

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du syndrome du triple H (HHH)

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

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

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du syndrome du triple H (HHH)

Rédigé par

Maryse St-Louis
Ingeborg Blancquaert
Julie Brunet
Nathalie Girard

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Sous la direction de

Michèle de Guise

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 22 novembre 2018.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

Maryse St-Louis, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.
Nathalie Girard, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84958-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du syndrome du triple H (HHH). Rapport rédigé par Maryse St-Louis, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Nathalie Girard. Québec, Qc : INESSS; 2019. 49 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Autres contributions

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

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

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

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

Déclaration de conflit d'intérêts

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	V
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Questions d'évaluation	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.4. Analyse des données scientifiques	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation.....	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	7
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	8
2.1. Étiologie.....	8
2.2. Épidémiologie	9
2.3. Présentation clinique	10
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	11
2.5. Pronostic.....	12
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	14
3.1. Sensibilité et spécificité	14
3.2. Taux de référence et taux de détection.....	15
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites.....	15
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	17
4.1. Modalités diagnostiques	17
4.2. Modalités de traitement et de suivi	17
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	19
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	20
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	21
DISCUSSION.....	22
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	25
RÉFÉRENCES	27
ANNEXE A Stratégie de repérage de la littérature scientifique	31
ANNEXE B Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du HHH	46
ANNEXE C Moment opportun du dépistage néonatal	47
C-1 Âge moyen à l'apparition des symptômes et âge au diagnostic.....	47

	C-2 Provenance géographique des cas rapportés dans trois études européennes	48
	C-3 Âge médian à l'apparition des symptômes et âge médian au diagnostic.....	48
ANNEXE D	Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS du HHH	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du HHH	5
Tableau 2	Présentation clinique de la forme d'apparition plus tardive.....	11
Tableau 3	Spécificité du test de dépistage sanguin par MS/MS du HHH.....	14
Tableau 4	Taux de référence et de détection du test de dépistage sanguin par MS/MS du HHH	15

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Cycle de l'urée.....	9

RÉSUMÉ

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

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

Le HHH est un trouble du métabolisme des acides aminés touchant le cycle de l'urée dont la prévalence mondiale pourrait être aussi faible que 1 cas sur 2 millions de naissances. La prévalence au Québec pourrait être plus élevée en raison d'un effet fondateur. Cette maladie autosomique récessive est causée par la présence de variants génétiques pathogènes dans le gène *SLC25A15*. Au Québec, un variant génétique a été trouvé dans plus de 95 % des allèles des patients atteints de HHH (p.F188del). Ce phénomène serait le résultat d'un effet fondateur. Le Programme québécois de dépistage néonatal a repéré 1 cas sur une période de plus de 30 ans, alors que 17 patients dont 6 avaient moins de 18 ans étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires selon le rapport annuel 2016-2017.

Les manifestations cliniques couvrent un large spectre de symptômes comparables à celui observé dans d'autres maladies avec hyperammoniémie et comprenant parfois une encéphalopathie aiguë. Il existe deux formes de la maladie : néonatale et d'apparition plus tardive. La forme néonatale est plus sévère et se caractérise par une léthargie, une hypotonie et des convulsions qui peuvent progresser vers le coma et le décès. La forme d'apparition plus tardive progresse généralement plus lentement. Les patients atteints de cette forme ont une aversion pour les aliments riches en protéines, des vomissements, et ils peuvent présenter une déficience intellectuelle et des problèmes neurologiques. La majorité des patients présentent une atteinte pyramidale et environ le tiers ont une dysfonction hépatique. Selon des études basées sur des registres de patients, environ 20 % des cas présenteraient des symptômes pendant la période néonatale.

Peu de données sont disponibles sur l'évolution clinique à long terme de sujets atteints de HHH. Le pronostic semble varier d'un léger problème neurologique à une maladie incapacitante. Généralement, les patients sont métaboliquement stables sous traitement, ils ne font pas de rechute d'hyperammoniémie, présentent moins d'épisodes aigus de

dysfonction hépatique et leur espérance de vie est presque normale. Aucun des 16 patients québécois atteints de HHH rapportés dans la littérature n'a terminé ses études secondaires.

Peu de pays ou de provinces effectuent le dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HHH. Au Canada, seule la Saskatchewan semble l'offrir. Les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin du HHH ont été menées auprès de 45 000 à 190 287 nouveau-nés. L'âge au prélèvement a varié et les prélèvements ont été réalisés plus tardivement qu'au Québec d'après la plupart des études. L'augmentation de la concentration d'ornithine a été le principal marqueur du dépistage, et la valeur seuil a varié selon les études. Le ratio ornithine/citrulline a aussi été utilisé comme marqueur secondaire. Un seul résultat vrai positif parmi huit références a été rapporté pour un total d'environ 640 000 participants au dépistage. La sensibilité du test de dépistage n'a pas pu être calculée, car une seule étude a repéré un vrai positif, sans toutefois préciser s'il y a eu des faux négatifs. La spécificité a été estimée entre 99,997 % et 99,999 %. Le taux de référence a varié entre 1,1 et 3,0 nouveau-nés pour 100 000 participants et le taux de détection a été de 1 cas sur 70 179 nouveau-nés selon une étude. La valeur prédictive positive s'est échelonnée de 0 % à 100 %. Par ailleurs, la concentration d'ornithine dans le sang des nouveau-nés atteints de HHH pourrait chevaucher les valeurs normales à quelques jours de vie. Certaines auteurs ont mentionné que d'autres approches devraient être explorées pour le dépistage néonatal du HHH.

Le diagnostic est établi par l'augmentation du niveau d'ornithine et d'ammoniaque plasmatiques et de l'homocitrulline urinaire et il peut être confirmé par des analyses génétiques.

Le traitement en phase aiguë consiste en une prise en charge de l'hyperammoniémie. Des lignes directrices ont été élaborées pour le traitement et la prévention des crises métaboliques associées aux maladies du cycle de l'urée. Généralement, une diète réduite en protéines, combinée à des suppléments et à des agents épurateurs d'azote, contribue à normaliser les valeurs biochimiques. Un suivi périodique de différents marqueurs biochimiques, du développement physique, neurologique et de la performance scolaire est recommandé.

Aucune étude repérée n'a comparé les issues cliniques, ni les risques physiques ou psychosociaux chez des patients atteints de HHH repérés par le dépistage néonatal à ceux repérés cliniquement. Il n'est donc pas possible de se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin du HHH par MS/MS.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for HHH syndrome (HHH)

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

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

HHH is a disorder of amino acid metabolism that affects the urea cycle. Its global prevalence is estimated to be as low as 1 case in 2 million births. In Québec, its prevalence could be higher because of a founder effect. This autosomal recessive disease is caused by the presence of pathogenic genetic variants in the *SLC25A15* gene. In Québec, one particular genetic variant was found in more than 95% of alleles of HHH patients (p.F188del). This phenomenon is likely the result of the founder effect. The Programme québécois de dépistage néonatal identified 1 case over a period of more than 30 years, and 17 patients, 6 of whom were under 18 years of age, were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires, according to its 2016-2017 annual report.

The clinical manifestations cover a wide range of symptoms, comparable to those observed in other diseases with hyperammonemia, sometimes ending in acute encephalopathy. There are two forms of the disease: the neonatal form and a postneonatal-onset form. The neonatal form is more severe and is characterized by lethargy, hypotonia and convulsions that can progress to coma and death. The postneonatal-onset form generally progresses more slowly. Patients with this form have an aversion to protein-rich foods, experience vomiting, and may develop intellectual disability and neurological problems. Most patients have pyramidal involvement, and about one-third have hepatic dysfunction. Patient registry studies suggest that about 20% of cases experience symptoms during the neonatal period.

Data on the long-term clinical course of HHH patients are scarce. The prognosis seems to range from a mild neurological problem to a severe impairment. In general, with treatment, patients are metabolically stable, do not experience relapses of

hyperammonemia, have fewer acute episodes of hepatic dysfunction and have a near-normal life expectancy. None of the 16 HHH patients in Québec reported in the literature completed high school.

Few countries or provinces perform newborn blood spot screening for HHH. In Canada, only Saskatchewan seems to have included this condition in its screening program. The studies retrieved in order to evaluate the performance of the screening test for HHH involved 45,000 to 190,287 newborns. The age at sampling varied, but specimens were obtained at a later age than in Québec according to most studies. The main marker for MS/MS-based screening was an elevated ornithine level, and the cut-off values varied between studies. The ornithine/citrulline ratio was used as a secondary marker. Only one true positive result was reported following eight referrals out of a total of approximately 640,000 screening participants. The screening test's sensitivity could not be calculated because the only study having identified a true positive did not indicate whether there were any false negative results. The test's specificity was estimated between 99.997% and 99.999%. The referral rate ranged from 1.1 to 3.0 newborns per 100,000 participants, and the detection rate was 1 case in 70,179 newborns, according to one study. The positive predictive value ranged from 0% to 100%. In addition, the ornithine levels in the blood of newborns with HHH could overlap with the normal values during the first few days of life. Some authors state that other approaches should be explored for neonatal HHH screening.

The diagnosis is made on the basis of elevated plasma ornithine and ammonia concentrations and urinary homocitrulline levels and can be confirmed by genetic analysis.

Acute treatment consists in managing hyperammonemia. Guidelines have been developed for the treatment and prevention of the metabolic crises associated with urea cycle disorders. Generally, a reduced-protein intake, together with supplements and nitrogen-scavengers, helps normalize the biochemical values. Periodic monitoring of different biochemical markers and of the patient's physical and neurological development and school performance is recommended.

None of the retrieved studies compared the clinical outcomes or physical or psychosocial risks in HHH patients identified by neonatal screening versus those identified following clinical manifestations. It is therefore not possible to rule on the efficacy and safety of MS/MS-based newborn blood spot screening for HHH.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AAP	Acides aminés plasmatiques
AAU	Acides aminés urinaires
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AF	Antécédents familiaux
AOU	Acides organiques urinaires
DN	Dépistage néonatal
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European registry and network for Intoxication types of Metabolic Diseases</i>
ENZ	Activité enzymatique
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HF	Histoire familiale
HHH	Hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, déficience en ornithine translocase, syndrome du triple H
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre
n.d.	Non déterminé
n.r.	Non rapporté
n.t.	Non testé
OAT	Ornithine aminotransférase
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
ORC1	Ornithine translocase ou transporteur de l'ornithine/citrulline
ORNT1	Gène codant l'ornithine translocase (voir <i>SLC25A15</i>)
OTC	Ornithine transcarbamylase
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire

Q1-Q3	Quartile 1, quartile 3
QI	Quotient intellectuel
RS	Revue systématique
<i>SLC25A15</i>	<i>SoLute Carrier Family 25 Member 15</i> , gène codant pour l'ornithine translocase
s.o.	Sans objet
Sympt.	Symptomatique
UCDC	<i>Urea Cycle Disorders Consortium</i>
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

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

Autosome

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

Cycle de l'urée (ou cycle de Krebs-Henseleit)

Voie métabolique qui convertit l'ammoniaque générée par la dégradation des protéines consommées en urée. Elle est constituée de six étapes enzymatiques consécutives et elle implique l'action de deux transporteurs. Ces réactions enzymatiques se produisent dans la mitochondrie et le cytosol des hépatocytes périportaux.

Effet fondateur

Terme utilisé en génétique des populations; effet qui se produit lorsqu'une nouvelle population est créée à partir d'un nombre relativement restreint d'individus venant d'une population mère résultant en une population plus homogène génétiquement [CORAMH, 2018].

Génotype

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

Hémodiafiltration

Méthode de circulation extrarénale qui permet l'épuration du sang par un processus combinant le transport diffusif (osmose) et convectif (pression) à travers une membrane de filtration pour permettre l'élimination des toxines urémiques de petite, moyenne et grande taille.

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné.

Mode de transmission autosomique récessif

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

Phénotype

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

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance.

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

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

Taux de référence

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

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

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

INTRODUCTION

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

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

Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) inclut huit EIM détectées par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin¹ et sept EIM détectées par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon urinaire [MSSS, 2018; Auray-Blais *et al.*, 2007]. À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui guident cette décision sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du syndrome du triple H (HHH) par MS/MS.

¹ Deux EIM précédemment détectées sur la plateforme urinaire ont été transférées sur la plateforme sanguine (acidémie argininosuccinique [ASA] et acidémie glutarique de type I [GA1]).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du HHH par MS/MS est pertinent?

Questions spécifiques

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

1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

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

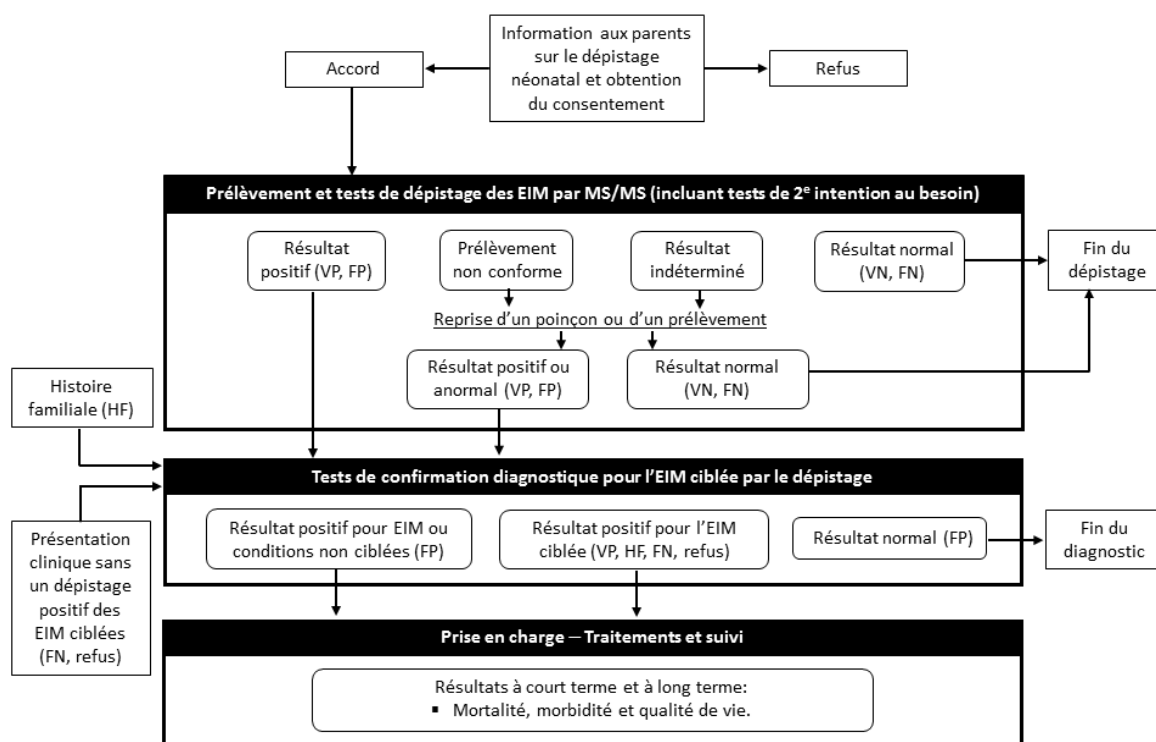
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

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

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

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



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

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

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

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

Critères de sélection de la littérature

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

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

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

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

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

1.4. Analyse des données scientifiques

Compte tenu du peu de données scientifiques portant sur le HHH, toutes les études présentant des éléments propres à la maladie ont été consultées. Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du HHH est présenté à l'annexe B. De nouvelles recherches de la littérature scientifique ont été faites, couvrant les années 1980 à 2000, pour élargir le nombre de cas cliniques rapportés.

Calcul des indicateurs de performance

L'ensemble des indicateurs rapportés dans la section sur la performance ont été calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires (présentés en italique dans les tableaux). Le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des sujets ayant eu un résultat anormal au dépistage. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson.

Collecte de données contextuelles et expérientielles

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts à l'occasion des rencontres du comité consultatif et du Comité ministériel du PQDNSU et lors de consultations individuelles. Les experts ont été questionnés sur les enjeux

techniques, cliniques, éthiques et organisationnels et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Une entrevue a été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines (la présidente et directrice générale et l'agent d'information; octobre 2018).

Validation scientifique

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

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

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

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

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

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

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

à partir des échanges avec les membres du comité consultatif (octobre 2018) et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques (novembre 2018).

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

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

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

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Diverses sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé du syndrome du triple H (HHH)², dont le chapitre portant sur les maladies du cycle de l'urée du livre *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray [Baumgartner *et al.*, 2016; Häberle et Rubio, 2016], les sites Web d'Orphanet [2018] et de l'OMIM [2016], des lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints de maladies du cycle de l'urée [Häberle *et al.*, 2019; Häberle *et al.*, 2012], une revue de Camacho et Rioseco-Camacho tirée de *GeneReviews* [2012], une étude de Martinelli et ses collaborateurs [2015] qui ont colligé tous les cas du HHH rapportés dans la littérature ainsi que des données propres au Québec [INESSS, 2013; Debray *et al.*, 2008; Auray-Blais *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie

Le HHH est un trouble du métabolisme des acides aminés transmis de manière autosomique récessive touchant le cycle de l'urée³. Il compte pour 1 à 3,8 % des maladies du cycle de l'urée [Häberle et Rubio, 2016]. Il est causé par un défaut de l'ornithine translocase aussi appelé le transporteur de l'ornithine/citrulline (ORC1) ou *SoLute Carrier Family 25 Member 15* (SLC25A15). Cette protéine située dans la membrane mitochondriale des hépatocytes périportaux permet notamment l'entrée de l'ornithine dans la mitochondrie et la sortie de la citrulline (figure 2) [Häberle et Rubio, 2016]. Compte tenu de la double fonction de l'ORC1, ce syndrome cause une déficience fonctionnelle des activités de l'ornithine transcarbamylase (OTC) et de l'ornithine aminotransférase (OAT), deux enzymes impliquées dans le cycle de l'urée.

Plusieurs variants génétiques dans le gène *SLC25A15*⁴ codant l'ORC1 ont été identifiés [LOVD3, 2018; NCBI, 2018]. Le variant le plus fréquent au Québec est le p.F188del qui provient de la délétion de trois paires de bases en phase et qui entraîne une réduction de son activité de transport [Martinelli *et al.*, 2015; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]⁵. Aucune corrélation apparente entre la capacité de transport, le phénotype et le génotype n'a été démontrée [Baumgartner *et al.*, 2016; Häberle et Rubio, 2016; Martinelli *et al.*, 2015]. De plus, il existe une variabilité phénotypique chez les frères et sœurs qui ont un même variant génétique [Martinelli *et al.*, 2015].

² Plusieurs termes sont employés pour désigner la maladie, soit l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie, la déficience en ornithine translocase ou HHH.

³ Références multiples : OMIM : n° 238970; ORPHA : 415 [Orphanet, 2018; Baumgartner *et al.*, 2016; Häberle et Rubio, 2016; OMIM, 2016].

⁴ Autre nom du gène *ORNT1* situé sur le chromosome 13q14.11.

⁵ Selon Debray et ses collaborateurs [2008], le variant génétique rapporté sous la forme F188Δ a été observé dans 31 des 32 allèles des 16 patients québécois (96,9 %).

Figure 2 Cycle de l'urée

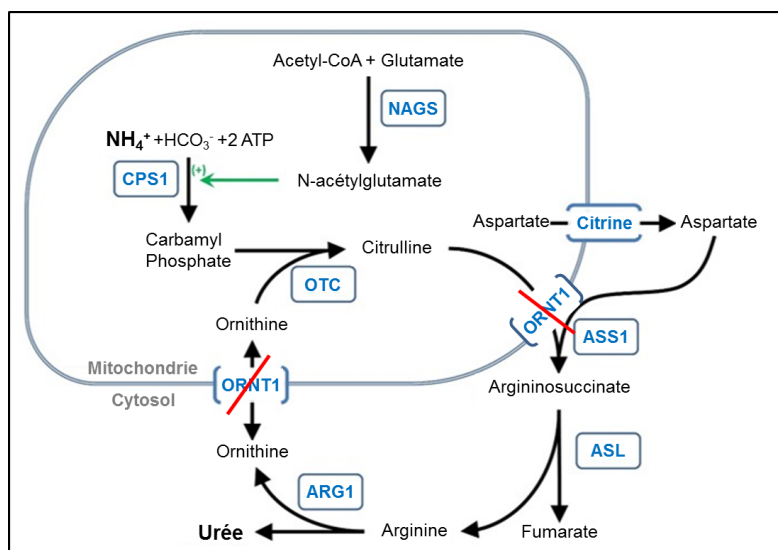


Figure adaptée de *GeneReviews* [Ah Mew *et al.*, 2017]. L'ORNT1 indiquée par deux traits rouges obliques est l'autre nom de l'ORC1.

Source : <http://www.genereviews.org/>; © 1993-2018 University of Washington

2.2. Épidémiologie

Les estimations de prévalence à la naissance du HHH varient de 12 sur 100 000 en Europe [Orphanet, 2019] à moins de 1 sur 2 000 000 à l'échelle mondiale [Summar *et al.*, 2013]. Depuis sa première description en 1969, plus de 100 cas ont été rapportés dans la littérature. Martinelli et ses collaborateurs [2015] ont colligé 111 cas, dont 25 Canadiens⁶, 18 Italiens et 14 Japonais. Des 25 patients canadiens, 16 seraient québécois, alors que 17 patients atteints de HHH étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMH) selon le rapport annuel 2016-2017 (6 avaient moins de 18 ans) [PAQTMH, 2017]. L'incidence plus élevée au Québec serait attribuable à un effet fondateur. Deux fois plus d'hommes que de femmes seraient atteints de HHH selon Martinelli et ses collaborateurs [2015].

En Saskatchewan, la prévalence à la naissance de la maladie atteindrait 1 cas sur 1 492 naissances dans une population restreinte du nord de la province [Sokoro *et al.*, 2010]. Dans cette région, la population est constituée à 66 % de Canadiens francophones-Cris et de Canadiens francophones-Dénés, et le taux de porteurs sains serait de 1 personne sur 19 individus.

⁶ Il est possible d'identifier 28 patients d'origine canadienne-française ou canadienne-française mixte dans le tableau 1 de l'étude de Martinelli et ses collaborateurs [2015] pour lesquels le variant génétique p.F188del serait présent dans 37 allèles sur 40 (92,5 %).

2.3. Présentation clinique

Les manifestations cliniques du HHH couvrent un large spectre de symptômes comparables à ceux observés dans d'autres maladies avec hyperammoniémie, et elles se traduisent parfois par une encéphalopathie aigüe [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. Deux formes d'atteinte ont été décrites : une forme néonatale et une forme d'apparition plus tardive.

La forme néonatale de la maladie est caractérisée par l'apparition d'une léthargie, d'une hypotonie et de convulsions qui progressent vers le coma et le décès. La léthargie et le coma ont été observés chez 70 % des cas qui présentaient des symptômes avant l'âge de 1 an [Wild *et al.*, 2019; Martinelli *et al.*, 2015].

La forme d'apparition plus tardive progresse généralement plus lentement. Les patients atteints de cette forme peuvent avoir une aversion pour les aliments riches en protéines, des vomissements, des crises myocloniques et ils présentent un retard de développement ou une déficience intellectuelle de même que des problèmes neurologiques [Baumgartner *et al.*, 2016; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012].

Le tableau 2 résume les différentes atteintes observées chez les patients atteints de cette forme de la maladie. Les épisodes récurrents d'hyperammoniémie sont parfois déclenchés par des facteurs précipitants comme une infection, un jeûne ou un excès de protéines.

La majorité des patients présentent une atteinte pyramidale (d'une atteinte mineure à une démarche spastique, voire une diplégie spastique), une ataxie et d'autres signes cérébelleux et/ou des convulsions [Baumgartner *et al.*, 2016]. Plus de 30 % des patients n'ont pas de déficience intellectuelle, alors que certains d'entre eux peuvent présenter des troubles psychiatriques et comportementaux. Des problèmes oculaires, tels une photophobie, des cataractes et un électrorétinogramme anormal ont également été rapportés [Martinelli *et al.*, 2015].

Le tiers des patients canadiens francophones présentent des symptômes liés à une dysfonction hépatique [Debray *et al.*, 2008]. Celle-ci peut se manifester par une élévation des transaminases, des épisodes aigus mimant une hépatite ou une coagulopathie impliquant les facteurs VII, IX et X. La sévérité est variable, et une nécrose ainsi que des insuffisances hépatiques fulminantes ont été décrites [Baumgartner *et al.*, 2016; Häberle et Rubio, 2016; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012].

Mis à part la forme néonatale sévère, il n'existe pas de corrélation entre l'âge à l'apparition des symptômes, la fréquence des états léthargiques ou comateux, la concentration plasmatique d'ammoniaque et d'ornithine et la sévérité de la maladie [Martinelli *et al.*, 2015].

Tableau 2 Présentation clinique de la forme d'apparition plus tardive

Atteinte	Présentation clinique
Encéphalopathie aigüe	Épisodes récurrents liés à une hyperammoniémie : perte d'appétit, nausées, vomissements, céphalées, troubles du comportement, confusion, léthargie, convulsions et coma
Atteinte neurocognitive	Signes neurologiques : • syndrome pyramidal d'intensité variable allant de signes mineurs à une démarche spastique, voire à une diplégie spastique (membres inférieurs) • ataxie et problèmes de coordination • myoclonies/convulsions Atteinte cognitive et comportementale : • retard de développement • troubles de l'apprentissage • déficience intellectuelle de sévérité variable, généralement légère • troubles du comportement qui peuvent être présents en l'absence d'atteinte cognitive
Dysfonction hépatique	• Atteinte chronique qui touche entre 20 et 50 % des patients • Épisodes aigus d'élévation des transaminases avec ou sans coagulopathie pouvant aller jusqu'à une insuffisance hépatique sévère

Sources : Orphanet, 2018; Baumgartner *et al.*, 2016; Martinelli *et al.*, 2015; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

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

Dans les formes néonatales sévères, les symptômes peuvent apparaître dès 24 à 48 heures suivant le premier apport nutritionnel. Pour les autres personnes atteintes, les premiers symptômes sont observés au cours de l'enfance ou à l'âge adulte [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012].

Martinelli et ses collaborateurs [2015] ont révisé tous les cas de HHH rapportés dans la littérature (111 cas). La grande majorité des cas répertoriés ont été diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes, à l'exception de 14 cas qui avaient des antécédents familiaux et de 1 cas repéré lors du dépistage néonatal urinaire au Québec⁷. L'âge moyen à l'apparition des symptômes a été de 3,8 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic a été de 10,1 ans pour un délai moyen de 6,3 ans (0 à 37 ans) (tableau C1 de

⁷ Ce cas a été rapporté par Auray-Blais et ses collaborateurs [2007] et par Debray et ses collaborateurs [2008].

l'annexe C). Selon ces auteurs, 22 % des patients développeraient des symptômes avant 1 mois de vie; 24 % entre 1 mois et 1 an; 44 % entre 1 et 12 ans; et 19 % après 12 ans. Environ 10 % des patients recevraient le diagnostic en période néonatale [Martinelli *et al.*, 2015; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012].

Debray et ses collaborateurs [2008] ont décrit seize cas de HHH connus au Québec. Ces cas font partie de l'étude de Martinelli et ses collaborateurs [2015] présentée précédemment. L'âge au diagnostic s'échelonnait de 3 mois à 16 ans pour une moyenne de 4,9 ans, plus jeune que pour l'ensemble des cas colligés par Martinelli et ses collaborateurs [2015] (tableau C1).

Posset et ses collaborateurs [2019] ont décrit 21 cas inscrits aux registres *Urea Cycle Disorders Consortium* (UCDC)⁸ et *European registry and network for Intoxication type of Metabolic Diseases* (E-IMD)⁹. Dans l'ensemble, plus de 70 % des patients ont reçu leur diagnostic à la suite de l'apparition de symptômes, un cas a été repéré par dépistage néonatal et cinq cas avaient des antécédents familiaux (tableau C3, annexe C). Trois cas ont présenté des symptômes à 1, 2 et 6 jours de vie. L'âge médian à l'apparition des symptômes chez des patients de la période postnéonatale a été de 4 ans en Amérique du Nord et de 1,2 an en Europe.

2.5. Pronostic

Peu de données sont disponibles sur l'évolution clinique à long terme des sujets atteints de HHH [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. Le pronostic semble varier d'un léger problème neurologique à une maladie incapacitante. Parmi les sept décès recensés par Martinelli et ses collaborateurs [2015], trois personnes sont décédées avant l'âge de 2,5 ans alors que les quatre autres étaient âgées de 21 à 34 ans.

Généralement, les patients traités sont métaboliquement stables, ils ne font pas de rechute d'hyperammoniémie, ils présentent moins d'épisodes aigus de dysfonction hépatique et leur espérance de vie est presque normale [Baumgartner *et al.*, 2016; Martinelli *et al.*, 2015; Debray *et al.*, 2008]. Néanmoins, une progression lente des signes pyramidaux peut être observée [Martinelli *et al.*, 2015]. Toutefois, selon Baumgartner et ses collaborateurs [2016], certains patients atteints de HHH et traités depuis plus de 20 ans n'avaient pas d'anomalies neurologiques.

Quelques grossesses de femmes atteintes du HHH ont été rapportées.

L'hyperammoniémie pendant la grossesse et la période post-partum représente un risque potentiel pour la future mère. La diète pendant cette période est d'autant plus importante, et la tératoxicité de certains traitements est inconnue [Camacho et Rioseco-

⁸ Les centres de Zurich et d'Heidelberg participent à l'UCDC. Dans le cadre de cette étude transatlantique, les données de ces deux centres ont été attribuées au groupe européen.

⁹ Pour permettre la comparaison, les données présentées ont couvert la même période que celles publiées par Posset et ses collaborateurs [2016]. Des disparités ont été notées en ce qui concerne la provenance des cas rapportés par les deux études (tableau C2, annexe C).

Camacho, 2012]. Néanmoins, aucune anomalie n'a été observée chez les enfants nés de mères atteintes de HHH [Baumgartner *et al.*, 2016].

Les cas québécois ont présenté des symptômes divers lors de l'évaluation initiale, notamment : épilepsie, encéphalopathie, dysfonction hépatique, confusion, coagulopathie et démarche spastique. Une fois le traitement commencé, les symptômes se sont en partie améliorés. La plupart des patients (86 %) avaient des problèmes d'apprentissage et n'ont pas complété l'école secondaire. Un patient québécois serait autonome [Debray *et al.*, 2008].

Le cas repéré dans le cadre du Programme de dépistage néonatal québécois présentait un quotient intellectuel global de 84 et les atteintes au niveau moteur et cognitif étaient légères. Selon Debray et ses collaborateurs [2008], cet individu aurait démontré une bonne observance thérapeutique. Les auteurs n'ont pas rapporté le niveau d'autonomie de ce patient qui était âgé de 7 ans au moment de l'étude.

Résumé

Le HHH est une erreur innée du métabolisme touchant le cycle de l'urée, qui se transmet selon un mode autosomique récessif.

La prévalence à la naissance pourrait être aussi faible que 1 cas sur 2 millions, mais elle pourrait être plus élevée au Québec en raison d'un effet fondateur.

Il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.

Le variant génétique p.F188del compte pour 97 % des allèles de 16 patients québécois. Ce serait le résultat d'un effet fondateur.

Les manifestations cliniques sont variables et peuvent apparaître en période néonatale chez environ 20 % des patients.

La forme néonatale est généralement plus sévère que la forme tardive qui progresse plus lentement.

Le pronostic varie de légers problèmes neurologiques à une maladie incapacitante.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HHH est réalisé sur un échantillon sanguin prélevé entre 24 et 72 heures de vie. Le dépistage repose sur la détection d'une concentration élevée en ornithine [Baumgartner *et al.*, 2016; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. Le ratio ornithine/citrulline est parfois utilisé comme marqueur secondaire [Zytkovicz *et al.*, 2001].

Trois études européennes, une étude sud-coréenne et une étude nord-américaine menées auprès de 45 000 à 190 287 nouveau-nés ont été retenues pour évaluer la performance du test de dépistage du HHH. Les caractéristiques de ces études sont présentées à l'annexe D. L'ornithine est utilisée comme marqueur principal dans toutes les études. Lund et ses collaborateurs [2012] ont ajouté un marqueur additionnel, l'homocitrulline, alors que Yoon et ses collaborateurs [2005] ainsi que Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] ont en plus utilisé le ratio ornithine/citrulline. Toutefois, il est possible que la concentration d'ornithine des patients atteints de HHH chevauche les valeurs normales au cours des premiers jours de vie [Martinelli *et al.*, 2015].

3.1. Sensibilité et spécificité

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

La sensibilité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont un résultat de test positif parmi les nouveau-nés atteints du HHH. L'étude de Yoon et ses collaborateurs [2005] est la seule qui ait trouvé un vrai positif, sans toutefois préciser s'il y a eu des faux négatifs. La sensibilité ne peut donc pas être estimée à partir des études retenues (tableau 3).

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont un résultat de test négatif parmi les nouveau-nés qui ne sont pas atteints du HHH. Elle a été estimée entre 99,997 % et 99,999 % pour deux études [Lund *et al.*, 2012; Zytkovicz *et al.*, 2001], alors que les trois autres études n'ont pas rapporté de faux positifs.

Tableau 3 Spécificité du test de dépistage sanguin par MS/MS du HHH

Étude	Nombre de participants au dépistage	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Lund <i>et al.</i> , 2012	190 287	n.d.	99,999 % (99,996-100)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	n.d.	99,997 % (99,993-99,999)

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

Abréviations : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé.

3.2. Taux de référence et taux de détection

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

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données disponibles ont permis de calculer un taux de référence de 1,1 nouveau-nés pour 100 000 participants pour deux études [Lund *et al.*, 2012; Yoon *et al.*, 2005] et de 3,0 sur 100 000 pour une étude [Zytkovicz *et al.*, 2001] (tableau 4).

Le taux de détection correspond à la proportion des nouveau-nés atteints du HHH qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Il a été calculé à 1 cas sur 79 179 participants pour l'étude de Yoon et ses collaborateurs [2005]. Les quatre autres études n'ont pas rapporté de vrais positifs (tableau 4).

Tableau 4 Taux de référence et de détection du test de dépistage sanguin par MS/MS du HHH

Études	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Lund <i>et al.</i> , 2012	190 287	<i>1,1</i>	n.d.
Yoon <i>et al.</i> , 2005	79 179	<i>1,1</i>	<i>1 : 79 179</i>
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	<i>3,0</i>	n.d.

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

Abréviation : n.d. : non déterminé.

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

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

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints du HHH. Lund et ses collaborateurs [2012] et Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] ont rapporté une valeur prédictive positive de 0 %. Aucun résultat vrai positif n'a été rapporté dans ces études, alors que cinq résultats faux positifs rapportés par Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] concernaient des nouveau-nés de petit poids à la naissance ou hospitalisés aux soins intensifs. Des prélèvements et des tests doivent habituellement être repris dans ces conditions. Les données disponibles dans l'étude de Yoon et ses collaborateurs [2005] ont permis de calculer une valeur prédictive positive de 100 % (20,66-100), bien qu'il existe une incertitude à propos du mode de repérage de l'enfant atteint de HHH. Parmi les cinq

études, Lund et ses collaborateurs [2012] ont rapporté deux résultats faux positifs parmi les 190 287 nouveau-nés qui ont participé au dépistage (0,0011 %).

Les auteurs des cinq études n'ont pas mentionné de découvertes fortuites.

Résumé

Parmi cinq études réalisées auprès d'environ 45 000 à 190 300 nouveau-nés, le nombre de cas référés vers un bilan diagnostique a été de 8, dont 7 se sont avérés des faux positifs.

La sensibilité n'a pas été calculée puisque le nombre de faux négatifs n'a pas été précisé, alors que la spécificité a été estimée entre 99,997 % et 99,999 %.

Le taux de référence a été de 1,1 nouveau-né pour 100 000 participants pour deux études et de 3,0 sur 100 000 pour une étude. Le taux de détection a été de 1 cas sur 79 179 participants pour une étude.

En raison du petit nombre de cas repérés par le dépistage néonatal et du manque de précision relativement au mode de repérage du cas positif, la valeur prédictive positive présente une grande incertitude.

Aucune découverte fortuite n'a été mentionnée dans les cinq études retenues.

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

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

4.1. Modalités diagnostiques

Le diagnostic du HHH est généralement établi sur la base d'une triade métabolique caractérisée par une élévation marquée de la concentration d'ornithine plasmatique associée à une hyperammoniémie et à une augmentation de l'excrétion urinaire d'homocitrulline [Baumgartner *et al.*, 2016]. Cependant, certains nouveau-nés atteints du HHH excrètent peu d'homocitrulline dans leur urine [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. Une concentration élevée de glutamine a été observée pendant des épisodes d'hyperammoniémie [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. Le niveau de la citrulline plasmatique est légèrement réduit. Une acidurie causée par l'acide orotique est fréquemment observée.

Le diagnostic est confirmé par l'identification de variants génétiques ou par la mesure de l'incorporation de ¹⁴C-L-ornithine dans les fibroblastes prélevés chez un patient, qui sera réduite dans les cas de HHH comparativement aux fibroblastes de sujets non atteints de HHH [Baumgartner *et al.*, 2016; OMIM, 2016; Martinelli *et al.*, 2015].

4.2. Modalités de traitement et de suivi

Lors de crises aiguës, la prise en charge en urgence est nécessaire pour contrôler l'hyperammoniémie par l'administration de glucose. Si le patient ne répond pas au traitement ou si le niveau d'ammoniaque atteint 200 µmol/l et plus, l'hémodiafiltration est envisagée [Häberle *et al.*, 2019]. Généralement, une diète réduite en protéines combinée à un supplément en citrulline ou en arginine contribue à normaliser les valeurs biochimiques et à prévenir tout stress métabolique [Baumgartner *et al.*, 2016]. Des agents épurateurs d'azote qui permettent de réduire la concentration d'ammoniaque¹⁰ sont aussi administrés.

Le traitement devrait être ajusté selon la tolérance des patients aux protéines. D'après Camacho et Rioseco-Camacho [2012], la transplantation hépatique n'est pas indiquée, car elle ne corrige pas les problèmes neurologiques. Une transplantation aurait été faite chez un patient atteint du HHH [Martinelli *et al.*, 2015]. Plus récemment, Häberle et ses collaborateurs suggéraient d'envisager la transplantation hépatique chez les patients atteints de formes graves de maladies du cycle de l'urée, qui ne répondent pas au traitement standard, qui ont une mauvaise qualité de vie, qui n'ont pas de dommages neurologiques graves et qui sont dans une condition métabolique stable [Häberle *et al.*, 2019].

¹⁰ Par exemple : le benzoate de sodium et le phénylbutyrate/phénylacétate de sodium.

Un suivi périodique aux 3 à 6 mois des concentrations plasmatiques des acides aminés et de l'ammoniaque, de la concentration d'acide orotique urinaire ainsi que du développement physique, neurologique et de la performance scolaire est recommandé pour les patients atteints de HHH. Des échographies abdominales devraient faire partie du suivi périodique [Häberle *et al.*, 2019]. Ce suivi devrait aussi inclure une consultation en génétique médicale et un soutien psychologique [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012; Häberle *et al.*, 2012].

Résumé

Les marqueurs diagnostiques dans les cas de HHH sont une augmentation de l'ornithine et de l'ammoniaque plasmatiques, et de l'homocitrulline urinaire (triade métabolique). La confirmation diagnostique est habituellement faite par une analyse génétique.

Le traitement consiste en une diète faible en protéines, des agents épurateurs d'azote et des suppléments.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal consiste à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.

Une étude comparative a été trouvée concernant le dépistage néonatal du HHH [Lund *et al.*, 2012]. Toutefois, celle-ci n'a pas rapporté de résultats vrais positifs. De plus, aucun cas de HHH n'a été diagnostiqué au sein du groupe de nouveau-nés qui n'avaient pas participé au dépistage. Pour ces raisons, les résultats de cette étude ne sont pas utiles à l'appréciation de l'efficacité du dépistage néonatal du HHH.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal du HHH, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Plusieurs enjeux éthiques en lien avec le dépistage néonatal ont été soulevés par différents auteurs [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles qui sont informées d'un résultat anormal après le dépistage. L'expérience internationale relativement au dépistage du HHH est limitée. Avec les protocoles actuels qui utilisent l'ornithine comme marqueur primaire, des résultats à la fois faux positifs et faux négatifs sont plausibles, mais l'ampleur de ces problèmes demeure incertaine.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Peu de pays ou de provinces offrent le dépistage néonatal sanguin du HHH par MS/MS. Quelques États aux États-Unis l'ont intégré dans leur programme de dépistage néonatal : Californie, Connecticut, Maine, Mississippi, Nebraska, Dakota du Nord, Pennsylvanie et Tennessee [NNSGRC, 2014]. La Grèce, la Toscane (Italie) et la Corée du Sud offrent aussi le dépistage néonatal du HHH [Loukas *et al.*, 2010; La Marca *et al.*, 2008; Yoon *et al.*, 2005]. Au Canada, seuls le Québec et la Saskatchewan ont inclus le dépistage néonatal du HHH dans leur programme provincial [Sokoro *et al.*, 2010]. Le Danemark a quant à lui cessé le dépistage de cette maladie en janvier 2006, car aucun cas positif n'avait été repéré ni par le projet pilote du dépistage néonatal, ni cliniquement entre 1992 et 2001 [Lund *et al.*, 2012].

Aux États-Unis, le HHH ne figurait pas sur la liste des maladies examinées par l'American College of Medical Genetics and Genomics et il n'a donc pas été inclus dans le panel des maladies recommandées pour le dépistage néonatal par le U.S. Department of Health and Human Services [HRSA, 2018; ACMG, 2006]. Un groupe d'experts européens qui a procédé à une revue de la littérature et à l'élaboration de recommandations au moyen de l'approche GRADE a conclu à l'absence de données suffisantes pour se prononcer sur la pertinence du dépistage néonatal du HHH [Häberle *et al.*, 2019].

DISCUSSION

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

Problématique de santé

Le HHH est une erreur innée du métabolisme du cycle de l'urée. Sa prévalence à la naissance pourrait être aussi faible que 1 cas sur 2 millions à l'échelle mondiale. Près de 15 % des cas rapportés se trouveraient au Québec, résultat d'un effet fondateur [Martinelli *et al.*, 2015]. La prévalence serait aussi plus élevée au Québec et, selon les experts consultés, le HHH pourrait être sous-diagnostiqué.

Les manifestations cliniques sont variées et se comparent à celles observées dans d'autres maladies avec hyperammoniémie [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012]. La forme néonatale est présente dans environ 20 % des cas [Martinelli *et al.*, 2015]. Dans la forme d'apparition plus tardive, les principales atteintes sont neurologiques, cognitives et hépatiques.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le génotype et le phénotype clinique, que ce soit en termes de sévérité ou d'âge à l'apparition des symptômes [Martinelli *et al.*, 2015; Tezcan *et al.*, 2012]. La variabilité du phénotype allant d'une atteinte hépatique à des troubles moteurs ou une déficience intellectuelle se manifeste notamment chez 15 des 16 patients québécois qui présentent un même variant génétique sous forme homozygote [Debray *et al.*, 2008]. Pour près de 20 % des patients qui présentent des symptômes au cours de la première semaine de vie, le dépistage néonatal ne serait pas fait en temps opportun.

Le pronostic des patients atteints du HHH varie d'une atteinte neurologique bénigne à une maladie incapacitante [Martinelli *et al.*, 2015]. La pathogenèse de la maladie est complexe et n'est pas entièrement comprise, et le traitement ne prévient pas toujours le développement tardif d'une démarche spastique [Baumgartner *et al.*, 2016]. Trois patients atteints de HHH sur quatre suivis pendant une période de 24 à 43 ans ont maintenu un niveau acceptable d'ammoniaque en suivant une diète faible en protéines.

Néanmoins, leurs fonctions cérébrales auraient été affectées défavorablement [Kim *et al.*, 2014]. Le niveau d'indépendance fonctionnelle des 16 Québécois qui ont reçu ce diagnostic entre 1974 et 2001 a varié d'une autonomie complète ou partielle (requérant une supervision) à une perte d'autonomie [Debray *et al.*, 2008].

Performance du dépistage néonatal par MS/MS du HHH

Le HHH est intégré à un nombre restreint de programmes de dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Parmi les cinq études repérées, une seule a recensé un vrai positif, mais pour lequel il existe une incertitude quant au mode de repérage [Yoon *et al.*, 2005]. La sensibilité n'a pu être calculée, puisqu'il n'était pas précisé s'il y a eu des résultats faux négatifs dans cette étude. La spécificité du test a été estimée entre 99,997 et 99,999 %. La norme du MSSS pour ces deux critères est de 99 % [MSSS, 2018].

Dans le cadre du dépistage néonatal, plusieurs études ont soulevé la problématique liée à l'âge du nouveau-né au moment du prélèvement sanguin. Certains auteurs ont suggéré que l'augmentation typique du niveau d'ornithine se produirait après la prise de l'échantillon sanguin requis pour le dépistage néonatal du HHH par MS/MS [Martinelli *et al.*, 2015; Camacho et Rioseco-Camacho, 2012; Sokoro *et al.*, 2010]. Avant 2 à 3 jours de vie, il est possible que la concentration d'ornithine présente une valeur normale chez les patients atteints de HHH [Häberle et Rubio, 2016]. Cette observation complique la détermination d'une valeur seuil. Si le seuil est abaissé, un plus grand nombre de faux positifs seraient observés, alors que s'il est élevé un plus grand nombre de faux négatifs en résulteraient [Baumgartner *et al.*, 2016; Martinelli *et al.*, 2015]. Un cas de HHH avec hyperammoniémie sévère et dysfonction hépatique a été rapporté chez un nouveau-né prématuré né vers la 31^e semaine de gestation et dont le test de dépistage néonatal s'était avéré normal [Wild *et al.*, 2019]. Pour établir quelle valeur seuil devrait être employée, des études rétrospectives seraient nécessaires pour déterminer la concentration d'ornithine plasmatique dans les échantillons qui ont servi au dépistage néonatal de cas confirmés d'HHH [Camacho et Rioseco-Camacho, 2012].

Certains auteurs croient que le dépistage et le diagnostic des maladies du cycle de l'urée seraient plus faciles si les analyses étaient effectuées sur des échantillons urinaires [Couce *et al.*, 2011]. Cette affirmation semble en partie s'appuyer sur l'étude de Sokoro et ses collaborateurs [2010]. Selon les auteurs, aucun cas de HHH n'a été repéré depuis l'implantation du dépistage néonatal sanguin par MS/MS en Saskatchewan en 2001, alors que quelques cas ont été diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes. Les échantillons sanguins archivés qui ont servi au dépistage néonatal de deux sujets qui ont reçu leur diagnostic de HHH *a posteriori* ont été analysés. Le niveau d'ornithine était normal au moment du prélèvement, habituellement réalisé entre 48 et 72 heures de vie. Pour leur communauté du nord de la Saskatchewan, les auteurs ont proposé un dépistage génétique néonatal visant la détection de la délétion p.F188del dans une population ciblée dont sont issus les cas connus de HHH [Sokoro *et al.*, 2010]. Par ailleurs, dans leur étude de faisabilité du dépistage néonatal urinaire du HHH par MS/MS, Auray-Blais et ses collaborateurs [2014] ont analysé les prélèvements d'urine de deux cas confirmés de HHH. L'âge des patients lors du prélèvement n'a pas été précisé. Une augmentation de l'acide orotique et de l'uracile corrigés pour la concentration en

créatine a été observée dans les deux cas de HHH comparativement à des témoins. Cette approche au stade de recherche n'a pas été testée et validée dans un contexte clinique de dépistage.

En somme, les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer concernant la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HHH en raison du faible nombre de participants ainsi que du manque de précision dans les études.

Les experts consultés se demandent si les protocoles actuels permettent de détecter les formes plus tardives et ils soulignent que le dépistage entre 24 et 48 heures de vie risque d'entraîner des résultats faux négatifs. Au final, l'ornithine ne semble pas constituer un marqueur de choix.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic du HHH a varié de 0 à 0,7 an selon les données disponibles. Les délais diagnostiques pour le HHH pourraient être liés au fait que les symptômes initiaux sont peu spécifiques et que les taux plasmatiques d'ornithine peuvent être près de la normale dans la phase initiale de la maladie. À l'inverse, une concentration très élevée d'ornithine pourrait être attribuée à une défaillance hépatique [Ersoy Tunali *et al.*, 2014]. Selon Qadri et ses collaborateurs [2016], les enfants atteints de HHH bénéficieraient d'une meilleure qualité de vie, par la réduction des atteintes intellectuelles, s'ils recevaient plus tôt le diagnostic. Toutefois, leur étude ne comprenait qu'un cas de HHH et aucun groupe de comparaison n'a été présenté.

Le traitement consiste en une diète réduite en protéines, avec des suppléments de citrulline ou d'arginine, ainsi que des agents épurateurs d'azote.

Efficacité et innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude repérée n'a comparé l'évolution clinique des patients atteints de HHH repérés par le dépistage néonatal à ceux repérés cliniquement. Par conséquent, les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin du HHH par MS/MS.

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

Peu d'États offrent le dépistage néonatal du HHH. Un groupe d'experts européens a conclu à un manque de données probantes. Certains auteurs ont souligné le fait que les maladies du cycle de l'urée sont rares et que les connaissances fragmentaires sur ces maladies occasionnent des traitements sous-optimaux et des différences marquées dans les infrastructures des laboratoires qui offrent le dépistage néonatal, les démarches diagnostiques, les stratégies de traitement et l'évolution clinique de la maladie [Kolker *et al.*, 2015; Häberle *et al.*, 2012].

Les membres du comité consultatif se sont prononcés unanimement en défaveur du dépistage néonatal du HHH, principalement en raison de l'absence de marqueur valide pour procéder au dépistage, tout en soulignant que le Québec pourrait être un terrain propice à la recherche compte tenu de l'effet fondateur présumé.

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

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

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

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont souligné l'importante proportion des cas de HHH au Québec parmi les cas repérés dans le monde, ce qui pourrait être expliquée par un effet fondateur et ferait du Québec un terrain propice à la recherche ou à la collecte de données sur cette maladie.

Les membres du comité sont d'avis que les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la validité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS et que le choix même du marqueur mérite d'être revu. En effet, la concentration d'ornithine sanguine chez les patients atteints de HHH pourrait chevaucher les valeurs normales au cours des premiers jours de vie, alors qu'au Québec le prélèvement sanguin est la plupart du temps effectué entre 24 et 48 heures de vie.

Bien que l'évaluation du dépistage néonatal urinaire ne fasse pas partie du mandat de l'INESSS, les personnes consultées ont remis en question la performance du test de dépistage néonatal urinaire puisque, parmi les dix-sept cas québécois de HHH, un seul a été repéré par le dépistage urinaire.

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

- La prévalence à la naissance du HHH pourrait être aussi faible que 1 cas sur 2 millions, alors que l'incidence pourrait être plus élevée au Québec en raison de l'effet fondateur.
- Le variant génétique p.F188del compte pour 97 % des allèles de 16 patients québécois, ce qui serait le résultat d'un effet fondateur.
- Les manifestations cliniques sont variables et peuvent apparaître en période néonatale chez environ 20 % des patients.

- La forme néonatale est généralement plus sévère que la forme tardive qui progresse plus lentement.
- Le pronostic varie de légers problèmes neurologiques à une maladie incapacitante, mais il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.
- Il existe des lignes directrices pour le traitement en phases aiguë et chronique des maladies du cycle de l'urée.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS, et l'ornithine ne serait pas un marqueur optimal.
- Aucune étude comparative n'a été repérée qui aurait évalué l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HHH.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HHH, principalement en raison d'un test inadéquat.

L'INESSS ne recommande pas le dépistage néonatal du syndrome du triple H (HHH) par spectrométrie de masse en tandem sur la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation n'équivaut pas à minimiser l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial des maladies rares a été soulignée par l'ensemble des personnes consultées. Certains membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont suggéré que l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du HHH devrait être mise à jour selon les données colligées et advenant la publication de nouvelles études ou le développement de nouveaux tests de dépistage.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DépistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2017. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Genet Med 2006;8:1S-252S.
- Auray-Blais C, Maranda B, Lavoie P. High-throughput tandem mass spectrometry multiplex analysis for newborn urinary screening of creatine synthesis and transport disorders, Triple H syndrome and OTC deficiency. Clin Chim Acta 2014;436:249-55.
- 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.
- Baumgartner MR, Valle D, Dionisi-Vici C. Disorders of ornithine and proline metabolism. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 321-31.
- Camacho J et Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2012. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260>.
- Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). L'effet fondateur [site Web]. Chicoutimi, Qc : CORAMH; 2018. Disponible à : <https://coramh.org/leffet-fondateur/> (consulté le 13 août 2018).
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. Mol Genet Metab 2011;104(4):470-5.
- Debray FG, Lambert M, Lemieux B, Soucy JF, Drouin R, Fenyves D, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. J Med Genet 2008;45(11):759-64.
- Ersoy Tunali N, Marobbio CM, Tiryakioglu NO, Punzi G, Saygili SK, Önal H, Palmieri F. A novel mutation in the *SLC25A15* gene in a Turkish patient with HHH syndrome: Functional analysis of the mutant protein. Mol Genet Metab 2014;112(1):25-9.
- 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.

- 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 [Epub ahead of print].
- Häberle J et Rubio E. Disorders of the urea cycle and related enzymes. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 295-308.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- Health Resources and Services Administration (HRSA). Recommended uniform screening panel [site Web]. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children; 2018. Disponible à : <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html> (consulté le 20 juin 2018).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <http://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Kim SZ, Song WJ, L. NW, Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome. *Clin Chim Acta* 2014;413(13-14):1151-5.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-57.
- La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Leiden Open Variation Database (LOVD3). SLC25A15 [site Web]. Leyde, Pays-Bas : Leiden University Medical Center; 2018. Disponible à : <https://databases.lovd.nl/shared/genes/SLC25A15> (consulté le 4 septembre 2018).
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.

- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monne M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:29.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?id=158258.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar - SLC25A15[gene] [site Web]. Bethesda, MD : NCBI; 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SLC25A15%5Bgene%5D> (consulté le 4 septembre 2018).
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report. Austin, TX : NNSGRC; 2014. Disponible à : <https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 238970 - Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins Hospital; 2016. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/238970> (consulté le 19 avril 2018).
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 2. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf.
- Orphanet. Syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2018. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=415 (consulté le 29 août 2018).
- Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders—A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):93-106.
- 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 Inherit Metab Dis* 2016;39(5):661-72.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMH; 2017.

- Qadri SK, Ting TW, Lim JS, Jamuar SS. Milder form of urea cycle defect revisited: Report and review of hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome diagnosed in a teenage girl presenting with recurrent encephalopathy. *Ann Acad Med Singapore* 2016;45(12):563-6.
- Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):21-30.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N, McDonald R, Rockman-Greenberg C, Irvine J, Lehotay DC. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S275-81.
- Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- Tezcan K, Louie KT, Qu Y, Velasquez J, Zaldivar F, Rioseco-Camacho N, Camacho JA. Adult-onset presentation of a hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria patient without prior history of neurological complications. *JIMD Rep* 2012;3:97-102.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi-Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. *JIMD Rep* 2019;44:103-7.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: A three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

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

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

Embase (OvidSP)

Limites¹¹ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

¹¹ La recherche a été effectuée en trois temps; le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en utilisant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

- acyltransferase/ OR cystathionine beta synthase/ OR homocystinuria/OR carnitine/
OR maple syrup urine disease/ OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ OR
galactosemia/
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #11 screen*.ti,ab
- #12 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR
urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR
IEM)).ti,ab
- #13 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR
argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR
argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR
arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR
((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR
lyase*))).ti,ab
- #14 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-
hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-
homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*))
OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #15 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionicacidemia* OR
propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR
propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*))
ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR
aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-
coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2
(glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi*
OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR
aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR
epimerase*))) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR
MMA OR MCM).ti,ab
- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND
(acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo
AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia*
OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-
oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab

- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionacidemia* OR propionacidemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*)).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*)).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcblr OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*)).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab
- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab

- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridytransferase) OR ((uridylyl OR uridy) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

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

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

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : janvier 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français

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

Embase (OvidSP)

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

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

PsycINFO (EBSCO)

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

CINAHL Complete (EBSCO)

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

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

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

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

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

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

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

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

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

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

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

McMaster Health Forum

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

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

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

Newborn Screening Ontario (NSO)

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

Perinatal Services BC

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<https://rqmo.org>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org>

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov>

Europe

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

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

Angleterre – Public Health England

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

Danemark – Data and policies for rare diseases

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

Écosse – Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

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

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

France – Santé publique France

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

Irlande – Newborn Bloodspot Screening

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

Irlande – National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales

<http://www.newbornbloodspotscreening.wales.nhs.uk/home>

Suisse – Dépistage néonatal

<http://www.neoscreening.ch/fr/pathologies.htm>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie – COAG Health Council (CHC)

<http://www.coaghealthcouncil.gov.au/Publications/Reports>

Australie – Ministry of Health – NSW

<http://www.health.nsw.gov.au/publications/Pages/default.aspx>

Nouvelle-Zélande – Ministry of Health New Zealand

<http://www.health.govt.nz>

Nouvelle-Zélande – National Screening Unit NZ

<https://www.nsu.govt.nz>

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

<http://www.ifcc.org/>

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

<https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines>

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

<https://cusm.ca/laboratoires-biologie-medical>

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

<https://www.chusj.org/fr/soins-services/L/Laboratoires>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

<https://www.mayocliniclabs.com/index.html>

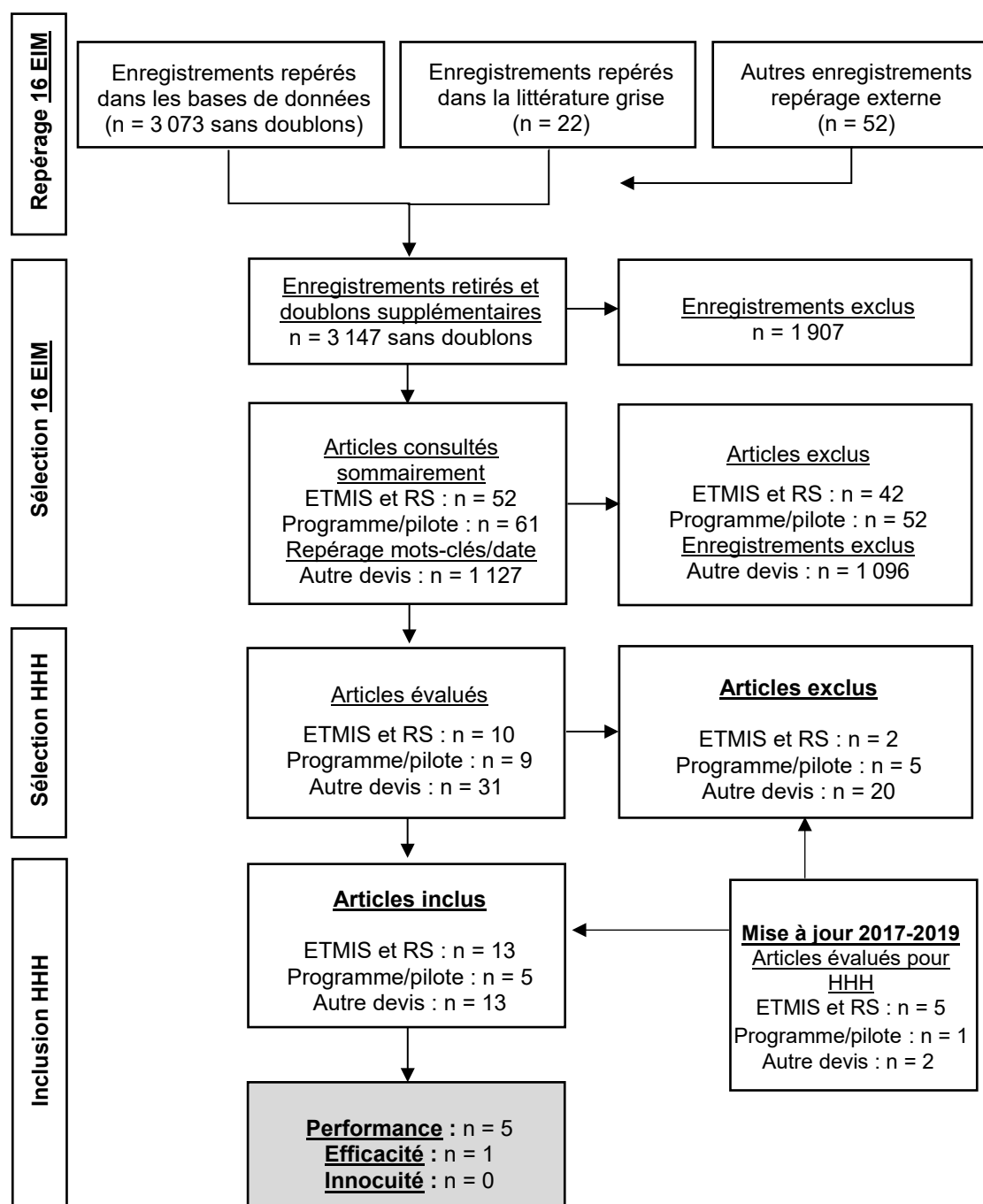
ANNEXE B

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

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

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE C

Moment opportun du dépistage néonatal

C-1 Âge moyen à l'apparition des symptômes et âge au diagnostic

Étude Région géographique	Nombre de cas	Mode de diagnostic	Âge moyen à l'apparition des symptômes (n)	Âge moyen au diagnostic (n) [Délai moyen]	Âge moyen au dernier suivi médical
Posset <i>et al.</i> , 2016 Europe (E-IMD)	11	Sympt. : 7 AF : 3 DN : 1	≤ 28 jours : 6 jours (1) repéré par DN > 28 jours : 2,9 ans (6)	≤ 28 jours : 6 jours (1) > 28 jours : 6,8 ans (7) [3,8 ans] AF : 57 jours (2) [n.r.]	18,8 ans
Martinelli <i>et al.</i> , 2015 (Recension des cas rapportés dans la littérature*)	111	Sympt. : 96 AF : 14 DN : 1	3,8 ans (54)	10,1 ans (54) [6,3 ans]	s.o.
Rüegger <i>et al.</i> , 2014 [†] Europe	2	Sympt. : 2 AF : 0 DN : n.t.	0,6 an	1,5 an [0,8 an]	4,7 ans
Debray <i>et al.</i> , 2008 Canada (Québec)	16	Sympt. : 15 AF : 0 DN : 1	n.r.	4,9 ans [n.r.]	20,6 ans

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

* Un recoupement est possible entre cette étude et les registres de patients E-IMD et UCDC.

[†] Cas atypiques de maladies du cycle de l'urée : symptomatiques après la période néonatale, maladie bénigne, présentation clinique inhabituelle, asymptomatiques (AF et DN).

Sigles et abréviations : AF : antécédents familiaux; DN : dépistage néonatal; E-IMD : *European Registry and Network for Intoxication types of Metabolic Diseases*; n : nombre; n.t. : non testé, n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet; Sympt. : symptomatique, UCDC : *Urea Cycle Disorders Consortium*.

C-2 Provenance géographique des cas rapportés dans trois études européennes

Région géographique	Posset <i>et al.</i> , 2019	Posset <i>et al.</i> , 2016
États-Unis	7	s.o.
France	4	4
Allemagne	0	0
Espagne	1	1
Royaume-Uni	0	0
Suisse	2	1
Italie	3	3
Canada	2	s.o.
Portugal	0	0
Pays-Bas	0	0
Danemark	0	0
République tchèque	0	0
Belgique	2	2
Pologne	0	0
Autriche	0	0
Croatie	0	0
Serbie	0	0
Grèce	0	0
Total par étude	21	11

Abréviation : s.o. : sans objet.

C-3 Âge médian à l'apparition des symptômes et âge médian au diagnostic

Critères	Catégorie d'âge	UCDC (n)	E-IMD (n)
Nombre de cas		9	12
Mode de diagnostic	Symptomatique	7	8
	Antécédents familiaux	2	3
	Dépistage néonatal	n.r.	1
Âge médian aux symptômes (n) [Q1-Q3]	< 28 jours (n)	1 jour (1/1)	4 jours (2/2) [2, 6]
	≥ 28 jours (n)	<i>4 ans (5/5)</i> <i>[2,4-49,6]</i>	<i>1,2 an (7/7)</i> <i>[0,8-1,7]</i>
Âge médian au diagnostic (n) [Q1-Q3] (Délai médian)	Asymptomatique	42 ans (1)	25 jours (1)
	< 28 jours	2 jours (1/1) (1 jour)	48 jours (2/2) [6-90] (44 jours)
	≥ 28 jours	<i>4 ans (5/5)</i> <i>[2,4-49,6] (0 jour)</i>	<i>1,7 an (7/7)</i> <i>[1,2-2,1] (0,7 an)</i>
Âge médian au dernier suivi médical (n) [Q1-Q3]		28,8 ans (9) [10,5-53,5]	11,9 ans (12) [9,2-24,6]

Données tirées de Posset et ses collaborateurs [2019].

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

Abréviations : n : nombre; n.r. : non rapporté.

ANNEXE D

Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS du HHH

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Tests de dépistage et tests diagnostiques		Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil)	Démarche à compléter pour le diagnostic	Patients référés	Vrai positif	Faux négatif	Faux positif
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark (Îles Féroé et Groenland)	Pilote : 2002-2006 n = 190 287	4 à 9 j	Principal : Homocitrulline (> 7,7 U) Secondaire : Ornithine (> 366 µmol/l)	Si > VS, 2 ^e analyse AAP / AAU / AOU / ADN	2	0	0	2
Loukas <i>et al.</i> , 2010 Grèce (Athènes)	Programme : 2007-2009 n = 45 000	72 h	Ornithine (> 250 µmol/l)	Si > VS, 2 ^e analyse Si positif, 2 ^e prélèvement AAP	0	0	0	0
La Marca <i>et al.</i> , 2008 Italie (Toscane)	Pilote : 2002-2004 Programme : 2004-2008 n = 160 000	48-72 h	Ornithine (> 85 µmol/l)	Si > VS, 2 ^e analyse AAP / AOU	0	0	n.r.	0
Yoon <i>et al.</i> , 2005 Corée du Sud	Pilote : 2001-2004 n = 79 179	48-72 h	Ornithine (> 182 µmol/l) Ornithine/Citrulline (> 12,7)	Si > VS, 2 ^e analyse AAP / AOU / ADN / ENZ	1	1*	n.r.	0
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis (Nouvelle-Angleterre)	Pilote : 1999-2001 n = 164 000	24-72 h	Ornithine (> 300 µmol/l) Ornithine/Citrulline (> 10)	Si > VS, 2 ^e analyse Analyses pour maladies métaboliques	5	0	0	5 [†]

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

* Il n'est pas clair dans l'étude si l'enfant appartient au groupe des enfants à haut risque ou au groupe de nouveau-nés repérés par dépistage néonatal.

† Les cinq nouveau-nés étaient de petit poids ou ils étaient aux soins intensifs.

Abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; AAU : acides aminés urinaires; ADN : acide désoxyribonucléique; AOU : acides organiques urinaires; ENZ : activité enzymatique; n : nombre; n.r. : non rapporté; VS : valeur seuil.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

