

ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE (GÈNES *MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *TCbIR*, *MUTASE*) MUTATION INDIVIDUELLE (TAAN) (CODE 50014)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : CUSM - Hôpital général de Montréal.

1.2 Date de demande d'examen : 1^{er} août 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP – *restriction fragment length polymorphism*).

2.2 Description brève de la technologie

L'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) est une technique utilisée pour la cartographie génétique afin de lier directement un génome à un marqueur génétique conventionnel. Le RFLP réfère à des variations héréditaires des sites de restriction qui résultent en des différences dans les longueurs des fragments produits par clivage avec les enzymes de restriction appropriées [Lewin, 1997]. Ces variations entre les individus sont dues au polymorphisme.

De façon concrète, l'ADN du patient est amplifié par PCR¹ avec des amorces spécifiques à un segment des gènes *MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *TCbIR* ou *Mutase* pouvant contenir la mutation recherchée. Cette amplification est vérifiée par une électrophorèse sur gel

¹ La réaction en chaîne par polymérase ou PCR (*polymerase chain reaction*) est une technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

d'agarose et est suivie de digestions enzymatiques pour l'analyse par RFLP. L'analyse des variations du patron de restrictions s'effectue qualitativement sur gel.

2.3 Société ou développeur : ne s'applique pas.

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*) : n'utilise pas de trousse commerciales homologuées.

2.7 Valeur pondérée : 220,0 selon la demande (262,0 dans le Répertoire 2012-2013).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les patients pour lesquels la mutation est connue dans la famille pour un de ces gènes (*MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *TCB1R* ou *Mutase*) ou ayant des tests de complémentation² négatifs, mais avec une acidose méthylmalonique persistante (information soumise par le demandeur).

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

L'acidémie méthylmalonique (MMA) est une acidose métabolique caractérisée par une accumulation anormale de l'acide méthylmalonique dans le sang, l'urine³ ou les tissus humains [Bodamer et Lee, 2011; Fowler *et al.*, 2008]. Cette anomalie peut être d'origine génétique ou non [Fowler *et al.*, 2008]. Les causes d'origine génétique sont notamment un déficit en méthylmalonique-CoA mutase, un déficit en méthylmalonique-CoA épimérase, des anomalies de l'absorption ou du transport des cobalamines (vitamine B12), des anomalies du métabolisme intracellulaire de la cobalamine et un déficit en succinate-CoA ligase. Des carences nutritionnelles et une réduction de l'absorption intestinale (personnes âgées) sont les principales causes d'origine non génétique⁴.

La maladie se manifeste souvent durant la période néonatale précoce⁵, l'enfance ou un peu plus tard dans la vie [Dobson *et al.*, 2002]. Les conséquences cliniques sont graves, voire fatales : une hypotonie⁶, des convulsions, une anémie, un retard de développement mental, des troubles digestifs ou respiratoires, des séquelles neurologiques, le coma et le décès⁷ [Quadros *et al.*, 2010].

La forme héréditaire est une maladie rare transmise par un mode autosomal récessif. Différents gènes peuvent être responsables de cette anomalie, notamment les gènes *MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *TCB1R* et *Mutase*. Sa prévalence dans le monde est de moins de 1 sur

² L'analyse de complémentation est utilisée pour déterminer si deux mutations indépendantes sont des modifications d'un même gène (c.-à-d. si elles sont des allèles) ou des gènes différents [Michels, 2002].

³ Lorsque l'acide méthylmalonique est détectée dans l'urine, il s'agit d'une acidurie.

⁴ Dans le cadre de la présente évaluation, l'accent est mis sur l'acidémie méthylmalonique d'origine génétique.

⁵ Association québécoise des maladies métaboliques du Réseau (AQMMR). Acidémie méthylmalonique [site Web]. Disponible à : http://www.aqmmr.com/fr/acidemie_methyl.shtml (consulté le 1^{er} mars 2013).

⁶ L'hypotonie est une perte du tonus musculaire.

⁷ Orphanet. Acidémie méthylmalonique [site Web (module de recherche)]. Disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR.

1 000 000⁸. Son incidence a été estimée à environ 1 sur 50 000 enfants dans le monde [Fernandes *et al.*, 2006, cité dans AETMIS, 2009] et à 1 sur 39 000 au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007]. La MMA a été observée chez tous les groupes ethniques [Bodamer et Lee, 2011].

3.3 Nombre de patients visés

103 analyses par année (information soumise par le demandeur).

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Génétique, pédiatrie.

3.5 Modalités d'administration du test

Une consultation avec un spécialiste du laboratoire d'analyse est requise avant la prescription (information soumise par le demandeur). Le prélèvement des échantillons sanguins ou des biopsies de peau (fibroblastes pour la culture cellulaire) ainsi que les modalités de transport et de conservation doivent respecter les procédures en vigueur pour ce type d'analyse biomédicale.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Complémentaire (pour confirmation d'un diagnostic).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Au Québec, l'acidémie méthylmalonique est détectée dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme. L'acide organique est analysé sur un échantillon urinaire⁹ par la chromatographie sur couche mince ou par la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse [AETMIS, 2009]. Ce dépistage permet d'initier rapidement un traitement.

Le dosage de l'activité enzymatique et le test de complémentation peuvent être effectués pour établir un diagnostic ou pour trouver la mutation responsable de la MMA afin de donner un traitement approprié. Lorsque ces tests s'avèrent infructueux, l'analyse par RFLP pourra servir à trouver la mutation responsable de l'anomalie dans des gènes connus. Au besoin, le séquençage du génome peut également être effectué, mais il est disponible aux États-Unis (information soumise par le demandeur).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

L'analyse du RFLP est plus économique que le test de complémentation (valeur pondérée de 262 *versus* 1544). Également, elle est plus rapide et moins coûteuse que le séquençage du génome. En effet, elle nécessite 125 minutes (selon l'information soumise par le demandeur) en analysant quelques endroits spécifiques d'un ou des gènes connus, alors que le séquençage peut prendre plusieurs heures (les coûts s'en trouvent donc augmentés).

L'analyse par RFLP permet également la détection des porteurs de la MMA, en particulier les familles dans lesquelles la maladie est présente (information soumise par le demandeur).

⁸ *Idem.*

⁹ Test administré au 21^e jour de vie, urine sur papier buvard.

4.4 Le coût de la technologie et des options : aucune analyse n'a été réalisée.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : non.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Aucune donnée n'est disponible quant à l'apport de l'analyse par RFLP pour réduire la mortalité et la morbidité ou pour améliorer la survie et la qualité de vie du patient atteint d'acidémie méthylmalonique.

Les traitements sont généralement des diètes et des suppléments : un régime hypocalorique, hypoprotéiné supplémenté de carnitine ou de vitamine B12 selon la forme d'acidémie méthylmalonique [Bodamer et Lee, 2011; Manoli et Venditti, 2010].

Les cas de mutation MMAA répondent au traitement avec la vitamine B12. Pour les autres, l'identification de la mutation a un but pronostique. Dans certains cas, une transplantation hépatique ou rénale peut être nécessaire.

L'initiation de ces traitements peut être entreprise grâce au dépistage ou au diagnostic par les analyses en amont de la cascade des tests biomédicaux (dosage enzymatique, analyse de complémentation, etc.). Or, l'analyse par RFLP permet de confirmer le diagnostic (uniquement sur quelques mutations connues), lorsque les autres tests ne sont pas concluants et que l'acidose persiste, d'initier un traitement et de prévenir des crises métaboliques.

L'intérêt d'effectuer ce test génétique pour les porteurs de la MMA peut résider dans la planification familiale, si les antécédents familiaux sont connus. L'identification des mutations est importante pour le conseil génétique.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Aucune information relative à la valeur thérapeutique n'a été trouvée. Toutefois, les membres du Comité mentionnent l'importance d'identifier la mutation puisque le traitement avec la vitamine B12 est efficace pour certaines mutations seulement.

5.2 Validité clinique

Aucune information relative à la validité clinique n'a été trouvée. La valeur prédictive, positive et négative, ne s'applique pas en raison de la rareté de la maladie.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Aucune information relative à la validité analytique n'a été trouvée.

Une des limites de l'analyse par RFLP est liée à l'utilisation d'enzymes qui génèrent un patron de restriction connu pour un gène donné. Ainsi, il est nécessaire de disposer des enzymes de restriction appropriées afin de mettre en évidence les mutations présentes dans la MMA.

Les autres limites sont inhérentes aux tests génétiques en général. Lors de l'analyse, des interférences peuvent survenir. Ces interférences sont notamment la présence de substances exogènes dans l'échantillon, une contamination (croisée ou non) et un problème de qualité de l'échantillon, des contrôles, des enzymes ou des réactifs utilisés. Les

préparations d'ADN de mauvaise qualité peuvent conduire à des digestions incomplètes et ainsi fausser l'interprétation du résultat.

En l'absence de contrôle de qualité externe, le laboratoire doit établir son propre contrôle interne pour les mutations de cette maladie rare.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Aucune information n'a été repérée.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : aucune analyse n'a été effectuée.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : aucune évaluation économique n'a été effectuée.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

L'analyse par RFLP pour la MMA soulève des enjeux éthiques associés au dépistage de maladies rares chez les porteurs ayant des antécédents familiaux de cette anomalie et pour lesquelles il n'existe pas davantage de traitements offerts autres que ceux déjà proposés lors des tests en amont de la cascade des tests diagnostiques.

Cette analyse peut mettre un terme à l'errance diagnostique dans le cas où des tests diagnostiques sont négatifs ou non concluants, malgré une acidose méthylmalonique persistante.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Acidémie méthylmalonique (gènes *MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *TCbIR*, *Mutase*) mutation individuelle (TAAN) (code 50014)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☒ Avis de recommandation de maintien
- ☐ Avis de refus de maintien
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

Note

Le demandeur et son laboratoire ont une expertise reconnue à l'échelle internationale.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport préparé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. ETMIS 2009;5(1):1-103.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Bodamer OA et Lee B. Genetics of methylmalonic academia [site Web mis à jour le 14 septembre 2011]. Medscape Reference; 2011. Disponible à :
<http://emedicine.medscape.com/article/947154-overview> (Overview) ;
<http://emedicine.medscape.com/article/947154-clinical> (Presentation) ;
<http://emedicine.medscape.com/article/947154-treatment> (Treatment).
- Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Wilson A, Wu X, Doré C, et al. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(24):15554-9.
- Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):350-60.
- Lewin B. *Genes VI*. New York, NY : Oxford University Press; 1997.
- Manoli I et Venditti CP. Methylmalonic acidemia [mis à jour le 28 septembre 2010]. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2010. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
- Michels CA. Chapter 5. Complementation analysis: How many genes are involved? Dans : *Genetic techniques for biological research: A case study approach*. New York, NY : John Wiley and Sons; 2002 : 73-7.
- Quadros EV, Lai SC, Nakayama Y, Sequeira JM, Hannibal L, Wang S, et al. Positive newborn screen for methylmalonic aciduria identifies the first mutation in TCblR/CD320, the gene for cellular uptake of transcobalamin-bound vitamin B(12). *Hum Mutat* 2010;31(8):924-9.