

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en bêta-cétothiolase (β KT)

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 bêta- céthioliase (β KT)

Rédaction

Julie Brunet
Maryse St-Louis

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

Auteurs

Julie Brunet, Ph. D.

Maryse St-Louis, Ph. D.

Ingeborg Blancquaert, 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.

Coordonnatrice scientifique

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

ISBN 978-2-550-87137-8 (PDF) INESSS

© 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 déficit en bêta-cétothiolase (β KT). Rapport rédigé par Julie Brunet et Maryse St-Louis. Québec, Qc : INESSS; 73 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 par des compagnies spécialisées en nutrition médicale pour des activités organisées en lien avec des maladies métaboliques héréditaires.

Responsabilité

L'Institut endosse 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. Démarche 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	7
2.3. Présentation clinique	7
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	8
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	10
3.1. Modalités diagnostiques	10
3.2. Modalités de traitement et suivi	10
3.2.1. Traitement en phase symptomatique aiguë	10
3.2.2. Traitement et surveillance à long terme	11
3.3. Pronostic.....	11
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	13
4.1. Description des études primaires	13
4.1.1. Population et prélèvement sanguin	13
4.1.2. Tests de dépistage et référence diagnostique	13
4.1.3. Faux négatif	13
4.2. Résultats de performance	16
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive.....	16
4.2.2. Taux de référence et taux de détection	16
4.2.3. Faux positifs et découvertes secondaires liées au test de dépistage du β KT par MS/MS	16
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	18
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	20

6.1. Maladies secondaires	20
6.2. Faux négatifs	20
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LE MONDE	22
8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE	25
8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels.....	25
8.2. Revue de la littérature économique.....	28
DISCUSSION.....	29
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS	34
RÉFÉRENCES.....	36
ANNEXE A.....	46
Méthodologie	46
ANNEXE B.....	54
Stratégie de repérage de la littérature scientifique.....	54
ANNEXE C.....	70
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du β KT	70
ANNEXE D.....	71
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal par MS/MS du β KT	71
ANNEXE F	72
Présentation clinique des patients atteints de β KT dans neuf études ou séries de cas	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic.....	8
Tableau 2 Description des études primaires et des résultats des tests	15
Tableau 3 Résultats de la performance du test de dépistage néonatal sanguin du β KT par MS/MS ...	17
Tableau 4 Décompensation et développement neurologique et cognitif de patients atteints de β KT selon le mode de repérage	19
Tableau 5 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal du β KT.....	23
Tableau 6 Prises de position en faveur du dépistage néonatal du β KT.....	24

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Catabolisme de l'isoleucine et des acides gras	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 les 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 bêta-cétothiolase (β KT) est présentée dans cet avis.

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal du β KT 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, des patients et de parents ou de proches aidants de patients atteints d'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 β KT est un désordre de l'utilisation des corps cétoniques, des substituts du glucose comme source d'énergie, qui se transmet selon un mode autosomique récessif. La prévalence à la naissance est estimée à moins de 1 cas sur 100 000 à 1 cas sur 1 000 000 de nouveau-nés. Elle serait plus importante dans les populations asiatiques. Au Québec, le β KT fait partie des maladies admissibles au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH), et selon les experts du comité consultatif, il y aurait environ cinq patients connus et quelques cas feraient l'objet d'une investigation.

Les symptômes de la maladie apparaissent généralement vers l'âge de 6 mois à 3 ans. Les résultats du dépistage néonatal arriveraient donc en temps opportun pour pratiquement tous les patients. Des épisodes d'acidocétose accompagnés de vomissements caractérisent la maladie et ils se produisent pendant la petite enfance.

La plupart des patients auront moins de trois de ces crises métaboliques au cours de leur vie, surtout pendant la petite enfance. Certains patients présentent d'autres complications métaboliques telles une hypoglycémie, une hyperammoniémie et une hyperglycinémie alors que d'autres développent des séquelles neurologiques. Le pronostic du β KT est généralement bon. Toutefois, quelques décès ont été rapportés chez des patients à l'occasion de leur premier ou de leur deuxième épisode d'acidocétose.

Modalités thérapeutiques

Lors de crises aiguës, une prise en charge en urgence est nécessaire, et il existe un protocole clinique à suivre en cas de décompensation métabolique. L'évitement du jeûne et le maintien d'une concentration adéquate de glucose sont la base du traitement à long terme. Ces précautions préviennent généralement les épisodes d'hypoglycémie et les crises métaboliques qui s'ensuivent. Certains patients s'en sortent bien sans restrictions alimentaires, et pour plusieurs les restrictions diminuent avec l'âge et peuvent même être levées si l'état métabolique des patients est stable.

Performance du test de dépistage

Le dépistage néonatal du β KT est fait par spectrométrie de masse en tandem, en ciblant principalement deux marqueurs, le C5-OH et le C5:1. Un diagnostic différentiel est requis pour différencier le β KT d'autres EIM, pour lesquelles le marqueur principal du dépistage est aussi une élévation du C5-OH. Si on n'observe pas de stress métabolique (ou d'acidose), il est possible que la concentration des marqueurs diagnostiques spécifiques du β KT soit normale, ce qui pourrait entraîner des résultats faux négatifs. Le diagnostic du β KT doit donc être confirmé par une analyse génétique, une analyse de complémentation ou le dosage de l'activité enzymatique.

Concernant la performance du test de dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), un seul cas de β KT a été repéré dans cinq études menées auprès de 100 077 à 363 538 nouveau-nés. Les estimations de spécificité et du taux de référence du test de dépistage ont satisfait aux normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) fixées par le MSSS, mais l'incertitude qui entoure la sensibilité et la valeur prédictive positive du test de dépistage est importante. Plusieurs cas néonataux et maternels de déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC), une condition considérée généralement comme bénigne, ont été détectés parmi les résultats faux positifs du dépistage néonatal du β KT dans ces études.

Efficacité du test de dépistage

Aucune étude n'a effectué d'analyse comparative des issues cliniques des patients atteints de β KT repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés à la suite de l'apparition de symptômes. Les données disponibles suggèrent davantage de décompensations métaboliques et de retards sévères du développement neurologique et cognitif chez les patients repérés d'après leurs signes cliniques, mais des limites importantes de l'étude rétrospective recensée restreignent la portée de ces résultats.

Innocuité du test de dépistage

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du β KT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. La découverte de maladies secondaires, principalement des cas néonataux et maternels de 3-MCC, et des faux négatifs constituent les enjeux les plus importants liés au dépistage du β KT.

Aspects organisationnels

La transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'avec le dépistage néonatal du β KT entre 0,6 et 7 nouveau-nés par an seraient orientés en urgence vers les centres de référence pour une 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 β KT au Québec;
- il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype, et une corrélation entre le génotype et l'activité enzymatique n'a été établie que pour quelques variants génétiques;
- les résultats du dépistage néonatal arriveraient en temps opportun pour pratiquement tous les patients;
- le pronostic est généralement bon, surtout si le diagnostic est posé avant le premier épisode d'acidocétose, ce qui permet d'appliquer des mesures préventives;
- l'évitement du jeûne et le maintien d'une concentration adéquate de glucose sont la base du traitement, qui est souvent jumelée à une diète réduite en protéines, plus controversée;
- l'incertitude qui entoure la performance du test de dépistage est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- chez des patients atteints, la concentration des marqueurs diagnostiques est parfois normale dans certaines situations, ce qui entraîne un risque de résultats faux négatifs;
- plusieurs cas de 3-MCC néonataux et maternels ont été détectés parmi les résultats faux positifs du dépistage néonatal du β KT;
- aucune étude comparative n'a été repérée, qui aurait évalué l'efficacité ou l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du β KT.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage du déficit en bêta-cétothiolase (β KT) par spectrométrie de masse en tandem 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 beta-ketothiolase deficiency (β KT)

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 beta-ketothiolase deficiency (β KT) is addressed in this report.

Methodology

To assess the advisability of adding neonatal β KT 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

β KT is a ketone body utilization disorder transmitted in an autosomal recessive manner. Ketone bodies serve as an alternative energy source to glucose. The birth prevalence is estimated at less than 1 case in 100,000 to 1 case in 1,000,000 newborns. It appears to be higher in Asian populations. In Québec, β KT is one of the diseases covered by the Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) (Québec Dietary Program for the Treatment of Hereditary Metabolic Diseases). According to the experts on the advisory committee, there are about five known patients, and a few cases are being investigated.

The symptoms of this disease usually appear around the age of 6 months to 3 years. Therefore, the neonatal screening results would be obtained in a timely manner for virtually all patients. The disease is characterized by episodes of ketoacidosis accompanied by vomiting, which occur in early childhood. Most patients will have fewer than three of these metabolic crises in their lifetime, which occur mainly in early

childhood. Some patients develop other metabolic complications, such as hypoglycemia, hyperammonemia and hyperglycemia, while others develop neurological sequelae. The prognosis for β KT is generally good. However, a few deaths have been reported in patients during their first or second episode of ketoacidosis.

Treatment modalities

Urgent management is required during acute crises, and there is a clinical protocol to be followed in the event of metabolic decompensation. Avoiding fasting and maintaining adequate glucose levels are the basis of long-term treatment. These precautions usually prevent hypoglycemic episodes and subsequent metabolic crises. Some patients do well without dietary restrictions, and for many, the restrictions decrease with age and may even be lifted if their metabolic status is stable.

Screening test's performance

Neonatal β KT screening is performed using tandem mass spectrometry, which primarily targets two markers, C5-OH and C5:1. A differential diagnosis is needed to differentiate β KT from other IEMs for which the primary screening marker is also C5-OH elevation. The diagnosis of β KT must therefore be confirmed by genetic analysis, complementation analysis or enzyme activity assay. If no metabolic stress (or acidosis) is observed, it is possible that the concentration of the specific diagnostic markers of β KT is normal, which could lead to false-negative results.

As for the performance of the newborn blood spot screening test using tandem mass spectrometry (MS/MS), only one case of β KT was identified in five studies involving 100,077 to 363,538 newborns. Estimates of the test's specificity and referral rate met the standards of Québec's Neonatal Blood and Urine Screening Program (PQDNSU) set by the MSSS, but there is considerable uncertainty regarding the test's sensitivity and positive predictive value. Several neonatal and maternal cases of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency, a condition generally considered benign, were identified among the false-positive neonatal β KT screening results in these studies.

Efficacy of screening

No study has performed a comparative analysis of the clinical outcomes of β KT patients identified by neonatal screening and those identified after symptom onset. The available data point to more metabolic decompensations and severe delays in neurological and cognitive development in patients identified from their clinical signs, but important shortcomings of the retrospective study identified limit the significance of these results.

Safety of screening

No comparative studies concerning the safety of neonatal β KT screening, either in terms of the physical or psychosocial risks, were found. The main issues with neonatal β KT screening are the discovery of secondary diseases, mainly neonatal and maternal cases of 3-MCC, and false negatives.

Organizational aspects

Transposing the literature data to the Québec context yields, for neonatal β KT screening, an estimate of 0.6 to 7 newborns that would be urgently referred to the referral centres each year for diagnostic investigation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, it would be necessary to validate the screening test and upgrade the computer system. 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 β KT in Québec is uncertain;
- There is no apparent genotype-phenotype correlation, and a genotype-enzyme activity correlation has been established for only a few genetic variants;
- Neonatal screening results would arrive in a timely manner for virtually all patients;
- The prognosis is generally good, especially if the diagnosis is made before the first episode of ketoacidosis, which permits preventive measures to be taken;
- Avoiding fasting and maintaining adequate glucose levels are the basis of long-term treatment, which is often coupled with a reduced-protein diet, although the latter is controversial;
- There is a great deal of uncertainty regarding the screening test's performance, in part because of the low incidence of the disease;
- In affected patients, the concentration of diagnostic markers is sometimes normal in certain situations, which creates a risk of false-negative results;
- A number of cases of neonatal and maternal 3-MCC have been identified among false-positive neonatal β KT screening results;
- No comparative studies that evaluated the efficacy or safety of neonatal blood spot screening for β KT using MS/MS were found.

INESSS does not recommend adding beta-ketothiolase deficiency (β KT) screening using tandem mass spectrometry 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
ACAT1	Gène codant l'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
βKT	Déficit en bêta-cétothiolase
BIOT	Déficit en biotinidase
C0	Carnitine libre
C5:1	Tiglylcarnitine
C5-OH	3-hydroxyisovalérylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine
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
HCS	Déficit en holocarboxylase synthétase
HMG	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
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
T2	Acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale

GLOSSAIRE

Acidocétose

Présence pathologique de corps cétoniques acides dans le sang d'un malade [ANM, 2019].

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 du Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

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].

Cétogenèse

Production de corps cétoniques, principalement (pas exclusivement) dans les mitochondries hépatiques¹.

Cétolyse

Catabolisme des corps cétoniques, source d'énergie qui peut remplacer le glucose, qui survient en cas de jeûne et se produit surtout dans les tissus extrahépatiques, dont les muscles, le cœur et les reins¹.

Corps cétoniques

Composés chimiques comme l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate représentant une source d'énergie pour l'organisme lorsque la glycémie est basse. Ils sont produits à partir de réserves lipidiques, en métabolisant les 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.

Génotype

¹ Définition proposée par les auteures.

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.

Hypernatrémie

Concentration élevée de sodium dans le sang¹.

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.

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.

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.

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 appliqué 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 lesquelles le

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).

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 bêta-cétothiolase (β KT).

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 bêta-cétothiolase (β KT) 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 β KT est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

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

1.3. Démarche 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 β KT.

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 néonatale de β KT 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'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.

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 bêta-cétothiolase (β KT)⁷, 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. Plus de vingt sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé associée au β KT, dont le chapitre portant sur les désordres de la cétogenèse et de la cétolyse de l'ouvrage *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray et ses collaborateurs [Morris, 2016], les sites Web d'Orphanet [2020] et de l'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2016], cinq articles de [Fukao *et al.*, 2019; Abdelkreem *et al.*, 2016; Hori *et al.*, 2015; Fukao *et al.*, 2014; Korman, 2006], des articles portant sur le dépistage néonatal [Ozben, 2013; Fernandez-Lainez *et al.*, 2012; ACMG, 2006] ainsi que des données propres au Québec [PAQTMMH, 2017; INESSS, 2013].

2.1. Étiologie

Le β KT est une maladie liée à l'utilisation et au transport des corps cétoniques, transmise selon un mode autosomique récessif, qui affecte le catabolisme de l'isoleucine et des acides gras [Morris, 2016]. Les corps cétoniques sont d'importants substituts du glucose comme source d'énergie pour le cerveau et pour plusieurs autres tissus comme les muscles [Abdelkreem *et al.*, 2016; Morris, 2016].

Le β KT est causé par un défaut de l'enzyme l'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale, aussi appelée T2. La figure 1 illustre le catabolisme des acides gras et de l'isoleucine dans les hépatocytes et dans les autres tissus qui utilisent les corps cétoniques comme source d'énergie. L'enzyme T2 permet la transformation de l'acétoacétyl-CoA en acétyl-CoA, et vice-versa. Cette enzyme semble toutefois plus importante dans la cétolyse que dans la cétogenèse, puisque les patients dont la T2 est déficiente présentent une acidocétose [Morris, 2016]. De plus, une autre enzyme, la thiolase 3-cétoacétyl-CoA mitochondriale, peut compenser pour l'activité de la T2 dans la cétogenèse, mais pas autant dans la cétolyse [Abdelkreem *et al.*, 2016]. Dans les hépatocytes, l'enzyme T2 agit aussi au niveau du catabolisme de l'isoleucine en transformant le 2-méthylacétoacétyl-CoA en propionyl-CoA et acétyl-CoA, causant ainsi l'accumulation d'esters d'acyl-CoA; cela pourrait expliquer les troubles du développement neurologique chez certains patients qui n'ont pas eu d'épisodes d'acidocétose [Morris, 2016].

Plus de 80 variants génétiques dans le gène *ACAT1*⁸, qui code pour T2, ont été observés chez plus de 120 patients [Fukao *et al.*, 2019]. Aucune corrélation apparente entre le

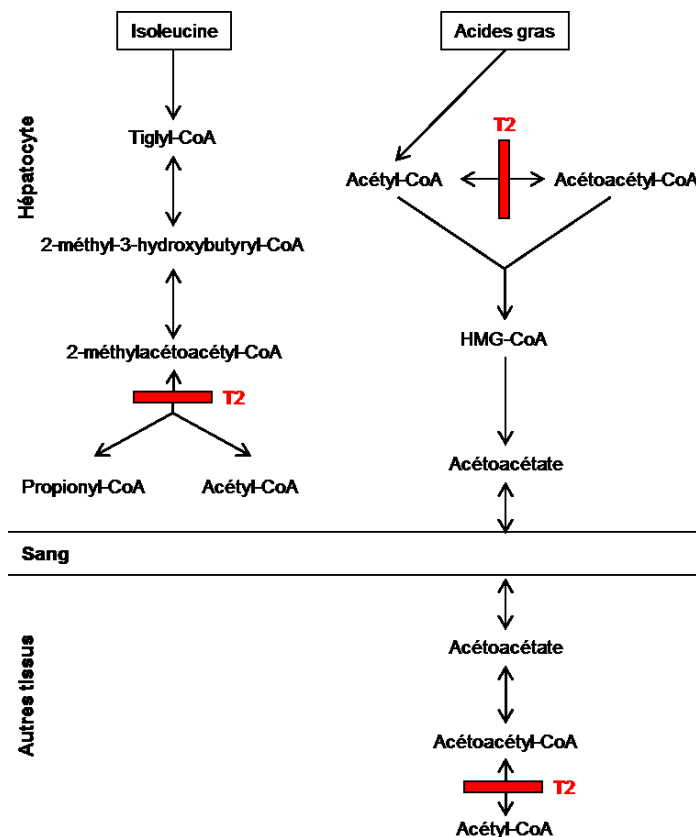
⁷ Plusieurs termes sont utilisés pour désigner la maladie, soit acidurie alpha-méthylacétoacétique, carence en bêta-cétothiolase, déficit en 3-cétothiolase, déficience en T2, déficience en alpha-méthylacétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale, déficience en acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale, déficience en 3-oxothiolase, acidémie 2-méthyl-3-hydroxybutyrique, déficit en β KT ou, tout simplement le β KT.

⁸ Gène *ACAT1* situé sur le chromosome 11q22.3-q23.1 [OMIM, 2016].

phénotype et le génotype n'a été démontrée [Fukao *et al.*, 2019; Abdelkreem *et al.*, 2016; Morris, 2016]. Hori et ses collaborateurs [2015] ont rapporté les issues cliniques de deux jumeaux atteints de β KT, qui avaient le même variant génétique sous forme homozygote : l'un est décédé à l'âge de 3 ans des suites de la maladie, alors que l'autre se portait bien à 9 ans. De plus, un membre d'une famille d'origine turque était asymptomatique alors qu'un second était sévèrement affecté, même s'ils avaient le même variant génétique sous forme homozygote (c.949G>A).

Une corrélation entre le génotype et l'activité enzymatique a toutefois été démontrée pour certains variants génétiques associés à une activité résiduelle de l'enzyme T2. Ces variants sont désignés comme étant des variants légers (*mild mutations*) [Fukao *et al.*, 2019].

Figure 1 Catabolisme de l'isoleucine et des acides gras



L'enzyme T2 est déficiente dans le β KT (barre rouge). Le haut de la figure illustre l'hépatocyte et le bas de la figure illustre les autres tissus qui utilisent les corps cétoniques comme source d'énergie. L'enzyme T2 agit dans les deux environnements (figure inspirée de Morris [2016]).

Sigle : T2 : acétoacétyl-CoA thiolase.

2.2. Épidémiologie

Le β KT présente une prévalence à la naissance estimée à moins de 1 cas sur 100 000 à moins de 1 cas sur 1 000 000 de nouveau-nés [Orphanet, 2020; Grünert *et al.*, 2017; Dietzen *et al.*, 2009]. La prévalence serait plus élevée dans les populations asiatiques ainsi qu'en Tunisie [Feuchtbaum *et al.*, 2012; Monastiri *et al.*, 1999].

La première description du β KT remonte à 1971, chez un enfant de six ans [OMIM, 2016]. Depuis, plus de 135 cas ont été rapportés dans la littérature [Fukao *et al.*, 2019].

Au Québec, le β KT fait partie des maladies pour lesquelles les patients sont admissibles au PAQTMMH qui assure aux personnes visées l'accès aux produits nutritionnels thérapeutiques qui leur sont prescrits [PAQTMMH, 2017]. Selon les experts du comité consultatif, il y aurait environ cinq cas connus et quelques cas sous investigation au Québec.

2.3. Présentation clinique

Les symptômes du β KT apparaissent généralement entre 6 mois et 3 ans, alors que certains patients demeurent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte [Fukao *et al.*, 2019; Morris, 2016]. Une forme très rare avec présentation symptomatique en période néonatale a été décrite chez deux patients parmi 135 cas répertoriés [Fukao *et al.*, 2019] et pour un patient québécois.

Les manifestations cliniques sont caractérisées par des épisodes d'acidocétose intermittents accompagnés de vomissements et elles peuvent progresser vers une léthargie et un coma [Korman, 2006]. Les épisodes d'acidocétose sévère se produisent généralement pendant la petite enfance et ils sont rares après l'enfance [Fukao *et al.*, 2019]. Selon l'ensemble des cas rapportés dans la littérature, la plupart des patients ont vécu moins de trois crises métaboliques [Fukao *et al.*, 2019]. Les épisodes de décompensation sont parfois rapides, et ils sont déclenchés par un apport élevé en protéines, un jeûne ou des infections [Morris, 2016]. La majorité des patients se remettent de ces épisodes sans séquelles s'ils sont traités, alors que des cas de déficience intellectuelle, d'ataxie et quelques décès ont été constatés, particulièrement si les épisodes de décompensation ont été prolongés ou récurrents. D'autres anomalies métaboliques, telles une hypoglycémie, une hyperammoniémie et une hyperglycinémie, ainsi que quelques cas de convulsions et de cardiomégalie ont été rapportés chez un petit nombre de patients [Morris, 2016; Korman, 2006].

Les manifestations neurologiques sont généralement attribuées aux conséquences des épisodes d'acidocétose sévère, mais elles peuvent également survenir chez des patients qui n'ont pas fait de crise métabolique ou avant le début de la crise [Fukao *et al.*, 2019]. Ainsi, 2 des 26 patients français d'une série de cas ont développé des symptômes neurologiques, qui incluent des retards moteurs, de l'hypotonie, de l'ataxie et une dystonie, sans avoir eu un épisode d'acidocétose apparent, alors que deux autres patients ont développé un retard moteur, de l'hypotonie et une dyskinésie avant leur premier épisode d'acidocétose [Paquay *et al.*, 2017].

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Le tableau 1 présente l'âge à l'apparition des symptômes et l'âge moyen au moment du diagnostic de trois séries de cas de patients atteints de β KT [Grünert *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2017; Hori *et al.*, 2015]. Pour les 68 patients repérés à la suite de l'apparition des signes cliniques, l'âge moyen au moment de l'apparition des symptômes a varié de 1,1 à 1,7 an. Les symptômes sont tous apparus en période postnéonatale. L'âge moyen au moment du diagnostic a varié entre 1,3 et 2,2 ans dans deux des trois études. Un délai moyen de 2,5 à 6 mois s'est écoulé entre le moment de l'apparition des symptômes et celui du diagnostic. Hori et ses collaborateurs [2015] n'ont pas spécifié l'âge au moment du diagnostic ni le temps écoulé avant le diagnostic.

Tableau 1 Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic

Étude Pays	Nombre de cas	Mode de repérage (n)	Âge moyen à l'apparition des symptômes (intervalles)	Âge moyen au diagnostic [délai moyen]
Grünert <i>et al.</i> , 2017 Allemagne, Turquie, Pays-Bas, Autriche, Suisse	32*	Sympt. : 21 AF : 7 DN : 4	1,7 an (5 mois à 6,8 ans) Asympt. : 7 AF et 4 DN	2,2 ans [0,5 an] AF : 4,7 ans DN : 0,2 an
Nguyen <i>et al.</i> , 2017 Vietnam	41†	Sympt. : 39 AF : 2	1,1 an (6 mois à 3 ans) Asympt. : AF	1,3 an [0,2 an] Asympt. : 2,3 ans‡
Hori <i>et al.</i> , 2015 Japon	8§	Sympt. : 8	1,6 an (6 mois à 3 ans)	n.r.

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

Sigles et abréviations : AF : antécédents familiaux; Asympt. : asymptomatique; DN : dépistage néonatal; n.r. : non rapporté; Sympt. : symptomatique.

* Grünert et ses collaborateurs [2017] ont rapporté cinq paires de frères et sœurs, 32 cas venant de 27 familles. L'âge moyen au moment du dernier suivi a été de 13,2 ans, et 7 patients étaient âgés de 18 ans ou plus.

† Nguyen et ses collaborateurs [2017] ont rapporté sept paires de frères et sœurs, 41 cas venant de 34 familles. L'âge moyen au moment de l'étude a été de 5,6 ans pour 34 patients, dont aucun adulte.

‡ Deux cas asymptomatiques âgés de 25 jours et de 4,5 ans au diagnostic ont été rapportés.

§ L'âge moyen au moment du dernier suivi a été de 20 ans, dont 5 patients étaient âgés de 18 ans ou plus.

Neuf études de cas ou de séries de cas supplémentaires totalisant 18 patients ont aussi été consultées pour estimer le moment de l'apparition des premiers symptômes. L'âge à l'apparition des symptômes s'échelonnait de 6 mois à 6 ans, et 8 patients avaient présenté des symptômes avant l'âge de 1 an. Les auteurs de ces études n'ont pas précisé le moment du diagnostic pour la majorité des cas (annexe F). Dans plusieurs études, le diagnostic a été posé chez un membre de la fratrie après un premier diagnostic familial.

En Égypte, un dépistage sélectif de 3 380 enfants à risque d'être atteints d'une EIM selon le résultat d'une évaluation clinique a repéré 6 cas de β KT entre 2008 et 2013. L'âge moyen à l'apparition des symptômes de ces cas confirmés a été de 4 ans [Selim *et al.*, 2014]. Pour deux autres cas de β KT, repérés lors d'un autre dépistage sélectif à Oman, l'âge à l'apparition des symptômes a été de 4 et de 12 mois [Al Riyami *et al.*, 2012].

Points saillants

Il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype. Une corrélation entre le génotype et l'activité enzymatique n'a été établie que pour quelques variants génétiques.

Les résultats du test de dépistage néonatal du β KT arriveraient en temps opportun pour pratiquement tous les patients.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1. Modalités diagnostiques

Un diagnostic différentiel est requis pour discriminer le β KT des déficits en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC), en holocarboxylase synthétase (HCS), en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (HMG), en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal (MHBD), en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase (3-AMG) et en biotinidase (BIOT) qui sont d'autres erreurs innées du métabolisme caractérisées par une élévation du marqueur C5-OH [ACMG, 2012; NACB, 2009].

Le β KT est associé à une élévation des acylcarnitines plasmatiques tiglycarnitine et 2-méthyl-3-hydroxybutyrylcarnitine ainsi que des acides organiques urinaires 2-méthylacétoacétate, 2-méthyl-3-hydroxybutyrate et tiglylglycine, et ce, surtout lors d'épisodes d'acidocétose. L'élévation de ces marqueurs est fortement suggestive d'un diagnostic de β KT, mais des concentrations normales, surtout en période asymptomatique, n'excluent pas nécessairement un diagnostic de ce déficit [Fukao *et al.*, 2019; Hori *et al.*, 2015]. Le 2-méthylacétoacétate qui différencie le β KT du MHBD est instable et il serait détecté seulement à l'occasion d'un stress métabolique [Morris, 2016; Korman, 2006].

Le diagnostic est confirmé par l'identification de variants génétiques dont l'effet sur l'activité enzymatique de la T2 a été démontré par des analyses d'expression de mutants complémentaires [Abdelkreem *et al.*, 2016]. En présence de variants génétiques dont l'effet sur l'activité enzymatique n'a pas été démontré, des essais enzymatiques sur les fibroblastes prélevés chez le patient en présence ou non d'ions potassium⁹ permettront de confirmer le diagnostic en mesurant le niveau d'activité de l'enzyme T2 [Morris, 2016; Hori *et al.*, 2015; Dietzen *et al.*, 2009].

3.2. Modalités de traitement et suivi

3.2.1. Traitement en phase symptomatique aigüe

Lors de crises aigües, une prise en charge en urgence est nécessaire. Un protocole clinique à suivre en cas de décompensation métabolique a été publié par le British Inherited Metabolic Disease Group, spécifiquement pour les maladies liées au métabolisme des corps cétoniques [BIMDG, 2016]. Ce protocole, qui fait consensus, consiste en une perfusion intraveineuse de glucose lorsque l'apport oral en glucides est compromis, avec une solution standard de réhydratation enrichie d'électrolytes et de bicarbonate de sodium en cas d'acidose sévère [Abdelkreem *et al.*, 2016; BIMDG, 2016; Morris, 2016]. Une supplémentation de L-carnitine, une dialyse péritonéale ou une ventilation mécanique sont parfois nécessaires [Abdelkreem *et al.*, 2016].

⁹ L'activité de l'enzyme T2 dépend de la présence de potassium, ce qui n'est pas le cas avec les autres thiolases [Morris, 2016; OMIM, 2016; Korman, 2006].

Afin de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, il faut éviter le jeûne et augmenter l'apport en glucides, particulièrement dans les cas d'infection, de fièvre ou de vomissements [Morris, 2016]. Selon Abdelkreem et ses collaborateurs [2016], il n'y a pas de preuves de l'efficacité de la diète réduite en gras ou de la supplémentation de L-carnitine. Certains auteurs préconisent une réduction de l'apport en isoleucine [Fukao *et al.*, 2019; Morris, 2016; Ozben, 2013], alors que Korman [2006] a précisé qu'il n'était pas nécessaire d'omettre l'isoleucine de la diète, puisque d'autres enzymes pallieraient le déficit en T2. La pratique actuelle au Québec serait d'utiliser, entre les épisodes acidocétosiques, une diète légèrement réduite en protéines et une supplémentation en carnitine.

3.2.2. Traitement et surveillance à long terme

Aucune étude portant sur l'efficacité du traitement n'a été recensée dans la littérature concernant le dépistage de β KT. L'évitement du jeûne et le maintien d'une concentration adéquate de glucose sont la base du traitement à long terme, qui prévient généralement les épisodes d'hypoglycémie et les crises métaboliques qui s'ensuivent [Fukao *et al.*, 2019]. Dès les premiers signes de la maladie, des boissons riches en glucides doivent être données, et les diètes cétogènes, riches en lipides et très faibles en glucides, sont à proscrire [Fukao *et al.*, 2014]. En vue de prévenir les épisodes d'acidocétose, le suivi de la concentration des corps cétoniques urinaires est recommandé [Abdelkreem *et al.*, 2016].

Certains patients s'en sortent bien sans restrictions alimentaires et, pour plusieurs, les restrictions diminuent avec l'âge et cessent même pour les patients dont l'état est stable sur le plan métabolique [Grünert *et al.*, 2017]. Il a été démontré chez des enfants non atteints de β KT que la concentration plasmatique des corps cétoniques en état de jeûne était moins élevée dans un groupe d'enfants âgés de 7 à 15 ans que dans un groupe d'enfants âgés de 1 à 7 ans [Fukao *et al.*, 2019]. Cette observation pourrait expliquer pourquoi une diète restrictive n'est plus requise pour les patients atteints de β KT à un âge plus avancé.

3.3. Pronostic

Le pronostic du β KT est généralement bon, surtout si le diagnostic est posé avant le premier épisode d'acidocétose, même si quelques décès ont été rapportés [Grünert *et al.*, 2017; Morris, 2016]. Selon certains auteurs, une prise en charge précoce des patients, avec l'application du protocole d'urgence en cas de décompensation métabolique, préviendrait les complications aiguës et chroniques [Fukao *et al.*, 2019; Abdelkreem *et al.*, 2016; Hori *et al.*, 2015; Korman, 2006]. Parmi les patients qui ont eu au moins un épisode de décompensation métabolique dans la série de cas de Grünert et ses collaborateurs [2017], 30 % des patients ont eu au moins une crise après leur diagnostic et 80 % d'entre eux n'ont pas développé d'atteintes neurologiques et cognitives. Les patients adultes vivent une vie plutôt normale. Toutefois, deux patients repérés cliniquement ont développé un retard sévère sur le plan du développement, et quelques patients, la plupart repérés cliniquement, ont développé des symptômes neurologiques chroniques tels que l'ataxie, une hypotonie musculaire, de l'épilepsie, une spasticité et des troubles extrapyramidaux [Grünert *et al.*, 2017].

En général, la croissance est normale après l'âge de 3,5 ans et la majorité des patients complètent leur scolarité [Grünert *et al.*, 2017]. Quelques grossesses chez des femmes atteintes de β KT ont été rapportées sans complications pour la mère et l'enfant [Fukao *et al.*, 2014]. Quelques patients plus âgés et métaboliquement stables ont cessé leur diète sans séquelles [Fukao *et al.*, 2019; Grünert *et al.*, 2017]. Fukao et ses collaborateurs [2019] ont répertorié sept (5,2 %) décès causés soit par un premier épisode d'acidocétose (3), un second épisode (3) ou des séquelles d'une crise sévère (1) parmi 135 cas issus de cinq séries de cas, majoritairement repérés d'après leurs signes cliniques.

Points saillants

Si la confirmation diagnostique est faite en absence de stress métabolique, il y a un risque de faux négatif.

Le pronostic est généralement bon, surtout avec un diagnostic posé avant le premier épisode d'acidocétose. Ce diagnostic permet en effet d'appliquer des mesures préventives, dont l'évitement du jeûne et le maintien d'une concentration adéquate de glucose provenant de l'alimentation.

4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

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

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer cinq études provenant de pilotes ou de programmes de dépistage, qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de β KT (tableau 2). L'ensemble de l'information et des indicateurs rapportés dans cette section ont été prélevés et calculés par l'INESSS à partir des renseignements disponibles dans les études primaires.

4.1.1. Population et prélèvement sanguin

Ces études ont été menées auprès de 100 100 à 363 500 nouveau-nés aux États-Unis, au Danemark, à Singapour et en Chine. Le premier prélèvement sanguin a été fait entre 24 et 72 heures de vie dans trois études [Lim *et al.*, 2014; Frazier *et al.*, 2006; Zytkevich *et al.*, 2001], entre 4 et 9 jours dans une étude [Lund *et al.*, 2012] et en moyenne à 5,2 jours dans une étude [Yang *et al.*, 2018].

4.1.2. Tests de dépistage et référence diagnostique

Le dépistage néonatal du β KT est généralement réalisé par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) en mesurant l'augmentation de la concentration en C5:1 (tiglylcarnitine) et en C5-OH (3-hydroxyisovalérylcarnitine) [Hori *et al.*, 2015; Fernandez-Lainez *et al.*, 2012]. Le marqueur C5:1 a été utilisé dans les cinq études, alors que le marqueur C5-OH a servi dans trois études. La valeur seuil des marqueurs a varié. Frazier et ses collaborateurs [2006] ont employé deux valeurs seuils qui ont déterminé les critères menant à une référence ou à la reprise du test de dépistage. Lund et ses collaborateurs [2012] ont utilisé le ratio C5:1/C0 comme marqueur du dépistage. Certains laboratoires se servent aussi d'autres ratios, tel le C5-OH/C8 [Fernandez-Lainez *et al.*, 2012; NACB, 2009]. La découverte d'autres maladies est susceptible de survenir lors du dépistage, puisqu'une élévation de la concentration du marqueur C5-OH est associée à d'autres EIM, comme : 3-MCC, HCS, HMG, MHBD, 3-AMG et BIOT [Morris, 2016; ACMG, 2012; NACB, 2009].

4.1.3. Faux négatif

Il est possible que les concentrations de C5:1 et de C5-OH soient normales chez les patients atteints de β KT en absence d'acidose, ce qui entraîne un résultat normal au dépistage néonatal. Selon Fukao et ses collaborateurs [2019], les résultats faux négatifs ne pourraient pas être évités dans le contexte du dépistage néonatal du β KT. Cela est observé particulièrement chez les patients qui présentent une activité résiduelle de

l'enzyme T2 ou qui ont des variants génétiques causant une baisse négligeable de l'activité enzymatique sans occasionner d'augmentation des marqueurs principaux [Fukao *et al.*, 2019; Grünert *et al.*, 2017; Abdelkreem *et al.*, 2016; Hori *et al.*, 2015]. Fukao et ses collaborateurs [2019] ont rapporté huit cas de résultats faux négatifs répertoriés dans la littérature.

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée, bien que les auteurs de trois études aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif pour le β KT [Lim *et al.*, 2014; Lund *et al.*, 2012; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Frazier et ses collaborateurs [2006] ont rapporté un cas faux négatif du β KT repéré à 15 mois, qui avait eu un dépistage néonatal normal¹⁰. Dans trois études, le regroupement des tests de dépistage et des diagnostics dans un même centre [Lim *et al.*, 2014] et la présence d'un seul centre métabolique [Lund *et al.*, 2012; Frazier *et al.*, 2006] ont permis de réduire le risque de manquer des faux négatifs. Une durée de suivi de moins de trois ans pour trois des cinq études a cependant limité la probabilité de repérer des résultats faux négatifs.

¹⁰ Puisque les auteurs ne mentionnent pas en quelle année ce cas a été repéré (entre 1997 et 2005), il n'a pas été inclus dans les calculs de performance qui étaient basés sur les données du dépistage de 2003-2004.

Tableau 2 Description des études primaires et des résultats des tests

Étude Pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement (moyen)	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Yang <i>et al.</i> , 2018 Chine	Programme : 2014-2015 (100 077)	3-37 j (5,2 j)	C5:1 (> 0,02 µmol/l)	Si > VS au 2 ^e essai	AOU / ADN	9	1	n.r.	8
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006- 2010 Programme : 2010-2014 (177 267)	> 24 h (47,9 h)	C5:1 (> 0,03 µmol/l) C5-OH (> 1,0 µmol/l)	Si ≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AAP / AOU / Ammoniaque / ADN	13	0	0	13
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002- 2009 (363 538)	4-9 j	C5:1 (> 0,022 U) C5:1/C0 (> 0,0085)	Si > VS, 2 ^e essai	AOU / ACP / ADN	1	0	0	1
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis (Caroline du Nord)	Programme : 2003-2004 (239 415)	≥ 24 h (39 h)	VS limite : C5:1 (> 0,39 µmol/l) C5-OH (> 1,37 µmol/l) VS positive : C5:1 (> 0,75 µmol/l) C5-OH (> 2,60 µmol/l)	Si ≥ VS limite en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements ou Si ≥ VS positive en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU / ACP / ADN / ENZ	16	0	0	16
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis (Nouvelle- Angleterre)	Pilote : 1999- 2001 (164 000)	24-72 h	C5:1/C3 (> 0,08) C5-OH (> 0,8)*	Si > VS au 2 ^e essai	AOU / ACP / ADN / ENZ	7	0	0	7

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

* 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].

Sigles et abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; ACP : acylcarnitines plasmatiques; ADN : acide désoxyribonucléique; AOU : acides organiques urinaires; C0 : carnitine libre; C5:1 : tiglylcarnitine; C5-OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; ENZ : analyse enzymatique; FN : faux négatif; FP : faux positif; h : heure; j : jour; n.r. : non rapporté; µmol/l : micromole par litre; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 3 présente les résultats sur la performance, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les cinq études; le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic de β KT a été de 0 ou 1.

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 n'a pu être estimée, puisqu'une seule étude a rapporté un vrai positif sans présenter d'information sur les faux négatifs. La sensibilité n'a pu être calculée pour les quatre autres études qui n'avaient repéré aucun vrai positif et aucun faux négatif. La spécificité a été calculée dans les cinq études et elle varie entre 99,992 % et 100 %. Cet indicateur respecte la norme de plus de 99 % mentionnée dans le cadre de référence du PQDNSU [MSSS, 2018] ainsi que le seuil de > 99,975 % jugé 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. Les cinq études retenues ont rapporté un total de 45 résultats faux positifs et 1 vrai positif. Ainsi, une valeur prédictive positive de 11,1 % a été calculée pour une étude qui a rapporté un cas de β KT, alors qu'elle était de 0 % pour les quatre autres études.

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 la démarche diagnostique et prendre en charge des patients atteints. Le taux de référence a varié entre 0,28 et 14,63 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage dans cinq études. Ce résultat respecte la norme de moins de 35 sur 100 000 établie par le MSSS [2018]. Les données rapportées dans une étude ont permis de calculer un taux de détection de 1 cas sur 100 077 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal, alors qu'aucun cas n'a été rapporté dans quatre autres études portant sur 944 220 participants.

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

Dans les études de Lim et ses collaborateurs [2014] et de Frazier et ses collaborateurs [2006], tous les résultats faux positifs correspondaient à des cas de 3-MCC, pour un total de 21 cas néonataux et 8 cas maternels. Parmi les sept cas faux positifs rapportés par Zytkevich et ses collaborateurs [2001], cinq avaient été observés chez des nouveau-nés de petit poids à la naissance ou qui étaient aux soins intensifs. Selon les experts du comité consultatif, le programme québécois de dépistage néonatal sanguin prévoit un

deuxième prélèvement plus tardivement pour les nouveau-nés de petit poids à la naissance ou aux soins intensifs. Aucune précision n'a été donnée concernant les résultats faux positifs des deux autres études.

Tableau 3 Résultats de la performance du test de dépistage néonatal sanguin du β KT par MS/MS

Étude	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	VPP (IC95%)
Yang <i>et al.</i> , 2018	100 077	n.d.	99,992 % (99,984-99,996)	8,99	1 : 100 077	11,1 % (2,0-43,5)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	n.d.	99,993 % (99,987-99,996)	7,33	0.	0 % (0-22,8)
Lund <i>et al.</i> , 2012	363 538	n.d.	100 % (99,998-100)	0,28	0	0 % (0-79,3)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	n.d.	99,993 % (99,989-99,996)	6,68	0	0 % (0-19,4)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	n.d.	99,996 % (99,991-99,998)	14,63	0	0 % (0-35,4)

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

Sigles et abréviation : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé; VPP : valeur prédictive positive.

Parmi les autres études de programme publiées, Shibata et ses collaborateurs [2018] n'ont rapporté aucun cas de résultat positif au dépistage du β KT parmi 3,4 et 7,5 millions de nouveau-nés soumis au dépistage néonatal, respectivement au Japon et en Allemagne. De plus, dans les cinq autres études de programme qui incluaient le β KT dans les maladies ciblées, la prévalence de ce déficit a été estimée entre 1 cas sur 25 276 et 1 cas sur 461 500 participants au dépistage, ce qui est parfois plus élevé que les données présentées dans la section sur l'épidémiologie [Alfadhel *et al.*, 2017; Al-Jasmi *et al.*, 2016; Hassan *et al.*, 2016; Kasper *et al.*, 2010; Wilcken *et al.*, 2009]. Ces études n'ont pas été retenues pour l'analyse de la performance, puisqu'elles ne rapportaient que le nombre de cas de β KT et le nombre de participants au dépistage.

Points saillants

L'incertitude qui entoure la performance du test de dépistage du β KT est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie.

Les concentrations de C5-OH et de C5:1 pourraient être normales chez certains nouveau-nés en absence d'acidose ou en présence d'une activité enzymatique résiduelle, ce qui pourrait entraîner des résultats faux négatifs.

Plusieurs cas de 3-MCC néonataux et maternels ont été détectés parmi les résultats faux positifs du dépistage néonatal de la β KT.

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 bêta-cétothiolase (β KT).

Cependant, Grünert et ses collaborateurs [2017] ont colligé de façon rétrospective les données cliniques, biochimiques et génétiques des dossiers médicaux de 32 patients atteints de β KT, dont 4 patients ont été repérés par dépistage néonatal, 7 par des antécédents familiaux et 21 à la suite de l'apparition de symptômes. Cette étude présente un biais de sélection inhérent aux critères d'inclusion des participants. Le repérage plus systématique des patients qui ont participé au dépistage néonatal comparativement aux patients repérés d'après leurs signes cliniques peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie entre les groupes. De plus, les patients repérés par le dépistage néonatal étaient plus jeunes que ceux repérés cliniquement au moment de l'évaluation des issues cliniques. Puisque les patients venaient de douze centres métaboliques européens établis dans cinq pays, des différences dans les modalités diagnostiques, la prise en charge et la mesure des issues entraînent un biais d'observation. Un suivi suffisamment long est nécessaire pour évaluer l'efficacité du dépistage sur les issues cliniques qui se développent plus tardivement, comme les retards de développement cognitif.

Le groupe repéré à la suite de l'apparition de symptômes a eu davantage d'épisodes de décompensation métabolique par rapport aux deux autres groupes. Deux patients repérés à la suite de l'apparition de symptômes ont développé un retard sévère du développement neurologique et cognitif, alors que les autres patients étaient normaux ou ont développé un retard léger (tableau 4) [Grünert *et al.*, 2017]. L'interprétation des résultats de cette étude demeure limitée par le biais de sélection, le biais d'observation et l'absence d'analyses statistiques.

Tableau 4 Décompensation et développement neurologique et cognitif de patients atteints de β KT selon le mode de repérage

Mode de repérage	Nombre de patients	Âge au dernier suivi	Nombre moyen d'épisodes de décompensation métabolique par patient (n)	Développement neurologique et cognitif (n)
Dépistage néonatal	4	7,1 ans	0,5 (4)	Normal (3) Retard léger (1)
Antécédents familiaux	7	12,0 ans	0,2 (5)	Normal (7)
Cliniquement	21	14,9 ans	1,5 (17)	Normal (14) Retard léger (3) Retard sévère (2)

Données tirées de Grünert et ses collaborateurs [2017].

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

Points saillants

Aucune étude repérée n'a effectué d'analyse comparative pour les nouveau-nés atteints du déficit en bêta-cétothiolase (β KT).

Les données disponibles suggèrent davantage d'épisodes de décompensation métabolique et de retards sévères du développement neurologique et cognitif dans le groupe repéré cliniquement, mais des limites importantes de l'étude rétrospective recensée restreignent la portée des résultats.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du déficit en bêta-cétothiolase (β KT), que ce soit sur le plan des risques physiques ou 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 β KT a permis d'observer que le dépistage peut mener au risque de découvrir des maladies secondaires et d'obtenir des résultats faux négatifs. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et ils font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

6.1. Maladies secondaires

Dans le cadre du dépistage néonatal du β KT, la découverte d'autres EIM pourrait constituer un enjeu si ces maladies n'étaient pas ciblées par le programme québécois de dépistage néonatal. 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, autant pour les cas néonataux que maternels de 3-MCC. Un débat existe à savoir quelle information devrait être divulguée aux parents. Les nouvelles méthodologies de dépistage génèrent beaucoup plus d'information que celle nécessaire 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.

6.2. Faux négatifs

Selon Fukao et ses collaborateurs [2019], les résultats faux négatifs ne pourraient pas être évités dans le contexte du dépistage néonatal du β KT, puisque dans certains cas les concentrations de C5-OH et de C5:1 demeurent normales.

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du β KT.

Le dépistage néonatal du β KT s'accompagnerait du risque de repérer des maladies secondaires non ciblées par le dépistage et des faux négatifs. Ces situations pourraient avoir des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

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 fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage.

Le β KT fait partie des cibles primaires recommandées par l'American College of Medical Genetics and Genomics [NACB, 2009; ACMG, 2006]. Selon Therrell et ses collaborateurs [2015], tous les États aux États-Unis ont intégré ce dépistage, mais pas le District de Columbia. En Europe, huit pays¹¹ auraient fait de même ainsi que quelques pays en Australasie, dont le Japon, la Corée du Sud, l'Australie, Taiwan et Singapour. La Nouvelle-Zélande a cessé ce dépistage en 2015, comme celui de toutes les autres déficiences en carboxylases, y compris le HCS, le 3-MCC, le HMG, l'AGM et le MHBD. Le Danemark avait aussi mis fin au dépistage du β KT en février 2009, car aucun cas positif n'avait été repéré pendant le projet pilote du dépistage néonatal ni cliniquement entre 1992 et 2001 [Lund *et al.*, 2012].

Au Canada, l'Ontario, le Manitoba, la Saskatchewan et deux régions du Nunavut (Kivalliq et Baffin) offraient le dépistage néonatal du β KT en 2015 [CORD, 2015]. L'Ontario, qui gère également le dépistage de la région de Baffin au Nunavut, l'a toutefois retiré de son programme de dépistage néonatal en décembre 2017, tout comme trois autres maladies détectées par une élévation de C5-OH, soit 3-MCC, HCS et HMG [NSO, 2018]. Selon des renseignements plus récents¹², aucune province n'a ajouté ou enlevé le β KT 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'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Dans cet avis, l'ACMG a inclus le β KT dans la liste des 54 maladies proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006]. La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations a été plus tard critiquée lors d'une consultation publique, notamment en raison du manque de preuves, pour certaines erreurs innées du métabolisme, 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].

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, qui ont traité de la pertinence du dépistage néonatal du β KT. 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

¹¹ Information tirée d'un argumentaire publié par la HAS [2020].

¹² Les renseignements proviennent des sites Web des provinces et de communications personnelles avec des responsables de programme.

qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Certains avis n'ont pas recommandé ce dépistage en raison de l'extrême rareté de la maladie et du nombre important d'individus asymptomatiques atteints de 3-MCC qui pourraient être repérés lors du dépistage néonatal du β KT avec le marqueur C5-OH (tableau 5), alors que d'autres l'ont recommandé (tableau 6) parce que cette EIM a obtenu, après des analyses multicritères, un score supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.

Tableau 5 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal du β KT

Organisme	Pays	Argument en défaveur
Haute Autorité de Santé [HAS, 2020]	France	- Il s'agit d'une maladie très peu fréquente, pas très bien connue, et l'avantage individuel du dépistage à la naissance n'est pas établi. - Le pronostic des patients est incertain. La prévention des épisodes de décompensation métabolique aiguë et de leurs séquelles neurologiques en cas d'intervention précoce a quelquefois été signalée. - Le bénéfice du dépistage par MS/MS n'a pas été évalué.
Newborn Screening Ontario [NSO, 2018]	Canada	- Maladie extrêmement rare en Ontario. - Nombre important de personnes atteintes ou porteuses de 3-MCC et asymptomatiques, repérées lors du dépistage du βKT avec le marqueur C5-OH. - Faible valeur prédictive positive.
National Screening Unit [NSU, 2017]	Nouvelle-Zélande	Aucun bénéfice clinique (dépistage arrêté en août 2015*).
AVALIA-T [Cantero Munoz <i>et al.</i> , 2015]	Espagne	- Faible qualité des études qui traitent du dépistage néonatal du βKT par MS/MS, surtout observationnelles sans groupe témoin, la plupart étant des séries de cas. - La présentation clinique néonatale est très rare, ce qui ne répond pas aux critères pour une implantation du dépistage. - Les preuves sont insuffisantes pour montrer l'efficacité du dépistage.
Health Council of the Netherlands [HCN, 2005]	Pays-Bas	Cette EIM ne répond pas aux critères pour être incluse dans le programme de dépistage.

* La Nouvelle-Zélande a cessé le dépistage de toutes les déficiences en carboxylases, y compris le HCS, le 3-MCC, la HMG, l'AGM, le β KT et le MHBD, en 2015.

Tableau 6 Prises de position en faveur du dépistage néonatal du β KT

Organisme	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	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 βKT dans la 3^e vague d'implantation du PQDNS.
American College of Medical Genetics and Genomics [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 à propos de la pertinence du dépistage néonatal par MS/MS du β KT, et une minorité de programmes des provinces canadiennes offrent ce dépistage.

8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE

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 EurordisCare2¹³ 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 2010¹⁴ 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].

¹³ 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).

¹⁴ 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 de 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

Aucune étude économique repérée n'a complété d'analyse coût-efficacité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du β KT individuellement.

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 n'a réalisé une analyse coût-efficacité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS spécifique au β KT.

DISCUSSION

Problématique de santé

Le déficit en bêta-cétothiolase (β KT) est un désordre de l'utilisation des corps cétoniques touchant le catabolisme des acides gras et de l'isoleucine. Sa prévalence serait plus importante dans les populations asiatiques où une prévalence de 1 cas sur environ 10 000 naissances a été estimée, alors que dans les populations occidentales la prévalence serait de 1 cas sur 1 million de naissances. La rareté de la maladie a été soulignée par les membres du comité d'experts. Au Canada, une minorité de provinces et territoires ont inclus le β KT dans leur programme de dépistage néonatal, et il n'y a pas de consensus international concernant la pertinence de ce dépistage néonatal sanguin par MS/MS.

Les manifestations cliniques liées au β KT apparaissent généralement entre 6 mois et 3 ans, parfois plus tardivement. Certains sujets restent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte. La forme néonatale est très rare. Les symptômes, qui se manifestent surtout pendant la petite enfance, consistent en une acidocétose épisodique accompagnée de vomissements. Le pronostic des individus atteints de β KT est généralement bon, surtout si le diagnostic est posé avant les premiers épisodes d'acidocétose. La croissance est normale après l'âge de 3,5 ans et la majorité des patients complètent leur scolarité. Quelques décès ont toutefois été rapportés [Grünert *et al.*, 2017]. Les membres du comité d'experts ont souligné que le pronostic était favorable pour cette maladie, que les patients soient ou non soumis au dépistage.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Comme le marqueur C5-OH est commun à plusieurs EIM, un diagnostic différentiel est requis pour discriminer le β KT du 3-MCC, du HCS, du BIOT, de la HMG, du MHBD et du 3-AMG qui sont d'autres EIM caractérisées par une élévation de la concentration de C5-OH [ACMG, 2012; NACB, 2009]. Le β KT est associé à une élévation des acylcarnitines plasmatiques et typique de certains acides organiques urinaires, surtout lors d'épisodes d'acidocétose. L'élévation de ces marqueurs est fortement suggestive d'un diagnostic de β KT, mais des concentrations normales, surtout en période asymptomatique, n'excluent pas nécessairement un diagnostic de ce déficit [Fukao *et al.*, 2019; Hori *et al.*, 2015], entraînant ainsi un potentiel de résultats faux négatifs. D'ailleurs, les membres du comité d'experts ont souligné que les faux négatifs semblaient problématiques pour cette maladie.

Le diagnostic est généralement confirmé par l'identification de variants génétiques [Abdelkreem *et al.*, 2016]. Toutefois, en présence de variants génétiques dont l'effet sur l'activité enzymatique n'a pas été démontré, des essais enzymatiques sur les fibroblastes prélevés chez le patient en présence ou non d'ions potassium¹⁵ permettront de confirmer le diagnostic [Morris, 2016; Hori *et al.*, 2015; Dietzen *et al.*, 2009].

¹⁵ L'activité de l'enzyme T2 dépend de la présence de potassium, ce qui n'est pas le cas des autres thiolases [Morris, 2016; OMIM, 2016; Korman, 2006].

Le traitement vise à contrer les crises aiguës par une prise en charge en urgence et à prévenir les épisodes de décompensation métabolique par une diète pauvre en protéines, en isoleucine et enrichie en glucides. Certains patients ne présentent pas de complications malgré l'absence d'une diète particulière.

Performance du dépistage néonatal

La sensibilité n'a pu être estimée, puisqu'une seule étude a rapporté un vrai positif, et cette étude ne fournissait aucune information sur les faux négatifs. La spécificité a été calculée dans les cinq études et elle respectait la norme du cadre de référence du PQDNSU qui requiert une spécificité de plus de 99 % [MSSS, 2018] ainsi que le seuil de > 99,975 % jugé acceptable par les experts du comité consultatif. La valeur prédictive positive a varié de 0 % à 11,1 %. Parmi les cinq études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage, un taux de détection d'environ 1 sur 100 000 nouveau-nés qui ont été soumis au dépistage a pu être calculé. Le taux de référence a varié de 0,28 à 14,63 pour 100 000 nouveau-nés et il est conforme à la norme de 35 sur 100 000 du cadre de référence du PQDNSU [MSSS, 2018]. La variabilité des protocoles dans les études consultées, le nombre restreint de participants, l'incapacité de calculer une sensibilité et les résultats avec de larges intervalles de confiance pour la valeur prédictive positive ne permettent pas de se prononcer sur la performance du test à partir de ces données.

Efficacité du dépistage néonatal

Aucune étude n'a effectué d'analyse comparative des issues cliniques des patients atteints de β KT qui ont participé au dépistage néonatal par rapport à celles des patients atteints de ce déficit qui n'y ont pas participé. Toutefois, une série de cas rétrospective a rapporté des données sur des patients repérés par dépistage néonatal ($n = 4$) et des patients repérés cliniquement ($n = 21$). Bien que l'extraction des données révèle davantage d'épisodes de décompensation métabolique et de retards sévères du développement neurologique et cognitif dans le groupe repéré cliniquement, on ne peut pas savoir si cette différence est explicable par la prise en charge rapide après le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie. De sérieux biais de sélection et d'observation constatés dans cette étude rétrospective restreignent la portée des résultats qui doivent être interprétés avec circonspection.

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du β KT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. La découverte d'autres EIM, principalement des cas de 3-MCC, et les faux négatifs constituent les enjeux les plus importants liés au dépistage néonatal du β KT. Les résultats faux négatifs ne pourraient pas être évités dans le contexte du dépistage néonatal de ce déficit, puisque certains patients atteints ont un profil d'acide organique urinaire atypique [Fukao *et al.*, 2019].

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 et soutenir l'acceptation et l'adhésion aux traitements advenant un diagnostic confirmé d'une EIM.

Impact organisationnel et économique de l'élargissement du programme de dépistage

Un survol de la littérature a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels comme les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les différents 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 la maladie dépistée 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 confirmation diagnostique, et ainsi seconder les professionnels spécialisés dans la prise en charge de leurs patients.

Pour le centre fiduciaire, soit le laboratoire d'analyse désigné, le dépistage du β KT 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 β KT 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 que doit contacter l'infirmière pourraient être augmentés en raison des taux de références estimés.

Pour les centres de références, l'afflux de nouveaux cas orientés vers une consultation pour une confirmation du 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 des diverses parties prenantes consultées.

D'après les données disponibles sur la performance, si environ 82 000 nouveau-nés¹⁶ participaient annuellement au dépistage néonatal, le dépistage néonatal du β KT au Québec pourrait générer entre 0,6 et 7 résultats positifs chez des nouveau-nés qui seraient alors orientés vers une confirmation diagnostique. De ceux-ci, moins de 1 cas serait atteint du β KT.

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, 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.

Les 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 programme québécois de dépistage néonatal. 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 et parfois au-delà.

Impact économique du dépistage néonatal du β KT

Aucune étude économique repérée n'a complété d'analyse coût-efficacité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS spécifique au β KT. Le coût moyen du traitement du β KT, selon le PAQTMMH, a fluctué entre 538 \$ et 1 626 \$ par année entre 2014 et 2017 [PAQTMMH, 2017; PAQTMMH, 2016; PAQTMMH, 2015].

¹⁶ Le nombre de cas de β KT qui seraient référés advenant le dépistage néonatal sanguin de ce déficit est basé sur le taux d 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 %).

Opinion des experts

Les experts du comité consultatif se sont montrés unanimement en défaveur du dépistage néonatal du β KT. La performance du test de dépistage laisse à désirer puisque, d'une part, le marqueur utilisé conduit à la détection de résultats faux positifs et au repérage d'autres maladies, principalement le 3-MCC, et que, d'autre part, des résultats faux négatifs ont été repérés d'après la littérature. La rareté de la maladie a été prise en considération ainsi que le fait que, d'après leur expérience, le pronostic des patients atteints semble favorable, qu'ils aient été repérés par le dépistage néonatal ou non.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin du déficit en bêta-cétothiolase (β KT) 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 d'une maladie rare et des citoyens a été recueillie concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux soulevés par celui-ci. Cette perspective et ces 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 β KT, principalement en raison du manque de preuves de l'efficacité du dépistage, de la rareté de la maladie et de la détection concomitante de cas de 3-MCC, une maladie bénigne dans la majorité des cas. Le nombre potentiel de faux positifs et de faux négatifs au regard des vrais positifs a été une préoccupation supplémentaire exprimée par quelques membres du CEC en dépistage des maladies chroniques.

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 β KT au Québec, et la prévalence annuelle dans le monde varierait généralement entre moins de 1 nouveau-né sur 100 000 à moins de 1 nouveau-né sur 1 000 000 de naissances dans les populations occidentales;
- il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype, et une corrélation entre le génotype et l'activité enzymatique n'a été établie que pour quelques variants génétiques;
- les résultats du dépistage néonatal arriveraient en temps opportun pour pratiquement tous les patients;
- le pronostic est généralement bon, surtout si le diagnostic est posé avant le premier épisode d'acidocétose, ce qui permet d'appliquer des mesures préventives;

- l'évitement du jeûne et le maintien d'une concentration adéquate de glucose sont la base du traitement, qui est souvent jumelé à une diète réduite en protéines, plus controversée;
- l'incertitude qui entoure la performance du test de dépistage est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- chez des patients atteints, la concentration des marqueurs diagnostiques est parfois normale dans certaines situations, ce qui entraîne un risque de résultats faux négatifs;
- plusieurs cas de 3-MCC néonataux et maternels ont été détectés parmi les résultats faux positifs du dépistage néonatal du β KT;
- aucune étude comparative n'a été repérée, qui aurait évalué l'efficacité ou l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du β KT;
- les impacts organisationnels et populationnels de l'ajout de maladies au programme québécois de dépistage néonatal soulèvent des préoccupations quant :
 - aux ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
 - aux répercussions potentielles sur l'offre actuelle de services spécialisés de 0,6 à 7 cas supplémentaires de référence pour un bilan diagnostique.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage du déficit en bêta-cétothiolase (β KT) par spectrométrie de masse en tandem 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.

RÉFÉRENCES

- Abdelkreem E, Otsuda H, Sasai H, Aoyama Y, Hori T, Abd El Aal M, et al. Beta-ketothiolase deficiency: Resolving challenges in diagnosis. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:e150011.
- Académie nationale de Médecine (ANM). Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [site Web]. Paris, France : ANM; 2019. Disponible à : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php> (consulté le 7 octobre 2019).
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- 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.
- Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T. Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev* 2014;36(6):537-40.
- 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.
- Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk Omani patients. *Oman Med J* 2012;27(6):482-5.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the Eastern and North-western Jawf Provinces of Saudi Arabia: Four years data from the Newborn Screening Department, Ministry of Health, Dammam. *Curr Pediatr Res* 2017;21(4):665-73.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn Screening ACT Sheet. Elevated C5-OH acylcarnitine. Organic acidemias. Bethesda, MD : ACMG; 2012. Disponible à : <http://www.acmg.net/PDFLibrary/C5-OH.pdf>.

- 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.
- Aoyama Y, Sasai H, Abdelkreem E, Otsuka H, Nakama M, Kumar S, et al. A novel mutation (c.12113T>A) in the polypyrimidine tract of the splice acceptor site of intron 2 causes exon 3 skipping in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Med Rep* 2017;15(6):3879-84.
- 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.
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG). Defects of ketone metabolism – Acute decompensation (standard version). Cambridge, Royaume-Uni : BIMDG; 2016. Disponible à : http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-Ketone-v4_706318_09092016.pdf.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Eléments d'épidémiologie*. 2^e 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.
- 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.
- 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>.
- Cantero Munoz P, Paz Valinas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y Deficiencia de β -cetotilasa (BKT) [Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry. Part IV: 3-Hydroxy-3-methyl glutaric aciduria (HMG); β -kethiolase deficiency (BKT)]. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2015. Disponible à : <https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/avalia-t201504cribadoneonatalparteiv.pdf>.

- Catanzano F, Ombrone D, Di Stefano C, Rossi A, Nosari N, Scolamiero E, et al. The first case of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency identified by expanded newborn metabolic screening in Italy: The importance of an integrated diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S91-4.
- 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.
- 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.
- Feuchtbach 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 Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Ago Y, Matsumoto H, Abdelkreem E. Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet* 2019;64(2):99-111.
- Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):541-51.
- Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, et al. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency who share a mutation, c.431A>C (H144P) in ACAT1: Subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD Rep* 2012;3:107-15.

- Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2017;122(1-2):67-75.
- Guo K, Zhou X, Chen X, Wu Y, Liu C, Kong Q. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism and genetic characteristics in a Chinese population. *Front Genet* 2018;9:122.
- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.
- 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. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- 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.
- Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int* 2015;57(1):41-8.
- 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_Depistage_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, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Kilic-Yildirim G, Durmus-Aydogdu S, Ceylaner S, Sass JO. Beta-ketothiolase deficiency: An unusual cause of recurrent ketoacidosis. *Turk J Pediatr* 2017;59(4):471-4.
- Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: A review. *Mol Genet Metab* 2006;89(4):289-99.
- La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: Benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):209-18.
- 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.
- Lindner M, Gramer G, Haeger G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases – Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- Monastiri K, Amri F, Limam K, Kaabachi N, Guediche MN. β -Ketothiolase (2-methylacetoacetyl-CoA thiolase) deficiency: A frequent disease in Tunisia? *J Inher Metab Dis* 1999;22(8):932-3.
- Morris AA. Disorders of ketogenesis and ketolysis. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 215-21.
- 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.

- Nguyen KN, Nguyen HT, Can NTB, Do MTT, Bui TP, Fukao T, Vu DC. Beta-ketothiolase deficiency: Phenotype, genotype and outcome of 48 Vietnamese patients. *Ann Transl Med* 2017;5(Suppl 2):AB014.
- 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>.
- Online Mendelian Inheritance in Man®(OMIM). 607809 - Acetyl-CoA acetyltransferase 1; ACAT1 [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2016. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/607809>.
- Orphanet. Beta-ketothiolase deficiency [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2020. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=134.
- Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, et al. Exon 10 skipping in ACAT1 caused by a novel c.949G>A mutation located at an exonic splice enhancer site. *Mol Med Rep* 2016;14(5):4906-10.
- 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.
- Paquay S, Bourillon A, Pichard S, Benoist J-F, de Lonlay P, Dobbelaere D, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: Basal ganglia impairment may occur independently of ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3):415-22.
- 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, 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.
- Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, Harding CO, Rinaldo P. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics* 2011;128(1):e246-50.
- Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Nakama M, Hori T, et al. Single-nucleotide substitution T to A in the polypyrimidine stretch at the splice acceptor site of intron 9 causes exon 10 skipping in the ACAT1 gene. *Mol Genet Genomic Med* 2017;5(2):177-84.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Selim LA, Hassan SA, Salem F, Orabi A, Hassan FA, El-Mougy F, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: A 5 year report. *Clin Biochem* 2014;47(9):823-8.
- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- 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, 3^e édition – Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. Montréal, Qc : Chenelière Éducation; 2017.
- 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.
- 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/.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Thümmeler S, Dupont D, Acquaviva C, Fukao T, de Ricaud D. Different clinical presentation in siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency and identification of two novel mutations. *Tohoku J Exp Med* 2010;220(1):27-31.
- 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 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.
- 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, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Wojcik MH, Wierenga KJ, Rodan LH, Sahai I, Ferdinandusse S, Genetti CA, et al. Beta-ketothiolase deficiency presenting with metabolic stroke after a normal newborn screen in two individuals. *JIMD Rep* 2018;39:45-54.
- Yang C, Zhou C, Xu P, Jin X, Liu W, Wang W, et al. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: A 5-year study in an eastern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2020;502:133-8.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Yang Y, Jiang SH, Liu S, Han XY, Wang Y, Wang LL, Yu B. Two infants with beta-ketothiolase deficiency identified by newborn screening in China. *Front Genet* 2019;10:451.

- 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 bêta-cétothiolase (β KT) au programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question principale

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

Questions spécifiques

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

Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure A 1 présente les activités réalisées 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

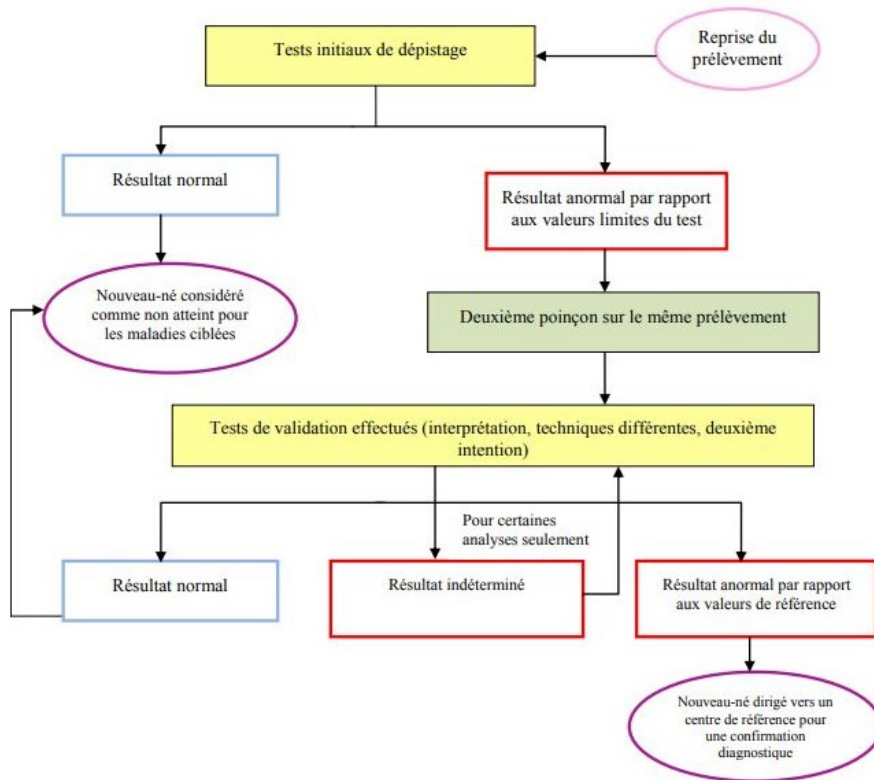


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire, août 2018 [MSSS, 2018].

Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS¹⁷ a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

Une recherche exhaustive de la 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 l'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*

¹⁷ La stratégie de recherche a été faite conjointement pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal d'EIM demandés par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des 7 EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des 9 autres EIM pour lesquelles les avis ont été 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 des 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 β KT.

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 publications ont été recherchés – rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de programmes 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. Un rapport d'ETMIS en espagnol (AVALIA-T) avec un bon sommaire en anglais a été utilisé pour obtenir de l'information sur le β KT. 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	Démarche diagnostique 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 aux analyses des données des études économiques en collaboration avec l'équipe de travail.

Pour la performance, 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 de ce 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 calculs¹⁸. 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 utilisée 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 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 utilisés pour 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) a été protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. Cependant, les codes CIM-10-CA¹⁹ utilisés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier le β KT 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

¹⁸ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

¹⁹ 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.

rencontres du comité consultatif. Les experts ont été questionnés sur les enjeux 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 d'analyses économiques portant sur le β KT. Aucune étude économique n'a été repérée concernant le β KT pris individuellement. 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, 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 de β KT 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 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

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 tcblr[tiab] OR MMA[tiab] OR MCM[tiab]
- #18 isovalericacidaemi*[tiab] OR isovalericacidemi*[tiab] OR ((isovaleric[tiab] OR isovaleryl*[tiab]) AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab] OR dehydrogenase*[tiab]))
- #19 HLCS[tiab] OR HCS[tiab] OR (multiple[tiab] AND carboxylase*[tiab]) OR ((holocarboxylase*[tiab] OR (holo[tiab] AND carboxylase*[tiab])) AND synthetase*[tiab])
- #20 biotinidase*[tiab]
- #21 beta-ketothiolase*[tiab] OR BKT[tiab] OR (2-methyl*[tiab] AND 3-hydroxybutyr*[tiab] AND (acidemia*[tiab] OR 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)

Limites²⁰ : 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

²⁰. 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 propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*)).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*)).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR MMA OR MCM).ti,ab

- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*))).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*))).ti,ab
- #22 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #23 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #24 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*))).ti,ab
- #25 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #26 (galactosemia* OR galactosaemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR 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 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
- #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
- #3 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports 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.biogg.at/?q=en/node/83>

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

Canada

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

<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-precoco>

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

<https://ukgtn.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>

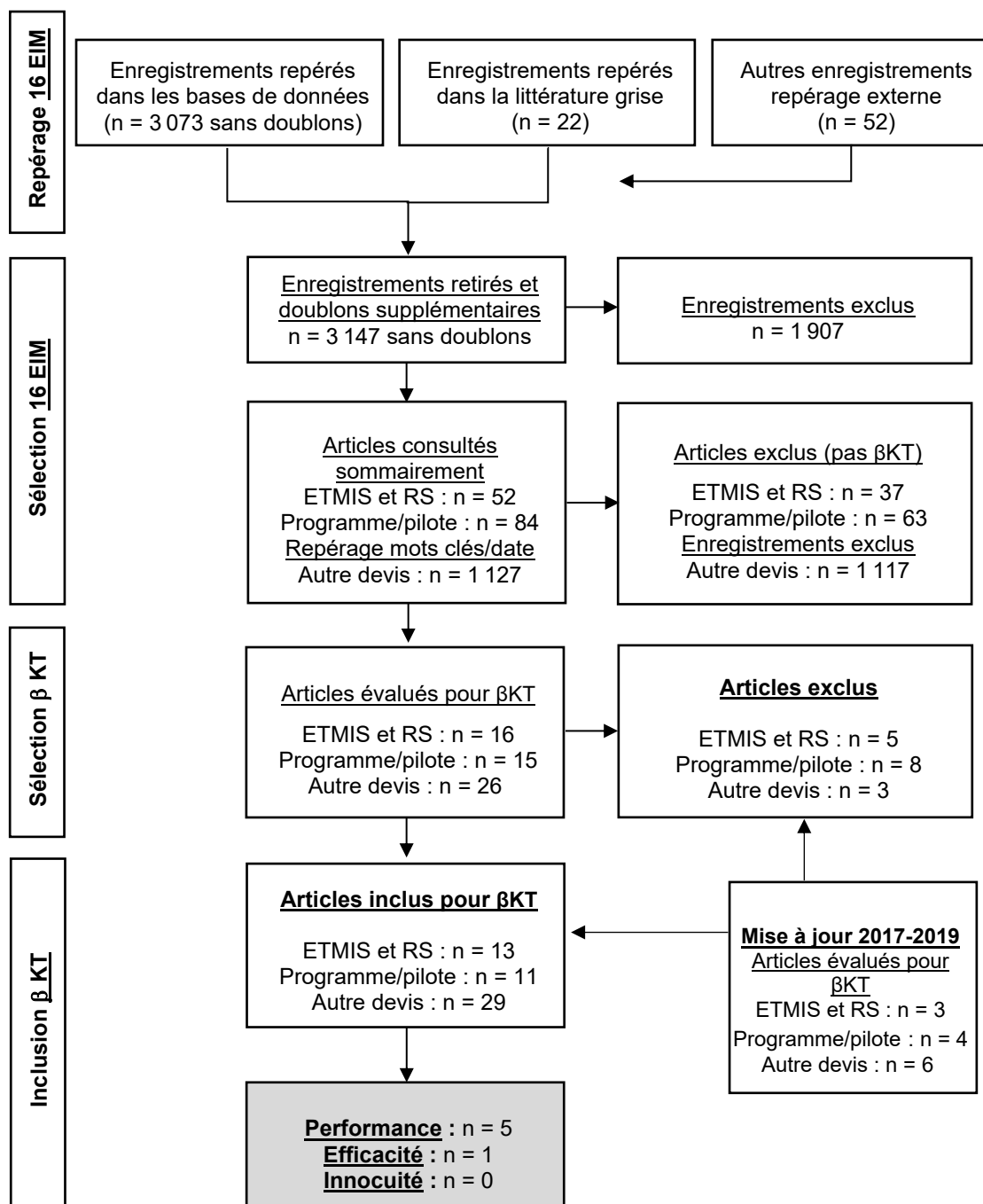
ANNEXE C

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

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

1^{er} janvier 2000 au 31 mars 2017, 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 par MS/MS du β KT

Tableau D 1 Publications non retenues

Référence	Raison
Rapport d'ETMIS (4)	
HAS [2018]	Feuille de route; aucune recommandation sur le β KT.
KCE [De Laet <i>et al.</i> , 2016]	Aucune donnée sur le β KT.
HAS [2009]	Note de cadrage; aucune recommandation sur le β KT.
AETMIS [2009]	Aucune donnée sur le β KT.
Revue systématique (1)	
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Revue sur les liens entre les cas de mort subite chez le nouveau-né et les EIM; aucun lien démontré avec le β KT.
Évaluation de programme ou projet pilote (8)	
Lund <i>et al.</i> , 2020	Arrêt du dépistage de cette EIM en 2009 : données incomplètes sur la performance pour le β KT, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Yang <i>et al.</i> , 2020	Données incomplètes sur la performance pour le β KT.
Guo <i>et al.</i> , 2018	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
Alratrout <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
Lindner <i>et al.</i> , 2011	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
La Marca <i>et al.</i> , 2008	Aucune donnée sur la performance pour le β KT ou permettant de faire les calculs.
Autre devis d'étude (3)	
Yang <i>et al.</i> , 2019	Série de cas tirée d'un programme de dépistage néonatal en Chine avec des données incomplètes sur la performance pour le β KT et ne permettant pas de faire les calculs.
Landau <i>et al.</i> , 2017	Étude comparative, mais aucun cas de β KT repéré cliniquement.
McHugh <i>et al.</i> , 2011	Données incomplètes sur la performance de β KT, ne permettant pas de faire les calculs.

ANNEXE F

Présentation clinique des patients atteints de β KT dans neuf études ou séries de cas

Étude	Âge à la 1 ^{re} consultation	Caractéristique	Évolution après le diagnostic
Wojcik <i>et al.</i> , 2018	28 mois	- Dépistage néonatal : négatif - Crise métabolique	- Développement normal - Spasticité - Dyskinésie aux extrémités supérieures
	6 mois	- Dépistage néonatal : négatif - Léthargie - Hyperventilation - Infection à adénovirus	- À 8 mois : choréo-athétose des extrémités - À 14 mois : anomalies cérébrales (IRM), thérapies physiques, occupationnelles et de langage, appétit réduit
Aoyama <i>et al.</i> , 2017	10 mois Indienne	Acidose métabolique	À 3 ans : aucun épisode d'acidose
Kilic-Yildirim <i>et al.</i> , 2017	22 mois Turque	- Acidose métabolique (3 épisodes) - Pas de dépistage néonatal	n.r.
Sasai <i>et al.</i> , 2017	10 mois Laotien	- Acidose métabolique - Trois frères et sœurs décédés en bas âge de cause inconnue	n.r.
	5 ans 11 mois États-Unienne	- Acidose extrême : fièvre, léthargie, perte d'appétit, hallucinations - Lésions des noyaux gris centraux	À 11 ans : dystonie à la jambe gauche, scolarité normale
Otsuka <i>et al.</i> , 2016	11 mois Allemande	- Vomissements - Respiration acidotique - Somnolence	À 8 ans : développement normal, QI de 99
Akella <i>et al.</i> , 2014	11 mois Indien	- Fièvre - Toux - Hyperventilation - Deux jours d'épisodes fébriles : difficultés respiratoires, tachycardie, inconscience	- À 18 mois : debout avec support - À 24 mois : marche assistée - À 30 mois : propre, 24-30 mots à 2 syllabes - QI 96 (social), QI 74 (développement)
Fukao <i>et al.</i> , 2012	9 mois Japonais	Acidose métabolique sévère	- À 3 ans : 2^e épisode - Croissance normale
	3 ans et 4 mois Japonais (jumeau)	Hospitalisation pour fièvre, toux, vomissements, anorexie, léthargie, difficultés respiratoires	Décédé cinq jours après l'admission
	3 ans et 4 mois Japonais (jumeau)	Hospitalisation pour toux, vomissements, léthargie	À 4 ans et 8 mois : se porte bien
Sarafoglou <i>et al.</i> , 2011	10 mois Hispanique (frère)	- Dépistage néonatal : négatif - Infection à virus syncytial, retour à la normale 4 jours après l'hospitalisation	- À 4 ans : 2^e épisode (gastro) - À 5 ans : QI 83
	11 mois Hispanique (sœur)	Dépistage néonatal : négatif	- Asymptomatique - Croissance normale
	n.r. Blanc/hispanique	Dépistage néonatal : positif	- À 2 ans : asymptomatique - Croissance normale

Étude	Âge à la 1 ^{re} consultation	Caractéristique	Évolution après le diagnostic
Catanzano <i>et al.</i> , 2010	Nouveau-née Italienne	▪ Dépistage néonatal : positif	▪ Asymptomatique
	18 mois Italienne (sœur aînée)	▪ Gastroentérite et vomissements requérant hospitalisation en urgence ▪ Léthargie ▪ Acidose métabolique	▪ Diagnostic reçu à 23 mois à la suite du dépistage de sa jeune sœur
Thümmeler <i>et al.</i> , 2010	25 mois Française (sœur)	▪ Acidose métabolique après rhinopharyngite	▪ Quatre épisodes d'acidose métabolique, dont trois à la suite d'une infection (jusqu'à l'âge de 4 ans) ▪ À 16 ans : se porte bien
	6 ans Français (frère)	▪ Acidose métabolique après gastroentérite	▪ Plusieurs interventions chirurgicales sans décompensation métabolique

Sigle et abréviation : n.r. : non rapporté; QI : quotient intellectuel.

*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

