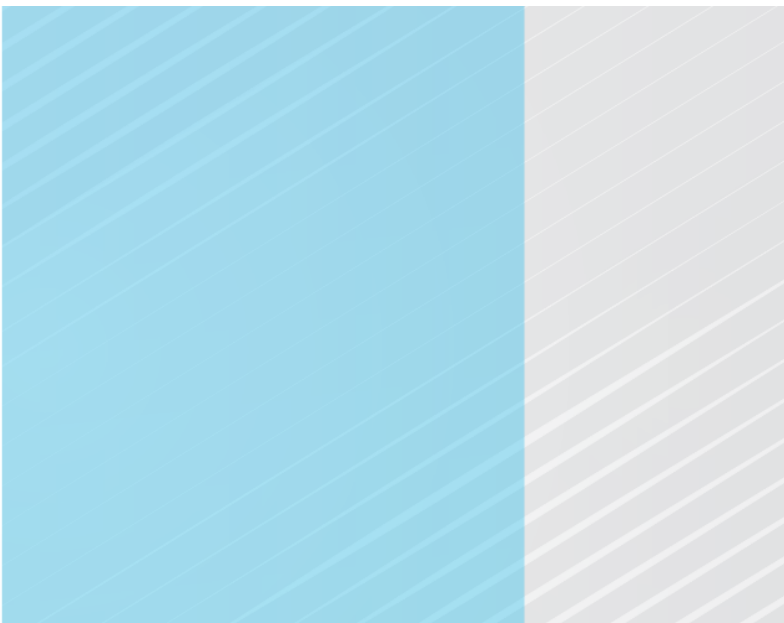


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS)

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence des
modes d'intervention en santé



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS)

Rédaction

Julie Brunet

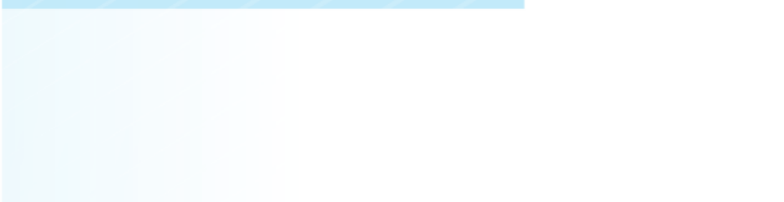
Coordination scientifique

Mélanie Martin

Julie Lessard

Direction

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 ses réunions du 5 mai 2019 et du 23 janvier 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures

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

Collaborateurs internes

Joël Brabant, M. Sc.
Wilber Deck, M.D., M. Sc.
Guylène Thériault, M.D., CCFP
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Coordonnatrices scientifiques

Mélanie Martin, Ph. D.
Julie Lessard, Ph. D.

Adjoint à la directrice

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Gestion de l'information

Mike Benigeri, Ph. D.
José Perez, M. Sc.

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-87139-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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 déficit en holocarboxylase synthétase (HCS). Rapport rédigé par Julie Brunet. Québec, Qc : INESSS; 83 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, nutritionniste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

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

D^{re} Rachel Laframboise, généticienne médicale avec expertise en erreurs innées du métabolisme (clinique), CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^{re} Isabelle De Bie, médecin généticien et généticienne clinique moléculaire, directrice du programme de diagnostic prénatal et directrice clinique, laboratoire intégré de diagnostic moléculaire du Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Jessica Le Clerc-Blain, conseillère en génétique, assistante de recherche au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste, directrice des services professionnels, Centre universitaire de santé McGill

Vice-présidence

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

D^{re} Madeleine Durand, médecin interniste, 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, avocate et associée universitaire, 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

Comité de suivi

D^{re} Isabelle Noiseux, médecin de famille, Directrice adjointe à la formation professionnelle, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

M. Guillaume Sillon, conseiller en génétique, CUSM, Association des conseillères et conseillers en génétique du Québec

M^{me} Geneviève Lafrance, nutritionniste clinicienne, CHUS, Association des nutritionnistes cliniciens du Québec

D^r Marc Girard, directeur des services professionnels, CHU Sainte-Justine

D^{re} Alina Levtova, médecin généticienne, CHUM, Association des médecins généticiens du Québec

D^{re} Fabienne Parente, médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), CHU Sainte-Justine, Association des médecins biochimistes du Québec

M^{me} Joanie Belleau, conseillère de la pratique à l'OIIQ, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

M^{me} Isabelle Tremblay, psychologue en neurodéveloppement et génétique, CHU Sainte-Justine, Ordre des psychologues du Québec

M^{me} Gail Ouellette, présidente-fondatrice du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO), responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère génétique

D^r Dany Harvey, pédiatre et secrétaire du conseil d'administration de l'Association des pédiatres du Québec, Association des pédiatres du Québec

D^{re} Isabelle Mondou, conseillère en éthique clinique, Collège des médecins du Québec

Autre contribution

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a agi à titre de lectrice externe :

M^{me} Andrea Lasserre, Ph. D., chef de projets scientifiques, Service Évaluation Économique et Santé Publique, Haute Autorité de Santé, France

Déclaration de conflits d'intérêts

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

La **D^{re} Fabienne Parente**, membre du comité de suivi en tant que médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), est également membre du Comité consultatif sur le dépistage néonatal sanguin et urinaire du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU).

M^{me} Gail Ouellette, membre du comité de suivi en tant que présidente-fondatrice du RQMO, est également responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère en génétique. Le RQMO a reçu des subventions et commandites de compagnies pharmaceutiques, mais aucune en lien avec l'une des maladies concernées par le dépistage néonatal.

M^{me} Geneviève Lafrance, membre du comité de suivi en tant que nutritionniste membre de l'Association des nutritionnistes cliniciens du Québec, a reçu des honoraires de compagnies spécialisées en nutrition médicale pour des activités organisées en lien avec des maladies métaboliques héréditaires.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
GLOSSAIRE	IX
MANDAT	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	3
1.1. Question décisionnelle.....	3
1.2. Question d'évaluation	3
1.2.1. Question d'évaluation principale	3
1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques.....	3
1.3. Démarches d'évaluation	3
1.3.1. Données issues de la littérature.....	3
1.3.2. Données issues de processus de consultation.....	4
1.4. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	4
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	5
2.1. Étiologie	5
2.2. Épidémiologie	6
2.3. Présentation clinique	7
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	8
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	12
3.1. Modalités diagnostiques	12
3.2. Modalité de traitement et suivi.....	14
3.2.1. Traitement en phase symptomatique aiguë.....	14
3.2.2. Traitement et surveillance à long terme.....	15
3.3. Pronostic.....	16
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	18
4.1. Description des études primaires	18
4.1.1. Population et prélèvement sanguin.....	18
4.1.2. Tests de dépistage	19
4.1.3. Confirmation diagnostique	19
4.1.4. Faux négatif.....	19
4.2. Résultats de performance	23
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive	23
4.2.2. Taux de référence et taux de détection.....	23
4.2.3. Faux positifs et découvertes secondaires liées au test de dépistage du HCS par MS/MS	26
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	28

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	31
6.1. Faux positifs.....	31
6.2. Maladies secondaires	31
6.3. Cas maternels.....	32
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LE MONDE	33
8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	36
8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels.....	36
8.2. Revue de la littérature économique.....	39
DISCUSSION.....	41
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION	46
RÉFÉRENCES.....	48
ANNEXE A.....	57
Méthodologie	57
ANNEXE B.....	65
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise.....	65
ANNEXE C.....	81
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du HCS	81
ANNEXE D.....	82
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal du HCS	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principales manifestations cliniques des patients atteints du HCS	8
Tableau 2	Âge moyen à l'apparition des symptômes et au diagnostic et nombre de patients symptomatiques.....	9
Tableau 3	Classification de cas de HCS	13
Tableau 4	Taux de succès du traitement à la biotine	15
Tableau 5	Description des études primaires et des résultats des tests	20
Tableau 6	Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin du HCS par MS/MS	25
Tableau 7	Découvertes secondaires liées au test de dépistage du HCS par MS/MS	26
Tableau 8	Description de l'étude danoise avec un groupe de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal et un groupe de patients repérés cliniquement.....	29
Tableau 9	Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel du HCS.....	34
Tableau 10	Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel du HCS.....	35

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cycle de la biotine.....	6
----------	--------------------------	---

RÉSUMÉ

Mandat

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés, qui sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi selon les patients. 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 comme le jeûne. Le principal objectif du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage sanguin de neuf erreurs innées du métabolisme au programme québécois de dépistage néonatal. La pertinence du dépistage du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) est présentée dans cet avis.

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal du HCS au programme québécois, une recherche exhaustive de la littérature scientifique, sans limitation quant au plan d'étude, a été réalisée. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts et de patients et de parents ou de proches aidants de patients atteints d'une EIM, et de citoyens. L'ensemble des données (scientifiques, contextuelles et expérientielles) a été soumis au comité d'excellence clinique pour que celui-ci puisse délibérer en vue de l'élaboration de la recommandation finale.

Problématique de santé

Le HCS est une maladie autosomique récessive liée à un trouble du métabolisme de la biotine. Cette maladie serait causée par la présence de variants génétiques sur les deux copies du gène de l'holocarboxylase synthétase, qui entraînent un problème de liaison à la biotine et mènent au déficit multiple en carboxylases avec accumulation de multiples acides organiques anormaux spécifiques. La prévalence du HCS serait estimée à moins de 1 cas sur 100 000 à 200 000 naissances vivantes. Au Québec, selon les experts du comité consultatif, il y aurait moins de cinq cas connus à ce jour. Au Canada, une minorité de provinces et territoires offrent le dépistage du HCS, et il n'y a pas de consensus international sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du HCS par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

La présentation clinique typique est une forme néonatale au cours des heures ou des semaines suivant la naissance, caractérisée par l'apparition de vomissements, d'hypotonie, de léthargie, de tachypnée, de convulsions et de symptômes cutanés divers.

L'éventail des phénotypes du HCS est très large, allant des crises épileptiques graves au retard de développement cognitif et psychomoteur à une croissance régulière et un développement normal. Sans traitement, les nouveau-nés atteints progressent vers une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès. Près de 40 % des patients repérés cliniquement développent des symptômes autour de la première semaine de vie et de ceux-ci près de la moitié en décèdent. Globalement, pour environ 60 % des patients repérés cliniquement, le résultat du test de dépistage serait obtenu en temps opportun, soit avant l'apparition des symptômes.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Le diagnostic du HCS repose sur le tableau clinique jumelé à la présence d'acides organiques typiques. Une analyse des variants génétiques ou un essai enzymatique sont parfois requis pour la confirmation du diagnostic. Il n'est pas exclu que certains patients puissent décéder du HCS avant qu'un diagnostic n'ait été obtenu. Le traitement du HCS est une supplémentation en biotine, une pratique acceptée qui semble améliorer l'état clinique des patients symptomatiques et prévenir l'apparition de tout ou une partie des symptômes chez les sujets présymptomatiques.

Le pronostic est généralement bon pour environ 65 % des patients chez qui le traitement à la biotine permet de renverser les symptômes ou d'empêcher leur apparition. Le pronostic est généralement mauvais chez les patients qui développent des symptômes en période néonatale et qui sont réfractaires au traitement à la biotine. Ce pronostic pourrait être amélioré, selon une pratique récente, si les nouveau-nés étaient diagnostiqués et traités avec de fortes doses de biotine dès les premiers jours de vie. Une corrélation entre le génotype et le phénotype est possible pour certains variants génétiques connus.

Performance

Le dépistage néonatal sanguin du HCS consiste principalement à détecter une concentration élevée de 3-hydroxyisovalérylcarnitine (C5-OH) par la spectrométrie de masse en tandem. Bien que la sensibilité et la spécificité respectent les normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU), la valeur prédictive positive est très faible et le taux de référence s'approche, dans certains programmes, de la limite de la norme établie. La découverte de maladies secondaires (3-MCC) est susceptible de survenir, car d'autres EIM sont associées à une hausse du marqueur C5-OH. De 87 à 100 % des cas référés ont été des résultats faux positifs et de 5,0 à 100 % de ces faux positifs étaient d'autres EIM dont la plus fréquente était le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC). L'utilisation d'un test de deuxième intention par analyse de variants génétiques semble permettre une amélioration de la performance du test en augmentant la valeur prédictive positive.

Efficacité et innocuité

L'efficacité du test de dépistage n'a pu être évaluée à partir d'études comparatives prospectives. Les quelques données disponibles suggèrent davantage de signes cliniques dans le groupe repéré cliniquement, mais des limites importantes des études

rétrospectives présentées restreignent la portée des résultats. Aucune étude n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du HCS, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. Les enjeux principaux du dépistage néonatal du HCS par MS/MS seraient le risque de faux positifs, le repérage de cas maternels et d'autres EIM non ciblées par le dépistage.

Aspects organisationnels et économiques

La transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'avec le dépistage néonatal du HCS entre 6 et 28 nouveau-nés par an seraient dirigés en urgence vers les centres de référence pour la confirmation diagnostique. Pour le centre fiduciaire, la validation du test de dépistage serait nécessaire, de même qu'une mise à niveau informatique. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait s'assurer que le centre fiduciaire, le laboratoire de confirmation diagnostique et les centres de références disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

Compte tenu de ce qui suit :

- il existe une incertitude concernant la prévalence réelle du HCS au Québec;
- la forme néonatale est caractérisée par une décompensation métabolique, avec des symptômes cutanés divers, au cours des heures ou des semaines suivant la naissance;
- sans traitement à la biotine, la condition des nouveau-nés se détériore vers une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès;
- le résultat du test de dépistage serait disponible avant l'apparition des symptômes pour environ 60 % des patients;
- une corrélation entre le génotype et le phénotype a été établie pour au moins deux variants génétiques;
- le pronostic est bon pour environ 65 % des patients chez qui la biotine permet de renverser les symptômes ou de prévenir presque entièrement leur apparition;
- l'incertitude entourant la sensibilité et la valeur prédictive positive du test est importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- le risque de faux positifs, de cas maternels du HCS et le repérage d'autres EIM non ciblées par le dépistage, particulièrement de 3-MCC, constituent les enjeux les plus importants liés au dépistage du HCS;
- on ne peut conclure à propos de l'efficacité du dépistage du HCS en raison du nombre restreint des données provenant d'études, qui comportent d'importantes limites.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie extrêmement rare au Québec et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées. Il permettrait de documenter ces maladies et d'améliorer leur compréhension et leur traitement. De plus, une meilleure information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for holocarboxylase synthetase deficiency (HCS)

Mandate

Inborn errors of metabolism (IEMs) are hereditary metabolic diseases rarely seen in newborns. They are caused by genetic variants in a gene that encodes an enzyme or transporter involved in a metabolic pathway. The timing of symptom onset and the severity of the clinical manifestations differ among IEMs, but also from patient to patient. Many IEMs can be managed by adjusting the patient's diet, using medications or supplements of the deficient metabolites, and preventing metabolic stress, such as fasting. The primary objective of neonatal IEM screening is to identify newborns with an IEM before symptom onset and to manage them quickly to improve their prognosis.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of adding blood spot screening for nine inborn errors of metabolism to Québec's neonatal screening program. The relevance of screening for holocarboxylase synthetase deficiency (HCS) is addressed in this report.

Methodology

To evaluate the advisability of adding newborn HCS screening to the Québec program, we conducted an exhaustive scientific literature search, with no restrictions on study design. Contextual and experiential data were gathered from experts, patients, parents or caregivers of IEM patients, and members of the general public. All the data (scientific, contextual and experiential) were submitted to the Comité d'excellence clinique for deliberation with a view to drawing up the final recommendation.

Health problem

HCS is an autosomal recessive disease, specifically, a biotin metabolism disorder. It is thought to be caused by the presence of genetic variants on both copies of the holocarboxylase synthetase gene, which lead to a biotin binding problem and to multiple carboxylase deficiency with accumulation of various specific abnormal organic acids. The prevalence of HCS is estimated at less than 1 case in 100,000 to 200,000 live births. In Québec, according to the experts on the advisory committee, there are currently fewer than five known cases. A minority of Canadian provinces and territories offer HCS screening, and there is no international consensus on the relevance of newborn blood spot HCS screening using tandem mass spectrometry (MS/MS).

The typical clinical presentation is a neonatal form in the hours or weeks after birth. It is characterized by vomiting, hypotonia, lethargy, tachypnea, convulsions and various cutaneous symptoms. The range of HCS phenotypes is very wide, from severe epileptic seizures to delayed cognitive and psychomotor development to steady growth and

normal development. Without treatment, affected newborns progress to severe metabolic acidosis, cerebral edema, coma and death. Nearly 40% of clinically identified patients develop symptoms around the first week of life, and of these, nearly half die from them. Overall, for approximately 60% of clinically identified patients, the screening test result would be obtained in a timely manner, that is, before the onset of symptoms.

Diagnostic and therapeutic modalities

The diagnosis of HCS is based on the clinical picture together with the presence of typical organic acids. A genetic variant analysis or an enzyme assay is sometimes needed to confirm the diagnosis. It cannot be ruled out that some patients may die of HCS before a diagnosis is obtained. The treatment for HCS is biotin supplementation, an accepted practice that appears to improve the clinical status of symptomatic patients and prevent the onset of some or all symptoms in presymptomatic individuals.

The prognosis is generally good for about 65% of patients in whom biotin therapy reverses or prevents the onset of symptoms. The prognosis is generally poor for patients who develop symptoms during the neonatal period and who are refractory to biotin therapy. This prognosis could be improved, based on a recent practice, if newborns were diagnosed and treated with high doses of biotin from the first days of life. A genotype-phenotype correlation is possible for certain known genetic variants.

Performance

Newborn blood spot screening for HCS primarily consists in detecting a high 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5-OH) level using tandem mass spectrometry. Although the sensitivity and specificity meet the standards of the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program (PQDNSU), the positive predictive value is very low and the referral rate in some programs is close to the limit of the established standard. The discovery of secondary diseases may occur since other IEMs are associated with an increase in the C5-OH marker. Eighty-seven to 100% of the referred cases were false-positive results, and 5.0 to 100% of these false positives were other IEMs, the most common of which was 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency. The use of a second-tier test by way of a genetic variant analysis appears to improve the test's performance by increasing the positive predictive value.

Efficacy and safety

The screening test's efficacy could not be evaluated from prospective comparative studies. The few available data suggest more clinical signs in the clinically identified group, but important limitations of the retrospective studies presented reduce the significance of the results. No studies concerning the safety of neonatal HSC screening, either in terms of the physical or psychosocial risks, were identified. The main issues with neonatal HCS screening using MS/MS are reportedly the risk of false positives and the identification of maternal cases and IEMs not targeted by this screening.

Organizational and economic aspects

Transposing the literature data to the Québec context yields, for neonatal HSC screening, an estimate of 6 to 28 newborns per year that would be urgently referred to the referral centres for diagnostic confirmation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, the screening test would need to be validated and the computer system would need to be upgraded. If tests are added to the program, it should be ensured that the fiduciary center, the diagnostic confirmation laboratory and the referral centres have the necessary human and financial resources to handle the additional workload involved.

Given the following:

- The actual prevalence of HSC in Québec is uncertain;
- The neonatal form is characterized by metabolic decompensation, with various cutaneous symptoms, during the hours or weeks after birth;
- Without treatment, the condition of newborns deteriorates into severe metabolic acidosis, cerebral edema, coma and death;
- The screening test result would be available before the onset of symptoms for approximately 60% of patients;
- A genotype-phenotype correlation has been established for at least two genetic variants;
- The prognosis is good for about 65% of the patients in whom biotin therapy reverses or almost completely prevents the onset of symptoms;
- There is considerable uncertainty regarding the test's sensitivity and positive predictive value, in part because of the low incidence of the disease;
- The risk of false positives, maternal cases of HCS, and the identification of IEMs not targeted by this screening, especially 3-MCC, are the main issues with HCS screening;
- No conclusion can be drawn about the efficacy of HCS screening because of the limited data from studies, which have important limitations.

INESSS does not recommend adding holocarboxylase synthetase deficiency (HCS) screening to the blood platform in Québec's neonatal screening program.

However, this recommendation does not downplay the importance of providing appropriate care to individuals in Québec with this extremely rare disease and of prospectively collecting more data. The need to create a provincial registry was raised by all those consulted. It would be used to document and improve the understanding and treatment of these diseases. In addition, better information on the different IEMs should be made available to patients and health professionals.

SIGLES ET ACRONYMES

3-AMG	Déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase
3-MCC	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
3-MCG	3-méthylcrotonyl glycine
3-HIVA	Acide 3-hydroxyisovalérique
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
βKT	Déficit en bêta-cétothiolase
BIO	Déficit en biotinidase
C3	Propionylcarnitine
C5-OH	3-hydroxyisovalérylcarnitine
CEC	Comité d'excellence clinique
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HCS	Déficit en holocarboxylase synthétase
HLCS	Gène codant pour l'enzyme holocarboxylase synthétase
HMG	Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique ou déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MHBD	Déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PA	Acidurie propionique
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'acide désoxyribonucléique (ADN)¹.

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats sont exprimés en unités naturelles (nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple). Définition inspirée Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY)

Le concept de *quality-adjusted life year* (QALY) combine durée de vie et qualité de vie dans une même mesure. Cet indicateur composé est calculé en estimant les années de vie restantes pour un patient recevant une intervention spécifique et en pondérant chaque année par un score de qualité de vie (sur une échelle de 0 à 1). Lorsque plusieurs interventions sont comparées, les gains (ou pertes) de QALY peuvent être comparés aux coûts additionnels. Définition inspirée du National Institute for Health Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/Glossary>).

Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes¹.

Biais de sélection

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

Biotine

Vitamine hydrosoluble qui participe à la dégradation des glucides, de certains acides aminés et des acides gras¹.

Décompensation métabolique

Rupture de l'équilibre métabolique entraînant une altération généralement rapide de l'état de santé, qui survient au cours de l'évolution d'une maladie jusque-là latente ou bien tolérée en raison de mécanismes de compensation homéostatiques ou de suppléance¹.

Essai

Analyse ou test de laboratoire effectué sur un prélèvement d'un fluide ou d'un tissu du corps, visant à déterminer la composition, la concentration ou l'activité biologique d'une substance.¹

¹ Définition proposée par les auteures.

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques¹.

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné¹.

Kyste sous-épendymaire

Cavité pathologique qui apparaît sous la membrane tapissant la surface du canal central de la moelle épinière et dans les ventricules cérébraux qui peut perturber le fonctionnement du cerveau en comprimant une partie de celui-ci ou entraîner un blocage de l'écoulement du liquide céébrospinal¹.

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 parents¹.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux¹.

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 descendance¹.

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 dépistage¹.

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 dépistage¹.

Test de deuxième intention

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement réalisé sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique¹.

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 »¹.

Variant génétique faux sens

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, caractérisée par le remplacement d'un nucléotide par un autre, ce qui peut se traduire par le remplacement d'un acide aminé par un autre et rendre la protéine non fonctionnelle¹.

MANDAT

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.

L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal des EIM est de repérer les nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au cours des années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. 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].

Au Québec, le dépistage néonatal a été mis en application à partir de 1969. Le dépistage néonatal est fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU). Un cadre de référence présente l'offre de service du dépistage néonatal au Québec ainsi que certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance² et la structure organisationnelle [MSSS, 2018].

Tous les nouveau-nés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Un prélèvement sanguin est réalisé par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie et est déposé sur un papier buvard aux fins du dépistage. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire³ désigné pour le dépistage néonatal sanguin. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est orienté vers l'un des quatre centres de référence⁴ pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018]. Dans certains cas de maladies pour

² Trois normes sont rapportées dans cet avis, soit la norme 3.1. pour la sensibilité et la spécificité qui doivent atteindre 99 %, la norme 3.5. pour le taux de référence en confirmation diagnostique, qui doit être inférieur à 3,5/10 000 pour les maladies ciblées par le programme et la norme 3.6. pour le taux de référence des maladies non ciblées, qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

³ Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec en plus de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

⁴ Les quatre centres de référence au Québec sont : le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie-CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

lesquelles le traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui leur ont été prescrits [MSSS, 2019].

En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'élargir l'offre de dépistage néonatal [INESSS, 2013]. L'INESSS avait à ce moment recommandé l'ajout de maladies en trois vagues successives. En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'Institut a d'abord évalué la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁵. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS).

⁵ Ces sept avis sur le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, l'hyperargininémie, le syndrome du triple H, la citrullinémie de type I et de type II, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique ont été publiés en septembre 2019 sur le site Web de l'INESSS (Dépistage des erreurs innées du métabolisme, disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/depistage-des-erreurs-innees-du-metabolisme.html>).

1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie complète est présentée à [l'annexe A](#).

1.1. Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) au programme québécois de dépistage néonatal?

1.2. Question d'évaluation

1.2.1. Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du HCS est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant le HCS?
2. Est-ce possible de dépister précocement les patients atteints de HCS et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage du HCS est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage du HCS est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage du HCS entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du HCS?
4. Quel est l'impact sur le système de l'ajout du HCS au programme québécois de dépistage néonatal?

1.3. Démarches d'évaluation

L'évaluation a pris en considération la problématique de la maladie, la performance du test de dépistage néonatal sanguin, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que les enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au dépistage néonatal du HCS.

1.3.1. Données issues de la littérature

- Recherche documentaire exhaustive sur les paramètres de performance du test, sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage (annexe A).
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document (annexe A).

- Extraction et synthèse des données (certains paramètres de performance ont été calculés à partir de données disponibles) (annexe A).

1.3.2. Données issues de processus de consultation

Les données contextuelles et expérientielles ont été obtenues auprès des parties prenantes par l'entremise ([annexe A](#)) :

- d'un comité consultatif;
- de consultations auprès de représentants d'associations de patients;
- de la consultation de patients, de parents et de proches aidants;
- de la consultation de citoyens;
- d'un comité de suivi.

1.4. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal du HCS s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du Comité d'excellence clinique (CEC) ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux de l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire au besoin. Le cas échéant, ces analyses seraient alors présentées dans un deuxième temps. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration des recommandations par les membres du CEC.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁶ ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités consultatif et de suivi ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

⁶ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Afin de définir la problématique de santé entourant le déficit en holocarboxylase synthétase (HCS), les aspects liés à l'étiologie de la maladie, à l'épidémiologie, à la présentation clinique et au moment de l'apparition des premiers symptômes ont été documentés. Près d'une douzaine de sources d'information ont été utilisées pour documenter le problème de santé découlant du HCS, dont le rapport bisannuel d'Orphanet [2019] et le site Web d'Orphanet [2011], le site Web *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2015], les lignes directrices de la National Academy of Clinical Biochemistry [NACB, 2009], l'algorithme diagnostique de l'American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2006], un manuel de pédiatrie [Kliegman et Nelson, 2011], une revue systématique [Bandaralage *et al.*, 2016] et 4 études primaires [Sontag *et al.*, 2018; Donti *et al.*, 2016; Van Hove *et al.*, 2008; Suzuki *et al.*, 2005].

2.1. Étiologie

Le HCS est un trouble du métabolisme de la biotine, une vitamine hydrosoluble qui provient notamment des protéines alimentaires. La biotine est impliquée dans le métabolisme du glucose, des acides aminés et des acides gras [Bandaralage *et al.*, 2016]. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui entraîne une déficience précoce et multiple en carboxylases. L'enzyme holocarboxylase synthétase est essentielle à la liaison covalente de la biotine aux apocarboxylases⁷ qui ont besoin de cette vitamine pour devenir actives. L'absence de liaison à la biotine mène au déficit multiple en carboxylases, avec accumulation de plusieurs acides organiques anormaux. Dans certains pays, on emploie le terme « déficit multiple en carboxylase » ou MCD pour désigner le HCS, mais cette entité comprend aussi le déficit en biotinidase (BIOT) (OMIM 253260)⁸.

Le HCS serait causé par la présence de variants génétiques pathogènes sur les deux copies du gène *HLCS*, qui entraîne une réduction de l'activité de l'enzyme holocarboxylase synthétase [OMIM, 2015]⁹ (figure 1). Le nombre de variants génétiques décrit dans le gène *HCLS* augmente constamment. Près de 200 seraient connus à ce jour [NCBI, 2019], alors que seulement 40 avaient été décrits en 2016 [Baumgartner et Suormala, 2016]. Une corrélation entre le génotype et le phénotype est décrite pour certains variants génétiques. Les variants génétiques faux sens p.L216R ou p.L237P ont été associés à des manifestations cliniques très précoces, à une activité enzymatique sévèrement compromise et à un mauvais pronostic pour les nouveau-nés homozygotes [Mayende *et al.*, 2012; Bailey *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2005; Morrone *et al.*, 2002].

⁷ Les apocarboxylases incluent : la propionyl-CoA carboxylase, la 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, la pyruvate carboxylase et l'acétyl-CoA carboxylase.

⁸ Le déficit en biotinidase, qui est dû à des variants génétiques sur le gène codant pour la biotinidase, *BTD*, est caractérisé par une apparition plus tardive et il est d'une sévérité variable. Le BIOT fait l'objet d'un avis distinct.

⁹ L'identifiant OMIM pour le phénotype est 253 270 pour le gène *HCLS* 609018 21q22.13 [OMIM, 2015].

Le variant p.R508W serait le plus fréquent à travers le monde [Tang *et al.*, 2003], et les nouveau-nés homozygotes pour ce variant auraient une activité enzymatique résiduelle et des symptômes réversibles avec un traitement à la biotine, même s'il est commencé après la période néonatale. Dans l'étude de Lund et ses collaborateurs [2007], tous les patients étaient homozygotes pour le IVS10+5G> à un variant génétique commun en Europe. Bien que caractérisé comme pathogène, ce variant génétique ne permet pas de prédire l'évolution clinique de la maladie, puisque certains individus ont des manifestations cliniques légères précoces, et d'autres des symptômes plus tardifs mais très sévères.

Figure 1 Cycle de la biotine

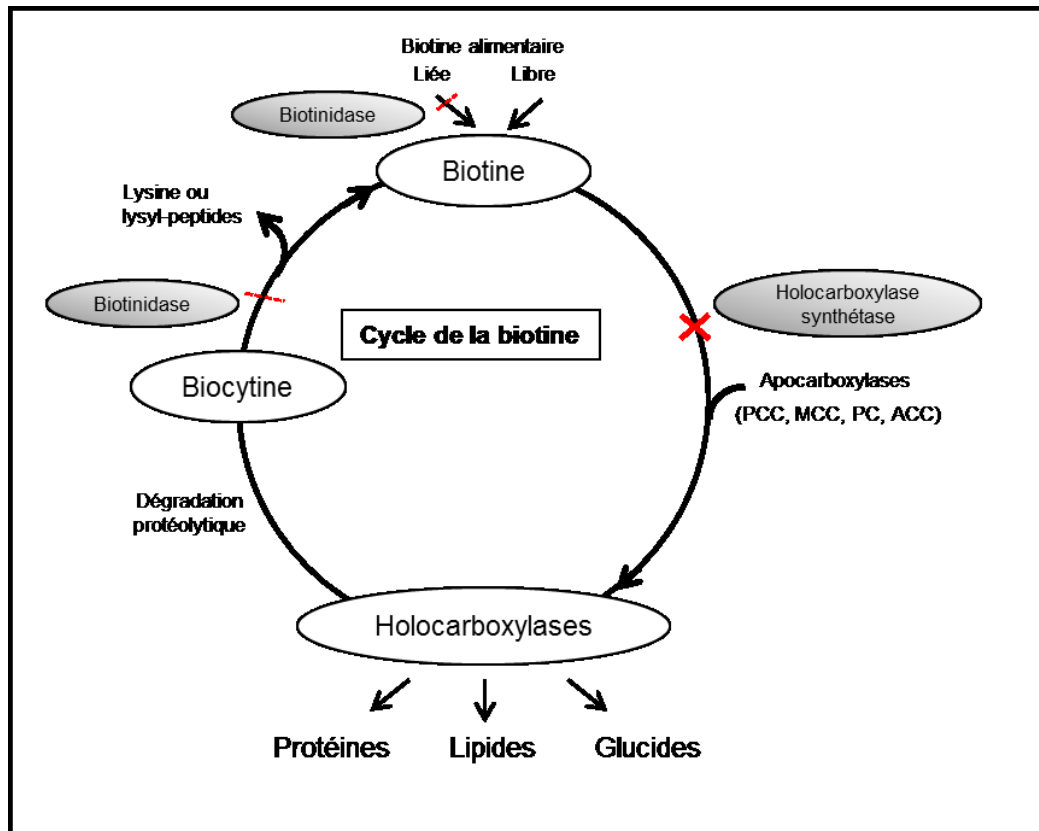


Figure inspirée de Donti *et al.*, 2016.

Sigles : ACC : acétyl-CoA carboxylase; MCC : 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; PC : pyruvate carboxylase; PCC : propionyl-CoA carboxylase.

2.2. Épidémiologie

La prévalence du HCS en Europe serait estimée à moins de 1 cas sur 200 000 naissances vivantes [Orphanet, 2019], alors qu'aux États-Unis et au Japon la prévalence a été estimée comme étant inférieure à 1 cas sur 100 000 naissances [NACB, 2009; ACMG, 2006; Suzuki *et al.*, 2005]. Cependant, une prévalence de 1 cas sur 1 200 nouveau-nés a été estimée aux Îles Féroé (Danemark) d'après les résultats du dépistage néonatal réalisé entre 2002 et 2007 [Lund *et al.*, 2007]. Dans une revue

systématique qui a répertorié les cas et les séries de cas du HCS publiés à travers le monde, Bandaralage et ses collaborateurs [2016] ont dénombré 75 patients atteints du HCS entre 1979 et 2015¹⁰. En plus des Îles Féroé, les populations originaires des Îles Samoa en Polynésie, de Chine, du Japon, d'Allemagne et de Thaïlande seraient les plus affectées [Bandaralage *et al.*, 2016]. Au Québec, il n'y a aucun cas repéré dans la littérature et aucun patient n'était inscrit au PAQTMMH entre 2014 et 2017 alors que le HCS faisait partie des maladies admissibles [PAQTMMH, 2017; PAQTMMH, 2016; PAQTMMH, 2015]. Selon les experts consultés, moins de cinq patients sont suivis dans les centres de référence en maladies métaboliques.

2.3. Présentation clinique

La présentation clinique typique est une forme néonatale, qui survient au cours des heures ou des semaines suivant la naissance; elle est caractérisée par l'apparition de vomissements, d'une hypotonie, de léthargie, d'une tachypnée, de convulsions et de symptômes cutanés divers. L'évolution clinique est variable, allant du retard de développement cognitif et psychomoteur à une croissance et un développement normaux [Donti *et al.*, 2016]. Une forme particulièrement sévère qui se présente pendant les premiers jours de vie est associée à un retard de croissance intra-utérine et à des anomalies cérébrales. Sans traitement, les nouveau-nés progressent vers une acidose métabolique sévère, un œdème cérébral, le coma et le décès. Par ailleurs, les tests de laboratoire révèlent une acidose métabolique, une cétose et une hyperammoniémie de faible à modérée [Bandaralage *et al.*, 2016; Baumgartner et Suormala, 2016; Donti *et al.*, 2016; OMIM, 2015; Kliegman et Nelson, 2011; Orphanet, 2011].

Il existe une forme moins sévère du déficit en holocarboxylase synthétase caractérisé par un poids normal à la naissance et une présentation clinique plus tardive [Wilson *et al.*, 2005]. Les symptômes cutanés sont prédominants, mais des décompensations métaboliques peuvent survenir. Cette dernière forme ne peut être distinguée cliniquement du BIOT et elle nécessite une confirmation diagnostique par des analyses enzymatiques ou génétiques. Les principaux symptômes du HCS sont résumés dans le tableau 1.

¹⁰ Les auteurs ont inclus tous les cas de HCS pour qui l'information suivante était disponible : âge au diagnostic, présentation clinique, résultats de tests de laboratoire et/ou d'imagerie, prise de biotine (le cas échéant), y compris la dose et la voie d'administration, et les résultats cliniques tels que la morbidité ou le décès.

Tableau 1 Principales manifestations cliniques des patients atteints du HCS

Manifestation	Signe/Symptôme	
Respiratoire	- tachypnée - apnée	hyperventilation
Cutanée	- éruption érythémateuse - dermatite exfoliative	- alopécie (partielle ou totale) - kératoconjonctivite
Abdominale	difficulté à s'alimenter	vomissements
Neurologique	- hypotonie - léthargie - convulsions - irritabilité	- retard de développement - retard de croissance - coma
Immunitaire/hématologique	immunosuppression (susceptibilité à l'infection)	thrombocytopénie

Sources : Bandaralage *et al.*, 2016; Baumgartner et Suormala, 2016; Donti *et al.*, 2016; OMIM, 2015; Kliegman et Nelson, 2011; Orphanet, 2011.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Deux études de programme de dépistage et onze séries de cas publiées depuis 2000 ont été consultées pour établir le moment de l'apparition des premiers symptômes¹¹.

Plusieurs de ces études comportent certaines limites, notamment le faible nombre de cas du HCS par étude ainsi que le manque d'information quant au moment du début du traitement.

Le tableau 2 présente la proportion de patients symptomatiques autour de la première semaine de vie ou avant l'obtention des résultats du dépistage. Dans les études sur les programmes de dépistage, parmi les six patients repérés par dépistage néonatal, aucun n'a développé de symptômes pendant la première semaine de vie, deux patients ont développé des symptômes avant d'obtenir la confirmation du diagnostic et un troisième a développé des symptômes d'alopécie à l'âge de 2 ans. L'âge à l'apparition des symptômes a varié de moins de 3 mois à 2 ans pour ces trois patients symptomatiques pour qui le moment du début du traitement n'est pas clairement indiqué.

Dans les séries de cas, parmi les 36 patients repérés cliniquement, 15 (42 %) ont développé des symptômes liés à une décompensation métabolique autour de la première semaine de vie, 30 (83 %) avant 1 an et l'ensemble des patients avaient développé des symptômes à l'âge de 3 ans. L'âge à l'apparition des symptômes a varié entre 1 jour et 3 ans. Dix des quinze patients qui ont développé des symptômes au jour 1 ou 2 de vie sont décédés, majoritairement en période néonatale. Dans le contexte québécois où le résultat du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS est disponible entre le 10^e et le 13^e jour de vie, le résultat du test de dépistage serait obtenu en temps opportun, soit avant l'apparition des symptômes, pour près de 60 % des patients repérés cliniquement.

¹¹ Les études de cas retenues devaient présenter plus d'un cas et avoir été publiées après 2000.

Tableau 2 Âge moyen à l'apparition des symptômes et au diagnostic et nombre de patients symptomatiques

Étude Pays	Nombre de cas	Âge moyen [médiane (intervalle)]		Nombre de cas symptomatiques (symptôme prédominant)	
		Apparition des symptômes	Diagnostic	Autour de la première semaine de vie	Avant la confirmation du diagnostic
Patients repérés par le dépistage néonatal					
Donti <i>et al.</i> , 2016 États-Unis	1	2 ans	18 jours	0	0
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark (Îles Féroé et Groenland)	3	3 mois*	2 n.r. et 1 à 3 mois	0	1 (eczéma)
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	2	3 mois*	1 n.r. et 1 à 3 mois	0	1 (décompensation métabolique)
Patients repérés cliniquement					
Donti <i>et al.</i> , 2016 États-Unis	3 [†] (dont 1 FN au DN)	15 mois [5 mois (4 à 36 mois)]	21 mois [14 mois (12 à 36 mois)]	0	3 (acidose)
De Castro <i>et al.</i> , 2015 Afrique de l'Ouest	2 (fratrie)	1,5 j [1,5 j (1 et 2 j)]	1,5 j [1,5 j (1 et 2 j)]	2 (acidose métabolique)	2 (acidose) <i>Un décès à 9 j de vie avec Dx au j1 et tx à la biotine</i>
Slavin <i>et al.</i> , 2014 États-Unis (Hawaï)	2 (fratrie)	1 j [1 (1)]	6 j [6 j (2 et 10 j)]	2 (acidose métabolique)	2 (acidose, éruptions cutanées, dermatite)
Lee <i>et al.</i> , 2011 Chine (Hong Kong)	2	12 mois [12 mois (6 et 18 mois)]	21 mois [21 mois (6 et 36 mois)]	0	2 (hypoglycémie, acidose métabolique)
Tammachote <i>et al.</i> , 2010 Thaïlande	4	7 mois [9 mois (1 à 9 mois)]	29 mois [19 mois (6 mois à 6 ans)]	0	4 (acidose métabolique, lésions cutanées)
Bailey <i>et al.</i> , 2008 Australie-Îles Samoa	2	1 j [1 j (1)]	n.r.	2 (acidose lactique) <i>Un décès à 3 j de vie malgré tx au j1</i>	2
Lund <i>et al.</i> , 2007 Danemark (Îles Féroé)	4 [‡]	17 mois [14 mois (3 mois à 3 ans)]	7 ans [§]	0	4 (encéphalopathie et convulsions ou insuffisance respiratoire, eczéma, hypotonie ou tachypnée et fatigue ou infection hémorragique et retard de développement)

Étude Pays	Nombre de cas	Âge moyen [médiane (intervalle)]		Nombre de cas symptomatiques (symptôme prédominant)	
		Apparition des symptômes	Diagnostic	Autour de la première semaine de vie	Avant la confirmation du diagnostic
Wilson <i>et al.</i> , 2005 Australie- Nouvelle- Zélande-Îles Samoa	6	1 j [1 j (1 j)]	n.r.	6 (acidose lactique et kystes sous- épendymaires bilatéraux) <i>Deux décès à 3 j de vie; patients non traités à la biotine</i>	6 (décompensation métabolique)
Tang <i>et al.</i> , 2003 Chine (Hong Kong)	3	15 mois [11 mois (11 à 24 mois)]	15 mois [11 mois (11 à 24 mois)]	0	3 (acidose métabolique ou retard de développement cognitif et moteur)
Morrone <i>et al.</i> , 2002 Italie	3 ^{††}	4 mois [5 mois (1 à 6 mois)]	17 mois [17 mois (11 et 23 mois)] **	0	3 (acidose métabolique ou problème cutané sévère) <i>Un décès à six mois au début des symptômes</i>
Yang <i>et al.</i> , 2001 Japon	5 ⁺⁺	268 j [1 j (1 à 1 095 j)]	n.r. ^{‡‡}	3 (acidose métabolique sévère) <i>Deux décès, à 2 j et à 3 j de vie</i>	5 (acidose métabolique) <i>Un décès à 13 j de vie</i>

* Un seul patient avait développé des symptômes à la fin de l'étude [Lund *et al.*, 2012; Niu *et al.*, 2010].

† Les auteurs ont rapporté quatre cas repérés cliniquement, mais un a été exclu puisqu'il avait été repéré et avait reçu un diagnostic et le traitement pour le 3-MCC par erreur, avant de recevoir le diagnostic pour le HCS.

‡ Les auteurs ont rapporté cinq cas, dont quatre repérés cliniquement et un par dépistage néonatal, qui est inclus dans ceux rapportés par Lund et ses collaborateurs [2012] [Lund *et al.*, 2007].

§ L'âge au diagnostic n'était disponible que pour un seul patient [Lund *et al.*, 2007].

|| Sept cas ont été rapportés dans l'étude de Wilson et ses collaborateurs [2005], mais un de ceux-ci a été exclu puisqu'il a été rapporté dans l'étude de Bailey et ses collaborateurs [2008]. En plus des deux patients décédés en période néonatale, trois autres patients sont décédés à 3 mois, 4 mois et 3 ans, malgré le traitement à la biotine.

†† Quatre patients ont été rapportés dans cette étude [Morrone *et al.*, 2002], mais un de ceux-ci a été exclu puisqu'il a été rapporté dans l'étude de Wilson et ses collaborateurs [2005].

** Moyenne de deux patients : un des patients est décédé à 6 mois à la suite de symptômes avant d'obtenir la confirmation du diagnostic, alors que le premier enfant de cette famille était aussi décédé à 6 mois, sans diagnostic. Les analyses post mortem du patient ont démontré des AOU élevés et une activité de la BIOT normale, confirmant le diagnostic de HCS [Morrone *et al.*, 2002].

++ Les cas de neuf patients ont été décrits, mais les symptômes n'ont pas été précisés pour trois patients. Ces derniers, et un patient qui avait été indirectement repéré par un dépistage néonatal positif pour l'hyperleucinémie, ont été exclus pour fin d'analyse [Yang *et al.*, 2001].

‡‡ Trois des cinq patients sont décédés entre 2 et 13 jours de vie, soit avant de recevoir un diagnostic et un traitement à la biotine. Les deux autres patients ont été traités à la biotine avant de recevoir la confirmation diagnostique à un âge non spécifié et à l'âge de 7 ans pour celui dont les symptômes sont apparus à 3 ans [Yang *et al.*, 2001].

Sigles et abréviations : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; AOU : acides organiques urinaires; DN : dépistage néonatal; Dx : bilan diagnostic complété; FN : faux négatif; j : jour; n.r. : non rapporté; tx : traitement.

Les patients repérés par le dépistage néonatal ont été initialement orientés vers un bilan diagnostique plus tôt que les patients repérés cliniquement (de 18 jours à 3 mois contre 1 jour à 7 ans). La majorité des patients pour lesquels l'information est disponible semblent avoir commencé le traitement le jour même de l'évaluation [Donti *et al.*, 2016; De Castro *et al.*, 2015; Bailey *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2005].

Enfin, les symptômes cutanés étaient les plus fréquemment observés chez les patients repérés par dépistage néonatal. Pour les patients repérés cliniquement, les symptômes métaboliques critiques¹² ont fait partie des symptômes initiaux pour 81 % d'entre eux, suivis des symptômes cutanés (31 %) et des symptômes neurologiques (25 %) (*données non présentées dans le tableau 2*).

Points saillants

La prévalence mondiale du déficit en holocarboxylase synthétase serait estimée à moins de 1 cas sur 100 000 à 200 000 naissances vivantes, à l'exception de zones géographiques très précises.

La présentation clinique typique est une forme néonatale qui se manifeste pendant les heures ou les semaines suivant la naissance. Elle est caractérisée par l'apparition de vomissements, d'hypotonie, de léthargie, de tachypnée, de convulsions et de symptômes cutanés divers.

Sans traitement à la biotine, les nouveau-nés progressent vers une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès.

Selon les données des patients repérés cliniquement, le résultat du test de dépistage serait obtenu en temps opportun pour environ 60 % des patients.

Une corrélation entre le génotype et le phénotype n'a été établie que pour quelques variants génétiques.

¹² Inclut toutes les situations critiques pour la survie, qui nécessitent un traitement immédiat : décompensation métabolique, acidose sévère, troubles respiratoires et léthargie.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1. Modalités diagnostiques

Le diagnostic du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) repose sur le tableau clinique jumelé à la présence d'acides organiques typiques. L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [2006] et la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [2009] ont recommandé d'analyser les acides organiques urinaires et certains acylcarnitines plasmatiques de tous les nouveau-nés qui ont eu un résultat positif au test de dépistage visant le 3-hydroxyisovalérylcarnitine (C5-OH) par MS/MS. Le diagnostic différentiel entre le HCS et le BIOT repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la biotinidase et, en cas d'activité normale de cette dernière, sur le dosage de l'activité de l'holocarboxylase synthétase.

Les critères diagnostiques spécifiques au HCS sont l'excrétion élevée dans l'urine de lactate, de 3-hydroxypropionate, de méthylcitrate, de tiglylglycine et d'acide 3-hydroxyisovalérique (3-HIVA), en plus de la présence de 3-méthylcrotonyl glycine (3-MCG) [Dietzen *et al.*, 2009]. Une analyse des variants génétiques ou de l'activité enzymatique des carboxylases isolées est parfois requise pour confirmer le diagnostic [Donti *et al.*, 2016].

Un groupe d'experts¹³ de l'Association of Public Health Laboratories (APHL) a publié des définitions de cas de HCS qu'ils ont développées au cours d'un processus structuré dans le but d'uniformiser la classification des patients [APHL, 2015] (tableau 3). Lorsque tous les examens n'ont pas été réalisés, le diagnostic peut être complexe et des erreurs diagnostiques ont été rapportées. Certains nouveau-nés ayant un profil d'acylcarnitines urinaires typique du HCS (C5-OH élevé $\pm$ C3 élevé) et possédant les variants génétiques pathogènes associés au syndrome de Leigh auraient pu recevoir un diagnostic erroné du HCS faute d'une analyse génétique ou enzymatique [Larson *et al.*, 2019; Balasubramaniam *et al.*, 2017]. À l'inverse, Donti et ses collaborateurs [2016] ont rapporté un cas de diagnostic erroné de déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) chez un nouveau-né atteint du HCS, qui n'avait fait l'objet d'aucune confirmation diagnostique à la suite d'un résultat positif au dépistage néonatal (valeur de C5-OH élevée et C3 à la limite de la normalité).

En présence d'antécédents familiaux du HCS, le diagnostic prénatal et le traitement de la mère pendant la grossesse sont possibles. Certaines mesures radiologiques anténatales et postnatales ont démontré leur utilité pour aider à établir le diagnostic de HCS. Des kystes sous épendymaires ont été observés à l'imagerie par résonance magnétique du cerveau chez plusieurs nouveau-nés atteints de HCS qui avaient le variant génétique c.647T>G (p.L216R). Ce dernier pourrait aussi être responsable d'un faible poids à la naissance et d'un retard de croissance intra-utérine [Bandaralage *et al.*, 2016; Slavin *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2005].

¹³ Des spécialistes des troubles métaboliques, de l'endocrinologie, de la pneumologie, de l'hématologie et du personnel du Newborn Screening Technical Assistance and Evaluation Program (NewSTEPS).

Il n'est pas exclu que certains patients aient pu décéder du HCS avant qu'un diagnostic n'ait été obtenu [Lund *et al.*, 2007]. Une présentation clinique variable et parfois non spécifique rend le diagnostic difficile et augmente les risques que des patients décèdent avant que des analyses ne soient réalisées. Une association entre le HCS et des cas (nombre non précisé) de mort subite du nourrisson ont été rapportés [Van Rijt *et al.*, 2016].

Tableau 3 Classification de cas de HCS

Classe	Acide organique urinaire	Acylcarnitine plasmatique	Essai de biotinidase	Analyse génétique	Activité enzymatique de l'holocarboxylase synthétase
Certains	non testés ou inconnus	non testés ou inconnus	non testés ou inconnus	2 variants génétiques pathogènes	non testés ou inconnus
	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	activité enzymatique sur les fibroblastes ou leucocytes compatibles avec la maladie
	3-HIVA élevé 3-hydroxypropionate élevé 3-MCG élevé	C5-OH élevée C3 élevée	normal	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu
Possible	3-HIVA élevé 3-MCG élevé	C5-OH élevée C3 élevée	normal	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu
	3-hydroxypropionate élevé 3-MCG élevé	C5-OH élevée C3 élevée	normal	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu
	normal	C5-OH élevée C3 élevée	normal	1 variant génétique pathogène	non testé ou inconnu
	normal	C5-OH élevée C3 élevée	normal	2 variants de signification incertaine	non testés ou inconnus

Classification établie par un groupe d'experts de l'Association of Public Health Laboratories [APHL, 2015].

Sigles : 3-HIVA : acide 3-hydroxyisovalérique; 3-MCG : 3-méthylcrotonyl glycine; C3 : propionylcarnitine; C5-OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine.

3.2. Modalité de traitement et suivi

3.2.1. Traitement en phase symptomatique aigüe

Le traitement consistant en une supplémentation en biotine libre semble faire consensus, bien qu'il n'existe aucune étude ni aucune ligne directrice sur l'efficacité du traitement à la biotine dans les cas de HCS. Le traitement doit être commencé le plus tôt possible et poursuivi toute la vie [Orphanet, 2011]. Les posologies sont généralement adaptées selon la sévérité du déficit enzymatique, et une hausse de la dose de biotine est à prévoir si des complications surviennent. Historiquement, la plupart des patients ont eu une bonne réponse clinique avec 10 à 20 mg par jour de biotine, et la dose administrée a rarement dépassé 200 mg par jour [Baumgartner et Suormala, 2016; Van Hove *et al.*, 2008]. Certains patients chez qui peu d'améliorations ont été observées avec 200 mg, notamment ceux dont les variants génétiques étaient associés à une très faible activité enzymatique, étaient alors considérés comme non-répondants.

Plus récemment, des doses plus élevées (de 25 à 60 mg/kg/j ou jusqu'à 1,2 g) ont été administrées à deux patientes, dont une de sept ans, soit la plus âgée connue avec une forme très sévère du HCS impliquant la forme homozygote du variant génétique c.647T>G (p.L216R). Elles ont été traitées avec un certain succès, sans récurrence de décompensation métabolique [Slavin *et al.*, 2014]. Les conséquences à long terme de l'administration d'une telle posologie de biotine demeurent toutefois inconnues. À l'inverse, une régression des symptômes et une stabilisation de l'état métabolique à long terme ont été observées chez quatre patients repérés cliniquement et traités avec de faibles doses de 1,2 mg par jour. Chez ces derniers, l'âge à l'apparition des symptômes a varié entre 1 et 9 mois, et ils étaient tous homozygotes et hétérozygotes composites pour le variant génétique c.1522C>T (p.R508W) [Tammachote *et al.*, 2010]. Chez d'autres patients, une légère restriction en protéines a aidé à normaliser les métabolites anormaux [Van Hove *et al.*, 2008] et l'évitement du jeûne prolongé a contribué à prévenir une décompensation métabolique subséquente [Slavin *et al.*, 2014]. Sur la base d'une dizaine de séries de cas et de deux études de programmes de dépistage publiées depuis 2000, le tableau 4 décrit les cas de HCS pour lesquels les auteurs rapportent une amélioration clinique avec le traitement à la biotine. Le taux moyen de succès du traitement a été estimé à environ 65 % (tableau 4).

Tableau 4 Taux de succès du traitement à la biotine

Étude	Nombre de cas	Nombre de patients décédés	Nombre de cas avec information sur le tx	Nombre de cas traités avec succès	Nombre de cas traités avec peu ou pas de réponse	% de succès du traitement
Patients repérés par le dépistage néonatal						
Donti <i>et al.</i> , 2016	1	0	1	1	0	100 %
Lund <i>et al.</i> , 2012	3	0	3	3	0	100 %
Niu <i>et al.</i> , 2010	2	0	2	2	0	100 %
Patients repérés cliniquement						
Donti <i>et al.</i> , 2016	3 [†]	0	3	2	1	67 %
De Castro <i>et al.</i> , 2015	2 (fratrie)	1	2*	n.r.	n.r.	n.d.
Slavin <i>et al.</i> , 2014	2 [‡] (fratrie)	0	2	2	0	100 %
Lee <i>et al.</i> , 2011	2	0	0	n.r.	n.r.	n.d.
Tammachote <i>et al.</i> , 2010	4	0	4	2	2	50 %
Bailey <i>et al.</i> , 2008	2	1	2	0	2	0 %
Lund <i>et al.</i> , 2007	4	0	4	2	2	50 %
Wilson <i>et al.</i> , 2005	6	5	4	0	4	0 %
Tang <i>et al.</i> , 2003	3	0	2	2	0	100 %
Morrone <i>et al.</i> , 2002	3	1	2	2	0	100 %
Yang <i>et al.</i> , 2001	5	3	2	2	0	100 %

* Le succès du traitement n'a pu être évalué, car le décès d'un des patients est lié à une mauvaise préparation de biotine et, pour le second patient, l'information sur les issues cliniques sont contradictoires.

† Les auteurs ont rapporté quatre cas repérés cliniquement, mais un a été exclu puisqu'il avait été repéré et avait reçu un diagnostic et le traitement pour le 3-MCC par erreur, avant de recevoir le diagnostic pour le HCS [Donti *et al.*, 2016].

‡ Un des deux enfants, âgé de sept ans, a eu des séquelles et s'est qualifié pour une éducation spécialisée, mais plusieurs symptômes importants ont disparu avec l'administration d'une posologie plus élevée de biotine [Slavin *et al.*, 2014].

Sigle et abréviations : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté.

3.2.2. Traitement et surveillance à long terme

La surveillance des patients est nécessaire pour détecter des complications à long terme ainsi que pour s'assurer de l'observance du traitement. Deux études qui décrivent les conséquences de la non-observance et de l'arrêt du traitement ont été repérées.

Donti et ses collaborateurs [2016] ont rapporté le cas d'une patiente âgée de 23 ans qui a eu de multiples hospitalisations entre 4 mois et 3 ans de vie pour des vomissements, des problèmes cutanés, des infections récurrentes et des épisodes d'acidose métabolique. Après une longue période sans hospitalisation pendant l'enfance, elle a eu des phases, à l'adolescence, pendant lesquelles elle ne prenait pas quotidiennement son traitement à la biotine, parfois pendant des mois. Ses symptômes (faiblesse,

démangeaisons, alopecie) disparaissaient lorsqu'elle suivait à nouveau son traitement à la biotine. Bien que l'observance du traitement soit demeurée un problème, cette patiente a eu peu d'hospitalisations pour acidose par la suite et a donné naissance à deux enfants sans complications.

Lund et ses collaborateurs [2007] décrivent le cas d'un patient, repéré par dépistage néonatal et souffrant initialement d'eczéma, chez qui le traitement à la biotine avait fait disparaître les symptômes. Lors d'une maladie intercurrente, alors que le traitement à la biotine avait été interrompu, l'eczéma, l'hypoglycémie et la déshydratation sont apparus rapidement.

Aucune étude sur l'efficacité du traitement n'a été recensée dans la littérature concernant le dépistage du HCS. Selon l'expert du portail des maladies rares et des médicaments orphelins, dans les cas de HCS, un traitement instauré en temps opportun et poursuivi à long terme permet d'améliorer l'état clinique des patients symptomatiques et de prévenir tout ou une partie des symptômes chez les sujets présymptomatiques [Orphanet, 2011].

3.3. Pronostic

Le taux de mortalité est élevé sans un diagnostic et des traitements précoces, car un état de crise métabolique réfractaire avec œdème cérébral et un coma peuvent survenir [Orphanet, 2011]. Parmi les 36 patients répertoriés dans une dizaine de séries de cas publiées depuis 2000, 31 % sont décédés des complications du HCS entre le deuxième jour de vie et 3 ans (médiane = 9 jours). Le pronostic des patients survivants qui ont reçu un diagnostic et ont été traités semble bon, à l'exception de ceux qui ne démontrent que peu ou pas de réponse au traitement à la biotine [Baumgartner et Suormala, 2016]. Il y aurait une bonne corrélation entre la réponse au traitement à la biotine et le taux d'activité résiduelle de l'holocarboxylase synthétase. Dans tous les cas, la morbidité qui dépend de l'ampleur des lésions attribuables aux crises métaboliques peut se traduire par des difficultés associées à la motricité fine, des difficultés d'apprentissage, un retard de développement et des crises épileptiques [Baumgartner et Suormala, 2016; Lund *et al.*, 2007].

Les patients chez qui des variants génétiques causent une faible diminution de l'activité de l'enzyme, dont le plus fréquent c.1522C>T (p.R508W), développeraient généralement des symptômes après la période néonatale et auraient une bonne réponse au traitement à la biotine, même s'il est commencé après un mois de vie [Suzuki *et al.*, 2005].

Les patients qui manifestent des symptômes en période néonatale et qui sont homozygotes pour les variants génétiques faux sens c.647T>G (p.L216R) ou c.710T>C (p.L237P) ont un mauvais pronostic, car ils sont réfractaires au traitement à la biotine aux doses généralement administrées [Mayende *et al.*, 2012; Bailey *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2005; Morrone *et al.*, 2002]. Or, Slavin et ses collaborateurs [2014] ont récemment démontré que le pronostic de ces patients pourrait être amélioré lorsque les nouveau-nés reçoivent un traitement intensif avec de fortes doses de biotine dès les premiers jours de vie.

Dans les familles à risque, où des individus sont porteurs ou atteints des variants génétiques les plus létaux qui font en sorte que la maladie se manifeste dès le premier jour de vie, une option autre que le dépistage néonatal serait la possibilité de diagnostic et de traitement anténatals pour améliorer le pronostic [Bandaralage *et al.*, 2016]. L'efficacité d'un traitement prénatal n'a pas été clairement démontrée, car peu de bébés ont été traités *in utero*. Certains bébés traités *in utero* avec la supplémentation en biotine de la mère n'ont pas eu de symptômes de la maladie, alors que d'autres ont tout de même manifesté des troubles du développement psychomoteur et cognitif [Baumgartner et Suormala, 2016].

Points saillants

La supplémentation en biotine est une pratique acceptée qui semble améliorer l'état clinique de la majorité des enfants symptomatiques répondant au traitement. Elle prévient l'apparition de tout ou une partie des symptômes chez les patients présymptomatiques.

Le pronostic est bon pour environ 65 % des patients chez qui la biotine permet de renverser les symptômes ou d'empêcher en bonne partie leur apparition.

4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement les nouveau-nés atteints du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) de ceux non atteints.

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer huit études provenant de programmes de dépistage, qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HCS (tableau 5). L'ensemble des renseignements et les indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits et calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires.

4.1.1. Population et prélèvement sanguin

Les 8 études repérées ont été menées auprès de 164 000 à près de 3 millions de nouveau-nés aux États-Unis, en Europe et en Asie. Le premier prélèvement sanguin a été effectué entre 24 et 72 heures de vie dans quatre études, entre 3 et 7 jours de vie dans deux études et il est passé de 4 à 9 jours à 2 à 3 jours pendant l'étude de Lund et ses collaborateurs [2012]¹⁴. Pour l'étude de Lam et ses collaborateurs [2013], dont le but était l'évaluation d'une base de données comme outil de caractérisation clinique, il n'y avait pas de mention de l'âge au prélèvement, mais le site Web du programme de dépistage néonatal californien [CDPH, 2018] précise que celui-ci serait fait entre 12 et 48 heures après la naissance [Lam *et al.*, 2013]. Dans six études, un protocole particulier avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé a été appliqué pour les prématurés et/ou les nouveau-nés de très faible poids ou hospitalisés aux soins intensifs, et cela pour éviter des faux positifs et des diagnostics erronés¹⁵.

¹⁴ Durant l'étude pilote (2002-2009), l'âge recommandé pour l'obtention d'un échantillon de dépistage était de 4 à 9 jours après la naissance, et la médiane de l'âge des enfants qui ont été soumis au dépistage était de cinq jours. Les résultats du laboratoire de dépistage étaient disponibles de 2 à 7 jours après la réception des échantillons au laboratoire. Après février 2009, l'âge recommandé pour l'obtention d'un échantillon de dépistage était de 2 à 3 jours, l'âge médian des enfants testés était de 2,5 jours et les résultats du laboratoire de dépistage étaient disponibles de 2 à 3 jours plus tard.

¹⁵ Prématurés de < 36 sem. : 3 prélèvements (24 – 72 h, 2 sem., 3 – 4 sem.) [Lim *et al.*, 2014]; prématurés test répété à 32 sem. d'âge gestationnel ou lorsque l'alimentation orale est établie [Lund *et al.*, 2012]; prématurés de < 32 sem. : 2^e prélèvement après 1 mois [Niu *et al.*, 2010]; prématurés de < 32 sem. : 2^e prélèvement après 14 jours [Schulze *et al.*, 2003]; nouveau-nés de très faible poids (< 1 500 g) ou bébés à l'unité de soins intensifs : nouveau dépistage toutes les 2 sem. et au moment du congé [Zytkevicz *et al.*, 2001].

4.1.2. Tests de dépistage

Toutes les études ont utilisé le C5-OH comme marqueur principal, mais le nombre de tests et de prélèvements qui ont permis d'orienter un patient vers la confirmation diagnostique a varié entre les études. Cinq études ont employé des marqueurs secondaires dans le but de mieux distinguer les cas suspectés de HCS de ceux atteints des autres maladies qui pouvaient causer une élévation de C5-OH¹⁶. Plusieurs de ces erreurs innées du métabolisme sont très rares avec une prévalence inférieure à 1 cas sur 1 000 000 de naissances. Le 3-MCC fait exception avec une prévalence de 1,3 à 2,6 cas sur 100 000 naissances, respectivement aux États-Unis et en Ontario, tout comme le déficit en biotinidase (BIOT) dont la prévalence varie de 1 cas sur 4 500 à 1 cas sur 62 500 naissances à travers le monde [Wiltink *et al.*, 2016]. Le programme de dépistage danois utilise un test de deuxième intention par séquençage du gène *HLCS* depuis que d'autres EIM repérées par le C5-OH (3-MCC, HMG et 3-AMG) ont été retirées du programme national de dépistage en 2006 [Lund *et al.*, 2012].

4.1.3. Confirmation diagnostique

Une étude a précisé que les chercheurs ont vérifié la présence d'acides organiques urinaires comme critères diagnostiques. Dans cinq études, l'activité enzymatique de l'holocarboxylase synthétase ou de la biotinidase a potentiellement été mesurée. De celles-ci, seule l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003] a spécifié le type de cellules utilisées, soit des fibroblastes. De plus, trois études ont mentionné avoir fait des analyses génétiques de façon optionnelle. Le nombre de patients avec un résultat de dépistage positif, qui ont complété la démarche diagnostique, a été rapporté ou calculé dans six études.

4.1.4. Faux négatif

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans six études, bien que les auteurs aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif pour le HCS. Dans la seule étude où une méthode de repérage est décrite, Schulze et ses collaborateurs [2003], qui n'ont pas repéré de cas, ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour s'informer du diagnostic portant sur de cas d'EIM non repérés par le dépistage. Dans deux études, qui n'avaient pas décrit de méthode de repérage ni eu connaissance de cas de faux négatifs, le regroupement des tests de dépistage et diagnostiques dans un même établissement [Lim *et al.*, 2014] et la présence d'un seul centre métabolique centralisé [Lund *et al.*, 2012] ont tout de même permis de réduire le risque de manquer des faux négatifs.

¹⁶ Le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC), le déficit en bêta-cétothiolase (β KT), le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (HMG), le déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase (MHBd) et le déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase (3-AMG).

Tableau 5 Description des études primaires et des résultats des tests

Étude Pays	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement et conditions particulières*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal au DN	VP	FN	FP†
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	2006 – 2014 (177 267)	Recommandé > 24 h Moyenne = 47,9 h	Principal : C5- OH‡ (> 1,00 µM) Secondaire : C5-OH/C0 (> 0,02 µM)	≥ VS en 2 essais (2 ^e prélèvement possible)	ACP, AOU et autres tests possibles : analyse génétique ou enzymatique	DN+ : 57 Dx : 57	1	0	56
Lam <i>et al.</i> , 2013 États-Unis (Californie)	2005 - 2010 (2 959 108)	n.r.‡	C5-OH (> 0,9 µM)	≥ VS élevées	Spécifique à chacun des 15 centres métaboliques; AOU; analyse enzymatique ou génétique selon la couverture d'assurance	DN+ : 440 Dx : 440	2	n.r.	438
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark (Îles Féroé et Groenland)	2002-2011 (504 049)	2002-2009 : 4-9 j > février 2009 : 2-3 j	Principal : C5- OH (> 1,5 U) Secondaires : C5-OH/C0 (> 0,04 U) ou C6DC (> 0,4 U)	≥ VS 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et analyse de variants génétiques en 2 ^e intention (> octobre 2006)	AOU et ACP	DN+ : 38 Dx : 23§	3	0	20
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010 Portugal	2005-2009 (316 243)	3 – 6 j	C5-OH (>1 µM)	n.r.	AOU et analyses génétiques	DN + : n.r. Dx : n.r.	2	0	n.r.
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	2000 – 2006 (592 717)	24 h après le 1 ^{er} boire à 72 h de vie	Centre 1 : C5-OH Limite : ≥ 0,75 µM Élevée : ≥ 1,25 µM ±C3 Limite : ≥ 7 µM	≥VS élevées en 1 essai, ou ≥VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement	AOU, AC (avant et après charge en carnitine). Si disponibles analyses génétiques	DN+ : 138 Dx : 136¶	2	0	134

Étude Pays	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement et conditions particulières*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal au DN	VP	FN	FP [†]
			Élevée : ≥ 14 µM Centre 2 : C5-OH Limite : ≥ 0,6 µM Élevée : ≥ 1,5 µM ±C3 Limite : ≥ 7 µM Élevée : ≥ 12 µM						
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	2003-2004 (239 415)	Recommandé ≥ 24 h Moyenne : 39 h	C5-OH Limite : > 1,37 µM Élevée : > 2,6 µM ± C3 Limite : > 4,8 µM Élevée : > 9 µM	> VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement, ou > VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	Reprise MS/MS du dépistage; AOU, ACP; C5-OH chez la mère, analyses génétiques et de l'activité enzymatique si disponible et remboursée	DN+ : 16 Dx : 16	0	0	16
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	1998 - 2001 (250 000)	3 – 7 j	C5-OH (> 1,0 µM)	≥ VS en 2 à 3 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	Reprise MS/MS du dépistage; activité enzymes dans fibroblastes, AOU (3-HIVA acide 3- hydroxypropionique, 3-MCG) et lactate et méthylcitrate dans l'urine	DN+ : 31 Dx : 20**	0	0	20
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-	1999–2001 (164 000)	1 – 3 j	Principaux : C5-OH (> 0,8)	≥ VS très élevées en 1 essai, ou	AOU et activité enzymatique dans	DN+ : 60 Dx : 56††	0	0	56

Étude Pays	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement et conditions particulières*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal au DN	VP	FN	FP†
Unis			++ C3 (> 8,0) ++	≥VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	les fibroblastes ou lymphocytes				

Nombres en italique : nombres qui ont été calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études retenues.

* Les conditions particulières ont été décrites dans le texte.

† Les faux positifs peuvent inclure les cas néonataux et maternels de 3-MCC, βKT, HMG, 3-AMG et MHBD. Lorsque non rapporté, l'INESSS a émis l'hypothèse que tous les DN+ ont complété la démarche diagnostique afin de calculer les faux positifs.

‡ Actuellement, entre 12 et 48 h selon la brochure du programme californien [CDPH, 2018].

§ 38 cas ont été repérés à la suite du dépistage (DN+), dont 16 ont eu un diagnostic et 7 étaient des FP (23 Dx), mais il n'y a pas d'indication sur ce qu'il est advenu des 15 autres cas qui ont été exclus pour fins de calculs par l'INESSS [Lund *et al.*, 2012].

|| Deux cas suspectés de 3-MCC n'ont pas complété le processus de confirmation diagnostique et ont été retirés des FP et des Dx pour fins de calculs par l'INESSS [Niu *et al.*, 2010].

¶ Un des deux patients atteints du HCS a eu un diagnostic confirmé par analyse génétique et le second n'a pas eu de confirmation, mais il a bien répondu au traitement à la biotine [Niu *et al.*, 2010].

** Onze cas suspectés avec C5-OH augmenté, mais asymptomatiques, n'ont pas reçu de diagnostic définitif et ont été exclus pour fins de calculs par l'INESSS [Schulze *et al.*, 2003].

++ Cette valeur seuil n'a pas d'unité, car elle provient d'un ratio du marqueur sur une molécule de deutérium [Zytkovicz *et al.*, 2001].

‡‡ Trois enfants branchés à un oxygénateur avaient des concentrations d'acylcarnitines élevées et sont décédés avant d'avoir reçu un diagnostic complet. Un quatrième avait des concentrations d'acylcarnitines élevées et ne semble pas avoir reçu un diagnostic complet. Une incertitude demeure à savoir si ces enfants faisaient partie des 24 enfants identifiés par un C5-OH élevé et, dans l'incertitude, l'INESSS a exclu les 4 cas [Zytkovicz *et al.*, 2001].

Sigles et abréviations : 3-AMG : déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; 3-MCG : 3-méthylcrotonyl glycine; 3-HIVA : acide 3-hydroxyisovalérique; AC : acylcarnitines; ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acides organiques urinaires; βKT : déficit en bêta-cétothiolase; ≥ : supérieure ou égale; C0 : carnitine libre; C3 : propionylcarnitine; C5-OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine; C6DC : méthylglutarylarnitine; C8 : octanoylcarnitine; DN : dépistage néonatal; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx : bilan diagnostique complété; FN : faux négatif; FP : faux positif; h : heure; HCS : déficit en holocarboxylase synthétase; HMG : déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase; j : jour; MHBD : déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; n : nombre; n.r. : non rapporté; μM : micromolaire; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 6 présente les résultats sur la performance, soit la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, le taux de référence et le taux de détection, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les huit études sélectionnées, le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic du HCS a varié entre 0 et 3.

4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie. La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % dans quatre études, et l'estimation de la spécificité du test a varié de 99,966 % à 99,996 % dans sept études. Le faible nombre de patients qui ont reçu un diagnostic dans ces études entraîne une imprécision qui touche les estimations relatives à la sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance. De plus, la sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués faute d'un système de repérage systématique [Lim *et al.*, 2014; Lund *et al.*, 2012; Niu *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010]. En outre, un certain nombre de nouveau-nés référés pour une confirmation diagnostique et qui n'avaient pas complété la démarche diagnostique durant la période de l'étude pourraient éventuellement avoir reçu un diagnostic de HCS et n'auraient pas été rapportés dans l'étude. Les normes édictées par le PQDNSU concernant la performance sont respectées en ce qui a trait à la sensibilité et à la spécificité (norme 3.1 de > 99 %; [MSSS, 2018]), mais les spécificités calculées pour deux des sept études sont inférieures à la valeur seuil de 99,975 % jugée limite par les experts du comité consultatif.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui ont la maladie parmi tous ceux qui ont eu un résultat de dépistage positif. Pour six études, la valeur prédictive positive calculée a été inférieure à 2,0 %. La seule étude qui a utilisé un test de deuxième intention a eu une valeur prédictive positive de 13,0 % [Lund *et al.*, 2012].

4.2.2. 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 ainsi que les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et assurer la prise en charge des patients atteints. Les données disponibles dans sept études ont permis de calculer un taux de référence variant entre 6,7 et 34,2 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage. À cause d'un nombre élevé de faux positifs, les taux de référence de deux études s'approchent de la norme établie par le PQDNSU à < 35 cas sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018]). Un taux de référence, parmi les plus bas, a été obtenu avec le programme de dépistage danois dans lequel un test génétique de deuxième intention est utilisé [Lund *et al.*, 2012].

Les données rapportées dans quatre études ont permis de calculer un taux de détection variant entre 1 cas sur 158 122 et 1 cas sur 296 358 nouveau-nés qui ont été soumis au dépistage. Ces données sont cohérentes avec la prévalence rapportée en Europe, aux États-Unis et au Japon. Une étude, dont les données provenaient du système d'information de dépistage de la Californie, s'est démarquée par son taux de détection beaucoup plus faible, soit de 1 cas sur 1 479 554 nouveau-nés qui ont participé au dépistage.

Parmi les autres études de programme qui ciblaient le HCS, quatre n'ont rapporté aucun cas sur plus de 100 000 nouveau-nés soumis au dépistage [Yang *et al.*, 2018; Al-Jasmi *et al.*, 2016; Kasper *et al.*, 2010; Wilcken *et al.*, 2003]. Ces études ont été exclues de l'analyse de performance, puisqu'aucun des indicateurs ne pouvait être calculé en raison du manque de données sur les cas référés, sur les faux positifs et les faux négatifs.

Tableau 6 Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin du HCS par MS/MS

Étude	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)*	Spécificité (IC95%)*	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (IC95%)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	100 % (20,66 – 100)	99,968 % (99,959 – 99,976)	32,2	1 : 177 267	1,8 (0,3 – 9,3)
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	n.d.	99,985 % (99,984 – 99,987)	14,9	1 : 1 479 554	0,5 (0,1 – 1,6)
Lund <i>et al.</i> , 2012	504 049 [†]	100 % (43,85 – 100)	99,996 % (99,994 – 99,997)	7,5	1 : 168 011	13,0 (4,5 – 32,1)
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	100 % (34,24 – 100)	n.d.	n.d.	1 : 158 122	n.d.
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717 [†]	100 % (34,24 – 100)	99,977 % (99,973 – 99,981)	23,3	1 : 296 358	1,4 (0,4 – 5,2)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	n.d.	99,993 % (99,989 – 99,996)	6,7	0.	0,0 (0,0 – 19,4)
Schulze <i>et al.</i> , 2003	250 000 [†]	n.d.	99,992 % (99,988 – 99,995)	12,4	0.	0,0 (0,0 – 16,1)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000 [†]	n.d.	99,966 % (99,956 – 99,974)	34,2	0.	0,0 (0,0 – 6,4)

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

* Les IC95% pour la sensibilité et la spécificité ont été calculés à l'aide de la méthode de Wilson pour des proportions.

† Des patients ont été exclus des calculs (sauf pour le taux de référence) puisque la démarche diagnostique n'a pas été complétée à la suite du résultat positif du dépistage (voir raisons de l'exclusion au tableau 5).

Sigle et abréviation : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé

4.2.3. Faux positifs et découvertes secondaires liées au test de dépistage du HCS par MS/MS

Les faux positifs incluent la détection des erreurs innées du métabolisme qui ne sont pas visées par le dépistage (maladies secondaires), mais qui se caractérisent par la présence de concentrations élevées du marqueur principal et du marqueur secondaire ciblé par le test (C5-OH et C3). Pour sept études, de 87 à 100 % des cas orientés vers une démarche diagnostique ont été des résultats faux positifs. Dans le contexte de cette maladie, les faux positifs incluent la détection de 3-MCC néonatal et maternel β KT, HMG, 3-AMG, MHBD et PA. La proportion des cas faux positifs qui ont eu un diagnostic concernant d'autres EIM a varié entre 5,0 et 100 %, soit entre 3 et 77 cas. Parmi ces maladies secondaires, la plus fréquente est le 3-MCC qui explique de 1,8 à 60 % des faux positifs (tableau 7). Le taux de référence pour les maladies non ciblées par le programme de dépistage doit demeurer inférieur à 1 : 10 000, et le 3-MCC respecte donc cette norme.

Tableau 7 Découvertes secondaires liées au test de dépistage du HCS par MS/MS

Étude	Participants (n)	VP (n)	FP (n)	Autre EIM [†] diagnostiquée (% de FP totaux)	Taux de détection des autres EIM [‡]	Nombre de 3-MCC (% de FP totaux)	Taux de détection du 3-MCC
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	1	56	13 (23,2 %)	1 : 13 631	11 (19,6 %)	1 : 16 115
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	2	438	77 (17,6 %)	1 : 38 430	71 (16,2 %)	1 : 41 678
Lund <i>et al.</i> , 2012	504 049 [†]	3	20	13 (65,0 %)	1 : 38 773	8 (40,0 %)	1 : 63 006
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717 [†]	2	134	18 (13,4 %)	1 : 296 358	14 (10,4 %)	1 : 42 337
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	0	16	16 (100 %)	1 : 14 963	10 (60,0 %)	1 : 23 942
Schulze <i>et al.</i> , 2003	250 000 [†]	0	20	6 (30,0 %)	1 : 41 665	6 (30,0 %)	1 : 41 665
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000 [†]	0	56	3 (5,4 %)	1 : 54 665	1 (1,8 %)	1 : 164 000

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

[†] Des patients ont été exclus des calculs, puisque la démarche diagnostique n'a pas été complétée à la suite d'un résultat positif de dépistage (voir raisons de l'exclusion au tableau 5).

[‡] Les autres EIM étudiées par les auteurs sont le 3-MCC, le β KT, le HMG, le 3-AMG, le MHBD et la PA. Les cas maternels de 3-MCC ont aussi été ajoutés au calcul lorsque disponibles, car il s'agit de découvertes secondaires.

Sigles et abréviations : 3-AMG : déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; β KT : déficit en bêta-cétothiolase; EIM : erreur innée du métabolisme; FP : faux positif; HMG : déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase; MHBD : déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase; n : nombre; n.d. : non déterminé; PA : acidurie propionique; VP : vrai positif.

Points saillants

L'incertitude entourant les valeurs de sensibilité et de valeur prédictive positive est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie.

Globalement, le nombre de faux positifs et le nombre de patients orientés vers un bilan diagnostique peuvent être élevés.

La découverte de maladies secondaires est susceptible de survenir, particulièrement de 3-MCC, car plusieurs EIM sont associées à une hausse du marqueur principal C5-OH utilisé pour le test de dépistage néonatal sanguin du HCS par MS/MS.

L'utilisation, au Danemark, d'un test de deuxième intention par analyse de variants génétiques semble permettre une amélioration de la performance de ce test en augmentant la valeur prédictive positive.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal consiste idéalement 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. Aucune étude repérée n'a effectué d'analyse comparative pour les nouveau-nés atteints du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS).

Une étude danoise a rapporté des données cliniques sur des nouveau-nés qui avaient participé au dépistage néonatal ($n = 3$) et des nouveau-nés repérés cliniquement ($n = 2$), sans toutefois effectuer d'analyses comparatives [Lund *et al.*, 2012]. Un des nouveau-nés repérés d'après ses signes cliniques venait d'une famille qui n'avait pas reçu l'information lorsque le programme de dépistage néonatal avait commencé au Danemark en 2002. Tous les cas ont été suivis dans un seul centre métabolique.

Des données ont été extraites pour les deux groupes de patients atteints du HCS dans cette étude bien qu'elle présente de nombreuses limites. Cette étude a notamment porté sur un très faible nombre de cas repérés, elle manque de précision à propos du moment du diagnostic et révèle une absence de données sur la durée du suivi, l'âge au dernier suivi et les traitements (âge au début et posologie) (tableau 8). Il existe également un biais de sélection inhérent au devis de l'étude, car le repérage systématique des patients identifiés par le dépistage néonatal à la suite de l'implantation d'un programme comparativement aux patients repérés cliniquement trouvera des cas asymptomatiques, ce qui signifie normalement un profil de sévérité de la maladie moins grave chez les personnes soumises au dépistage. Il existe également un biais d'observation et un biais de confusion, puisque les deux cas du groupe clinique ne sont pas des cas classiques repérés à la suite de l'apparition de symptômes, mais plutôt un cas suspecté et traité en période prénatale à cause d'une histoire familiale et un cas présymptomatique découvert fortuitement lors d'un dépistage populationnel portant sur une autre maladie. De plus, un des patients repérés par dépistage néonatal n'a obtenu son résultat de dépistage qu'autour de trois mois de vie alors qu'il souffrait déjà d'eczéma. Ses symptômes d'eczéma se sont dissipés avec le traitement à la biotine. Il est difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité du dépistage à partir des données de cette étude qui comporte de nombreuses limites.

Tableau 8 Description de l'étude danoise avec un groupe de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal et un groupe de patients repérés cliniquement

Étude	Population [période]	Méthode de repérage	Nombre de cas de HCS	Moment du diagnostic	Traitement†	Manifestations cliniques‡
Lund <i>et al.</i> , 2012	n = 504 049 [Étude pilote (2002 à 2009); Programme (2009-2011)]	DN	3	• n.r. • n.r. • >3 mois (retard dans résultats du dépistage)*	• n.r. • n.r. • n.r.	• aucune • aucune • eczéma
	n = 82 930 [2002 à 2011]	Clinique	2	• période prénatale (histoire familiale) • à la suite du dépistage populationnel pour déficience en carnitine	• Mère traitée à la biotine à partir de 20 semaines de grossesse et enfant dès la naissance • n.r.	• aucune • aucune

Données tirées de Lund *et al.*, 2012.

* Le patient qui a reçu un diagnostic à > 3 mois se portait bien au dernier suivi à 3 ans selon Lund et ses collaborateurs [2007] qui ont décrit ce cas dans l'étude antérieure. Durant les périodes de maladie intercurrentes où il ne recevait pas de biotine, l'eczéma réapparaissait, de même que des épisodes d'hypoglycémie et de déshydratation.

† Le traitement n'est pas précisé dans l'article de Lund et ses collaborateurs [2012]. Dans une publication antérieure, ces auteurs avaient mentionné en 2007 qu'on avait prescrit aux patients danois atteints du HCS de 5 à 80 mg/jour de biotine selon l'évolution clinique et biochimique.

‡ Tous les enfants atteints du HCS se portaient bien lors de la dernière visite de suivi qui comprenait un examen clinique, une recension des décompensations métaboliques et un suivi du développement cognitif, moteur et langagier.

Sigle et abréviations : DN : dépistage néonatal; n : nombre; n.r. : non rapporté.

Alors que l'étude de Lund et ses collaborateurs [2012] a inclus des enfants danois qui avaient reçu leur diagnostic après 2002, ces auteurs avaient précédemment publié une étude rapportant quatre cas repérés cliniquement entre 1995 et 2002 [Lund *et al.*, 2007]. Ces quatre cas ont tous développé des symptômes qui ont disparu avec le traitement à la biotine, sauf pour ce qui est du retard psychomoteur chez deux enfants qui avaient eu le diagnostic à deux et sept ans [Lund *et al.*, 2007]. Le contraste entre les données récentes et les données historiques porte à croire que les patients repérés cliniquement auraient davantage de manifestations cliniques. Toutefois, il est difficile de dire si cette différence pourrait s'expliquer par la prise en charge rapide avec le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie et dans la durée du suivi.

Enfin, une série de cas comprenant trois patients repérés par dépistage néonatal et deux patients qui avaient reçu leur diagnostic avant l'introduction du dépistage aux États-Unis a récemment été publiée [Donti *et al.*, 2016]. Les issues cliniques n'ont pas été répertoriées de façon systématique et détaillée, et la classification des patients pose également un problème en raison d'un faux négatif au dépistage et de deux erreurs de diagnostic (un patient dans chacun des groupes). Les auteurs sont néanmoins d'avis que le dépistage néonatal permettrait de prévenir les complications pour une majorité de patients.

Les patients repérés à la suite du dépistage néonatal sont très peu nombreux, et le suivi manque de recul. Puisque les programmes ont été mis en application au cours des dix à vingt dernières années, l'état de santé à l'âge adulte et les complications potentielles à plus long terme ne peuvent pas être documentés.

Point saillant

Aucune étude repérée n'a effectué d'analyse comparative des issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement pour les nouveau-nés atteints du HCS.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS), que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et celle des citoyens sur ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, disponible sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif, d'excellence clinique et de suivi ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage du HCS a permis d'observer que le dépistage peut mener au risque de résultats faux positifs, à l'identification de cas maternels et à la découverte de maladies secondaires dues au marqueur non spécifique utilisé pour dépister cette maladie par MS/MS. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et ils font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

6.1. Faux positifs

Un résultat faux positif implique que le nouveau-né devra être pris en charge de la même façon qu'un nouveau-né atteint d'une EIM et ce, jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques confirment qu'il n'est pas atteint. Dans certains cas, le nouveau-né pourrait recevoir un traitement préventif pendant la période précédant la confirmation du diagnostic. Cette période d'incertitude peut s'échelonner sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et elle est synonyme d'anxiété pour la famille. Cette anxiété peut compromettre l'attachement des parents à leur enfant, perdurer au-delà de la période de confirmation diagnostique et se traduire par une utilisation accrue des services de santé [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Enfin, les risques découlant des faux positifs soulèvent des enjeux éthiques, puisqu'ils ne sont pas justifiés par la condition de santé réelle de l'enfant, mais découlent plutôt des limites de la technologie [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

6.2. Maladies secondaires

Dans le cadre du dépistage néonatal du HCS, la découverte d'autres EIM pourrait constituer un enjeu si ces maladies n'étaient pas ciblées par le PQDNSU. Plusieurs EIM peuvent être dépistées fortuitement, mais le 3-MCC est la maladie la plus susceptible d'être dépistée de façon secondaire et d'entraîner des enjeux éthiques et légaux étant donné le taux élevé de patients asymptomatiques atteints de cette maladie. Un débat porte sur la question de savoir quelle information devrait être divulguée aux parents. Les nouvelles méthodologies de dépistage génèrent beaucoup plus d'information que celles

nécessaires à la prise en charge de l'enfant malade. Informer les parents de la découverte fortuite d'une maladie alors inconnue dans cette famille est très différent d'inclure un test génétique pour une famille atteinte d'une maladie. Afin de contrer cet enjeu, le programme de dépistage néonatal danois a ajouté, depuis 2009, un test de deuxième intention pour le dépistage du HCS, qui consiste en un séquençage du gène *HLCS* à partir de l'échantillon sanguin séché pour éviter de diagnostiquer le 3-MCC, une maladie bénigne pour une majorité de cas, qui peut mener à la stigmatisation des enfants atteints [Lund *et al.*, 2012].

6.3. Cas maternels

Lund et ses collaborateurs [2012] ont rapporté des cas où un dépistage positif chez le nouveau-né a mené à un diagnostic du HCS chez la mère. L'ampleur de ce phénomène demeure incertaine. Lorsqu'à la suite d'un résultat anormal au dépistage néonatal les examens complémentaires mènent à la suspicion et ensuite à la confirmation d'un diagnostic chez la mère de l'enfant, la famille est confrontée à un résultat inattendu qui peut avoir des répercussions psychosociales et occasionner des incertitudes concernant la prise en charge [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. En effet, la presque totalité des cas de fratrie et parentaux décrits jusqu'à présent étaient asymptomatiques, et dès lors des questions comparables à celles concernant les enfants asymptomatiques se posent.

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été recensée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal du HCS.

Le dépistage du HCS s'accompagnerait d'un risque de faux positifs, de détection de cas maternels et du repérage de maladies secondaires. Ces situations pourraient avoir des conséquences éthiques et psychosociales importantes.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LE MONDE

La description de la situation actuelle du dépistage est basée sur la revue de la littérature et sur un survol de certains sites Web. Elle est présentée à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage.

Selon les données du plus récent rapport du National Newborn Screening and Genetics Resource Center [NNSGRC, 2014], tous les États des États-Unis ont intégré le dépistage du HCS dans leur programme, sauf le Massachusetts où cette EIM est susceptible de donner lieu à des découvertes fortuites. Le Japon, l'Australie et le Danemark ont également introduit le HCS dans leur programme de dépistage néonatal, tandis que d'autres pays industrialisés comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, la Belgique, la Suisse, le Portugal et Israël ne l'incluent pas¹⁷. La Nouvelle-Zélande a cessé en août 2015 le dépistage de toutes les déficiences en carboxylases, qui inclut le HCS, le 3-MCC, le HMG, l'AGM, le β KT et le MHBD.

Au Canada, l'Ontario, le Manitoba, la Saskatchewan et les régions de Kivalliq et de Baffin au Nunavut offraient le dépistage néonatal populationnel du HCS en 2015 [CORD, 2015]. L'Ontario a toutefois retiré cette EIM de son programme de dépistage néonatal en décembre 2017, tout comme les autres EIM qui ont le C5-OH comme marqueur primaire [NSO, 2018]. Selon l'information la plus récente¹⁸, aucune province n'a ajouté ou enlevé le HCS de son programme de dépistage néonatal depuis 2015.

Le dépistage néonatal a pris plus d'expansion depuis la publication en 2006 de l'avis de l'ACMG. Dans cet avis, l'ACMG a inclus le HCS dans la liste de 54 maladies proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006]. La méthodologie employée pour l'élaboration de cette recommandation a été plus tard critiquée lors d'une consultation publique, notamment en raison du manque de preuves, pour certaines EIM, que les bénéfices d'un dépistage néonatal surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. Par la suite, des experts de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Dietzen *et al.*, 2009] ont publié le niveau de preuve B-III¹⁹ sur le devenir clinique résultant d'un diagnostic précoce d'un cas de HCS repéré par le dépistage néonatal.

¹⁷ Les sites Web des programmes de dépistage de ces pays sont indiqués à l'[annexe B](#).

¹⁸ L'information provient des sites Web des provinces et de communications personnelles avec des responsables de programme.

¹⁹ Force de la recommandation B : la NACB recommande le dépistage néonatal sur la base d'au moins quelques éléments de preuve indiquant que le dépistage améliore des issues cliniques importants et il conclut que les avantages surpassent les inconvénients. Qualité de la preuve III : en général, les preuves sont insuffisantes pour évaluer les effets sur la santé en raison du nombre limité d'études ou de leur qualité, de défauts importants de conception ou dans la conduite des études, de lacunes concernant des preuves ou du manque d'information.

La décision d'implanter ou non un dépistage n'est pas nécessairement prise à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; ASHG/ACMG, 2000]. Quelques avis ont été repérés sur la pertinence du dépistage néonatal du HCS. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Certains n'ont pas recommandé le dépistage néonatal du HCS, notamment parce qu'il s'agit d'une maladie extrêmement rare, que l'obtention des résultats du dépistage arrive fréquemment après l'apparition des symptômes, qu'un nombre important de personnes asymptomatiques, atteintes ou porteuses de 3-MCC pourraient être repérées lors du dépistage du HCS avec le marqueur C5-OH, et en raison du manque de preuves relativement à l'avantage clinique (tableau 9). D'autres ont recommandé le dépistage néonatal du HCS en se basant notamment sur la possibilité de l'avantage associé à une prise en charge précoce de la personne atteinte (tableau 10).

Tableau 9 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel du HCS

Organisme (année)	Pays	Argumentaire en défaveur
Haute Autorité de Santé ²⁰ [HAS, 2020]	France	- Il s'agit d'une maladie pour laquelle il n'y a pas de données, sauf pour une population spécifique (Îles Féroé, Danemark). - La maladie n'est pas bien connue, et compte tenu du manque de dépistage dans les autres pays, il n'y a pas de preuves pour conclure que le traitement précoce (pendant la phase de latence) est plus bénéfique que le traitement débuté en phase d'expression clinique. De plus, le pronostic semble incertain.
Newborn Screening Ontario [NSO, 2018]	Canada (Ontario)	- Maladie extrêmement rare en Ontario*. - Les nourrissons atteints sont généralement malades avant que les résultats du dépistage néonatal ne soient disponibles. - Le nombre important de faux positifs découverts lors du dépistage avec le marqueur C5-OH. - Le nombre important de personnes asymptomatiques, atteintes ou porteuses de 3-MCC repérées lors du dépistage du HCS avec le marqueur C5-OH.
National Screening Unit [NSU, 2017]	Nouvelle-Zélande	Aucun bénéfice clinique pour l'enfant.

* L'Ontario a cessé le dépistage de toutes les déficiences en carboxylases, y compris le HCS, le 3-MCC, le HMG et le β KT, en décembre 2017.

Sigles : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; β KT : déficit en bêta-cétothiolase; C5-OH, 3-hydroxyisovalérylcarnitine; HMG : acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique.

²⁰ Cet organisme utilise le sigle MCD pour décrire le déficit en holocarboxylase synthétase, nommé ici HCS.

Tableau 10 Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel du HCS

Organisme (année)	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	Canada (Québec)	Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère par la méthode EVIDEM	• Dépistage secondaire possible • Proportion des résultats faux positifs variable selon les algorithmes • Recommande l'ajout du HCS dans la 3^e vague d'implantation du PQDNS.
<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> [ACMG, 2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	• Dépistage secondaire possible • Une meilleure compréhension de cette condition sera possible avec le dépistage systématique et un suivi à long terme des patients.

Sigle et acronyme : EVIDEM : Evidence and Value : Impact on DEcision Making; PQDNS : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Point saillant

Il n'y a pas de consensus international sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du HCS par MS/MS, et une minorité de programmes des provinces canadiennes offrent ce dépistage.

8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels

Les enjeux organisationnels colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les experts seront abordés principalement dans le chapitre « Discussion ». Un survol de la littérature, limité aux enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares, a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels tels que : les délais dans le transport, dans l'analyse des échantillons et dans la transmission des résultats du dépistage, le manque de ressources humaines, les limites des systèmes de gestion de données et des lacunes dans la communication entre les différents intervenants.

Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage

Le rapport d'évaluation du Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) recommandait en 2006 la création d'un cadre de référence qui devait en préciser les grands paramètres, indiquer les instances décisionnelles et lui conférer le statut de programme en santé publique. Il était également suggéré que le MSSS établisse un mécanisme pour évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies au dépistage [INSPQ, 2006]. Un cadre de référence a été élaboré en 2013 et mis à jour en 2018 [MSSS, 2018]. Les limites du système d'information du programme étaient également mises en évidence dans le rapport de l'INSPQ, et l'importance de se doter des moyens nécessaires pour être en mesure d'évaluer autant la performance que l'impact du programme était soulignée. Une telle approche nécessite la mise à niveau du système d'information, mais également la détermination des arrimages à établir et des données à recueillir autant en amont (nombre de naissances par établissement) qu'en aval (diagnostics, prise en charge par les centres de référence et issues cliniques des patients) des analyses de laboratoire. Kemper et ses collaborateurs [2019] ont souligné que l'amélioration continue de la qualité est une composante essentielle de l'amélioration des soins et du suivi à long terme après un dépistage.

Collecte de données

La collecte, dans une base de données centralisée, des données relatives au dépistage et au suivi des maladies rares permettrait de s'assurer que tous les enfants qui ont reçu un diagnostic ont accès aux soins et traitements requis selon leur condition. Cela permettrait aussi d'améliorer les connaissances sur ces maladies et d'optimiser les soins et traitements [Sahai *et al.*, 2010]. Dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important. Les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, car ils permettent notamment de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et l'utilisation des services qui en découlent. Un registre requiert cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité [Kemper *et al.*, 2019]. Par ailleurs, Bailey et Zimmerman [2019] ont

discuté du besoin de partenariat associé aux programmes de dépistage néonatal en recherche et développement. Selon ces auteurs, des études portant sur des milliers d'enfants ayant participé au dépistage ne peuvent être réalisées sans la collaboration de l'organisme qui gère le programme national de dépistage néonatal.

L'importance de disposer de données administratives de qualité est soulevée dans l'étude de Wang et ses collaborateurs [2014] qui ont analysé l'utilisation des services de soins aigus en croisant les données de suivi des enfants qui avaient reçu un diagnostic d'EIM avec les données administratives et les données sur les hospitalisations pendant une période s'étendant jusqu'à 3 ans. Cet exercice s'est avéré utile pour évaluer le devenir clinique, identifier les populations à risque d'avoir besoin de soins spécialisés et comprendre le profil d'utilisation des soins et services selon l'EIM diagnostiquée.

Trajectoire de soins

Le rapport des enquêtes EurordisCare2²¹ et EurordisCare3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe sur l'expérience des patients atteints d'une maladie rare, dépistée ou non, et sur leurs attentes relativement au diagnostic et aux soins a été publié en 2009. Ce rapport soulignait que l'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare et que ce délai avant d'obtenir le bon diagnostic est perçu comme responsable de conséquences graves [EURORDIS, 2009]. Les lacunes relatives à l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et au soutien psychologique pendant l'attente du diagnostic ont aussi été soulevées comme des problèmes communs. Ainsi, 87 % des 12 000 participants venant de différents pays européens croient qu'un soutien psychologique devrait être proposé à tous pendant l'attente de la confirmation diagnostique, et plus de 95 % des participants ont exprimé le besoin de recevoir une meilleure information sur la maladie au moment du diagnostic [EURORDIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010²² auprès de 292 patients atteints d'une maladie rare et de proches aidants révèle que, selon la majorité des participants, l'éducation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Selon cette enquête, l'accès au soutien psychologique était difficile pour la majorité des répondants. D'après le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

²¹ EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) est une alliance d'associations de patients sur les maladies rares, financée en partie par la Commission européenne. Elle a mené un vaste programme d'enquêtes internationales, dont les sondages EurordisCare2 sur les délais diagnostiques pour huit maladies rares et EurordisCare3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

²² Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

Délais avant l'obtention du résultat du dépistage

Pour qu'un programme de dépistage soit en mesure de prévenir les complications et séquelles des EIM, le résultat du test de dépistage devrait être disponible avant l'apparition des symptômes. L'obtention des résultats en temps opportun est donc un facteur critique dans le cas des maladies qui peuvent se manifester précocement. Actuellement, au Québec, le résultat du dépistage est connu entre 10 à 13 jours de vie.

Par le biais d'entrevues avec des responsables de laboratoire de dépistage de 16 États américains, Simon et ses collaborateurs [2019] ont exploré les processus et procédures qui accélèrent ou retardent l'obtention et la communication des résultats dans le cadre d'un programme de dépistage. Les étapes les plus importantes sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons et enfin la production du rapport des résultats. Selon cette étude, afin de raccourcir les délais, plusieurs États américains se sont récemment tournés vers des transporteurs privés pour le transport des échantillons vers le laboratoire central. Ils ont également élargi leurs heures d'ouverture et, pour certains, augmenté le nombre hebdomadaire de jours d'ouverture, passant de 5 à 6 ou 7 jours [Simon *et al.*, 2019]. À cet égard, Turner et ses collaborateurs [2019] ont décrit les améliorations récentes apportées au programme de dépistage de la Caroline du Nord, dont l'utilisation d'un service de transporteur privé de nuit qui permet de tester les échantillons le lendemain de leur prélèvement et l'ouverture du laboratoire pendant une période de six jours par semaine et les jours fériés.

Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge

Une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge après l'obtention d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements. Le recours à un système électronique de gestion de l'information à la fine pointe de la technologie, qui relie les unités d'obstétrique des hôpitaux aux laboratoires d'analyse et aux centres de références facilite cette coordination selon l'étude de Simon et ses collaborateurs [2019]. Certains programmes utilisent aussi un système d'alertes programmées qui permet d'avertir les centres de références en cas de résultat présumé positif avant la publication d'un rapport complet [Simon *et al.*, 2019]. Ces stratégies avaient aussi été recommandées par un groupe d'experts à la rencontre annuelle de l'Association of Public Health Laboratories [Tanksley, 2015]. La coordination des soins, et de tous les besoins en santé, par un centre médical de référence est aussi indispensable au succès d'un suivi à long terme [Kemper *et al.*, 2019].

Impact du dépistage sur l'offre de services

Selon une enquête réalisée au Royaume-Uni, l'évolution de la science, des traitements et des technologies va constamment entraîner des questions relatives à la pertinence de dépister de nouvelles maladies. L'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage augmente nécessairement le besoin en services spécialisés. L'offre de services doit donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à

permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage de maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

L'ajout de nouvelles maladies à des programmes de dépistage augmente aussi les taux de référence et la fréquence des résultats faux positifs. Conséquemment, tous les nouveau-nés qui obtiennent un résultat de dépistage positif, dont les faux positifs, sont référés en urgence vers un centre spécialisé dans le cas de la plupart des maladies, ce qui peut surcharger le système de santé. L'impact des résultats faux positifs lors du dépistage des EIM sur l'utilisation des services de santé au cours des premières années de vie a été étudié par quelques auteurs. Dans une étude réalisée en Pennsylvanie par l'intermédiaire d'un sondage auprès de parents de bébés âgés de 6 à 12 mois, il n'y aurait pas davantage d'utilisation des services de santé en début de vie (0 - 6 mois) par les enfants qui ont eu un résultat faux positif que par ceux qui ont reçu un résultat normal suivant le dépistage de 20 maladies [Lipstein *et al.*, 2009]. Une autre étude, basée sur des données administratives, arrive à la conclusion que les enfants qui ont eu un résultat de dépistage faux positif pour une EIM en particulier ont une fréquence d'utilisation des services significativement plus élevée durant leur première année de vie que les enfants qui ont eu un résultat de dépistage négatif [Karaceper *et al.*, 2016]. Il ne semble pas y avoir de consensus entre les différentes études qui ont chacune des spécificités de nature à affecter ces évaluations, notamment la ou les maladies en cause, la source des données, les critères d'inclusion/exclusion et le nombre de cas.

8.2. Revue de la littérature économique

Une seule étude économique repérée a évalué le coût du dépistage néonatal du HCS. Dans cette étude réalisée en Thaïlande, Thiboonboon et ses collaborateurs [2015] ont effectué une analyse du rapport coût-efficacité et une analyse coût-utilité du dépistage néonatal en considérant six maladies prioritaires, dont le déficit multiple en carboxylase (MCD)²³. Selon leur modèle, le MCD est la seule maladie pour laquelle la prise en charge médicale précoce serait une option dominante. Le fait de dépister le MCD pourrait réduire à vie les coûts liés à la maladie, et le dépistage serait associé à de meilleurs résultats cliniques mesurés en années de vie gagnées et années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY) par rapport à l'absence de dépistage néonatal du MCD. Thiboonboon et ses collaborateurs [2015] ont conclu que le traitement précoce des patients atteints du MCD est considéré comme globalement favorable économiquement, même si le rapport coût-efficacité du programme de dépistage néonatal thaïlandais par MS/MS dans son ensemble ne semble pas avantageux selon les critères établis pour ce pays. Les données et hypothèses employées par ces auteurs ne sont toutefois pas toutes pertinentes pour le contexte québécois, et leurs résultats, particulièrement en termes de coûts, sont difficilement transférables.

²³ Tel que mentionné plus tôt, dans certains pays, on utilise le terme « déficit multiple en carboxylase » (MCD) pour désigner le HCS même si cette entité comprend aussi, par définition, le déficit en biotinidase (BIOT). Dans cette publication qui aborde le dépistage par spectrométrie de masse en tandem, MCD fait vraisemblablement référence au HCS, puisque le BIOT est dépisté par un test enzymatique.

Points saillants

Quelques études qui ont abordé les défis organisationnels de l'expansion d'un programme de dépistage ont été recensées. Les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les différents intervenants et le manque de ressources humaines sont les enjeux les plus souvent cités.

Aucune étude économique repérée, avec des données transférables au Québec, n'a évalué le coût du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HCS.

DISCUSSION

Problématique de santé

Le déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) est une maladie autosomique récessive liée à un trouble du métabolisme de la biotine, qui entraîne une déficience précoce et multiple en carboxylases. Sans traitement, l'état de santé des nouveau-nés atteints progresse vers une acidose métabolique sévère, un œdème cérébral, le coma et même le décès. Une corrélation entre le génotype et le phénotype a été établie pour au moins deux variants génétiques. Les patients chez qui des variants génétiques diminuent faiblement l'activité de l'enzyme vont développer des symptômes après la période néonatale et auront une bonne réponse au traitement, alors que les patients qui ont des mutations considérées comme létales développeront des symptômes en période néonatale, ils seront réfractaires au traitement standard et seront plus à risque de décéder de la maladie.

La prévalence mondiale à la naissance est évaluée entre 1 cas sur 100 000 à 1 cas sur 200 000 naissances. Au Québec, moins de 5 patients auraient reçu ce diagnostic en se basant sur leur présentation clinique. Il n'y a pas de consensus international sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du HCS par MS/MS. Plusieurs pays ou provinces ont cessé le dépistage de cette maladie, puisqu'elle est extrêmement rare, que la forme sévère se manifeste avant l'obtention des résultats du dépistage en plus de générer un nombre important de faux positifs. Il n'est pas exclu que certains patients soient décédés de cette maladie avant l'obtention d'un diagnostic. Selon Lund et ses collaborateurs [2007], la prévalence estimée à la suite de l'étude portant sur la fréquence des porteurs avant l'instauration du dépistage de cette EIM dans certains territoires isolés excède largement le nombre cas repérés et traités. Une association entre le HCS et des cas de mort subite du nourrisson aurait été documentée [Van Rijt *et al.*, 2016]. Dans la situation qui a cours actuellement au Québec, comme le résultat du dépistage est généralement disponible entre le 10^e et le 13^e jour de vie, il serait obtenu en temps opportun pour environ 60 % des patients.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Le diagnostic du HCS repose sur le tableau clinique jumelé à la présence d'acides organiques typiques. Les critères diagnostiques spécifiques au HCS sont l'excrétion élevée dans l'urine de lactate, de 3-hydroxypropionate, de méthylcitrate, de tiglylglycine et d'acide 3-hydroxyisovalérique (3-HIVA), en plus de la présence de 3-méthylcrotonyl glycine (3-MCG) [Dietzen *et al.*, 2009]. Une analyse des variants génétiques ou de l'activité enzymatique des carboxylases isolées est parfois requise pour confirmer le diagnostic [Donti *et al.*, 2016]. Le diagnostic différentiel entre le HCS et le BIOT, ce dernier caractérisé par une apparition généralement plus tardive, repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la biotinidase et, en cas d'activité normale de celle-ci, sur le dosage de l'activité de l'holocarboxylase synthétase. Lorsque tous les examens ne sont pas réalisés, le diagnostic peut être complexe et des erreurs diagnostiques ont été rapportées. Des patients possédant les variants génétiques pathogènes associés au

syndrome de Leigh auraient reçu un diagnostic de HCS [Larson *et al.*, 2019; Balasubramaniam *et al.*, 2017]. Le traitement spécifique du HCS est la supplémentation en biotine, qui est simple et peu coûteuse et qui améliore l'état clinique d'environ 65 % des enfants symptomatiques en plus de prévenir l'apparition de tout ou une partie des symptômes chez les sujets présymptomatiques.

Performance du dépistage néonatal

Le dépistage néonatal du HCS, fait par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin, consiste principalement en la détection d'une concentration élevée de C5-OH, un marqueur non spécifique aussi utilisé pour diagnostiquer d'autres EIM. Les résultats concernant la performance du test de dépistage du HCS sont variables et basés sur un faible nombre de patients, ce qui entraîne une imprécision sur les estimations de la sensibilité. Les normes édictées par le PQDNSU sur la performance sont respectées pour la sensibilité et pour la spécificité (norme 3.1 de > 99 %; [MSSS, 2018]). Deux des sept études pour lesquelles une spécificité a été calculée obtiennent un seuil inférieur à celui de 99,975 % jugé limite par les experts du comité consultatif et des taux de référence s'approchant de la norme établie par le PQDNSU à < 35 cas sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018]). La valeur prédictive positive était de moins de 2 % pour 6 études et de 13 % pour la seule étude qui a utilisé un test de deuxième intention. De 87 à 100 % des cas orientés vers une démarche diagnostique étaient des résultats faux positifs et de 5,0 à 100 % de ces faux positifs résultaient de la découverte secondaire d'autres EIM, principalement des cas de 3-MCC ou des cas de 3-MCC maternel, le plus souvent asymptomatiques. Selon les normes du Ministère, le taux de référence de chaque maladie secondaire doit être inférieur à 1 cas sur 10 000 participants au dépistage (norme 3.1.2; [MSSS, 2018]), ce que le 3-MCC respecte, selon les études retenues. Dans le contexte québécois, les patients pour lesquels des découvertes fortuites ou secondaires sont suspectées à la suite des résultats du dépistage doivent être orientés vers les centres de références [MSSS, 2018].

Efficacité du dépistage néonatal

L'efficacité du test de dépistage n'a pu être évaluée à partir d'études comparatives prospectives. Les données disponibles suggèrent davantage de manifestations cliniques dans le groupe repéré cliniquement, mais il n'est pas possible de dire si cette différence est explicable par la prise en charge rapide avec le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie. Les limites des études rétrospectives présentées, dont un très faible nombre de cas, un important biais de sélection et l'absence d'un devis comparatif, restreignent la portée de leurs résultats.

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du HCS. Néanmoins, le risque de faux positifs et le repérage de mères atteintes constituent des enjeux psychosociaux liés au dépistage du HCS. Aussi, les avis sont partagés concernant la divulgation d'information fortuite suivant le dépistage néonatal, et cet élément est critique pour le HCS où plusieurs cas potentiels de 3-MCC sont à prévoir. Les préoccupations des membres des différents comités consultés rejoignent les enjeux

éthiques répertoriés dans la littérature, qui ont été davantage détaillés dans un document séparé, *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*. Ils ont notamment insisté sur la nécessité de fournir un soutien psychosocial aux parents dès l'annonce d'un résultat positif au test de dépistage, et aussi aux enfants atteints d'une EIM. Cela pourrait aider à la gestion de l'anxiété générée par l'annonce d'un résultat de dépistage positif, favoriser l'attachement parental ainsi que l'acceptation et l'adhésion aux traitements advenant un diagnostic confirmé d'une EIM.

Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage

Un survol de la littérature a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels de l'élargissement du programme de dépistage comme les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les intervenants, un manque de ressources humaines pour suivre toutes les étapes liées au dépistage et au suivi à long terme des patients atteints d'une maladie métabolique rare.

Les familles consultées, de même que les membres du comité de suivi, ont mentionné qu'une amélioration du processus de communication d'un résultat de dépistage positif serait souhaitable. L'annonce d'un résultat positif a été caractérisée comme étant extrêmement anxiogène. À ce moment marquant, un manque d'information de source fiable sur les maladies dépistées et sur les étapes subséquentes a été déploré par plusieurs. Une meilleure diffusion de l'information sur les erreurs innées du métabolisme aux médecins de famille et aux pédiatres de la province a été suggérée par les membres du comité de suivi, afin que ces professionnels puissent mieux soutenir les patients atteints d'une EIM ou en attente de la confirmation diagnostique, et ainsi seconder les professionnels spécialisés dans la prise en charge de leurs patients.

Pour le centre fiduciaire, le dépistage du HCS nécessiterait l'ajout de nouveaux algorithmes et une période de test d'environ six mois. L'achat d'un nouvel appareil de MS/MS pourrait être nécessaire advenant l'introduction de plusieurs EIM au programme de dépistage. Il n'y aurait pas de gestes infirmiers et techniques (transport et laboratoire) additionnels engendrés par une éventuelle introduction du HCS au programme, puisqu'un prélèvement sanguin sur papier buvard chez tous les nouveau-nés québécois est déjà effectué. Cependant le temps d'analyse et de validation des résultats par le médecin biochimiste ou le biochimiste clinique, et le nombre de parents et de centres de référence à contacter par l'infirmière pourraient être augmentés en raison des taux de références estimés.

Le risque de faux positifs et le repérage de maladies secondaires liées au test de dépistage du HCS pourraient être réduits par le séquençage du gène *HLCS* en deuxième intention, selon l'expérience danoise. Un tel test, utilisé uniquement au Danemark, paraît utile pour établir un diagnostic définitif et pour prédire les issues cliniques de certains individus atteints d'un HCS [Lund *et al.*, 2012]. L'ajout de ce test de deuxième intention serait toutefois associé à de nouveaux enjeux, tels des enjeux d'acceptabilité (consentement des participants, divulgation de la découverte de mutations dont le rôle est inconnu) et de faisabilité organisationnelle – coûts de validation, ajout d'un délai

supplémentaire de 2 à 3 jours avant l'obtention du résultat du dépistage pour une maladie souvent très précoce, nouveaux investissements en équipements et frais de fonctionnement.

Pour les centres de références, l'afflux important de nouveaux cas orientés vers une consultation pour obtenir un diagnostic pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. L'engorgement potentiel des quatre centres de références a d'ailleurs été une préoccupation de diverses parties prenantes consultées. D'après les données disponibles sur la performance, si environ 82 000 nouveau-nés²⁴ participaient annuellement au dépistage néonatal, le dépistage néonatal du HCS au Québec pourrait générer entre 6 et 28 résultats positifs chez des nouveau-nés qui seraient alors orientés en urgence vers une confirmation diagnostique. De ceux-ci, moins de 1 cas serait atteint du HCS.

Les membres des comités ont mentionné que les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal sont toujours vus en urgence dans les centres de référence en maladies métaboliques, d'une part en raison de possibles manifestations très précoces de ces maladies, et d'autre part pour réduire le délai entre l'appel du centre fiduciaire aux parents et l'offre d'une information et d'une prise en charge plus spécialisées. Ces consultations en urgence ont des répercussions sur les activités usuelles des centres de référence, puisque des consultations moins urgentes doivent alors être déplacées. Elles sont donc faites au détriment des services destinés à d'autres patients, qu'il s'agisse de patients connus dont l'état requiert un suivi périodique ou de nouveaux patients qui n'ont pas encore reçu de diagnostic et de prise en charge spécialisée. Ces retards pourraient avoir des conséquences cliniques.

Certains membres du comité de suivi ont souligné que l'indicateur de performance qui estime la proportion des sujets référés par le dépistage et qui sont vus dans les centres de référence à l'intérieur de délais préétablis ne « capte » pas le déplacement des ressources au détriment d'autres clientèles. Cet indicateur s'avère donc insuffisant pour estimer la capacité du système à faire face à l'ajout de nouvelles maladies au PQDNSU. Certains membres du comité de suivi ont aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés, qui résulterait d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM qui seraient suivis dans ces centres jusqu'à leur 18^e année ou parfois au-delà.

²⁴ Le nombre de cas de HCS qui seraient référés advenant le dépistage néonatal sanguin de cette maladie est basé sur le taux de référence minimal et maximal obtenu dans les études de programme et corrigé avec la donnée sur les naissances tirée du *Registre des événements démographiques du Québec* tenu par l'Institut de la statistique du Québec. La donnée provisoire sur le nombre de naissances de 2017 (83 900) a été utilisée, multipliée par le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %).

Impact économique du dépistage néonatal du HCS

Une évaluation économique de l'ajout du HCS à un programme de dépistage existant a été repérée. Les données et hypothèses employées par les auteurs thaïlandais ne sont toutefois pas toutes pertinentes pour le contexte québécois, et leurs résultats, particulièrement en termes de coûts, sont difficilement transférables au Québec. Pour ce qui est du traitement, la biotine se trouve aisément en pharmacie à un coût annuel variant de 100 \$ à 400 \$²⁵ pour une dose quotidienne de 20 mg.

Opinion des experts

Les experts du comité consultatif se sont montrés unanimement en défaveur du dépistage néonatal du HCS, tout en soulignant la disponibilité d'un traitement accepté et jugé utile pour une large proportion de patients. La proportion non négligeable des patients qui développent des symptômes avant que les résultats du dépistage ne soient disponibles, la détection concomitante de maladies comme le 3-MCC et la faible incidence de la maladie ont été les éléments déterminants en défaveur du dépistage. Si le test de dépistage avait été plus performant ou si un test de deuxième intention accessible et rapide avait été disponible, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients aurait pu être différent.

²⁵ Prix obtenus depuis IQVIA, consulté le 19 septembre 2019 (disponible à : <https://www2.imsbi.com>).

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) par MS/MS ont fait l'objet d'échanges avec les experts du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques. La perspective des patients, des parents et des proches aidants, des responsables ou membres d'associations de patients atteints de maladies rares et des citoyens ont été recueillies concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux soulevés par celui-ci. Ces perspectives et enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques et ont été intégrés à leurs délibérations.

Position du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Parmi les enjeux qui ont particulièrement retenu l'attention des membres du CEC, il y a l'importance de maintenir l'accès aux spécialistes qui s'occupent des erreurs innées du métabolisme. Les personnes consultées ont insisté sur le fait que l'introduction d'un test de dépistage ne devrait pas être faite au détriment de l'accès à ces mêmes ressources pour les patients atteints d'autres maladies génétiques.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CEC se sont tous ralliés autour d'un positionnement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HCS en dépit d'une hésitation relative à la disponibilité d'un traitement qui améliorerait le pronostic d'une partie des patients atteints. Les principales raisons évoquées sont la proportion de résultats du dépistage qui n'arriveraient pas en temps opportun, le nombre de résultats faux positifs, dont une grande proportion qui sont des cas de 3-MCC, ainsi que la rareté de la maladie.

Constats et recommandation de l'INESSS

Compte tenu des constats suivants qui découlent de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles :

- il existe une incertitude concernant la prévalence réelle du HCS au Québec;
- la forme néonatale est caractérisée par une décompensation métabolique, avec des symptômes cutanés divers, au cours des heures ou des semaines suivant la naissance;
- sans traitement à la biotine, la condition des nouveau-nés se détériore vers une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès;
- le résultat du test de dépistage serait disponible avant l'apparition des symptômes pour environ 60 % des patients;
- une corrélation entre le génotype et phénotype a été établie pour au moins deux variants génétiques;

- le pronostic est bon pour environ 65 % des patients chez qui la biotine permet de renverser les symptômes ou de prévenir presque entièrement leur apparition;
- l'incertitude entourant la sensibilité et la valeur prédictive positive du test est importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- le risque de faux positifs, de cas maternels du HCS et le repérage d'autres EIM non ciblées par le dépistage, particulièrement de 3-MCC, constituent les enjeux les plus importants liés au dépistage du HCS;
- l'utilisation d'un test de deuxième intention par analyse de variants génétiques pourrait améliorer la valeur prédictive du test;
- on ne peut conclure à l'efficacité du dépistage du HCS en raison du nombre restreint de données provenant d'études qui comportent d'importantes limites;
- aucune étude comparative n'a été repérée, qui aurait évalué l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du HCS;
- les impacts organisationnels et populationnels de l'ajout de maladies au PQDNSU soulèvent des préoccupations quant aux :
 - ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
 - répercussions potentielles sur l'offre actuelle de services spécialisés pour 6 à 28 cas supplémentaires de référence en urgence diagnostique.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage néonatal du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) par spectrométrie de masse en tandem sur la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie extrêmement rare au Québec et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées. Il permettrait de documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. De plus, une meilleure information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

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 Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- American Society of Human Genetics et American College of Medical Genetics (ASHG/ACMG). Genetic testing in adoption. The American Society of Human Genetics Social Issues Committee and The American College of Medical Genetics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):761-7.
- Association of Public Health Laboratories (APHL). Case definitions [site Web]. NewSTEPS. Silver Spring, MD : APHL; 2015. Disponible à : <https://www.newsteps.org/case-definitions>.
- Bailey DB et Zimmerman SJ. The future of newborn screening: Why and how partnerships will be needed for success. *N C Med J* 2019;80(1):28-31.
- Bailey LM, Ivanov RA, Jitrapakdee S, Wilson CJ, Wallace JC, Polyak SW. Reduced half-life of holocarboxylase synthetase from patients with severe multiple carboxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(6):E47-57.
- Balasubramaniam S, Lewis B, Mock DM, Said HM, Tarailo-Graovac M, Mattman A, et al. Leigh-like syndrome due to homoplasmic m.8993T>G variant with hypocitrullinemia and unusual biochemical features suggestive of multiple carboxylase deficiency (MCD). *JIMD Rep* 2017;33:99-107.
- Bandaralage SP, Farnaghi S, Dulhunty JM, Kothari A. Antenatal and postnatal radiologic diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency: A systematic review. *Pediatr Radiol* 2016;46(3):357-64.
- Baumgartner MR et Suormala T. Biotin-responsive disorders. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 375-82 .
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2e éd. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS; 2010. Disponible à : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078_fre.pdf.

- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- Burri BJ, Sweetman L, Nyhan WL. Heterogeneity of holocarboxylase synthetase in patients with biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(2):326-37.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- California Department of Public Health (CDPH). Newborn Screening Program (NBS) [site Web]. Sacramento, CA : CDPH; 2018. Disponible à : <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/Pages/nbs/Collection-Information.aspx>.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <http://www.raredisorders.ca/contenu/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: A three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- De Castro M, Zand DJ, Lichter-Konecki U, Kirmse B. Severe neonatal holocarboxylase synthetase deficiency in West African siblings. *JIMD Rep* 2015;20:1-4.
- De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. KCE Reports 267. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2016. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_267_Newborn_blood_screening.pdf.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem* 2009;55(9):1615-26.
- Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2016;7:40-4.
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. Paris, France : EURORDIS; 2009. Disponible à : <https://www.eurordis.org/fr/publication/voice-12000-patients>.
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.

- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) [Argumentaire]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149177/fr/argumentaire-evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Feuille de route – Dépistage néonatal des erreurs innées métaboliques par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/feuille_de_route_evaluation_a_priori_de_l_extension_du_depistage_neonatal_a_une_ou_plusieurs_erreurs_innees_du_metabolisme_p.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2009. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_895954/fr/spectrometrie-de-masse-note-de-cadrage.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening: New recommendations. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: On the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil>.
- 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_De_pistage_neonatal_sanguin.pdf.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport rédigé par Nathalie Laflamme, Marie Fortier, Carmen Lindsay et Jean Turgeon. Québec, Qc : INSPQ; 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(12).
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Kliegman RM et Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Pt XI: Genetic disorders of metabolism 19^e éd. Philadelphie, PA : Elsevier/Saunders; 2011.
- Lam C, Carter JM, Cederbaum SD, Neidich J, Gallant NM, Lorey F, et al. Analysis of cases of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) in the California newborn screening program reported in the state database. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):477-83.
- Larson AA, Balasubramaniam S, Christodoulou J, Burrage LC, Marom R, Graham BH, et al. Biochemical signatures mimicking multiple carboxylase deficiency in children with mutations in MT-ATP6. *Mitochondrion* 2018;44:58-64.
- Lee HC, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chan AO, Shek CC, et al. Analysis of inborn errors of metabolism: disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(7):983-9.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.

- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1): A06190341.
- 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.
- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(3):341-9.
- 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.
- Mayende L, Swift RD, Bailey LM, Soares da Costa TP, Wallace JC, Booker GW, Polyak SW. A novel molecular mechanism to explain biotin-unresponsive holocarboxylase synthetase deficiency. *J Mol Med (Berl)* 2012;90(1):81-8.
- McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *Am Sci* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.
- 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>.
- Morrone A, Malvagia S, Donati MA, Funghini S, Ciani F, Pela I, et al. Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. *Am J Med Genet* 2002;111(1):10-8.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.

- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar. HLCS. Bethesda, MD : U.S. National Library of Medicine; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar?term=HLCS%5Bgene%5D>.
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). National newborn screening status report. Austin, TX : NNSGRC; 2014. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20180328095908/https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- National Screening Unit (NSU). About the test [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : NSU; 2017. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/pregnancy-newborn-screening/newborn-metabolic-screening-programme-heel-prick-test/about-test>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). C5OH-related targets [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2018. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/c5oh-related-targets>.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 609018 - Holocarboxylase synthetase; HLCS [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2015. Disponible à : <https://omim.org/entry/609018>.
- 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. Déficit en biotinidase [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2011. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79241.
- Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med 2013;51(1):157-76.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-17 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2015-16 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2016.

- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2014-15 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2015.
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO). Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. Montréal, Qc : RQMO; 2019. Disponible à : <https://rqmo.org/wp-content/uploads/2019/02/Strat%C3%A9gie-Maladies-Rares-RQMO-f%C3%A9v-2019F.pdf>.
- Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, Lakshmi Kotthuri A, Eaton RB, Akella RR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: Experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2011;78(8):953-60.
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: Early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems integration: The next frontier in newborn-screening timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2019 [Epub ahead of print].
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée, 3e édition – Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. Montréal, Qc : Chenelière Éducation; 2017.
- Slavin TP, Zaidi SJ, Neal C, Nishikawa B, Seaver LH. Clinical presentation and positive outcome of two siblings with holocarboxylase synthetase deficiency caused by a homozygous L216R mutation. *JIMD Rep* 2014;12:109-14.
- Sontag MK, Sarkar D, Comeau AM, Hassell K, Botto LD, Parad R, et al. Case definitions for conditions identified by newborn screening public health surveillance. *Int J Neonatal Screen* 2018;4(2):16.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Suormala T, Fowler B, Duran M, Burtcher A, Fuchshuber A, Tratzmüller R, et al. Five patients with a biotin-responsive defect in holocarboxylase formation: Evaluation of responsiveness to biotin therapy in vivo and comparative biochemical studies in vitro. *Pediatr Res* 1997;41(5):666-73.

- Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Hum Mutat* 2005;26(4):285-90.
- Tammachote R, Janklat S, Tongkobpetch S, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Holocarboxylase synthetase deficiency: Novel clinical and molecular findings. *Clin Genet* 2010;78(1):88-93.
- Tang NL, Hui J, Yong CK, Wong LT, Applegarth DA, Vallance HD, et al. A genomic approach to mutation analysis of holocarboxylase synthetase gene in three Chinese patients with late-onset holocarboxylase synthetase deficiency. *Clin Biochem* 2003;36(2):145-9.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: Recommendations from Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Silver Spring, MD : Association of Public Health Laboratories (APHL); 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- 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 : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=763.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. An economic evaluation of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry in Thailand. *PLoS One* 2015;10(8):e0134782.
- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 years of innovative newborn screening in North Carolina. *N C Med J* 2019;80(1):45-8.
- Van Hove JL, Josefsberg S, Freehauf C, Thomas JA, Thuy le P, Barshop BA, et al. Management of a patient with holocarboxylase synthetase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;95(4):201-5.

- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York State. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Wilson CJ, Myer M, Darlow BA, Stanley T, Thomson G, Baumgartner ER, et al. Severe holocarboxylase synthetase deficiency with incomplete biotin responsiveness resulting in antenatal insult in Samoan neonates. *J Pediatr* 2005;147(1):115-8.
- Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: Consequences and considerations. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1424-9.
- Yang L, Zhang Y, Yang J, Huang X. Effects of birth weight on profiles of dried blood amino-acids and acylcarnitines. *Ann Clin Biochem* 2018;55(1):92-9.
- Yang X, Aoki Y, Li X, Sakamoto O, Hiratsuka M, Kure S, et al. Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutation spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency. *Hum Genet* 2001;109(5):526-34.
- 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.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: Two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):115-20.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: Outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- 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

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin du déficit en holocarboxylase synthétase (HCS) au programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du HCS est pertinent?

Questions d'évaluation spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant le HCS?
2. Est-ce possible de dépister précocement le HCS et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage du HCS est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage du HCS est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage du HCS entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du HCS?
4. Quel est l'impact sur le système de l'ajout du HCS au programme québécois de dépistage néonatal?

Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure A 1 présente les activités effectuées dans le cadre du programme de dépistage néonatal québécois à partir d'échantillons sanguins selon le cadre de référence [MSSS, 2018].

Figure A 1 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin

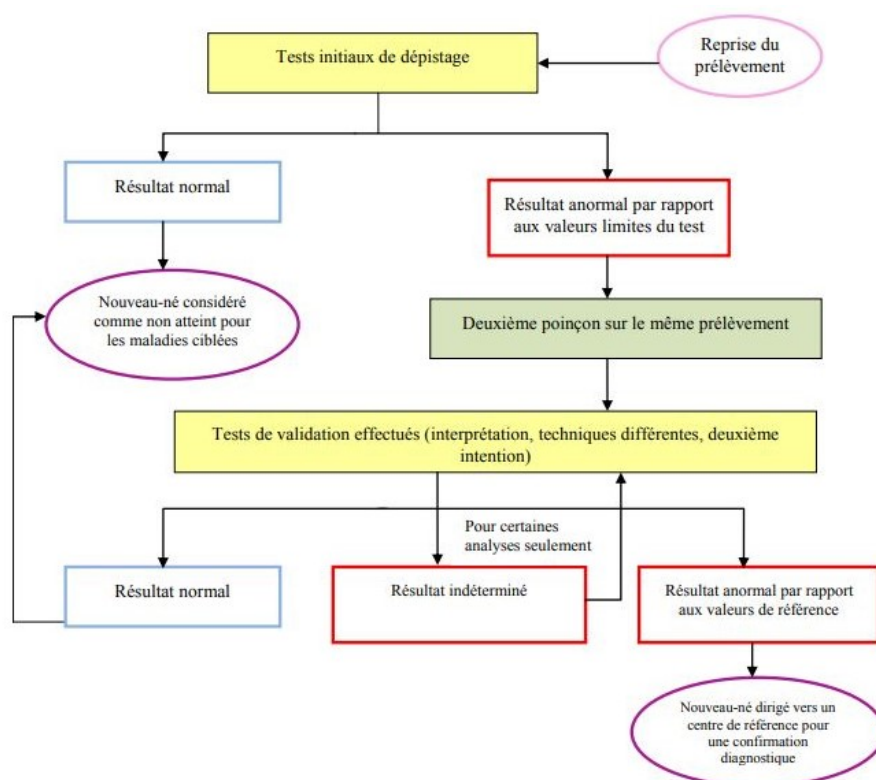


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire, août 2018 [MSSS, 2018].

Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS²⁶ a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

Une recherche exhaustive de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase* et *EBM Reviews* (2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité, l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe B](#).

Une seconde recherche de littérature a été menée pour identifier les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal des EIM. La méthodologie et les résultats détaillés sont présentés dans un document séparé intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du*

²⁶ La stratégie de recherche a été faite conjointement pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal d'EIM demandée par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des sept EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des neuf autres EIM pour lesquelles les avis sont publiés en 2020.

métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants. Les éléments principaux ont toutefois été intégrés au chapitre consacré à l'innocuité du dépistage néonatal.

Une dernière mise à jour des stratégies de recherche a été effectuée en septembre 2019 et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été menée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

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

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, un ouvrage de référence sur les maladies métaboliques [Saudubray *et al.*, 2016], les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints du HCS. Les études de cas retenues pour évaluer si les résultats du dépistage du HCS arrivent au moment opportun devaient présenter plus d'un cas et avoir été publiées après 2000.

Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publication ont été recherchés – rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de programme de dépistage néonatal, études de cohortes et séries de cas. Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées ont également été recensés. Les études retenues pour la section sur la performance du dépistage du HCS devaient porter sur plus de 100 000 participants. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). Les critères de sélection des publications sont présentés dans le tableau A1. La sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM répertoriées par la recherche de l'information scientifique a été effectuée par un examinateur selon les critères de sélection présentés ci-dessus. Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second examinateur et ont été présentées à l'[annexe D](#).

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

Élément PICOTS	Critère d'inclusion
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
Intervention	Test de dépistage à partir d'un échantillon de sang séché pour l'une des neuf EIM (HCY, IVA, CUD, MSUD, HCS, β KT, HMG, BIOT et GALT), ou Programme de dépistage néonatal ciblant l'une des neuf EIM considérées.
Comparateur	Démarches diagnostiques pour l'EIM considérée, en l'absence d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM considérée.
Résultats (Outcomes)	Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection. Efficacité du dépistage : morbidité, mortalité, qualité de vie. Effets indésirables : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.
Contexte (Setting)	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des neuf EIM considérées.

Enjeux éthiques, organisationnels et économiques (questions 3 et 4)

Pour les enjeux éthiques, organisationnels et économiques, les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour une ou plusieurs des EIM considérées.

Processus d'extraction et d'analyse des données

L'extraction des données sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a d'abord été effectuée à partir des rapports d'ETMIS et des revues systématiques. Pour la plupart des dossiers, l'information contenue dans les rapports d'ETMIS et les revues systématiques était incomplète et insuffisante, de sorte que les données provenant des études primaires d'évaluation de programme et de projets pilotes ou d'autres plans d'étude ont été analysées afin de prendre en considération les meilleures preuves disponibles.

L'extraction des données sur la performance a été effectuée par un examinateur à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli et préalablement testé sur quelques études. Les données ont été validées par un deuxième examinateur.

L'extraction des données sur la problématique de santé, les enjeux éthiques, organisationnels et économiques a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données ont été décrites de façon narrative ou elles ont été présentées dans des tableaux. Un professionnel scientifique en économie a contribué à l'analyse des données des études économiques, en collaboration avec l'équipe de travail.

La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par les professionnelles de l'INESSS à partir des données provenant des études primaires qui indiquaient le nombre de participants au dépistage et les résultats du dépistage. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs²⁷. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne mentionnaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe du projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

Appréciation des limites des publications sélectionnées

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été effectuée méthodiquement. En effet, elle ne reflète pas le niveau de qualité des études primaires dont les données sont issues. Les limites et les biais possibles des publications sélectionnées ont toutefois été analysés et ils ont servi à interpréter les données extraites des études retenues. Afin d'apprécier l'efficacité du dépistage, le risque de biais et les types de biais sont rapportés de manière qualitative dans le document pour les études retenues [Simpson *et al.*, 2017; Sterne *et al.*, 2016; Bonita *et al.*, 2010].

Collecte et analyse de données médico-administratives

Afin d'explorer la problématique de santé liée aux EIM, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les hospitalisations de courte durée et provenaient du fichier MED-ÉCHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2018) et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. Cependant, les codes CIM-10-CA²⁸ utilisés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier le HCS des autres maladies appartenant au même groupe.

Consultation des parties prenantes pour la 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 lors des rencontres du comité consultatif. Les experts ont été questionnés sur les enjeux

²⁷ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

²⁸ La CIM-10-CA (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale élaborée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui permet de rendre compte des données sur la mortalité et la morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour les besoins en données canadiennes.

techniques, cliniques, éthiques, organisationnels et économiques à considérer et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire de dépistage néonatal sanguin afin de recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement de ce laboratoire.

Une consultation auprès de patients atteints d'une EIM, de parents et de proches aidants a été organisée afin de recueillir les préoccupations et les besoins associés aux maladies métaboliques rares et de débattre des enjeux entourant le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Une entrevue a également été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec.

Les citoyens appartenant aux structures d'encadrement de l'INESSS, soit les comités d'excellence clinique, le comité scientifique et le conseil scientifique, ont été invités à participer aux travaux d'un groupe de discussion pour échanger sur leur perspective respective concernant les enjeux entourant le dépistage néonatal et les priorités sociales dans le contexte des maladies rares.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations de patients, parents, proches aidants, membres d'association et citoyens ont été présentées et discutées au comité consultatif, au CEC en dépistage des maladies chroniques ainsi qu'au comité de suivi. Elles font l'objet d'un document distinct intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*.

Le comité de suivi est composé de représentants de différents organismes et d'associations concernés par le dépistage néonatal. Il contribue à préciser les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

Analyse économique

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur le HCS. Ces données sont présentées dans le chapitre 8. Un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et une analyse d'impact budgétaire auraient été réalisés si les membres du CEC avaient jugé pertinent d'approfondir davantage les aspects liés à l'implantation et aux enjeux économiques. L'analyse économique n'a donc pas été réalisée dans cet avis.

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes, des médecins-conseils, d'une lectrice externe et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé de deux médecins généticiens, d'un médecin biochimiste, d'un biochimiste clinique, d'une conseillère en génétique, d'une nutritionniste et d'une infirmière qui détiennent une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques et à la collecte de données contextuelles et expérientielles. Les membres ont été invités à se prononcer sur la pertinence du dépistage des maladies évaluées.

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

Processus de délibération et formulation de la recommandation

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal du HCS s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du Comité d'excellence clinique ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux associés à l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficience et de procéder à une analyse d'impact budgétaire au besoin. Le cas échéant, ces analyses seraient alors présentées dans un deuxième temps. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration des recommandations par les membres du CEC.

Cette démarche visait à déterminer 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. Chaque EIM a été évaluée individuellement et les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister en temps opportun, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal, la performance du test de dépistage néonatal sanguin ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques liés au dépistage.

Le CEC a eu l'occasion, lors d'une rencontre supplémentaire, de prendre en considération l'ensemble des enjeux éthiques, organisationnels et économiques qui ont émergé lors des revues de la littérature ciblées et des consultations, et de rediscuter des recommandations relatives à la pertinence du dépistage néonatal pour les neuf EIM.

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 au dossier 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.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 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 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 diseas*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
- #13 CIT-1[tiab] OR CIT-I[tiab] OR CIT-2[tiab] OR CIT-II[tiab] OR argininosuccinate synthase*[tiab] OR citrullinemia*[tiab] OR citrullinaemia*[tiab] OR citrullinuri*[tiab] OR citrin[tiab] OR argininemia*[tiab] OR argininaemia*[tiab] OR hyperargininemia*[tiab] OR hyperargininaemia*[tiab] OR ARG[tiab] OR

- arginase[tiab]OR (((argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab]) OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab]))
- #14 triple H syndrome[tiab] OR (HHH[tiab] AND syndrome[tiab]) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[tiab] OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria[tiab] OR (hyperornithin*[tiab] AND hyperammon*[tiab] AND homocitrullin*[tiab]) OR ornithine translocase[tiab] OR ornithine transporter[tiab]
- #15 propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic aciduri*[tiab] OR propionyl-CoA carboxylase*[tiab] OR propionyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (ketotic[tiab] OR (ketoacid*[tiab] AND leukopeni*[tiab]) AND (glycin*[tiab] OR hyperglycin*[tiab])) OR (propionic[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab])) OR (propionyl*[tiab] AND carboxyla*[tiab])
- #16 3-MCC*[tiab] OR MCC[tiab] OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase*[tiab] OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (methylcroton*[tiab] OR (methyl[tiab] AND croton*[tiab]) AND (glycinuri*[tiab] OR carboxyla*[tiab]))
- #17 methylmalonicacidaemi*[tiab] OR methylmalonicaciduri*[tiab] OR (methylmalon*[tiab] OR (methyl[tiab] AND malon*[tiab])) AND ((acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab] OR aciduria*[tiab]) OR ((CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND (mutase*[tiab] OR isomerase*[tiab] OR epimerase*[tiab]))) OR cobalam*[tiab] OR cbl*[tiab] OR mut[tiab] OR transcobalam*[tiab] OR tcb1r[tiab] OR MMA[tiab] OR MCM[tiab]
- #18 isovalericacidaemi*[tiab] OR isovalericacidemi*[tiab] OR ((isovaleric[tiab] OR isovaleryl*[tiab]) AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab] OR dehydrogenase*[tiab]))
- #19 HLCS[tiab] OR HCS[tiab] OR (multiple[tiab] AND carboxylase*[tiab]) OR ((holocarboxylase*[tiab] OR (holo[tiab] AND carboxylase*[tiab])) AND synthetase*[tiab])
- #20 biotinidase*[tiab]
- #21 beta-ketothiolase*[tiab] OR BKT[tiab] OR (2-methyl*[tiab] AND 3-hydroxybutyr*[tiab] AND (acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab])) OR (alpha[tiab] AND methylacetoacetic[tiab] AND aciduria*[tiab]) OR ((3-alpha-oxothiolase[tiab] OR 3-alpha-ketothiolase[tiab] OR T2[tiab] OR 3-alpha-ktd[tiab] OR MAT[tiab]) AND (defect*[tiab] OR deficien*[tiab])) OR (mitochondrial[tiab] AND (acetoacetyl[tiab] OR 2-methylacetoacetyl[tiab]) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND thiolase*[tiab])
- #22 homocystinuri*[tiab] OR hypermethioninaemi*[tiab] OR hypermethioninemi*[tiab] OR (cystathionine[tiab] AND beta[tiab] AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab])) OR cystathionine-b-synthase*[tiab] OR cystathionine-b-synthetase*[tiab] OR CBS deficienc*[tiab]

- #23 carnitine transport defect[tiab] OR carnitine uptake defect[tiab] OR ((carnitine[tiab] AND (transport*[tiab] OR uptake[tiab])) AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab])) OR CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSF[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 DBT[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 uridytransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridy[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)

Limites²⁹ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : septembre 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

²⁹. 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).

- #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 acyltransferase/ OR cystathionine beta synthase/ OR homocystinuria/OR carnitine/ OR maple syrup urine disease/ OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ OR galactosemia/
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #11 screen*.ti,ab
- #12 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #13 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #14 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #15 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propioniacidemia* OR propioniacidaemia* 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 uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) 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 : septembre 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propioniacidemia* OR propioniacidaemia* 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 deficient*)) 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 (deficient*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficient* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficient* 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 uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

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

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

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : septembre 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
- #5 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports d'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

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

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

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

Health Quality Ontario (HQP)

<http://www.hqontario.ca/Evidence>

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)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1

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)

<http://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
http://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
<http://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)
<http://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://www.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.cismef.org/>

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

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

<http://www.albertahealthservices.ca/info/page9014.aspx>

BC - Health

<http://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)

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

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterhealthforum.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.perinataleservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)
<http://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)
<http://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://www.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=376>

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

<http://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 - Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.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-precoce>

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

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

Royaume-Uni - Newborn bloodspot screening Wales

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

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)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

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/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

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>

Laboratoire du CHUS

<https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/laboratoires-repertoire-des-analyses/>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>

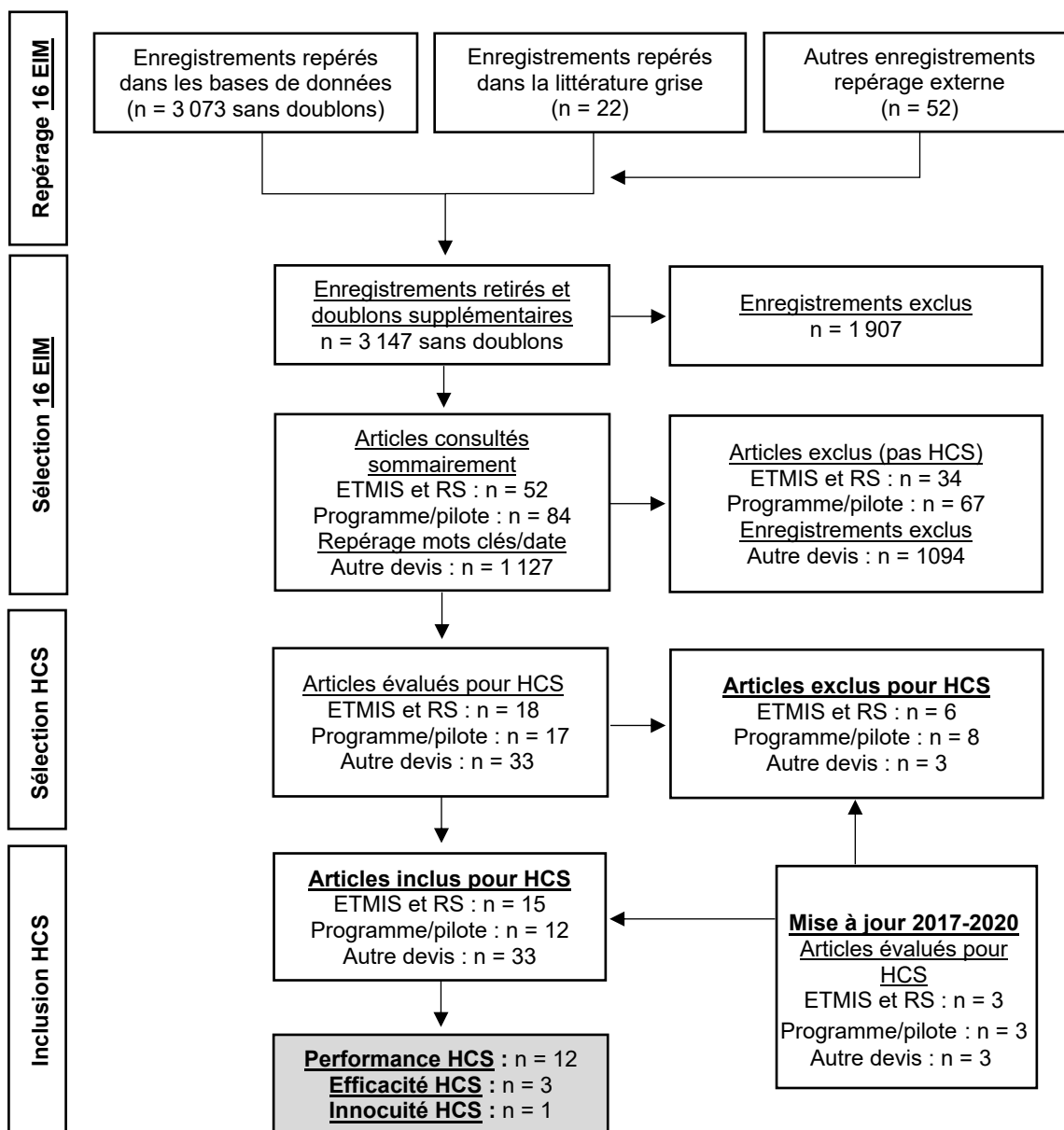
ANNEXE C

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

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE D

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

Tableau D 1 Publications non retenues

Référence	Raison
Rapport d'ETMIS (4)	
HAS [2018]	Feuille de route. Aucune donnée utile sur le HCS (ou MCD) qui n'a pas été évalué par la HAS.
KCE [De Laet <i>et al.</i> , 2016]	Aucune donnée sur le HCS
HCN [2015]	Aucune donnée sur le HCS
HAS [2009]	Note de cadrage. Aucune donnée utile sur le HCS (ou MCD) qui n'a pas été évalué par la HAS.
Revue systématique (2)	
Ozben (partie NACB), 2013	Aucune donnée sur la performance pour le HCS
Fernandez-Lainez <i>et al.</i> , 2012	Revue sur les marqueurs et tests diagnostiques utilisés pour les tests de dépistage néonatal par MS/MS, sans données sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer
Évaluation de programme ou projet pilote (8)*	
Lund <i>et al.</i> , 2020	Impossibilité d'évaluer adéquatement le nombre de faux positifs obtenus pour la période 2002-2019, puisque les autres maladies utilisant le C5-OH comme marqueur ont cessé d'être dépistées en 2006 et que le nombre total de C5-OH positifs (HCS, 3-MCC, HMG, 3-MGCH) dans cet article est inférieur à celui publié dans l'article de Lund [2012] pour la période 2002-2011.
Chong <i>et al.</i> , 2017	Données de performance incomplètes pour le HCS, ne permettant pas de faire les calculs appropriés et un nombre de participants < 35 000.
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer, et un nombre de participants < 35 000.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Données de performance incomplètes pour le HCS, ne permettant pas de faire les calculs appropriés. Incidence approximative.
Sahai <i>et al.</i> , 2011	Aucune donnée sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer, et un nombre de participants < 5 000.
Loukas <i>et al.</i> , 2010	Aucune donnée sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer, et un nombre de participants < 50 000.
Yoon <i>et al.</i> , 2005	Aucune donnée sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer, et un nombre de participants < 80 000.
Yoon <i>et al.</i> , 2003	Aucune donnée sur la performance pour le HCS ou permettant de les calculer, et un nombre de participants < 45 000.

Référence	Raison
Autre devis d'étude (3)	
Suormala <i>et al.</i> , 1997	Série de cas datant d'avant 2000
McHugh <i>et al.</i> , 2011	Données de performance incomplètes pour le HCS, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Burri <i>et al.</i> , 1985	Série de cas datant d'avant 2000

* Tous les programmes de dépistage portant sur moins de 100 000 participants ont été exclus.

Sigles : HAS : Haute Autorité de Santé; HCN : Health Council of the Netherlands; KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

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

Québec



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

