2nd tier test 62%, mais attention si les carences vitaminiques B12 sont considérées comme des résultats faux positifs, alors la VPP est de 6%

Expérience internationale du dépistage de l'AMM et/ou preuves de l'efficacité du dépistage

En Europe

- **Pays qui dépistent** : Autriche (27) , Belgique (139), Danemark (139), Espagne (69), Estonie (139), Finlande (139), Hongrie (139), Hollande (166), Islande (139), Italie (22), Norvège (79), Macédoine du Nord (139), Pologne (139), Portugal (14), Slovaquie (139), Slovénie (140), Suède (23).
- **Pays ayant arrêté le dépistage** : non trouvé à ce jour
- **Pays ayant inclus dans le dépistage lors d'une étude pilote sans l'inclure dans le programme du DNN par la suite** : Le programme de dépistage allemand n'a pas retenu l'AMM au terme de son étude pilote en 2005 (25).

En Amérique du Nord

- **Pays qui dépistent** : Etats Unis (73); Québec dans les urines, en transition pour la mise en place dans la plateforme sanguine (167).

En Océanie

- **Pays qui dépistent** : Australie (75).

En Asie

- **Pays qui dépistent** : Taiwan (33) ; Japon (164).

Révisions internationales

En 2021, les lignes directrices pour le diagnostic et la gestion d'AMM ont été révisées (105) par un groupe d'experts multidisciplinaires. Ils ont proposé 21 recommandations en se concentrant sur les preuves existantes permettant de prendre des décisions éclairées dans le contexte des soins aux patients atteints d'AMM. Cette ligne directrice ne conclut pas à l'intérêt du dépistage de cette pathologie chez les nouveau-nés. D'après les experts, une évaluation pouvant établir le bénéfice de ce dépistage est nécessaire.

Contrairement à son avis défavorable précédent (168) sur l'inclusion de l'AMM dans le programme de DNN, le Conseil de Santé Hollandais a recommandé le dépistage de cette pathologie chez les nouveau-nés par MS/MS du fait des avantages pour la santé de la forme tardive liés à un traitement précoce (166).

Annexe 5. Actualisation des connaissances sur le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD)

ORPHA 5 Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue ;

CIM-10 : E71.318 ; OMIM 201475

Descriptif de la maladie

La Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD) est une enzyme qui intervient dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras lors de la déshydrogénation des acides gras à très longue chaîne. Un déficit de cette enzyme aura pour conséquence une accumulation de ces acides gras à très longue chaîne avec pour principales expressions cliniques, du fait de son rôle et de sa localisation tissulaire préférentielle (foie, cœur, muscles), des déficits énergétiques à type d'hypoglycémie et des atteintes d'organe (cardiopathie, rhabdomyolyse, hépatomégalie).

Ce déficit est dû à une ou plusieurs mutations dans le gène *ACADVL* (17p13.1) codant la protéine. Environ 283 variants génétiques ont été rapportés dans *ACADVL* dont 94 pathogéniques. Le variant c.848 T > C (p.V283A) est le plus fréquent. Il existe une corrélation entre le type de variants génétiques observés et les phénotypes du déficit en VLCAD. Les mutations non-sens sans activité enzymatique résiduelle conduisent généralement à des phénotypes néonataux sévères, tandis que les mutations faux-sens avec des activités enzymatiques résiduelles provoquent des phénotypes plus légers chez l'enfant ou l'adulte. Les patients homozygotes pour c.848T>C (p.V283A) présentent généralement une évolution clinique plus bénigne. La voie métabolique de l'enzyme est montrée ci-dessous.

Epidémiologie

Le nombre de cas de déficit en VLCAD à la naissance est variable, selon les régions, il se situe entre 1/20 440 au Japon (16) et 1/250 000 en Allemagne (17), tableau ci-dessous.

Tableau 34 : Nombre de cas de déficit en VLCAD dépistés à la naissance : principales publications de 2002 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude (année d'inclusion du déficit)	Nombre de dépistées	Nombre de cas confirmés	Nombre de cas à la naissance
EUROPE				
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (Madrid) (21)	Rapports d'évaluation du DNN (2011 - 2019, inclus en 2011)	592 822	13	1/45 602
Ruoppolo <i>et al.</i> 2022, Italie (22)	Rapports d'évaluation du DNN (2019 - 2020, inclus en 2016)	806 770	22	1/36 671
Lüders <i>et al.</i> 2022, Allemagne (169)	Rapports sur le programme DNN (2006 - 2018)	9 218 538	122	1/ 75 562
Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du DNN (2012 - 2020, inclus en 2012)	461 369	6	1/76 894
Sörensen <i>et al.</i> 2020, Suède (23)	Rapports d'évaluation du DNN (2010 - 2019, inclus en 2010)	1 000 000	24	1/42 000
Lund <i>et al.</i> 2020, Danemark (138)	Rapports d'évaluation DNN (2002 - 2019, inclus en 2002)	967 780	5	1/193 556
David <i>et al.</i> 2019, République Tchèque (72)	Rapports d'évaluation du DNN (2010 - 2017, inclus en 2009)	888 891	4	1/ 222 223
Belgian Healthcare Knowledge Center 2016, Belgique (170)	Rapport	652 721	4	1/163 180
Rocha <i>et al.</i> 2014, Portugal (171)	Rapports d'évaluation DNN	812 902	8	1/101 613
Lindner <i>et al.</i> 2011, Allemagne (25)	Rapports d'évaluation du DNN (1999 - 2009, inclus en 2005)	1 084 195	6	1/180 699
Vilarinho <i>et al.</i> 2010, Portugal (14)	Rapports d'évaluation du DNN (2004 - 2008, inclus en 2004)	316 243	3	1/105 414
Kasper <i>et al.</i> 2010, Autriche (27)	Rapports d'évaluation du DNN (2002 - 2009, inclus en 2002)	622 489	7	1/88 927
Schulze <i>et al.</i> 2003, Allemagne (17)	Rapports d'évaluation du DNN (1998 - 2001)	250 000	1	1/250 000
AMERIQUE DU NORD				
Atkins <i>et al.</i> 2019, États-Unis (Iowa) (172)	Rapports d'évaluation du DNN (2005 - 2017, inclus en 2003)	493 749	2	1/246 875
Frazier <i>et al.</i> 2006, États-Unis (67)	Rapports d'évaluation du DNN (1997 - 2005, inclus en 1997)	944 078	12	1/79 000
ASIE				
Lin <i>et al.</i> 2020, Chine (173)	Rapport d'évaluation du DNN (inclus au DNN en 2014)	364 545	4	1/ 91 136
Wang <i>et al.</i> 2019, Chine (Suzhou) (174)	Rapports d'évaluation DNN (2014 - 2018, inclus en 2014)	401 660	6	1/66 943
Shigematsu <i>et al.</i> 2002, Japon (16)	Rapports d'évaluation du DNN (1997 - 2001)	102 200	5	1/20 440

Présentation clinique

Trois formes sont décrites selon l'histoire naturelle :

- ➔ Forme néonatale (~ 50 % des cas), très sévère, avec une incidence élevée de cardiomyopathie et une mortalité élevée
- ➔ Forme intermédiaire révélée par des hypoglycémies hypocétosiques et une évolution plus favorable, sans atteinte cardiaque, apparaissant (~30 % des cas) pendant l'enfance
- ➔ Forme myopathique tardive avec une atteinte isolée des muscles squelettiques, des épisodes de rhabdomyolyse et/ou une myoglobulinurie après un exercice ou un jeûne, apparaissant (~20 % des cas) à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Une forme asymptomatique a également été signalée (18).

Tableau 35 : Type d'apparition, la répartition des formes de déficit en VLCAD (Principales publications du 2009 à 2022)

Auteur, Année, Pays (Réf)	Type d'étude	Cas Confirmés (n)	Distribution de formes	
			Néonatale, n	Tardive, n
Identifié par le DNN				
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (Madrid) (21)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2019)	13	n.r.	n.r.
Olsson <i>et al.</i> 2022, Suède (175)	Cohortes nationales du DNN (2010 - 2019)	20 ‡	3/20	17/20
Remec <i>et al.</i> 2021, Slovénie (176)	Série de cas	4 ¥	2/4	2/4
Knottnerus <i>et al.</i> 2020, Hollande (177)	Cohorte, analyse rétrospective	15 *	2 /15	3/15
Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 - 2020)	6 **	1/6	n.r.
Kang <i>et al.</i> 2018, Corée (178)	Série de patients	5 ¶	1/5	3/5
Vockley <i>et al.</i> 2016, Etats-Unis (179)	Série de cas	3 £	2/3	1/3
Diagnostiquée par les symptômes				
Olsson <i>et al.</i> 2022, Suède (175)	Cohortes nationales du DNN (2010 - 2019)	2 ‡‡	1/2	1/2
Ambrose <i>et al.</i> 2022, Canada (18)	Cohorte, analyse rétrospective	2 †	1/2	1/2
Remec <i>et al.</i> 2021, Slovénie (176)	Série de cas	1 ¥¥		1/1
Fatehi <i>et al.</i> 2021, Iran, Serbie (180)	Série de cas	6 π		6/6
Knottnerus <i>et al.</i> 2020, Hollande (177)	Cohorte, analyse rétrospective	1 \$	1/1	
Vockley <i>et al.</i> 2016, Etats-Unis (179)	Série de cas	1 \$\$	1/1	
Li <i>et al.</i> 2015, Chine (181)	Série de cas	8***	2/8	5/8
Laforet <i>et al.</i> 2009, France (182)	Série de cas	13 §	1/13	12/13

n.r. : non rapporté.

‡ : symptômes incluent léthargie/faible prise de poids/hypoglycémie (forme néonatale), rhabdomyolyse/troubles moteurs/retard de développement/épilepsie (forme tardive).

¥ : symptômes incluent hypotonie/troubles moteurs/faible prise de poids/détresse respiratoire (forme néonatale), détresse respiratoire (forme tardive).

* : la forme de neuf patients n'est pas indiquée. Chez cinq patients, les symptômes étaient les suivants : hypoglycémie/rhabdomyolyse/ cardiomyopathie (forme néonatale et tardive).

** : un patient présentait des symptômes avant que les résultats du DNN ne soient disponibles. La forme de cinq patients n'est pas précisée. Chez un patient, les symptômes comprennent hypoglycémie, acidose lactique.

¶ : un cas asymptomatique. Les symptômes observés chez quatre patients comprennent cardiomyopathie (forme néonatale), cardiomyopathie/rhabdomyolyse (forme tardive).

£ : symptômes incluent hypoglycémie/dysfonction cardiaque (forme néonatale), difficultés alimentaires/ vomissements/ léthargie/détresse respiratoire (forme tardive)

‡‡ : symptômes incluent hypoglycémie/ rhabdomyolyse (forme néonatale et tardive).

† : symptômes incluent hypoglycémie/hypotonie (la forme néonatale), hypoglycémie/myalgie/myopathie (forme tardive)

¥¥ : symptôme inclut détresse respiratoire.

π : symptômes incluent intolérance à l'effort, rhabdomyolyse, myoglobulinurie, faiblesse musculaire non fluctuante.

\$: symptômes incluent hypoglycémie/rhabdomyolyse.

\$\$: symptômes incluent hypoglycémie/hypothermie.

*** : un cas asymptomatique. Chez sept patients, les symptômes incluent léthargie/ faiblesse/ épilepsie/ cyanose/ retard psychomoteur/ hépatomégalie (forme néonatale), léthargie/ épilepsie/ hépatomégalie (forme tardive).

§ : symptômes incluent trouble cardiaque/hypotonie/hépatomégalie (forme néonatale), intolérance à l'effort/ hypoglycémie/ hépatomégalie/ syndrome de Reye/myoglobulinurie (forme tardive).

Conclusion : Parmi les patients identifiés par le DNN, la forme tardive serait prédominante apparaissant dans 26/66 cas, la forme précoce étant observée dans 11/66 cas. Pour 27 cas l'information est manquante. Parmi les patients n'ayant pas bénéficié du DNN, 26 cas sur 33 présentaient une forme tardive et 7/33 cas une forme précoce [à noter que dans deux études (21, 79), la forme de la maladie pour tous les cas n'est pas rapportée].

Manifestations cliniques de la maladie

Les différentes manifestations cliniques de déficit en VLCAD sont présentées au tableau ci-dessous.

La forme néonatale se manifeste par une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, une hypotonie, une hépatomégalie, des hypoglycémies intermittentes sans cétose et une défaillance multi-viscérale. Des difficultés alimentaires, une détresse respiratoire, une rhabdomyolyse, et une léthargie ont également été signalés (18, 175, 177, 179, 183-186, 187, 188).

Une analyse rétrospective canadienne (18) a décrit les manifestations cliniques de cinq enfants qui ont reçu un diagnostic de déficit en VLCAD : deux enfants n'ayant pas participé au DNN mais ayant été investigués après avoir eu des symptômes (groupe symptomatique, $n = 2/5$), et trois enfants asymptomatiques, dont deux identifiés par le DNN, et un par des antécédents familiaux. Ces patients ont montré avoir une sensibilité aux infections et ont été hospitalisés plusieurs fois (sans information sur la période d'hospitalisation). Parmi les deux patients symptomatiques les manifestations cliniques étaient : hypoglycémie (2/2), rhabdomyolyse (2/2), cardiomyopathie (1/2), myalgies (1/2), myopathie (1/2), léthargie (1/2), hypotonie ($n = 1$) et acidose lactique (1/2). Ils avaient un génotype très différent, mais leur phénotype semblait similaire Ils étaient hétérozygotes pour huit variants différents : c.605 T > A (p.Leu202His) /c.1182 + 1G > A, c.1182 + 1G > A/ c.1406G > A (p.Arg469Gln), c.1375dupC (p.p.Arg459ProfsX4)/c.1700G > A (p.Arg567Gln), c.848 T > C (p.Val283Ala)/ c.1375dupC (p.Arg459ProfsX4), c.779C > T (p.Thr260Met/ c.1733 T > C (p.Met578Thr), seul un patient présentait le variant commun c.848T > C (p.Val283Ala Il s'agissait d'une fille sans symptômes à la naissance, ayant bénéficié du DNN à la naissance, qui a présenté des symptômes de myalgie à l'âge de 12 ans.

Les enfants asymptomatiques au moment du DNN ont présenté notamment des myalgies (âge moyen d'apparition des symptômes de $3,2 \pm 2,7$ ans). Le taux de C14 :1 (0,13) a été indiqué chez un seul des patients ayant bénéficié du DNN. Il s'agissait d'une fille ayant présenté des symptômes de myalgie à l'âge de 3 ans.

En Suède, Olsson *et al.* (175) ont analysé une cohorte de 22 patients incluant 17 hommes, 5 femmes (20 dépistés par le DNN entre 2010 et 2019, deux diagnostiqués avant le DNN par rhabdomyolyse à 6 ans (patient 1), et décompensation aiguë à 15 mois (patient 2). Cette étude montre que la plupart des patients (nombre exact non indiqué) se rend plus fréquemment aux urgences dans les premières années de leur vie. Cela est probablement dû au risque accru de contracter des infections virales chez les plus jeunes enfants et à l'incapacité de maintenir un apport énergétique adéquat en cas de décompensation.

Les patients homozygotes pour c.848T>C (p.Val283Ala) avaient un score de sévérité clinique de 0 à 3, indiquant une évolution clinique relativement bénigne.

Les patients (2/22) présentant des mutations nulles (c.343delG, c.335delT) avaient un phénotype clinique plus sévère :

- un patient homozygote pour la mutation nulle c.343delG a eu des décompensations fréquentes avec rhabdomyolyse à partir de l'âge de 6 ans
- un patient hétérozygote pour c.848T>C (p.Val283Ala) et la mutation nulle c.335delT a eu plusieurs épisodes de rhabdomyolyse avec des valeurs élevées de créatinine kinase lors des infections.

Les manifestations cliniques de la forme intermédiaire se traduisent par des hypoglycémies hypocétosique sans atteinte cardiaque tardive (177, 185, 187).

Tableau 36 : Manifestation cliniques de déficit en VLCAD

Manifestations cliniques	Forme néonatale	Forme Tardive
Complications Neurologiques		
Hypotonie (18, 183, 188)	X	X
Myopathie (18, 185, 188, 189)	-	X
Troubles neurologiques* (18, 175, 189)	-	X
Complications Non-neurologiques		
Difficultés alimentaires (188)	X	X
Détresse respiratoire (177)	X	X
Hypoglycémie (18, 175, 177, 183, 185, 188)	X	X
Rhabdomyolyse (18, 175, 177, 185, 187, 188)	X	X
Cardiomyopathie (179, 183-187)	X	X
Hépatomégalie (18, 184, 188)	X	X
Léthargie (18)	X	X
Vomissements (188)	X	X

* : Troubles moteurs/retard de développement/épilepsie

La forme myopathique d'apparition tardive se manifeste par une rhabdomyolyse intermittente induite par le jeûne ou l'exercice, des crampes et/ou des douleurs musculaires, et/ou une intolérance à l'exercice, l'hypoglycémie n'est généralement pas présente au moment des symptômes (18, 175, 177, 183, 185, 186, 188). Des troubles neurologiques (175, 187), des retards moteurs et de langage (190), une hypoglycémie hypocétosique, une hépatomégalie et des vomissements sont également rapportés (188).

Une étude de cas menée en Italie par Musumeci *et al.* (189) rapporte le cas d'un patient âgé de 40 ans atteint d'une déficience intellectuelle légère et ayant présenté des épisodes répétés de rhabdomyolyse déclenchés par l'exercice ou le jeûne depuis l'âge de 20 ans.

Pena *et al.* (187) ont analysé une cohorte de 52 patients (âgés de 1 à 18 ans au moment de l'inclusion) ayant été bénéficié du DNN aux Etats-Unis. Cette cohorte a été suivie en moyenne pendant 2,4 ans (entre 0 et 7 ans), sans que l'on sache combien d'enfants ont été suivis pendant 7 ans. La plupart des nouveau-nés sont restés asymptomatiques.

- La cardiomyopathie était rare dans cette cohorte [2/52, observés à 11 mois (cas 1, intervalle QT prolongé), 1-2 ans (cas 2, hypertrophie ventriculaire)].
- L'élévation du taux de créatine phosphokinase est survenue pour la première fois vers l'âge de 1-3 ans chez 14 cas, dont 11 qui ont développé une rhabdomyolyse.
- Les valeurs sur les acylcarnitines C14:0 et/ou C14:1 analysées à partir du sang déposé sur carton de Guthrie étaient disponibles pour 42 cas sur 52 (81 %). Le taux moyen de C14 :1 était de $1,94 \pm 1,37 \mu\text{M}$ (médiane $1,30 \mu\text{M}$, étendu [$0,65 \mu\text{M}$ - $5,79 \mu\text{M}$]) dans le groupe sans symptômes et de $3,70 \pm 2,26 \mu\text{M}$ (médiane $3,40 \mu\text{M}$, étendu $1,20 \mu\text{M}$ - $10,89 \mu\text{M}$) dans le groupe avec symptômes signalés.

Age d'apparition

La forme néonatale apparaît généralement dans le premier mois de la vie et la forme intermédiaire pendant l'enfance, alors que la forme myopathique apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte. L'âge d'apparition des symptômes et l'âge du diagnostic du déficit en VLCAD sont indiqués dans le Tableau 37.

Dans une étude de cohorte rétrospective Canadienne (18), cinq cas de déficit en VLCAD ont été détectés, 2/5 cas diagnostiqués après avoir eu des symptômes (l'un en période néonatale et l'autre à 10 mois), 3/5 cas asymptomatiques (deux enfants ont été diagnostiqués après un résultat positif au DNN, et le troisième enfant du fait des antécédents familiaux).

Une cohorte Suédoise a identifié un total de 22 patients atteints de déficit en VLCAD (20 cas identifiées par le DNN), dont 4/22 qui ont présenté des symptômes en période néonatale (175) sans information sur le moment précis.

Un essai clinique ouvert, multicentrique réalisé au Japon ($n = 5$) par Shiraishi *et al.* (191) a rapporté cinq patients atteints de déficit en VLCAD avec un âge d'apparition de symptômes au-delà de 5 mois.

Tableau 37 : Moment d'apparition des signes cliniques en lien avec un déficit en VLCAD : Principales publications de 2009 à 2022

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Nombre de cas	Age d'apparition des symptômes, médiane ou (intervalle)		Age au diagnostic, médiane ou (intervalle)	
			Forme Néonatale, (jours)	Forme Tardive, (mois)	Forme Néonatale, (jours)	Forme Tardive, (mois)
Patients diagnostiqués sur des symptômes						
Ambrose <i>et al</i> 2022, Canada (18)	Cohorte, analyse rétrospective	5	T	TT	n.r.	n.r.
Fatehi <i>et al</i> 2021, Iran, Serbie (180)	Série de cas	6		312 (228 - 396) ‡		n.r.
Knottnerus <i>et al</i> 2020, Hollande (177)	Cohorte, analyse rétrospective	15	7 (1 - 7)	7 (1,5 - 48) *	n.r.	n.r.
Shiraishi <i>et al</i> 2019, Japon, (191)	Essai clinique	5		18 (5 - 156) ±		60 (0 - 264)
Kang <i>et al</i> 2018, Corée (178)	Série de cas	5	n.r.	n.r.	25 †	1,3 (1,1 - 1,6) †
Li <i>et al</i> 2015, Chine (181)	Série de cas	8	5 (2 - 25) ≠	12 (2 - 18) ≠	152 (3 - 547)	21 (15 - 60)
Laforet <i>et al</i> 2009, France (182)	Série de cas	13	0 ¥	108 (6 - 156) ¥	0	270 (2 - 516)
Les rapports de DNN						
Tangeraas <i>et al</i> 2020, Norvège (79)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 - 2020)	6 **	1**	n.r.	6**	n.r.

n.r. : non rapporté.

T : pour un cas [symptômes (hypoglycémie) pendant la période néonatale avant les résultats du DNN, l'âge précis d'apparition des symptômes n'est pas indiqué].

TT : deux cas [cas 1 : symptômes (rhabdomyolyse, myalgie) à 4 mois, cas 2 : symptôme (myalgie) à 12 mois].

‡ : les symptômes comprennent une intolérance à l'exercice (chez 3 patients), une rhabdomyolyse et une myoglobulinurie (chez 4 patients).

* : pour trois patients. Les symptômes de la forme néonatale comprennent l'hypoglycémie (chez 2 patients), la rhabdomyolyse (2 patients), l'insuffisance cardiaque (3 patients). Les symptômes de la forme tardive comprennent l'insuffisance cardiaque (2 patients), l'hypoglycémie (1 patient), la rhabdomyolyse (3 patients).

** : pour un patient (hypoglycémie, acidose lactique)

† : cardiomyopathie hypertrophique (forme néonatale). Rhabdomyolyse, cardiomyopathie hypertrophique dans la forme tardive

± : les symptômes observés étaient myalgie (5 patients), fatigue (3 patients), rhabdomyolyse (3 patients).

≠ : les symptômes néonataux comprennent la léthargie (2 patients), la faiblesse (1 patient), les convulsions (2 patients), le retard psychomoteur (1 patient), l'hépatomégalie (2 patients). Les symptômes à apparition tardive comprennent la léthargie (2 patients), (2 patients) et l'hépatomégalie (5 patients).

¥ : les symptômes néonataux incluent une insuffisance cardiaque, une hypotonie et une hépatomégalie (1 patient). Les symptômes à apparition tardive comprennent intolérance aux exercices (8 patients), hypoglycémie (2 patients), hépatomégalie (3 patients), syndrome de Reye (1 patient), myoglobulinurie (5 patients).

Avantage du dépistage

La plupart des personnes atteintes identifiées par le DNN sont asymptomatiques au moment de la confirmation post DNN (le diagnostic des patients atteints de déficit en VLCAD a été confirmé par une analyse enzymatique et/ou moléculaire) (192). Spiekerkoetter *et al.* (193) suggère qu'il n'est pas possible d'établir un diagnostic précis de déficit en VLCAD par le DNN, notamment du fait que les résultats de l'analyse d'un profil d'acylcarnitines peuvent être normaux en dehors de la phase de décompensation métabolique ; néanmoins, l'analyse enzymatique sur lymphocytes peut être une méthode efficace et rapide permettant de confirmer ou d'infirmer la présence de cette maladie. Dans certains cas, les profils d'acylcarnitines de nouveau-nés sains et de nouveau-nés atteints d'un déficit

en VLCAD, ne peuvent être distingués [Chez un patient, le résultat du DNN pour le déficit en VLCAD s'est révélé négatif du fait de profils d'acylcarnitine normaux (194)].

Tableau 38 : Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat du DNN

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022, Espagne (Madrid) (21)	Tangeraas <i>et al.</i> 2020, Norvège (79)	Tal <i>et al.</i> 2015, Australie (55)
Type d'étude	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2011 - 2019)	Rapports d'évaluation du programme de DNN (2012 - 2020)	Evaluation rétrospective du programme de DNN (2002 - 2014)
Patients atteints (n)	13	6	15
Mode de repérage S=symptôme, DNN = dépistage néonatal, (n)	DNN (13)	DNN (6)	DNN (14) S (1)
Forme clinique	n.r.	Néonatale †	Néonatale †
Age au prélèvement (jours)	2	2 - 3	2 - 3
Symptômes avant le prélèvement, n	0	1	n.r.
Symptômes avant le résultat du DNN, n	0	1 ‡	1 ¥
Délai entre le prélèvement et le résultat (jours)	n.r.	†	*
Délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic (jours)	n.r.	n.r.	n.r.
Age médian au diagnostic (jours)	n.r.	§	n.r.
Délai entre le dépistage positif et le diagnostic (jours)	n.r.	n.r.	n.r.

n.r. non rapporté.

† : un cas.

‡ : symptômes comprennent hypoglycémie, acidose lactique.

¥ : la patiente a présenté, au troisième jour de vie, des symptômes comprenant une azotémie prénatale et une détresse respiratoire.

† : les prélèvements ont été effectués les jours 2 et 3 ; les résultats ont été rapportés à un âge médian de 6 jours après la naissance.

§ : au cours de la période 2012 - 2014, le délai médian de confirmation du diagnostic était de 9 jours (2 - 704 jours), contre une médiane de 7 jours (3 - 31 jours) au cours des années 2015 - 2020.

* : le délai médian entre le prélèvement de l'échantillon et sa réception au laboratoire du DNN était de 4 jours (1 - 6 jours). Le résultat était disponible un jour après la réception des prélèvements.

Traitement

Nature du traitement

Le traitement du déficit en VLCAD repose sur la limitation des périodes de jeûne et sur un régime contrôlé quantitativement et qualitativement en graisses et privilégiant les glucides complexes, la limitation de l'apport alimentaire en triglycérides gras à longue chaîne (TCL), et sur l'apport des suppléments alimentaires de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et d'acides gras essentiels pour prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse. La durée de jeûne à ne pas dépasser va varier en fonction de l'âge du patient, de la sévérité du déficit et de la réponse au traitement. Pour les formes les plus graves, la mise en place d'une alimentation entérale nocturne est recommandée. Le but du traitement initial est de freiner la lipolyse (un apport continu de quantités importantes de glucose au minimum 10 mg/kg/min de glucose chez le nourrisson, et jusqu'à 5 mg/kg/min chez l'adolescent et l'adulte est recommandé). Dans plupart de cas, une supplémentation en carnitine est proposée (195).

Le PDNS recommande :

- La limitation des lipides sous forme des acides gras à chaîne longue [(AGCL) au maximum 10% de l'apport énergétique total], complétés par des TCM (20 à 25% de l'apport énergétique total), soit un apport final d'AGCL + acides gras à chaîne moyenne (AGCM) représentant 25 à 30% de l'apport énergétique total.
- L'utilisation d'une préparation pour nourrisson riche en TCM et pauvre en triglycérides à chaîne longue (Monogen®, Lipistart®).
- L'utilisation possible de préparations pour nourrisson exemptes de graisses (Milupa Basic-f®, Vivonex Ten® – actuellement non disponibles en France) ou de préparation à base de lait écrémé.
- L'utilisation de produits diététiques à base de TCM proposés sous différentes formes : Liquigen® (TCM en émulsion aqueuse), huile de TCM, margarine Cérès®, poudre de TCM (MCT Procal®),
- L'utilisation de triheptanoïne (UX007) à envisager en fonction de la situation du patient.

Des régimes diététiques spécifiques sont recommandés en fonction de la gravité de la maladie : La revue (117 études examinées) de Van Calcar *et al.* (196) recommande un allaitement sans TCM pour les nourrissons asymptomatiques atteints de déficit en VLCAD sous forme bénigne et modéré (avec un faible apport en AGCL). Pour les patients symptomatiques, il est préconisé de maintenir des intervalles de jeûne courts et définis en fonction de l'âge et d'administrer des solutions de glucose par voie orale ou intraveineuse pour toutes formes en cas de maladies intercurrentes afin d'éviter toute décompensation métabolique. L'apport alimentaire en TCL ne devrait pas dépasser 25 à 30 % de l'apport énergétique total, et celui en TCM ne devrait constituer que 20 % de l'apport énergétique total en matières grasses.

Une consommation quotidienne d'huile de noix en fonction de l'âge est recommandée pour prévenir les carences en acides gras essentiels (192).

Une cohorte de 22 patients (20 dépistés par le DNN entre 2010 et 2019, deux diagnostiqués avant DNN) a été analysée rétrospectivement en Suède. 19 patients sur 22 ont été maintenus dans un régime à faible apport en graisses, 18 patients ont reçu une supplémentation en TCM. Quatre patients avaient une gastrostomie et ont reçu des alimentations continues pendant la nuit. Tous les patients ont reçu un supplément de dextrinomaltose (Fantomalt®) (175).

Dans une étude de cohorte rétrospective au Canada (Alberta), 5/5 patients ont été traités avec un régime restreint en acides gras à longue chaîne et une supplémentation en TCM. Les recommandations diététiques ont été individualisées en fonction de la gravité de la maladie.

Aux Etats-Unis, la triheptanoïne a été approuvée par la FDA en juin 2020 pour le traitement des enfants et des adultes atteints du déficit en VLCAD (188). La triheptanoïne est proposée à une posologie pouvant être calculée en fonction du poids du patient ou de l'apport énergétique souhaité sous forme de triheptanoïne (25 à 35 % de l'apport énergétique total), en s'adaptant aux bénéfices cliniques et aux résultats biologiques. La prise de triheptanoïne devra être fractionnée au mieux en 4 à 6 prises par jour et mélangée avec de la nourriture ou une boisson (bien émulsionner) afin d'améliorer la tolérance digestive.

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. Ce régime a été 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 douleur musculaire avec ou sans rhabdomyolyse (197). Cette étude rapporte 13 variantes : le variant c.848TNC était présente dans 11 allèles correspondant à ~30% (12 des 40 allèles). Les autres variants

comprennent c.481GNA, c.888-891delGAG, c.1019GNT, c.1077GNA, c.1246GNT, c.1711GNA, c.559ANG, c.753-27CNT, c.1077+15CNT, c.1678+23CNT et c.1923GNC. Un patient était homozygote pour le variant c.1226CNT (ce qui semble être bénin et n'a pas été associé à des symptômes cliniques).

Efficacité du traitement

Au Canada, une étude de cohorte rétrospective (n = 5) révèle que chez 2/5 patients, les glucides complexes et l'huile de TCM administrés avant l'exercice permettent une activité physique sans interruption (18).

Un essai clinique ouvert/multicentrique réalisé au Japon (n = 5) par Shiraishi *et al.* (198) a rapporté que le nombre d'hospitalisations (liées à des myopathies), ainsi que la durée des hospitalisations, ont été significativement réduits au cours de la première année de traitement par le bézafibrate chez tous les patients. Chez 3/5 patients, les épisodes de fatigue générale ont également été significativement réduits, et la disparition du malaise a augmenté leur mobilité, tout en réduisant la rhabdomyolyse (198).

Dans une série de cas réalisés par Fatehi *et al.* (180) auprès de patients en Iran et en Serbie (n = 6), a rapporté que la prise quotidienne d'un cocktail de L-carnitine, de Coenzyme Q et de Riboflavine a permis au bout de 2 mois de traitement, de monter les escaliers sans aide à un patient, et d'améliorer le score des échelles fonctionnelles de Brooke et de Vignos après six mois de traitement chez 4/6 patients, indiquant une amélioration des fonctions motrices.

Aux États-Unis, une série de cas (n = 4) réalisée par Vockley *et al.* (179) a montré que le traitement à la triheptanoïne a entraîné une amélioration de la fonction cardiaque chez tous les patients atteints de déficit en VLCAD.

Dans un essai clinique réalisé aux États-Unis (n = 21), Roe *et al.* rapportent que chez deux femmes enceintes, le traitement par triheptanoïne a entraîné la disparition des douleurs musculaires, de la faiblesse musculaire et des épisodes de rhabdomyolyse (199). Les 21/21 patients atteints de VLCAD ont conservé des taux d'acylcarnitines normaux pendant le traitement. Une cardiomyopathie a été observée chez 14/21 patients, elle a été guérie chez 13/21 d'entre eux après un traitement par triheptanoïne (199).

Une analyse rétrospective (n = 9) menée aux États-Unis par Vockley *et al.* (200) rapporte une diminution globale des hospitalisations sur 7/9 patients, accompagnée d'une réduction significative (~50%) du nombre moyen de jours d'hospitalisation par an. Le taux d'hypoglycémie (hospitalisations/année) a diminué de 96 % après le traitement à la triheptanoïne chez 5/9 patients. Chez 1/9 patient, la cardiomyopathie se résout entièrement après le traitement à la triheptanoïne.

Tableau 39 : Efficacité du traitement (Principales publications de 2015 à 2022)

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Patients atteints, n	Traitement/ Intervention	Résultats
Ambrose <i>et al.</i> 2022, Canada (18)	Cohorte, analyse rétrospective	5	Glucides complexes et huile de TCM (avant l'exercice)	Aucune diminution des niveaux d'exercice chez 2/5 patients
Shiraishi <i>et al.</i> 2021, Japon (198)	Essai clinique ouvert, multicentrique	5	Bézafibrate	1. Prévention des myopathies chez tous les patients 2. Amélioration de la qualité de vie quotidienne chez 3/5 patients (réduction de la fatigue, augmentation de la mobilité)
Fatehi <i>et al.</i> 2021, Iran, Serbie (180)	Série de cas	6	L-Carnitine, Riboflavine, Coenzyme Q	1. Amélioration de l'activité motrice chez 1/6 patients 2. Réduction des concentrations plasmatiques de créatine kinase chez 3/6 patients
Gillingham <i>et al.</i> 2017, Etats-Unis (201)	Essai clinique	4	Triheptanoïne	Amélioration de fonctions cardiaque (au repos et lors d'un exercice modéré), après 4 mois de traitement chez 4/4 patients
Vockley <i>et al.</i> 2016, Etats-Unis, (179)	Série de cas	4	Triheptanoïne	Amélioration des fonctions cardiaques chez 3/4 patients
Vockley <i>et al.</i> 2015, Etats-Unis (200)	Cohorte, analyse rétrospective	9	Triheptanoïne	1. Diminution du nombre d'hospitalisations et du nombre total de séjour d'hospitalisation chez 7/9 patients 2. Absence d'hypoglycémie chez 5/9 patients 3. Réduction des concentrations plasmatiques de créatine kinase chez 4/9 patients
Scalais <i>et al.</i> 2015, Luxembourg (202)	Rapport de cas	1	Dextrose, riboflavine orale, triglycérides à chaîne moyenne	Contrôle de la décompensation métabolique initiale chez un patient
Roe et Brunengraber, 2015, Etats-Unis (199)	Série de patients	21	Triheptanoïne	Absence des complications cliniques : cardiomyopathie (13/21), rhabdomyolyse (10/21), hypoglycémie (11/21) et hépatomégalie (20/21)

Efficacité du dépistage

Les patients identifiés par le DNN avaient un taux de mortalité légèrement inférieur à celui des patients diagnostiqués cliniquement (Tableau 40).

Tableau 41 : Décès signalés parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, n	Nombre de décès, n	
			Dépistage Néonatal	Diagnostic clinique
Marsden <i>et al.</i> 2021, (183)	Revue	DNN (32) S (29)	4 /32	8 /29
Kang <i>et al.</i> 2018, Corée (178)	Série de cas	DNN (5) S (1)	0 /5	0 /1
Spiekerkoetter <i>et al.</i> 2009, Europe (192)	Série de cas, analyse rétrospective	DNN (20) S (10)	0 /20	2 /10

Le nombre d'hospitalisations est plus élevé chez les patients identifiés par symptômes par rapport aux patients identifiés par le DNN (18). Les patients identifiés par le DNN présentent des taux plus faibles de cardiomyopathie (Tableau 42), de myopathie (Tableau 43), et d'hypoglycémie (Tableau 44) lors de la présentation initiale de la maladie que ceux identifiés par le diagnostic clinique (183, 185, 203).

Tableau 42 : Troubles cardiaques parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, (n)	Cardiomyopathie	
			Sans cardiomyopathie, n (%)	Avec cardiomyopathie, n (%)
Marsden <i>et al.</i> 2021, (183)	Revue	DNN (19)	19 /19	0 /19
		S (17)	14 /17 (82)	3 /17 (18)
Maguolo <i>et al.</i> 2020, Italie, (203)	Série de cas, analyse rétrospective	DNN (4) (2014 - 2019)	4 /4 (100)	0 /4
		S (1)	1 /1 (100)	0 /1
Bleeker <i>et al.</i> 2019, Hollande (185)	Registre (Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases, DDRMD)	DNN (37)	33 /37 (89)	4 /37 (11)
		S (23)	18 /23 (78)	5 /23 (22)
Kang <i>et al.</i> 2018, Corée (178)	Série de cas	DNN (5)	3 /5 (60)	2 /5 (40)
		S (1)	0 /1	1 /1

Tableau 43 : Troubles myopathiques et la rhabdomyolyse parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, (n)	Myopathie	
			Absence de symptômes, n (%)	Présence de symptômes, n (%)
Marsden <i>et al.</i> 2021, (183)	Revue	DNN (19)	17/19 (89)	2/19 (11)
		S (17)	2/17 (12)	15/17 (88)
Maguolo <i>et al.</i> 2020, Italie, (203)	Série de cas, analyse rétrospective	DNN (4)	4/4 (100)	0/4
		S (1)	0/1	1/1
Bleeker <i>et al.</i> 2019, Hollande (185)	Registre (Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases, DDRMD)	DNN (37)	34/37 (92)	3/37 (8)
		S (23)	9/23 (39)	14/23 (61)
Rhabdomyolyse				
Bleeker <i>et al.</i> 2019, Hollande (185)	Registre (Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases, DDRMD)	DNN (37)	33/37 (89)	4/37 (11)
		S (23)	12/23 (52)	11/23 (48)
Kang <i>et al.</i> 2018, Corée (178)	Série de cas	DNN (5)	2/5 (40)	3/5 (60)
		S (1)	0/1	1/1

Tableau 44 : Hypoglycémie parmi les patients identifiés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Type d'étude	Mode de repérage DNN = dépistage néonatal, S = symptômes, (n)	Hypoglycémie	
			Absence de symptômes, n (%)	Présence de symptômes, n (%)
Marsden <i>et al.</i> 2021, (183)	Revue	DNN (19)	18/19 (95)	1/19 (5)
		S (17)	7/17 (41)	10/17 (59)
Bleeker <i>et al.</i> 2019, Hollande (185)	Registre (Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases, DDRMD)	DNN (37)	35/37 (95)	2/37 (5)
		S (23)	11/23 (48)	12/23 (52)

Modalités du Dépistage néonatal

Test de 1e intention	Marqueur rapport C14:1/C2↑; augmentation des acylcarnitines en C12, C14, C14:1, C16, C18 (177, 204).
Test de 2e intention	
Dépistage concomitant	
Dépistage en temps utile	En général oui.
Faux Positifs (FP)	Cf. tableau
Faux négatifs (FN)	Un seul décrit, avant changement de seuil
Investigation diagnostique	L'étude des acides organiques urinaires est peu informative. Le profil des acylcarnitines permet 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, le variant c.848T>C (p.Val283Ala) est le variant pathogène le plus fréquent (188). En l'absence de confirmation par le génotypage, le diagnostic peut être réalisé par la mesure de l'activité enzymatique de la VLCAD sur fibroblastes en culture ou sur lymphocytes (177, 185, 204). Olsson <i>et al.</i> (175) ont utilisé CLIR, une application web contenant une base de données interactive des résultats du dépistage néonatal provenant de plusieurs sites, afin d'améliorer les performances du dépistage néonatal. Cette étude indique que le score CLIR, l'activité enzymatique résiduelle et les variants génétiques peuvent guider les décisions cliniques précoces.

Il est à noter que l'investigation diagnostique peut s'avérer très longue ce qui soulève l'importance d'établir des critères diagnostiques pour adapter la prise en charge.

Performance de la MS/MS pour le dépistage de déficit en VLCAD

Auteurs (Pays)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement (jours)	Marqueurs utilisés, seuil $\mu\text{mol/L}$	Nombre de patients référés	Vrai pos. (n)	Faux pos. (n)	Faux nég. (n)	Sensibilité Spécificité VPP, %
Martín-Rivada <i>et al.</i> 2022 (21) Espagne	592 822	2	C14 †	?	13	n.r.	0	100 % n.r. n.r.
Luders <i>et al.</i> 2022 (169), Allemagne	9 218 538	1,5 - 3	n.r.	n.r.	122	n.r.	0	n.r. n.r. 6,84 %
Sörensen <i>et al.</i> 2020 (23) Suède	1 000 000	2	n.r.	n.r.	24	22	n.r.	98,73 99,96 52 %
Lund <i>et al.</i> 2020 (138) Danemark	967 780	2 - 3	C14:1	n.r.	5	15	0	n.r. n.r. 25 %
David <i>et al.</i> 2019 (72) République Tchèque	888 891	2 - 3	C14:1 > 0,55 (0,40) C14:1/C2 > 0,03 C14:1/C16 > 0,26 (0,15)	n.r.	4	62	0	n.r. n.r. 6,06
Chien <i>et al.</i> 2013 (205) Taiwan	790 569	2 - 3	C14 \geq 0,52 C14:1 \geq 0,52 C16 \geq 6,4	n.r.	2	n.r.	0	n.r.

Lund et al. 2012 (24) Danemark	504 049	4 - 9 †	C14:1 > 0,5 C14:1/C0 > 0,02 C14:1/C2 > 0,035	n.r.	5	15	0	100 % 99,99 % 25 %
Lindner et al. 2011 (25) 2011 Allemagne	1 084 195	<2002: 3 - 5 ≥2002: 1,5 - 3	n.r.	n.r.	6	n.r.	0	n.r.
Kasper et al. 2010 (27) Autriche	622 489	1,5 - 3	↑C14 ↑C14:1 ↑C16 ↑C14:1/C6 ↑C14:1/C8 †	n.r.	7	n.r.	n.r.	98,20 99,76 14,01
Vilarinho et al. 2010 (14) Portugal	316 243	3 - 6	C14:1 > 0,46 C14:2 > 0,17	n.r.	3	n.r.	n.r.	100 99,9 n.r.
Wilcken et al. 2009 (35) Australie	461 500	2 - 3	n.r.	n.r.	3	n.r.	1*	n.r.
La Marca et al. 2008 (28) Italie	160 000	2 - 3	↑C14:1(>0,44) ↑ C14 (>0,57) ↑C16 (>5,6) ↑C18:1 (>2,43) C14:1/C4 (>1,42) C14:1/C5 (>3,69) C14:1/C8 (>3,51)	n.r.	1	n.r.	n.r.	n.r.
Frazier et al. 2006 (67) Etats-Unis	239 415	1,6 ††	↑C14:1 ↑C14:1/C12:1 †	n.r.	5	1	0	n.r. n.r. 83 %
Schulze et al. 2003 (17) Allemagne	250 000	3 - 7	C14:1 > 0,43 C14 > 0,76	n.r.	1	31	0	100 99,99 3,13 %

C0 : carnitine libre ; C14 : myristoylcarnitine ; C16 : palmitoylcarnitine ; C18 : oléoylcarnitine ; C2 : acétylcarnitine ; C4 isobutyryl/butyrylcarnitine ; C5 : isovalerylcarnitine ; C8 octanoylcarnitine.

n.r. non rapporté. VPP : valeur prédictive positive.

++ : 902 enfants ont été référés suite à un résultat de dépistage anormal.

† : Les seuils (cut-offs) des marqueurs ne sont pas indiqués.

† : Pendant la période d'essai, l'âge recommandé pour obtenir un prélèvement pour le dépistage était de 4 à 9 jours après la naissance. Après février 2009, l'âge recommandé pour obtenir un prélèvement pour le dépistage était de 2 à 3 jours.

†† : âge moyen au moment de prélèvement était de 39 heures.

*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.

Expérience internationale du dépistage du déficit en VLCAD ou preuves de l'efficacité du dépistage

En Europe

- **Pays qui dépistent** : Allemagne (206), Autriche (27), Belgique (170), Croatie (139), Danemark (24), Espagne (69), Estonie (139), Finlande (139), Hollande (69), Hongrie (69), Islande (69), Italie (22), Macédoine du Nord (139), Norvège (79), Pologne (139), Portugal (14), République Tchèque (72), Slovénie (140), Slovaquie (139), Suède (139).

- **Pays ayant arrêté le dépistage** : non identifié à ce jour
- **Pays ayant inclus le déficit en VLCAD dans une étude pilote sans l'inclure dans le dépistage néonatal par la suite** : non trouvé à ce jour

En Amérique du Nord

- **Pays qui dépistent** : Etats-Unis (73)
- **Pays qui ont recommandé** : Québec/Canada (19)

En Océanie

- **Pays qui dépistent**: Australie (75).

En Asie

- **Pays qui dépistent** : Japon (16), Chine (173).

Observations internationales

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a évalué en 2023 la pertinence de maintenir ou non le dépistage néonatal du déficit en VLCAD dans le Programme québécois de DNN. Les problématiques de santé, les performances, l'efficacité et la sécurité du test de dépistage néonatal du déficit en VLCAD à partir des prélèvements sanguins ont été évaluées. Le Comité Consultatif et les membres du Comité délibératif impliqués dans cette réévaluation ont estimé que, malgré le nombre élevé de faux positifs détectés par le programme québécois de dépistage néonatal au cours des trois premières années du dépistage du déficit en VLCAD, les bénéfices du dépistage néonatal du déficit en VLCAD dépassaient ses effets indésirables. L'INESSS recommande le maintien du dépistage du déficit en VLCAD par spectrométrie de masse en tandem aux maladies dépistées à partir du sang (plateforme sanguine) du Programme québécois de dépistage néonatal (19). Il est indiqué dans ce rapport d'évaluation (19) que ce dépistage mis en place depuis 2018 a permis d'identifier 5 enfants avec un diagnostic positif VLCAD. Parmi les 76 avec un résultat faux positif, 44 avaient un statut de porteur. Au Québec, les marqueurs principaux employés sont le C14 :1 et le ratio C14 :1/C2. Etant donné que la concentration de C14 :1 est sensible à l'alimentation ou au stress métabolique, un nouveau-né, surtout s'il est atteint de la forme tardive, pourrait obtenir un résultat « faux négatif » à son test de dépistage.

En Suède, une analyse d'une cohorte de 22 patients pédiatriques par Olsson *et al.* (175) rapportent que la mutation la plus fréquente, c.848T>C, était présente dans >50% (24/44) de tous les allèles analysés. Les patients homozygotes pour c.848T>C présentaient un score de gravité clinique de 0 à 3, indiquant des manifestations cliniques relativement bénignes. Cinq nouveaux variants ont été détectés. Les patients présentant des mutations nulles avaient un phénotype clinique plus sévère. Cette étude suggère que les observations génétiques confirment le diagnostic de déficit en VLCAD mais ne peuvent à elles seules guider les décisions relatives à la prise en charge clinique. Cette étude montre une corrélation entre le score de gravité clinique, l'activité enzymatique résiduelle des lymphocytes et le score CLIR. Les auteurs suggèrent que le score CLIR, l'activité enzymatique résiduelle et les variants génétiques peuvent guider les décisions cliniques précoces.

Au Canada, une analyse rétrospective de cinq patients réalisé par Ambrose *et al.* (18) a rapporté la présence de huit variants différents chez des patients présentant un déficit en VLCAD, dont un seul présentait le variant pathogène le plus fréquent c.848T>C (p.Val283Ala) du gène *ACADVL*. Les différents génotypes observés chez les patients diagnostiqués par les symptômes et ceux identifiés par le DNN pour le déficit en VLCAD présentaient des phénotypes similaires.

Knottnerus *et al.* concluent que le profil des acylcarnitines sur sang séché des nouveau-nés atteints de déficit en VLCAD est caractéristique : les concentrations de C18:2-carnitine et de C20:0-carnitine étaient élevées dans le groupe atteint d'une forme sévère par rapport au groupe atteint d'une forme légère de déficit en VLCAD. Il n'y avait pas de chevauchement des valeurs de la C18:2-carnitine entre les patients atteints d'une forme sévère et ceux atteints d'une forme légère. Cette étude confirme que la C18:2-carnitine et la C20:0-carnitine pourraient être des biomarqueurs utiles pour prédire la sévérité du déficit en VLCAD (177).

Une étude hollandaise a comparé les caractéristiques génétiques et biochimiques des patients (n = 64) nés avant et après l'introduction du déficit en VLCAD dans le programme de DNN (2007), et fait un suivi longitudinal des patients ayant bénéficié du DNN entre 2007 et 2018 (185). 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) de cette maladie. Le taux de mortalité est passé de 15 % à 11 %, mais on suppose que les chiffres de mortalité avant l'introduction du 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 hypoglycémies et les complications cardiaques ne peuvent pas être évitées. Les auteurs insistent sur l'importance du suivi des enfants, notamment des essais cliniques, dû au manque de corrélation entre le profil des acylcarnitines sanguines et les signes cliniques. Ils signalent aussi que l'introduction du dépistage augmente la détection des patients avec des phénotypes modérés et/ou asymptomatiques.

Les programmes de dépistage peuvent fournir des résultats rapides pour les formes les plus légères caractérisées par une apparition plus tardive, mais moins probablement pour les cas les plus graves qui peuvent développer des manifestations potentiellement graves peu de temps après la naissance (170). L'analyse d'échantillons répétés en tant que test de deuxième intention après un premier contrôle positif par MS/MS (résultats limites ou présomptifs) n'est pas fiable, car les résultats dans les cas de déficit en VLCAD tendent à devenir négatifs après les premiers jours de la vie. Il est donc recommandé de procéder immédiatement à une exploration diagnostique, par exemple par une analyse enzymatique des lymphocytes ou une analyse des mutations.

Miller *et al.* (207) ont analysé le profil moléculaire des patients dans une cohorte de 693 individus. Les auteurs ont décrit 94 variants pathogènes de VLCAD (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.

Annexe 6. Résultats de la grille CIT-1

Tableau 45 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur la Citrullinémie de type 1 et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8)

Critères	2023		2019	
	n	%	n	%
Histoire naturelle				
- Peu connue	1	4,5	7	20
- Moyennement connue/bien connue	21	95,5	28	80
Gravité				
- Pas grave	0	0	0	0
- Grave / très grave	22	100	35	100
Efficacité du traitement				
- Non démontrée	0	0	0	
- Prévient quelques/beaucoup de conséquences	22	100	35	100
Bénéfice individuel				
- Non démontré/ Partiellement établi	13	59	20	57
- Clairement établi	9	41	15	43
Fiabilité de l'examen de dépistage				
- Marqueur peu sensible, peu spécifique	4	18	4	11
- Marqueur sensible, spécifique	18	82	31	89
Information en temps utile				
- La maladie avant 7 j dans la majorité des cas	10	48	12	34
- >7 jours	11	52	23	66

Seriez-vous favorable à l'inclusion de la CIT-1 dans le programme du DNN ?

Echelle de cotation	2023	2019
Très favorable - Cotation 8 à 9	64 %	46 %
Favorable - Cotation 7 à 9	68 %	66 %

Avez-vous un commentaire concernant cette maladie ?

Expert 3	Trop de formes asymptomatiques. Le diagnostic sur symptômes peut être rapidement établi.
Expert 5	Concernant l'information en temps utile, comme la plupart des maladies héréditaires du métabolisme, un continuum de sévérité clinique est observé. Il est donc important de dépister le plus précocement possible pour prendre en charge les formes graves.
Expert 6	Une probable majorité de cas symptomatiques avant les résultats du dépistage sont probablement attendus avec un impact du traitement précoce encore discutable.
Expert 7	Bénéfice dans certaines études des patients dépistés avec meilleur pronostic que ceux repérés cliniquement mais problèmes des formes néonatales
Expert 11	Marqueur n'est pas spécifique uniquement pour cette pathologie, mais peut orienter également vers d'autres DD (pour lesquels un diagnostic précoce peut également être intéressant)
Expert 16	Présentation clinique hétérogène : pas de bénéfice d'un dépistage pour les formes néonatales mais il existe des arguments en faveur d'un bénéfice dans les formes tardives.
Expert 17	Les formes néonatales sévères sont minoritaires. L'intérêt du DNN de ces formes est essentiellement familial. Apport du DNN pour les formes tardives qui sont plus fréquentes. Les formes dites asymptomatiques n'ont pas suffisamment de recul dans le suivi (13 ans) pour éliminer la possibilité de survenue de complications à l'âge adulte.
Expert 18	Le résultat du DNN sera probablement trop tardif pour les formes néonatales les plus précoces et sévères. Cependant, ce dépistage pourra être utile pour les autres formes et pourra limiter l'errance diagnostique. Marqueurs du DNN spécifiques et sensibles mais faible VPP. Importance d'organiser et de développer au préalable la filière diagnostic (moyens financiers supplémentaires indispensables)
Expert 19	Dépistage très bénéfique pour les formes néonatales et tardives afin d'intervenir au plus tôt et éviter des séquelles irréversibles. Les asymptomatiques devraient être traités "à minima" voir seulement surveillés.
Expert 21	Risque d'avoir beaucoup de faux positifs. Forme néonatale décompense avant le résultat du dépistage

Annexe 7. Résultats de la grille AP

Tableau 46 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur l'acidurie propionique et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8)

	2023		2019	
	N	%	n	%
Histoire naturelle				
- Peu connue/ Moyennement connue	3	13,6	3	9
- Bien connue	19	86,4	30	91
Gravité de la maladie				
- Grave/ Très grave	22	100	33	100
Efficacité du traitement				
- Non démontrée	0	0		
- Prévient quelques/beaucoup de conséquences	22	100	33	100
- Prévient toutes les formes négatives	0	0	0	0
Bénéfice individuel				
- Non démontré /Partiellement établi	16	68	24	73
- Clairement établi	7	32	9	27
Fiabilité de l'examen de dépistage				
- Absence de marqueur	0	0		
- Marqueur peu sensible, peu spécifique	5	22,7	6	18
- Marqueur sensible, spécifique	17	77,3	27	82
Information en temps utile				
- La maladie avant 7 j dans la majorité des cas	19	86,4	35	76
- >7 jours	3	13,6	8	24

Seriez-vous favorable à l'inclusion de l'AP dans le programme du DNN ?

Echelle de cotation	2023	2019
Très favorable Cotation 8 à 9	41 %	21 %
Favorable 7 à 9	45 %	48 %

Avez-vous un commentaire concernant cette maladie ?

Expert	Commentaires
Expert 3	Trop de faux positifs au dépistage. Le diagnostic sur symptômes peut être rapidement établi.
Expert 5	Concernant l'information en temps utile, comme la plupart des maladies héréditaires du métabolisme, un continuum de sévérité clinique est observé. Il est donc important de dépister le plus précocement possible pour prendre en charge les formes graves.
Expert 7	Prédominance de formes néonatales points positifs du dépistage : diagnostic des formes non néonatales et diminution de la mortalité néonatale, marqueur sensible et spécifique mais points négatifs : ne prévient pas décompensation métabolique précoce des formes néonatales et n'améliore pas le devenir neurologique. Pas de recul pour savoir si permet de prévenir atteinte cardiaque, troubles psychiatriques, atteinte rénale ; Cependant aucun pays qui dépiste n'a arrêté actuellement le dépistage
Expert 11	Marqueur n'est pas spécifique uniquement pour cette pathologie, mais peut orienter également vers d'autres DNN (pour lesquels un diagnostic précoce peut également être intéressant)
Expert 12	Pour le dépistage même marquer que la MMA, donc les deux vont un peu ensemble même si le dépistage semble plus utile pour la MMA que la PA
Expert 16	Le dosage de C3 peut permettre le dépistage concomitant d'autres maladies traitables : bénéfique à évaluer.
Expert 18	Le DNN ne permettra probablement pas de dépister assez rapidement les formes les plus précoces. La VPP est faible, cependant, le DNN peut s'avérer pertinent dans le dépistage des formes plus tardives. Marqueurs du DNN spécifiques et sensibles mais faible VPP. Importance d'organiser et de développer au préalable la filière diagnostic (moyens financiers supplémentaires indispensables)
Expert 19	Le traitement n'est que partiellement efficace mais permet d'améliorer l'évolution de la maladie. Même marqueur que MMA (on ne pourra pas dépister l'un sans l'autre)
Expert 21	Réduction possible de la mortalité néonatale La majorité des cas sont symptomatiques avant les résultats du dépistage

Annexe 8. Résultats de la grille AMM

Tableau 47 : Réponses des experts (n = 22) à la grille sur l'acidurie méthylmalonique et comparaison avec le panel d'experts de 2019 (8)

	2023		2019	
	N	%	N	%
Histoire naturelle				
- Moyennement connue	3	14	2	6
- Bien connue	19	86	31	94
Gravité				
- Grave	3	13,6		
- Très grave	19	86,4	33	100
Efficacité du traitement				
- Prévient quelques conséquences	4	18,2	10	30
- Prévient beaucoup de conséquences	18	81,8	23	70
Bénéfice individuel				
- Partiellement établi	11	50	19	58
- Clairement établi	11	50	14	42
Fiabilité de l'examen de dépistage				
- Marqueur peu sensible, peu spécifique	4	18,2	7	21
- Marqueur sensible, spécifique	18	81,8	26	79
Information en temps utile				
- La maladie avant 7 j dans la majorité des cas	7	33	27	82
- entre 7 et 28 j dans la plupart des cas	9	43	5	15
- apparaît presque toujours après 28 j	5	24	1	0,3

Seriez-vous favorable à l'inclusion de l'AMM dans le programme du DNN ?

Échelle de cotation	2023	2019
Très favorable Cotation 8 à 9	54 %	36 %
Favorable 7 à 9	68 %	63 %

Avez-vous un commentaire concernant cette maladie ?

Expert	Commentaires
Expert 5	Concernant l'information en temps utile, comme la plupart des maladies héréditaires du métabolisme, un continuum de sévérité clinique est observé. Il est donc important de dépister le plus précocement possible pour prendre en charge les formes graves. Pour cette pathologie, ce constat est d'autant plus vrai que certaines formes sont graves et à début précoce (e.g. mut0) alors que d'autres ont un début plus tardif.
Expert 6	problème de la spécificité du marqueur et du nombre cas de "carence en B12" qui vont être dépistés mais intérêt plus marqué que pour les AP
Expert 7	PLUS d'arguments positifs que négatifs pour le DNN : plus de formes tardives que de formes néonatales précoces et donc diagnostic avant apparition des symptômes pour > 50 % des patients ; amélioration du pronostic en réduisant le nombre d'admissions en soins intensifs. Résultats favorables sur le pronostic neurologiques (mouvements anormaux, déficit cognitif)
Expert 11	Marqueur n'est pas spécifique uniquement pour cette pathologie, mais peut orienter également vers d'autres DNN (pour lesquels un diagnostic précoce peut également être intéressant)
Expert 18	Marqueurs du DNN spécifiques et sensibles mais faible VPP. Importance d'organiser et de développer au préalable la filière diagnostic (moyens financiers supplémentaires indispensables)
Expert 19	-Test de dépistage non spécifique : on dépiste en même temps les AP -traitement seulement partiellement efficace

Annexe 9. Résultats de la grille VLCAD

	2023		2019	
	n	%	n	%
Histoire naturelle				
- Peu connue/ Moyennement connue	3	13,6	5	15
- Bien connue	19	86,4	29	85
Gravité				
- Grave/ très grave	22	100	34	100
Efficacité du traitement				
- Non démontrée	0	0	0	0
- Prévient quelques conséquences	1	4,5	0	0
- Prévient beaucoup de conséquences	21	95,5	34	100
- Prévient toutes les formes négatives	0	0	0	0
Bénéfice individuel				
- Non démontré	0	0		
- Partiellement établi	9	41	17	50
- Clairement établi	13	60	17	50
Fiabilité de l'examen de dépistage				
- Absence de marqueur	0	0		
- Marqueur peu sensible, peu spécifique	6	27,3	7	21
- Marqueur sensible, spécifique	16	72,7	27	79
Information en temps utile				
- La maladie avant 7 j dans la majorité des cas	3	14	17	47
- > 7 jours	18	86	18	53

Seriez-vous favorable à l'inclusion de la VLCAD dans le programme du DNN ?

Echelle de cotation	2023	2019
Très favorable, Cotation 8 à 9	68 %	53 %
Favorable, 7 à 9	86 %	65 %

Avez-vous un commentaire concernant cette maladie ?

Expert 5	Il est à noter que le profil des acylcarnitines peut-être normal en période néonatale chez des nouveau-nés atteints. Néanmoins, les cas diagnostiqués lors des programmes de DNN qui ont été rapportés illustrent le bénéfice du dépistage et de la prise en charge précoce.
Expert 7	nb avantages du DNN : plus de formes tardives, que de formes néonatales précoces, patients le plus souvent asymptomatiques lors du DNN, diminution du nombre de d'hospitalisation si DNN, patients avec DNN ont moins de complications (cardiaques, myopathie, hypoglycémie...) Inconvénients : nombreux faux positifs (impact organisationnel, problématique de la prise en charge des patients, pas de corrélation nette pour certains mut entre clinique et génétique, et problème des VUS) , Il est difficile de répondre à la question information en temps utile tant il existe des formes différentes
Expert 18	Marqueurs du DNN spécifiques et sensibles mais faible VPP. Importance d'organiser et de développer au préalable la filière diagnostic (moyens financiers supplémentaires indispensables)
Expert 19	- DNN utile pour les formes sévères néonat. - Corrélation phénotype biochimique/génotype et pronostic pas claire : difficulté de la prise en charge adaptée -lourdeur du test fonctionnel de confirmation

Références bibliographiques

1. Ministère des solidarités et de la santé. 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(49). <http://dx.doi.org/https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036650121>
2. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale Journal Officiel 2020;15 novembre(277). <http://dx.doi.org/https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042521346>
3. Ministère de la santé et de la prévention. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2022;17 novembre(266). <http://dx.doi.org/https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046566271>
4. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385427/fr/avis-n2022-0060/ac/sespev-du-10-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-generalisation-du-depistage-de-la-drepanocytose-en-france-metropolitaine
5. Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://has-sante.fr/jcms/p_3312793/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-par-la-technique-de-quantification-des-trecs-en-population-generale-en-france-argumentaire
6. Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal. Rapport d'activité. Programme national du dépistage néonatal. Tours: CNCNDN; 2021. <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
7. Haute Autorité de Santé. 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 1er volet : dépistage du déficit en MCAD Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069331/fr/argumentaire-evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-la-technique-de-spectrometrie-de-masse-en-tandem-en-population-generale-1er-volet-depistage-du-deficit-en-mcad
8. Haute Autorité de Santé. 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). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2
9. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal. Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3422999/fr/guide-methodologique-depistage-neonatal
10. Staretz-Chacham O, Daas S, Ulanovsky I, Blau A, Rostami N, Saraf-Levy T, *et al.* The role of orotic acid measurement in routine newborn screening for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):606-17. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12331>
11. Lee T, Yoshii K, Yoshida S, Suga T, Nakamura K, Sasai H, *et al.* Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta* 2020;510:633-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.027>
12. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(6):1192-230. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12100>
13. Scolamiero E, Cozzolino C, Albano L, Ansalone A, Caterino M, Corbo G, *et al.* Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. *Mol Biosyst* 2015;11(6):1525-35. <http://dx.doi.org/10.1039/c4mb00729h>
14. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão 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>
15. Pinto A, Evans S, Daly A, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, *et al.* Dietary practices in methylmalonic acidemia: a European survey. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2020;33(1):147-55. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2019-0277>
16. Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, *et al.* Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry

- in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776(1):39-48.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1570-0232\(02\)00077-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1570-0232(02)00077-6)
17. 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.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.6.1399>
18. Ambrose A, Sheehan M, Bahl S, Athey T, Ghai-Jain S, Chan A, *et al.* Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02512-5>
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, Lalancette-Hébert M, Letourneau I, Nshimyumukiza L. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD). *Avis*. Québec: INESSS; 2023.
https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_VLCADD_Avis.pdf
20. Filière Maladies Rares G2M. Protocole d'urgence - Déficiences de la β -oxydation mitochondriale des acides gras VLCAD, LCHAD, CPT2, Translocase, Trifonctionnelle, Acidurie Glutarique de type 2(AG2) : Filière G2M; 2023.
<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/116:protocole-d-urgence-deficits-oxydation-acides-gras-vlcad-lchad-cpt2-translocase-trifonctionnelle-acidurieglutariquede-type-2-ag2>
21. Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, *et al.* Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD reports* 2022;63(2):146-61.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12265>
22. Ruoppolo M, Malvagìa S, Boenzi S, Carducci C, Dionisi-Vici C, Teofoli F, *et al.* Expanded newborn screening in Italy using tandem mass spectrometry: two years of national experience. *Int J Neonat Screen* 2022;8(3). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns8030047>
23. Sörensen L, von Döbeln U, Åhlman H, Ohlsson A, Engvall M, Naess K, *et al.* Expanded screening of one million Swedish babies with R4S and CLIR for post-analytical evaluation of data. *Int J Neonat Screen* 2020;6(2):42. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns6020042>
24. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø 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>
25. 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>
26. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña 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>
27. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger 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>
28. la Marca G, Malvagìa 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 Inher Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0965-z>
29. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta paediatrica* 2008;97(10):1412-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00923.x>
30. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, Turcot V, Blancquaert I, Brunet J, Saint-Louis M. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type I (CIT-I). *Avis*. Québec: INESSS; 2019.
https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-I.pdf
31. 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>
32. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD reports* 2016;28:127-35.
http://dx.doi.org/10.1007/8904_2015_512
33. 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 Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9129-z>
34. Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2003;34 Suppl 3:115-20.
35. 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>

36. Rügger 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 Inher Metab Dis* 2014;37(1):21-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9624-0>
37. Moarefian S, Zamani M, Rahmanifar A, Behnam B, Zaman T. Clinical, laboratory data and outcomes of 17 Iranian citrullinemia type 1 patients: Identification of five novel ASS1 gene mutations. *JIMD reports* 2022;63(3):231-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd2.12277>
38. Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, *et al.* Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis* 2021;44(4):826-37. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12384>
39. 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 Inher Metab Dis* 2019;42(1):93-106. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12031>
40. Kose E, Unal O, Bulbul S, Gunduz M, Häberle J, Arslan N. Identification of three novel mutations in fourteen patients with citrullinemia type 1. *Clin Biochem* 2017;50(12):686-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.01.011>
41. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, *et al.* Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2016;39(5):661-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9938-9>
42. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, *et al.* The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1041-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9839-3>
43. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-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>
44. Lee BH, Kim YM, Heo SH, Kim GH, Choi IH, Lee BS, *et al.* High prevalence of neonatal presentation in Korean patients with citrullinemia type 1, and their shared mutations. *Mol Genet Metab* 2013;108(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.011>
45. Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. Dans: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al.*, ed. *GeneReviews*(®). Seattle WA: © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993.
46. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, *et al.* Outcome of Liver Transplantation for Neonatal-onset Citrullinemia Type I. *Transplantation* 2021;105(3):569-76. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003261>
47. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle 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>
48. Choi Y, Oh A, Lee Y, Kim G-H, Choi J-H, Yoo H-W, *et al.* Unfavorable clinical outcomes in patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Clinica Chimica acta; Int J Clin Chemistry* 2022;526:55-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.029>
49. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, *et al.* Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):116. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0493-0>
50. Pontoizeau C, Roda C, Arnoux J-B, Vignolo-Diard P, Brassier A, Habarou F, *et al.* Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2020;130(2):110-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.03.003>
51. European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases. Urea cycle disorders - for healthcare professionals. Brussels: EIMD; 2018. <https://www.e-imd.org/diseases/urea-cycle-defects-ucds>
52. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidurias 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>
53. 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>
54. Ozturk K, McKinney AM, Nascene D. Urea cycle disorders: a neuroimaging pattern approach using diffusion and FLAIR MRI. *J Neuroimaging* 2021;31(1):144-50. <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12787>
55. Tal G, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. An audit of newborn screening procedure: impact on infants presenting clinically before results are available. *Mol Genet Metab* 2015;114(3):403-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.12.435>
56. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Leão Teles E, Dionisi-Vici C, Brassier A, *et al.* Correction to: Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2018;41(4):743-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0117-4>
57. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):127-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.001>

58. Häberle 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>
59. Yeo M, Rehsi P, Dorman M, Grunewald S, Baruteau J, Chakrapani A, *et al.* Direct replacement of oral sodium benzoate with glycerol phenylbutyrate in children with urea cycle disorders. : John Wiley and Sons Inc; 2022.
60. Martín-Hernández E, Quijada-Fraile P, Correcher P, Meavilla S, Sánchez-Pintos P, de Las Heras Montero J, *et al.* Switching to glycerol phenylbutyrate in 48 patients with urea cycle disorders: clinical experience in Spain. *J Clin Med* 2022;11(17).
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm11175045>
61. 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>
62. Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, *et al.* Impact of diagnosis and therapy on cognitive function in urea cycle disorders. *Ann Neurol* 2019;86(1):116-28.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.25492>
63. Ziogas IA, Wu WK, Matsuoka LK, Pai AK, Hafberg ET, Gillis LA, *et al.* Liver transplantation in children with urea cycle disorders: the importance of minimizing waiting time. *Liver Transplant* 2021;27(12):1799-810.
<http://dx.doi.org/10.1002/lt.26186>
64. Wang W, Yang J, Xue J, Mu W, Zhang X, Wu W, *et al.* A comprehensive multiplex PCR based exome-sequencing assay for rapid bloodspot confirmation of inborn errors of metabolism. *BMC medical genetics* 2019;20(1):3.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0731-5>
65. Chen H-A, Hsu R-H, Chang K-L, Huang Y-C, Chiang Y-C, Lee N-C, *et al.* Asymptomatic ASS1 carriers with high blood citrulline levels. *Molecular genetics & genomic medicine* 2022;10(9):e2007.
<http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.2007>
66. Tan J, Chen D, Chang R, Pan L, Yang J, Yuan D, *et al.* Tandem Mass Spectrometry Screening for Inborn Errors of Metabolism in Newborns and High-Risk Infants in Southern China: Disease Spectrum and Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Frontiers in genetics* 2021;12:631688.
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.631688>
67. 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>
68. Zytovicz 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.
69. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr* 2019;91(2):128 e1- e14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.007>
70. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter 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>
71. 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.
72. David J, Chrastina P, Pešková K, Kožich V, Friedecký 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>
73. Health Resources and Services Administration, Newborn Screening Steering Committee, Cordero J, Edwards ES, Howell RR, Howse JL, *et al.* Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system : HRSA; 2022.
<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-uniform-screening-panel.pdf>
74. 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>
75. Department of Health and Aged Care. NBS conditions screened in Australia. Canberra: Australian Government; 2022.
<https://www.health.gov.au/resources/publications/list-of-conditions-screened-by-jurisdiction-september-2022?language=en>
76. 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 Rep* 2018;16:5-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.05.003>
77. Martín-Rivada Á, Cambra Conejero A, Martín-Hernández E, Moráis López A, Bélanger-Quintana A, Cañedo Villarroya E, *et al.* Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022;35(10):1223-31.
<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2022-0340>
78. Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, *et al.* Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-37.
<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12193>

79. Tangeraas T, Sæves I, Klíngenberg C, Jørgensen J, Kristensen E, Gunnarsdóttir G, *et al.* Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *Int J Neonat Screen* 2020;6(3):51. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns6030051>
80. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Reports* 2018;15:106-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.011>
81. Chu T-H, Chien Y-H, Lin H-Y, Liao H-C, Ho H-J, Lai C-J, *et al.* Methylmalonic acidemia/propionic acidemia - the biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):73. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1045-1>
82. Liu Y, Chen Z, Dong H, Ding Y, He R, Kang L, *et al.* Analysis of the relationship between phenotypes and genotypes in 60 Chinese patients with propionic acidemia: a fourteen-year experience at a tertiary hospital. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):135. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02271-3>
83. Kovacevic A, Garbade SF, Hörster F, Hoffmann GF, Gorenflo M, Mereles D, *et al.* Detection of early cardiac disease manifestation in propionic acidemia - Results of a monocentric cross-sectional study. *Mol Genet Metab* 2022;137(4):349-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.10.007>
84. Li Y, Wang M, Huang Z, Ye J, Wang Y. Novel compound heterozygous variants in the PCCB gene causing adult-onset propionic acidemia presenting with neuropsychiatric symptoms: a case report and literature review. *BMC Med Genomics* 2022;15(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12920-022-01202-2>
85. Mobarak A, Dawoud H, Nofal H, Zoair A. Clinical Course and Nutritional Management of Propionic and Methylmalonic Acidemias. *J Nutr Metab* 2020;2020. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8489707>
86. Kör D, Şeker-Yılmaz B, Bulut FD, Kılavuz S, Öktem M, Ceylaner S, *et al.* Clinical features of 27 Turkish Propionic acidemia patients with 12 novel mutations. *The Turkish journal of pediatrics* 2019;61(3):330-6. <http://dx.doi.org/10.24953/turkped.2019.03.003>
87. Unsal Y, Yurdakok M, Yigit S, Celik HT, Dursun A, Sivri HS, *et al.* Organic acidemias in the neonatal period: 30 years of experience in a referral center for inborn errors of metabolism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022;35(11):1345-56. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0780>
88. Bélanger-Quintana A, Blanco FA, Barrio-Carreras D, Martínez AB, Villarroya EC, García-Silva MT, *et al.* Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients* 2022;14(13). <http://dx.doi.org/10.3390/nu14132755>
89. Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, *et al.* Current Perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common PCCB variant. *Int J Neonat Screen* 2021;7(3). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030035>
90. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(5):730-44. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12129>
91. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. Dans: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, *et al.*, ed. *GeneReviews*(®). Seattle WA: © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993.
92. Hwang WJ, Lim HH, Kim Y-M, Chang MY, Kil HR, Kim JY, *et al.* Pancreatic involvement in patients with inborn errors of metabolism. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01685-9>
93. Félez Moliner I, Baquedano Lobera I, Navarro Rodríguez-Villanueva A, García Jiménez C. Propionic acidemia: clinical diagnosis vs newborn screening. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):e53-e6. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e53>
94. Cotrina ML, Ferreiras S, Schneider P. High prevalence of self-reported autism spectrum disorder in the Propionic Acidemia Registry. *JIMD reports* 2019;51(1):70-5. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12083>
95. Shchelochkov OA, Manoli I, Sloan JL, Ferry S, Pass A, Van Ryzin C, *et al.* Chronic kidney disease in propionic acidemia. *Genet Med* 2019;21(12):2830-5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0593-z>
96. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nature Reviews Neurology* 2019;15(5):253-71. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0161-9>
97. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, *et al.* Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>
98. Mobarak A, Dawoud H, Mokhtar WA, Sadek AA, Bebars GM, Othman AA, *et al.* Propionic and Methylmalonic Acidemias: Initial Clinical and Biochemical Presentation. *Int J Pediatr* 2020;2020. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/7653716>
99. Hannah WB, Dempsey KJ, Schillaci LP, Zacharias M, McCandless SE, Wynshaw-Boris A, *et al.* Life-threatening presentations of propionic acidemia due to the Amish PCCB founder variant. *Mol Genet Metab Rep* 2019;21:100537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100537>
100. Choe JY, Jang KM, Min SY, Hwang SK, Kang B, Choe BH. Propionic Acidemia with Novel Mutation Presenting as Recurrent Pancreatitis in a Child. *J Korean Med Sci* 2019;34(47):e303.

<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e303>

101. Laemmle A, Balmer C, Doell C, Sass JO, Häberle J, Baumgartner MR. Propionic acidemia in a previously healthy adolescent with acute onset of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr* 2014;173(7):971-4.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2359-6>

102. Kruszka PS, Kirmse B, Zand DJ, Cusmano-Ozog K, Spector E, Van Hove JL, *et al.* Concurrent non-ketotic hyperglycinemia and propionic acidemia in an eight year old boy. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:237-40.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.04.007>

103. Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inher Metab Dis* 2009;32 Suppl 1(0 1):S97-101.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1084-1>

104. Lücke T, Pérez-Cerdá C, Baumgartner M, Fowler B, Sander S, Sasse M, *et al.* Propionic acidemia: unusual course with late onset and fatal outcome. *Metabolism* 2004;53(6):809-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2003.12.025>

105. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inher Metab Dis* 2021;44(3):566-92.

<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12370>

106. Baumgartner MR, Hörster 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>

107. Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R, Van Karnebeek C, Horvath G. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Mol Genet Metab Rep* 2021;27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100757>

108. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, *et al.* Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):16-25.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.026>

109. Molema F, Haijes HA, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen FJ, Mulder MF, *et al.* High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome. *Clinical Nutr* 2021;40(5):3622-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.027>

110. Gugelmo G, Lenzini L, Francini-Pesenti F, Fasan I, Spinella P, Valentini R, *et al.* Anthropometrics, dietary intake and body composition in urea cycle disorders and branched chain organic acidemias: a case study of 18 adults on low-protein diets. *Nutrients* 2022;14(3).

<http://dx.doi.org/10.3390/nu14030467>

111. Bérat C-M, Roda C, Brassier A, Bouchereau J, Wicker C, Servais A, *et al.* Enteral tube feeding in patients receiving dietary treatment for metabolic diseases: A retrospective analysis in a large French cohort. *Mol Genet Metab Rep* 2021;26.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100655>

112. Pritchard AB, Izumi K, Payan-Walters I, Yudkoff M, Rand EB, Bhoj E. Inborn error of metabolism patients after liver transplantation: Outcomes of 35 patients over 27 years in one pediatric quaternary hospital. *Am J Med Genet, Part A* 2022;188(5):1443-7.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.62659>

113. Zhou G-P, Jiang Y-Z, Wu S-S, Kong Y-Y, Sun L-Y, Zhu Z-J. Liver transplantation for propionic acidemia: evidence from a systematic review meta-analysis. *Transplantation* 2021;105(10):2272-82.

<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003501>

114. Alexopoulos SP, Matsuoka L, Hafberg E, Morgan T, Thurm C, Hall M, *et al.* Liver transplantation for propionic acidemia: a multicenter-linked database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(2):178-82.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002534>

115. Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, Rossetti L, Rawls B, Shayota BJ, *et al.* Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review. *Mol Genet Metab* 2019;128(4):431-43.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.001>

116. Zhou GP, Zeng ZG, Wei L, Qu W, Liu Y, Tan YL, *et al.* Therapeutic potential of living donor liver transplantation from heterozygous carrier donors in children with propionic acidemia. *Transplantation* 2022;106(8):55-6.

117. Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-96.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01305-1>

118. Charbit-Henrion F, Lacaille F, McKiernan P, Girard M, de Lonlay P, Valayannopoulos V, *et al.* Early and late complications after liver transplantation for propionic acidemia in children: a two centers study. *Am J Transplant* 2015;15(3):786-91. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13027>

119. Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, *et al.* Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inher Metab Dis* 2021;44(3):593-605.

<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12318>

120. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):682-93.

<http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000422>

121. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, *et al.* Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inher Metab Dis* 2012;35(1):41-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9419-0>

122. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - A review. *Mol Genet Metab* 2017;122(4):145-52.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.002>

123. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A* 2012;158A(7):1641-6.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35387>

124. Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, Del Toro M, Donati MA, Garcia-Cazorla A, *et al.* Effect of carnitine with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):97.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0840-4>

125. Burlina A, Bettocchi I, Biasucci G, Bordugo A, Gasperini S, La Spina L, *et al.* Long-term use of carnitine in methylmalonic aciduria, propionic aciduria and isovaleric aciduria in Italy: a qualitative survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(14):5136-43.

http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202207_29302

126. Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, Elamin M, Alfares A, Al Othaim A, *et al.* Long-term effectiveness of carnitine in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):422.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-02032-8>

127. Schumann S, Kamrath C, De Laffolie J. Postpyloric nutrition—a step away from repeat inpatient care in children with methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74(2):1157.

<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446>

128. Maines E, Catesini G, Boenzi S, Mosca A, Candusso M, Dello Strologo L, *et al.* Plasma methylcitric acid and its correlations with other disease biomarkers: The impact in the follow up of patients with propionic and methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 2020;43(6):1173-85.

<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12287>

129. Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inher Metab Dis* 2017;40(2):209-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-0004-4>

130. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, *et al.* Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.19.2564>

131. Held PK, Singh E, Schwoerer JS. Screening for Methylmalonic and propionic acidemia: clinical outcomes and follow-up recommendations. *International Int J Neonat Screen* 2022;8(1). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns8010013>

132. Dubland JA, Rakić B, Vallance H, Sinclair G. Analysis of 2-methylcitric acid, methylmalonic acid, and total homocysteine in dried blood spots by LC-MS/MS for application in the newborn screening laboratory: A dual derivatization approach. *J Mass Spectrometry Advances Clin Lab* 2021;20:1-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.03.001>

133. Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, *et al.* Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(11):1686-95.

<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.148957>

134. Monostori P, Godejohann M, Janda J, Galla Z, Rácz G, Klinke G, *et al.* Identification of potential interferents of methylmalonic acid: A previously unrecognized pitfall in clinical diagnostics and newborn screening. *Clin Biochem* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.09.010>

135. Monostori P, Klinke G, Richter S, Baráth Á, 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>

136. Pajares García S, López Galera RM, Marín Soria JL, Argudo Ramírez A, González de Aledo-Castillo JM, Ribes Rubió A, *et al.* Impact of the inclusion of second-tier tests in the newborn screening program of Catalonia and in other international programs. *Rev Esp Salud Publica* 2020;94.

137. Beletić A, Tijanić A, Chrastina P, Nikolić T, Stefanović A, Stanković S. The markers of the organic acidemias and their ratios in healthy neonates in Serbian population. *Drug Metab Personalized Ther* 2022;37(3):271-5.

<http://dx.doi.org/10.1515/dmpt-2021-0218>

138. Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Jäpelt RB, *et al.* Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Danish Med J* 2020;67(1).

139. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, *et al.* Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonat Screen* 2021;7(1). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7010015>

140. Lampret BR, Remec Ž I, Torkar AD, Tanšek M, Šmon A, Koračin V, *et al.* Expanded newborn screening program in slovenia using tandem mass spectrometry and confirmatory next generation sequencing genetic testing. *Zdravstveno varstvo* 2020;59(4):256-63.

<http://dx.doi.org/10.2478/sjph-2020-0032>

141. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS), Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, Turcot V, Blancquaert I, Brunet J, Saint-Louis M. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie propionique (PA). *Avis. Québec: INESSS*; 2019.

https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_PA.pdf

142. Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, *et al.* Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Hum Genet* 2002;111(2):161-5.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-002-0761-z>

143. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. Dans: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al.*, ed. *GeneReviews*(®). Seattle WA: © 1993-2023, University of

Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993.

144. 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: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>

145. Jin L, Han X, He F, Zhang C. Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinical-suspected population: a meta-analysis. *J Maternal-fetal Neonat Med* 2022;35(25):8952-67. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.2008351>

146. Zhou W, Li H, Wang C, Wang X, Gu M. Newborn screening for methylmalonic acidemia in a chinese population: molecular genetic confirmation and genotype phenotype correlations. *Front Genet* 2019;9:726. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00726>

147. Marelli C, Fouilhoux A, Benoist J-F, De Lonlay P, Guffon-Fouilhoux N, Brassier A, *et al.* Very long-term outcomes in 23 patients with cblA type methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(5):937-51. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12525>

148. Dao M, Arnoux JB, Bienaimé F, Brassier A, Brazier F, Benoist JF, *et al.* Long-term renal outcome in methylmalonic acidemia in adolescents and adults. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):220. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01851-z>

149. Waisbren SE. Review of neuropsychological outcomes in isolated methylmalonic acidemia: recommendations for assessing impact of treatments. *Metab Brain Dis* 2022;37(5):1317-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-022-00954-1>

150. Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, *et al.* Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(1):193-214. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12297>

151. 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>

152. Matmat K, Guéant-Rodriguez R-M, Oussalah A, Wiedemann-Fodé A, Dionisi-Vici C, Coelho D, *et al.* Ocular manifestations in patients with inborn errors of intracellular cobalamin metabolism: a systematic review. *Hum Genet* 2022;141(7):1239-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-021-02350-8>

153. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, *et al.* Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(6):1162-75. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12066>

154. Wesól-Kucharska D, Kaczor M, Pajdowska M, Ehmke vel Emczyńska-Seliga E, Bogdańska A, Kozłowski D, *et al.* Clinical picture and treatment effects in 5 patients with Methylmalonic aciduria related to MMAA mutations. *Mol Genet Metab Rep* 2020;22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100559>

155. Jang JG, Oh SH, Kim YB, Kim SH, Yoo H-W, Lee BH, *et al.* Efficacy of living donor liver transplantation in patients with methylmalonic acidemia. *Pediatr Gastroenterol, Hepatol Nutr* 2021;24(3):288-94. <http://dx.doi.org/10.5223/pghn.2021.24.3.288>

156. Jiang Y-Z, Sun L-Y, Zhu Z-J, Wei L, Qu W, Zeng Z-G, *et al.* Perioperative characteristics and management of liver transplantation for isolated methylmalonic acidemia-the largest experience in China. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019;8(5):470-9. <http://dx.doi.org/10.21037/hbsn.2019.03.04>

157. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, Déchaux M, Royer N, Grandin L, *et al.* Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009;97(3):172-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.03.006>

158. Jiang Y-Z, Zhou G-P, Wu S-S, Kong Y-Y, Zhu Z-J, Sun L-Y. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* 2021;35(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttre.2020.100592>

159. Lin N-C, Tsai H-L, Chen C-Y, Yeh Y-T, Lei H-J, Chou S-C, *et al.* Safety and long-term outcomes of early liver transplantation for pediatric methylmalonic acidemia patients. *Pediatr Transplant* 2022;26(4):e14228. <http://dx.doi.org/10.1111/petr.14228>

160. Siegel C, Arnon R, Florman S, Bucuvalas J, Oishi K. Nutritional Management and Biochemical Outcomes during the Immediate Phase after Liver Transplant for Methylmalonic Acidemia. *Nutrients* 2020;12(10). <http://dx.doi.org/10.3390/nu12102976>

161. Longo N, Sass JO, Jurecka A, Vockley J. Biomarkers for drug development in propionic and methylmalonic acidemias. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(2):132-43. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12478>

162. Varughese B, Madrewar D, Polipalli SK, Ramji S, Kapoor S. New approach for second-tier analysis of methylmalonic acid in dried blood spots using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Diagn Res* 2021;15(2):SC01-SC5. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2021/46980.14485>

163. Weiss KJ, Röschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM. Diagnostic challenges using a 2-tier strategy for methylmalonic acidurias: data from 1.2 million dried blood spots. *Ann Nutr Metab* 2020;76(4):268-76. <http://dx.doi.org/10.1159/000508838>

164. 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>

165. Navarrete R, Leal F, Vega AI, Morais-López A, Garcia-Silva MT, Martín-Hernández E, *et al.* Value of genetic analysis for confirming inborn errors of metabolism detected through the Spanish neonatal screening program. *Eur J Hum Genet* 2019;27(4):556-62. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0330-0>
166. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: HCN; 2015. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>
167. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, Turcot V, Blancquaert I, Brunet J, Saint-Louis M. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie propionique (MMA). Avis. Québec: INESSS; 2019. https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_MMA.pdf
168. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: HCN; 2005. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>
169. Lüders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A, *et al.* Neonatal screening for congenital metabolic and endocrine disorders—results from Germany for the years 2006–2018. *Deutsches Arzteblatt international* 2021;118(7):101-8. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0009>
170. Belgian Health Care Knowledge Center, De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening supplement. KCE 267. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Center; 2016. <https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/multi-criteria-decision-analysis-to-select-priority-diseases-for-newborn-blood-screening>
171. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, *et al.* Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD reports* 2014;16:89-94. http://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_324
172. Atkins AE, Tarini BA, Phillips EK, Calhoun ARUL. Misclassification of VLCAD carriers due to variable confirmatory testing after a positive NBS result. *J Community Genet* 2019;10(4):447-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-019-00409-8>
173. Lin Y, Zhang W, Chen D, Lin C, Zheng Z, Fu Q, *et al.* Newborn screening and genetic characteristics of patients with short- and very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiencies. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2020;510:285-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.038>
174. Wang T, Ma J, Zhang Q, Gao A, Wang Q, Li H, *et al.* Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: Disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population. *Front Genetics* 2019;10:1052. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.01052>
175. Olsson D, Barbaro M, Haglund C, Halldin M, Lajic S, Tucci S, *et al.* Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a Swedish cohort: Clinical symptoms, newborn screening, enzyme activity, and genetics. *JIMD reports* 2022;63(2):181-90. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd2.12268>
176. Remec ZI, Groselj U, Drole Torkar A, Zerjav Tansek M, Cuk V, Perko D, *et al.* Very Long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: high incidence of detected patients with expanded newborn screening program. *Front Genet* 2021;12:648493. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.648493>
177. Knottnerus SJG, Pras-Raves ML, van der Ham M, Ferdinandusse S, Houtkooper RH, Schielen PCJL, *et al.* Prediction of VLCAD deficiency phenotype by a metabolic fingerprint in newborn screening bloodspots. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 2020;1866(6):165725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165725>
178. 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>
179. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, Eswara M, Diaz GA, McCracken E, *et al.* Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 2016;119(3):223-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.008>
180. Fatehi F, Okhovat AA, Nilipour Y, Mroczek M, Straub V, Töpf A, *et al.* Adult-onset very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD). *Eur J Neurol* 2020;27(11):2257-66. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14402>
181. Li X, Ding Y, Ma Y, Liu Y, Wang Q, Song J, *et al.* Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in Chinese patients: eight case reports, including one case of prenatal diagnosis. *Eur J Med Genet* 2015;58(3):134-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.01.005>
182. Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, *et al.* Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscular disorders* 2009;19(5):324-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.02.007>
183. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med* 2021;23(5):816-29. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01070-0>
184. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, Florindo C, Ventura FV, Vilarinho L, *et al.* Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr* 2019;178(3):387-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-018-03315-2>

185. 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 Inherit Metab Dis* 2019;42(3):414-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12075>
186. 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>
187. 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>
188. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. Dans: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, *et al.*, ed. *GeneReviews*(®). Seattle WA: © 1993-2023, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993.
189. Musumeci O, Ferlazzo E, Rodolico C, Gambardella A, Gagliardi M, Aguglia U, *et al.* A Family with a complex phenotype caused by two different rare metabolic disorders: GLUT1 and Very-Long-Chain Fatty Acid Dehydrogenase (VLCAD) Deficiencies. *Front Neurol* 2020;11. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00514>
190. 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>
191. Shiraiishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, *et al.* Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep* 2019;20:100496.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100496>
192. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, *et al.* Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):488-97.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1125-9>
193. Spiekerkoetter U, Haussmann U, Mueller M, ter Veld F, Stehn M, Santer R, *et al.* Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr* 2010;157(4):668-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.063>
194. Spiekerkoetter U, Mueller M, Sturm M, Hofmann M, Schneider DT. Lethal undiagnosed very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with mild C14-acylcarnitine Abnormalities on Newborn Screening. *JIMD reports* 2012;6:113-5.
http://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_129
195. Haute Autorité de Santé, Filière G2M maladies héréditaires du métabolisme. Déficit en MCAD (Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) et autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_faod_texte_vf11-07-21.pdf
196. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, *et al.* Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2020;131(1-2):23-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.001>
197. 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>
198. Shiraiishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, *et al.* Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 2021;43(2):214-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2020.07.019>
199. Roe CR, Brunengraber H. Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15 years Experience. *Mol Genet Metab* 2015;116(4):260-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.005>
200. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, *et al.* Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 2015;116(1-2):53-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.006>
201. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, *et al.* Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(6):831-43.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0085-8>
202. Scalais E, Bottu J, Wanders RJ, Ferdinandusse S, Waterham HR, De Meirleir L. Familial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of neonatal sudden infant death: improved survival by prompt diagnosis. *Am J Med Genet A* 2015;167A(1):211-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36803>
203. Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Nurti R, Monge I, Rigotti E, *et al.* Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: A single centre experience. *Mol Genet Metab Rep* 2020;24:100632.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100632>
204. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst 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>

205. 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 reports* 2013;11:165-72. http://dx.doi.org/10.1007/8904_2013_236

206. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS), Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutschen Gesellschaft für

Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED), *et al.* Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. Dans: AWMF-Leitlinien-Register: AWMF; 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-012>

207. 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>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Groupe de travail

ABI-WARDE, Marie-Thérèse, neuropédiatre, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

ARNOUX, Jean-Baptiste, pédiatre, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France

AYMÉ, Ségolène, généticienne, Inserm SC 11 Information sur les Maladies rares, Hôpital Broussais, Ile-de France, France

CORNE Christelle, Pharmacien Biologiste, CHU de Grenoble, Grenoble, France

GORCE, Magali, Pédiatre, CHU de Toulouse, Toulouse, France

LEVADE, Thierry, Biologiste, Laboratoire de biochimie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

MAILLOT, François, Spécialiste maladies métaboliques de l'adulte, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours, France

MENTION, Karine, pédiatre, CHU de Lille ; Lille, France

MOREAU, Caroline, biochimiste, CHU de Rennes, Rennes, France

MORIN, Christine, Sage-Femme, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

PIMOUGUET Clément, Alliance Maladies Rares, Paris, France

RIGAL Odile, biologiste, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Panel d'experts ayant participé à la phase de consultation

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

Benoist, Jean-François, biochimiste, Paris, France

Brassier, Anaïs, pédiatre, Paris, France

Caruba, Céline, biochimiste, Nice, France

Gastaldi, Marguerite, biochimiste, Marseille, France

Fouilhoux, Alain, pédiatre, Bron, 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

Pagan, Cécile, biochimiste, Lyon, France

Redonnet, Isabelle, biochimiste, Bordeaux, France

Romain, Sarah, biochimiste, Strasbourg, France

Sabourdy, Frédérique, biochimiste, Toulouse, France

Shift, Manuel, Pédiatre, Paris, France

Van Noolen, Laetitia, biochimiste, Grenoble, France

Tardieu, Marine, pédiatre CHU Tours, France

Groupe de lecture

Nassim BRAHMI, Adjoint à la Cheffe du SESPEV, HAS, France

Julie Lessard, Ph.D., Coordonnatrice scientifique, Unité de dépistage des maladies chroniques, Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Québec, Canada

Pascale LEVY, Responsable du pôle Diagnostics, Agence de la Biomédecine, France

Rapporteurs CEESP

Aurore PELISSIER, Enseignant-chercheur à l'université de Bourgogne, Dijon, France

Nicolas VINAY, Chirurgien-Dentiste, Montpellier, France

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus, et tout particulièrement :

Nadia NAOUR, Cheffe de projet/SESPEV pour sa relecture de fiches bibliographiques

Cédric PAINDAVOINE, Chef de Projet/SBPP, pour son aide dans l'utilisation et la configuration du questionnaire sur l'outil GRAAL utilisé pour envoyer les documents au panel d'experts extérieurs.

Abréviations et acronymes

AA	Acides aminés
AMM	Acidurie méthylmalonique
AP	Acidurie propionique
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
CIM	Classification internationale des maladies
Cit	Citrulline
CIT	Citrullinémie
CNCDN	Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
CoA	Coenzyme A
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
FN	Faux négatifs
FP	Faux Positifs
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GT	Groupe de Travail
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
Met	Méthionine
MRM	Multiple reaction monitoring
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Ornithine transcarbamylase

PAH	Phénylalanine hydroxylase
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national Maladies rares
PROP	Acidémie propionique
SRM	<i>Selected reaction monitoring</i>
VLCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

