


Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la galactosémie classique (GALT)

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 de la galactosémie classique (GALT)

Rédaction

Caroline Turcotte

Coordination scientifique

Julie Lessard

Mélanie Martin

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 septembre 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

Caroline Turcotte, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Maryse St-Louis, Ph. D.

Collaborateurs internes

Joël Brabant, M. Sc.
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Coordonnatrices scientifiques

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

Adjoint à la directrice

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

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

Gestion de l'information

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISBN 978-2-550-87143-9 (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 de la galactosémie classique (GALT). Rapport rédigé par Caroline Turcotte. Québec, Qc : INESSS; 86 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, médecin de santé publique et médecine préventive, 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, spécialiste en médecine interne, professeure agrégée 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 académique, Centre de génomique et politiques, Faculté de médecine, Département de génétique humaine, Université McGill

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

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 génétique, CUSM, Association des conseillères et conseillers en génétique du Québec

M^{me} Geneviève Lafrance, nutritionniste, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, Association des nutritionnistes cliniciens du Québec

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

D^{re} Alina Levtova, médecin généticien, 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, 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

Déclaration de conflit 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.

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES.....	IX
GLOSSAIRE.....	X
MANDAT.....	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE.....	3
1.1. Question décisionnelle.....	3
1.2. Questions 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.....	8
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	10
2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes.....	10
2.4.2. Obtention des résultats du dépistage au moment opportun.....	11
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	13
3.1. Modalités diagnostiques.....	13
3.2. Modalités de traitement et de suivi.....	13
3.2.1. Traitement en phase symptomatique aiguë.....	13
3.2.2. Traitement à long terme.....	14
3.2.3. Suivi à long terme.....	14
3.3. Pronostic.....	15
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE.....	17
4.1. Description des études primaires.....	17
4.2. Résultats de performance.....	21
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	25
5.1. Résultats sur l'efficacité.....	25
5.2. Efficacité du traitement en période néonatale.....	27
5.3. Efficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme.....	27
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	29
6.1. Faux positifs.....	29

6.2. Cas légers ou bénins	29
6.3. Porteurs sains	30
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL	31
8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	35
8.1. Revue de la littérature sur les enjeux organisationnels du système de santé	35
8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage	35
8.1.2. Collecte de données	35
8.1.3. Trajectoire de soins	36
8.1.4. Délais avant l'obtention du résultat du dépistage	37
8.1.5. Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge	37
8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services	38
8.2. Revue de la littérature économique	38
9. DISCUSSION	41
9.1. Problématique de santé	41
9.2. Performance du test	41
9.3. Efficacité du dépistage néonatal	43
9.4. Innocuité du dépistage néonatal	44
9.5. Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage	45
9.6. Opinion des experts	47
10. PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION	48
RÉFÉRENCES	51
ANNEXE A	63
Méthodologie	63
ANNEXE B	71
Stratégie de repérage de la littérature scientifique	71
ANNEXE C	84
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la galactosémie classique (GALT)	84
ANNEXE D	85
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de la GALT	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence à la naissance de la GALT.....	7
Tableau 2	Manifestations cliniques néonatales de la GALT les plus fréquemment observées chez les nouveau-nés symptomatiques	9
Tableau 3	Moment de l'apparition des symptômes d'après le mode de repérage dans 13 études	11
Tableau 4	Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin de la GALT	19
Tableau 5	Données sur la performance du dépistage de la GALT obtenues à partir des dix études retenues	22
Tableau 6	Sources des faux positifs au moment du dépistage néonatal de la GALT	23
Tableau 7	Issues cliniques des patients atteints de la GALT d'après le mode de repérage.....	26
Tableau 8	Prises de position en faveur du dépistage néonatal de la GALT	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Métabolisme du galactose par la voie de Leloir	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 EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

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

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal de la GALT au programme québécois, une recherche exhaustive de la littérature scientifique, sans limitation quant aux plans d'étude, a été réalisée. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts, de 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

La GALT est une maladie autosomique récessive causée par un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (enzyme GALT), une enzyme essentielle à la dégradation du galactose. La prévalence à la naissance de la GALT se situe entre 1 cas sur environ 16 000 et 1 cas sur environ 103 000 naissances dans les populations occidentales. Il semble qu'entre un et trois nouveaux cas de GALT seraient diagnostiqués annuellement au Québec.

L'offre du dépistage néonatal de la GALT est variable à travers le monde. Certaines organisations ou agences d'évaluation des technologies se sont prononcées en faveur de ce dépistage, notamment en raison de la sévérité de la maladie et de la disponibilité d'un traitement qui améliore le parcours clinique du nouveau-né. D'autres se sont prononcés en défaveur considérant les principaux enjeux suivants : la faible valeur prédictive positive du test, l'apparition très précoce des symptômes et l'efficacité

incertaine du dépistage pour prévenir les complications à long terme. Le dépistage néonatal de la GALT ne fait donc pas l'objet d'un consensus.

Les patients chez qui l'activité de l'enzyme GALT est inférieure à 1 % des valeurs normales sont atteints de la forme classique de la maladie. Elle se manifeste en période néonatale par un tableau clinique aigu et sévère, parfois qualifié de syndrome toxique. Les nouveau-nés présentent une léthargie, un refus de s'alimenter et un ictère. Si le galactose n'est pas promptement retiré de la diète, ce tableau clinique peut progresser vers des dommages hépatocellulaires, une hypoglycémie, des cataractes, une septicémie et le décès. La GALT classique cause également des complications à long terme comprenant une déficience intellectuelle, des troubles du langage ou de la parole, des troubles moteurs, des cataractes et une insuffisance ovarienne prématurée. En plus de la GALT classique, deux autres formes de la maladie ont été observées, soit le variant clinique (1 à 10 % d'activité enzymatique) et le variant biochimique (14 à 33 %). Le variant clinique est une forme plus légère de la maladie, bien que les patients pourraient avoir un parcours clinique sévère en période néonatale. Quant au variant biochimique, il s'agit d'une forme bénigne de la maladie qu'il n'est pas recommandé de traiter.

Environ 60 % des nouveau-nés atteints de la GALT classique développent des symptômes pendant les deux premières semaines de vie. Dans la situation actuelle au Québec, le résultat du test de dépistage serait disponible en temps opportun pour environ 40 % des nouveau-nés atteints. D'après les experts consultés, la prise en charge des nouveau-nés québécois atteints de la GALT est adéquate en raison de l'existence de lignes directrices et de la nature des signes cliniques qui permettent de poser promptement un diagnostic. Il n'y aurait donc pas de besoin non comblé auquel le dépistage serait susceptible de répondre.

Le diagnostic de la GALT est confirmé par la mesure de l'activité érythrocytaire de l'enzyme GALT, par des analyses génétiques, ou les deux. Des lignes directrices publiées en 2017 recommandent que les patients qui présentent une activité de l'enzyme GALT inférieure à 10 % des valeurs normales reçoivent un traitement. Le traitement est une diète restreinte en galactose, qui doit être suivie pendant toute la vie. Un traitement très précoce semble prévenir l'apparition de complications néonatales, mais, à long terme, les patients traités demeurent à risque de développer des complications.

Performance du test de dépistage

Le dépistage néonatal sanguin de la GALT peut être fait par divers tests, les plus fréquemment utilisés étant la mesure de l'activité de l'enzyme GALT et la mesure du galactose total. La sensibilité et la spécificité du test ont satisfait aux normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire¹, mais le nombre de faux positifs peut être élevé et le taux de référence ne respecte la norme du PQDNSU que dans la moitié des programmes de dépistage évalués. De plus, le dépistage conduit à la détection de formes bénignes de la maladie. La détection de maladies secondaires

¹ Normes 3.1 et 3.1.2 : La sensibilité du test de dépistage et la spécificité atteignent au moins 99 % et le taux de référence pour chacune des maladies métaboliques ciblées par le programme demeure inférieur à 35 sur 100 000 nouveau-nés qui participent au dépistage.

et de porteurs sains a également été rapportée lorsque le marqueur principal est le galactose total. L'utilisation de l'essai enzymatique en première intention, avec éventuellement la mesure du galactose total en deuxième intention, permettrait de réduire la détection de formes bénignes et d'éviter celle de maladies secondaires.

Efficacité du dépistage

Deux études comparatives ont rapporté les issues cliniques ou la mortalité chez des patients atteints de GALT repérés cliniquement ou par dépistage néonatal. Davantage de décès et de cas de déficience intellectuelle ont été observés dans les groupes de patients repérés d'après leurs signes cliniques. Les deux devis présentent des lacunes importantes, y compris l'absence d'analyses statistiques, la présence d'un groupe témoin historique et un biais de sélection entraînant des profils de sévérité de la maladie différents entre les deux groupes. Le risque de biais est jugé critique dans les deux études et, par conséquent, celles-ci ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de la GALT.

Innocuité du dépistage

Aucune étude comparative n'a été recensée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal de la GALT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les principaux enjeux éthiques, organisationnels et psychosociaux du dépistage néonatal de la GALT découlent du risque de faux positifs, du repérage de porteurs sains et de la détection de formes bénignes de la maladie. Ces scénarios pourraient toutefois être atténués, voire évités, par le choix d'un algorithme de dépistage et de valeurs seuils appropriés.

Aspects organisationnels et économiques

Pour ce qui est des retombées organisationnelles du dépistage de la GALT, la transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'entre 1 et 113 nouveau-nés seraient orientés annuellement vers les centres de référence pour investigation diagnostique. Pour le centre fiduciaire, l'adaptation et la validation du test de dépistage pour une utilisation à grande échelle seraient nécessaires. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait s'assurer que le centre fiduciaire, le laboratoire de confirmation diagnostique et les centres de référence disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

Compte tenu de ce qui suit :

- dans le contexte actuel au Québec, le dépistage néonatal serait fait en temps opportun pour environ 40 % des nouveau-nés;
- la prise en charge des nouveau-nés québécois qui présentent des symptômes de la GALT serait adéquate dans la situation actuelle, puisque la nature des signes cliniques et l'existence de lignes directrices permettent de poser rapidement un diagnostic;

- le pronostic des patients traités est défavorable en ce qui concerne les issues cliniques à long terme, dont la déficience intellectuelle et l'insuffisance ovarienne prématurée;
- le nombre de faux positifs générés par le dépistage de la GALT peut être élevé en raison de la détection de formes bénignes et de maladies secondaires;
- aucune preuve scientifique ne démontre de façon convaincante un lien entre l'âge à l'instauration du traitement et les issues neurologiques ou cognitives à long terme.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage de la galactosémie classique (GALT) 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 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 pour documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. 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 newborn blood spot screening for classical galactosemia (GALT)

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 classical galactosemia (GALT) is addressed in this report.

Methodology

To evaluate the advisability of adding neonatal GALT 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

GALT is an autosomal recessive disease caused by a deficiency in galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT enzyme), an enzyme essential for the breakdown of galactose. The birth prevalence of GALT ranges from 1 in approximately 16,000 to 1 in approximately 103,000 births in Western populations. It appears that between one and three new cases of GALT are diagnosed in Québec each year.

The availability of neonatal GALT screening varies around the world. Some organizations and technology assessment agencies have expressed support for such screening, particularly because of the severity of the disease and the availability of a treatment that improves the newborn's clinical course. Others have argued against it in light of the following main issues: the test's low positive predictive value, the very early onset of symptoms, and the uncertain efficacy of screening in preventing long-term complications. Thus, there is no consensus on neonatal GALT screening.

In patients with the classical form of the disease, GALT enzyme activity is less than 1% of the normal values. During the neonatal period, it manifests as an acute and severe clinical picture that is sometimes described as a toxic syndrome. Neonates present with lethargy, a refusal to feed, and jaundice. If galactose is not promptly removed from the diet, this clinical picture can progress to hepatocellular damage, hypoglycemia, cataracts, septicemia and death. Classical GALT also causes long-term complications, including intellectual disability, speech or language disorders, motor disorders, cataracts, and premature ovarian failure. Two other forms of the disease have been found as well: the clinical variant (1 to 10% enzyme activity) and the biochemical variant (14 to 33%). The clinical variant is a milder form of the disease, although it appears that patients can have a severe clinical course during the neonatal period. As for the biochemical variant, it is a benign form of the disease for which treatment is not recommended.

Approximately 60% of newborns with classical GALT develop symptoms during the first 2 weeks of life. In Québec, screening test results would be available in a timely manner for approximately 40% of affected newborns. According to the experts consulted, in Québec, the management of newborns with GALT is adequate because of the existence of guidelines and because of the nature of the clinical signs, which permit a prompt diagnosis. Consequently, there is no unmet need that screening would address.

The diagnosis of GALT is confirmed by measuring erythrocyte GALT enzyme activity, by genetic analysis or both. Guidelines published in 2017 recommend that patients with GALT enzyme activity less than 10% of the normal values be treated. Treatment consists of a galactose-restricted diet, which must be followed for life. Very early treatment appears to prevent the development of neonatal complications, but in the long term, treated patients remain at risk for developing complications.

Screening test's performance

Newborn blood spot screening for GALT can be performed by various tests, those most commonly used being the measurement of GALT enzyme activity and the measurement of total galactose. The test's sensitivity and specificity meet the standards of the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program², but the number of false positives can be high and the referral rate meets the PQDNSU standard in only half of the screening programs examined. In addition, screening results in the detection of benign forms of the disease. The detection of secondary diseases and healthy carriers has also been reported when the primary marker is total galactose. The use of enzyme assay on a first-line basis, possibly with the measurement of total galactose on a second-line basis, would reduce the detection of benign forms and avoid that of secondary diseases.

² Standards 3.1 and 3.1.2: The screening test's sensitivity and specificity are at least 99%, and the referral rate for each of the metabolic diseases targeted by the program is less than 35 in 100,000 newborns who participate in the screening.

Efficacy of screening

Two comparative studies have reported clinical outcomes or mortality in patients with GALT identified clinically or by neonatal screening. More deaths and more cases of intellectual disability were observed in the groups of patients identified from their clinical signs. Both studies had significant shortcomings, including the absence of statistical analyses, the presence of a historical control group, and selection bias resulting in different disease severity profiles between the two groups. The risk of bias is considered critical in both studies. Consequently, they do not permit any conclusions regarding the efficacy of neonatal GALT screening.

Safety of screening

No comparative studies concerning the safety of neonatal GALT screening, either in terms of the physical or psychosocial risks, were identified. The main ethical, organizational, and psychosocial issues relating to neonatal GALT screening stem from the risk of false positives, the identification of healthy carriers and the detection of benign forms of the disease. However, these scenarios could be mitigated or even avoided by choosing an appropriate screening algorithm and appropriate cut-off values.

Organizational and economic aspects

As regards the organizational impact of GALT screening, transposing the literature data to the Québec context yields an estimate of 1 to 113 newborns that would be referred to the referral centres each year for diagnostic investigation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, it would be necessary to adapt and validate the screening test for widespread use. 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:

- Currently, in Québec, neonatal screening is reportedly done in a timely manner for approximately 40% of newborns;
- Currently, the management of Québec newborns with symptoms of GALT appears to be adequate, since the nature of the clinical signs and the existence of guidelines permit a rapid diagnosis;
- The prognosis for treated patients is unfavourable in terms of long-term clinical outcomes, including intellectual disability and premature ovarian failure;
- The number of false positives yielded by GALT screening can be high because of the detection of benign forms and secondary diseases;
- There is no scientific evidence that convincingly demonstrates a link between age at treatment initiation and long-term neurological or cognitive outcomes.

INESSS does not recommend adding classical galactosemia (GALT) screening to the blood platform in Québec's neonatal screening program.

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

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FP	Faux positif
Gal-1-P	Galactose-1-phosphate
GALE	Déficit en activité UDP-galactose-4'-épimérase
GALK	Déficit en activité galactokinase
GALT	Galactosémie classique (déficit en activité galactose-1-phosphate-uridylyltransférase)
<i>GALT</i>	Gène codant pour la galactose-1-phosphate uridylyltransférase
HCN	Health Council of the Netherlands
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
IHE	Institute of Health Economics
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre
NSO	Newborn Screening Ontario
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QD	Quotient développemental
QI	Quotient intellectuel
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCEI	Rapport coût-efficacité incrémental
RS	Revue systématique
UDP	Uridine diphosphate
UK NSC	National Screening Committee du Royaume-Uni
VP	Vrai positif

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'acide désoxyribonucléique (ADN)³.

Analyse coût-bénéfice

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts et les résultats sont quantifiés en unités monétaires communes [INESSS, 2018].

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].

Analyse coût-utilité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats en unités d'utilité, soit une représentation de la qualité de vie associée à la survie des patients. Définition inspirée du Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

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

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

Autosome

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

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].

³ Définition proposée par les auteurs.

Effet fondateur

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

Essai

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

Génotype

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

Hétérozygote

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

Hétérozygote composite

Terme utilisé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène.

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 une paire d'autosomes, soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents.

Phénotype

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

Porteur

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

Rapport de cotes

Mesure d'association entre une exposition et une maladie (ou autre issue clinique). Il se calcule comme le rapport entre la cote d'exposition chez les malades (cas) et chez les non-malades (témoins) ou comme le rapport entre la cote de maladie chez les exposés et chez les non-exposés. Une cote s'obtient en divisant une probabilité (d'une exposition ou d'une issue) par l'inverse de cette probabilité. Définition inspirée du Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

Indice d'efficacité incrémental qui traduit la différence de coût entre une nouvelle intervention et l'intervention de référence, qui devra être investie pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire, par exemple une année de vie gagnée. Définition inspirée de [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

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

Taux de référence

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

Test de deuxième intention

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

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 ».

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 des 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) dans les 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 et certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance⁴ à respecter pour les tests de dépistage et la structure organisationnelle [MSSS, 2018].

Tous les nouveau-nés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime québécois d'assurance maladie peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie et il est déposé sur un papier buvard aux fins du dépistage. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin⁵. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est orienté vers l'un des quatre centres de référence⁶ pour une

⁴ Trois normes sont rapportées dans cet avis, soit la norme 3.1 sur la sensibilité et la spécificité qui doivent atteindre 99 %, la norme 3.5 sur 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 sur le taux de référence des maladies non ciblées, qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

⁵ 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.

⁶ 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).

évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018]. Dans certains cas de maladies pour lesquelles le traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques 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 urinaire⁷. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la galactosémie classique (GALT).

⁷ 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.gc.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 de la GALT au programme québécois de dépistage néonatal?

1.2. Questions d'évaluation

1.2.1. Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la GALT est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

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

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](#));
- Recherche documentaire exhaustive sur les paramètres de performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe A](#));
- Extraction et synthèse des données (certains paramètres de performance ont été calculés à partir des données disponibles) ([annexe A](#)).

1.3.2. Données issues de processus de consultation

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

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

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

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de la GALT 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 du dépistage, 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, des 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 de la recommandation par les membres du CEC.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁸ 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.

⁸ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

De nombreuses sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de la galactosémie classique⁹, dont le chapitre portant sur les désordres du métabolisme du galactose de l'ouvrage *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray [Saudubray *et al.*, 2016], les sites *Web Orphanet* [Orphanet, 2019] et *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2019], des rapports d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé (ETMIS) [IHE, 2016; UK NSC, 2014], une revue tirée de *GeneReviews* [Berry, 2017], une base de données qui a recensé les mutations du gène *GALT* [Calderon *et al.*, 2007], une revue systématique [Varela-Lema *et al.*, 2016], des revues narratives et des études primaires.

2.1. Étiologie

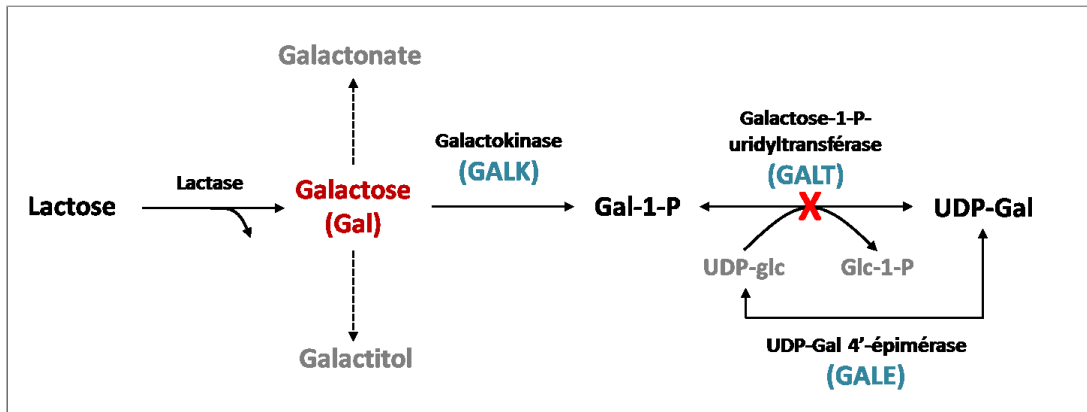
La galactosémie classique (*GALT*)¹⁰ est une erreur innée du métabolisme (EIM) transmise de façon autosomique récessive. Elle touche le métabolisme du galactose, un sucre produit principalement par la dégradation du lactose. Bien que les produits laitiers constituent la source la plus abondante de galactose, ce dernier peut être présent en plus petites quantités dans d'autres aliments comme les fruits et les légumes. Il est également produit de façon endogène chez l'humain, production qui débute *in utero* et qui se poursuit toute la vie [Saudubray *et al.*, 2016].

La galactosémie classique est causée par une mutation du gène codant pour la galactose-1-phosphate uridylyltransférase (enzyme *GALT*). Cette enzyme catalyse la deuxième étape du métabolisme du galactose par la voie de Leloir, soit la conversion du galactose-1-phosphate (Gal-1-P) en UDP-galactose (figure 1). Une activité de l'enzyme *GALT* diminuée mène non seulement à une accumulation de galactose et de Gal-1-P, mais également à une synthèse de la galactonate et du galactitol. Ces métabolites issus de voies secondaires du métabolisme du galactose jouent un rôle dans le développement de certaines complications [Saudubray *et al.*, 2016]. Des mutations entraînant une perte de fonction des autres enzymes impliquées dans le métabolisme du galactose, soit la galactokinase (*GALK*) et la UDP-galactose-4'-épimérase (*GALE*), peuvent également causer des maladies métaboliques de la famille des galactosémies. Cependant, l'objet de la présente évaluation est la galactosémie classique causée par le déficit en activité de l'enzyme *GALT*.

⁹ Autres noms de la maladie : déficit en *GALT*, déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase, galactosémie de type 1 [Rubio-Gozalbo et Timmers, 2011].

¹⁰ L'identifiant OMIM de la galactosémie est 230 400 et celui du gène est 606 999 [OMIM, 2011].

Figure 1 Métabolisme du galactose par la voie de Leloir



Adapté de Saudubray *et al.*, 2016. Les voies en lignes pointillées représentent des voies secondaires ou alternatives du métabolisme du galactose.

Sigles : PPI : phosphate inorganique; UDP : uridine diphosphate.

La GALT a été décrite pour la première fois en 1917, mais ce n'est qu'en 1956 que la maladie a été associée à un défaut de l'enzyme GALT [Isselbacher *et al.*, 1956]. Depuis, 340 variants génétiques du gène *GALT* ont été décrits; ils sont répertoriés dans la base de données en ligne créée par Calderon et ses collaborateurs [2007]. D'après cette base de données, environ 85 % des variants génétiques répertoriés sont pathogènes, environ 2 % sont probablement pathogènes et environ 13 % sont bénins.

La pathogénicité d'un variant génétique dépend du niveau d'activité de l'enzyme GALT qu'il cause. Les patients qui présentent une activité GALT inférieure à 1 % des valeurs normales sont atteints de la forme classique de la maladie. Parmi les variants génétiques associés à la forme classique, le variant p.Q188R est le plus fréquemment observé dans les populations caucasiennes avec une fréquence allélique de 60 à 70 %. Ce variant, qui abolit complètement l'activité de l'enzyme GALT, est associé à un risque accru de développer certaines complications, notamment en période néonatale. Les deux autres variants classiques les plus fréquents sont p.K 285N (Europe de l'Est) et p.L 195P, qui entraînent aussi une absence complète de l'activité enzymatique [Tyfield *et al.*, 1999; Elsas *et al.*, 1995]. Les patients atteints de la forme classique présentent toutefois une variabilité importante en ce qui a trait à l'occurrence des complications à long terme [Berry, 2017]. Cette variabilité pourrait s'expliquer par l'influence d'autres facteurs comme l'exposition *in utero* au galactose ou la production endogène de galactose.

Certains génotypes génèrent une activité de l'enzyme GALT qui se situe entre 1 et 10 % des valeurs normales. Cette forme de la maladie est qualifiée de variant clinique.

L'exemple le plus commun est le génotype homozygote pour l'allèle p.S135L, le variant le plus fréquent dans les populations sud-africaines. Les patients qui présentent ce génotype ont une forme plus légère de la maladie [Henderson *et al.*, 2002; Badawi *et al.*, 1996].

Finalement, les patients dont l'activité de l'enzyme GALT se situe entre 14 et 33 % des valeurs normales sont dits atteints d'un variant biochimique de la maladie. La forme de variant biochimique la plus fréquemment observée est la galactosémie variant Duarte. Elle est causée par un génotype comportant un allèle galactosémique classique et un

allèle Duarte (variant p.N 314D). Le variant Duarte cause un déficit partiel en activité de l'enzyme GALT, et les patients atteints de galactosémie variant Duarte présentent une activité généralement comprise entre 14 et 25 % des valeurs normales [Ficicioglu *et al.*, 2008]. La pertinence de suivre et de traiter ces patients est longtemps demeurée incertaine, notamment en raison d'études discordantes au sujet de leur devenir clinique [Powell *et al.*, 2009; Ficicioglu *et al.*, 2008]. Une étude récente, portant sur 206 enfants atteints et 144 témoins, a démontré que la galactosémie variant Duarte n'est associée à aucune complication sur le plan développemental [Carlock *et al.*, 2019]. Il s'agit donc d'une forme bénigne de la galactosémie.

2.2. Épidémiologie

La prévalence à la naissance de la GALT dans les pays occidentaux est estimée entre 1 cas sur 40 000 et 1 cas sur 60 000 [Rubio-Gozalbo et Timmers, 2011]. Le tableau 1 présente un aperçu des données trouvées dans la littérature. Parmi les populations qui présentent une prévalence plus élevée, on compte les pays du Moyen-Orient, où une grande proportion des cas de galactosémie est expliquée par le mariage consanguin [Senemar *et al.*, 2011; Fateen *et al.*, 2004; Moammar *et al.*, 1996], et les populations nomades irlandaises [Coss *et al.*, 2013]. En contraste, la GALT est extrêmement rare dans certaines populations asiatiques [Aoki, 2003a; Aoki, 2003b; Cheung *et al.*, 1999].

Tableau 1 Prévalence à la naissance de la GALT

Population	Prévalence à la naissance*	Référence
Populations occidentales		
États-Unis (Texas)	1 : 47 765	Strahan <i>et al.</i> , 2002
Grèce	1 : 22 182	Schulpis <i>et al.</i> , 1997
Irlande	1 : 16 476	Coss <i>et al.</i> , 2013
Suède	1 : 103 000	Ohlsson <i>et al.</i> , 2012
Royaume-Uni	1 : 44 000	UK NSC, 2014
Populations orientales		
Chine et Taiwan	1 : 419 286	Cheung <i>et al.</i> , 1999
Japon	1 : 1 116 306	Aoki, 2003b
Philippines	1 : 88 495	Lee <i>et al.</i> , 1999
Populations à risque élevé		
Arabie saoudite	1 : 8 333	Moammar <i>et al.</i> , 1996
Égypte	1 : 1 794	Fateen <i>et al.</i> , 2004
Iran	1 : 6 000	Senemar <i>et al.</i> , 2011
Irlande – populations nomades	1 : 430	Coss <i>et al.</i> , 2013

* Liste non exhaustive. Les données présentées sont représentatives des intervalles de valeurs trouvées dans la littérature pour chaque type de population.

Au Canada, le dépistage néonatal de la GALT dans certaines provinces et certains territoires a permis d'estimer sa prévalence à la naissance entre 1 cas sur 32 000 en Colombie-Britannique et 1 cas sur 73 296 au Manitoba [IHE, 2016]. La prévalence en Ontario est estimée à 1 cas sur 75 833 d'après le nombre de cas repérés cliniquement pendant une période de 21 ans avant l'instauration du dépistage néonatal de la GALT [Shah *et al.*, 2001].

Au Québec, la GALT ne fait plus partie de la liste des maladies admissibles au PAQTMMH depuis 2015 [PAQTMMH, 2015; PAQTMMH, 2014]. D'après les experts, les formules à base de soya seraient maintenant achetées en pharmacie et remboursées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) plutôt que d'être couvertes par le PAQTMMH.

Les experts consultés ont recensé entre 17 et 19 patients actuellement suivis dans les centres métaboliques. Cependant, d'autres patients seraient suivis, principalement par un pédiatre et un endocrinologue, dans la région où ils habitent et ils ne seraient vus qu'une fois par année par les médecins généticiens. Actuellement, le nombre de nouveaux diagnostics au Québec varierait de 1 à 3 annuellement d'après les experts, qui soulignent cependant que, sans collecte de données systématique, ces estimations demeurent empreintes d'incertitude.

Quant à la galactosémie variant Duarte et les autres variants biochimiques, leur prévalence est incertaine. La plupart des cas de galactosémie variant Duarte sont diagnostiqués à la suite d'un résultat positif au dépistage néonatal de la GALT [Fridovich-Keil *et al.*, 2014]. Aux États-Unis, la galactosémie variant Duarte serait détectée à une fréquence jusqu'à dix fois supérieure par rapport à la GALT classique [Pyhtila *et al.*, 2015; Hinton *et al.*, 2010; Ficicioglu *et al.*, 2008]. Son taux de détection varie d'un État à l'autre, et ces écarts seraient attribuables aux différences entre les valeurs seuils des tests de dépistage néonatal [Pyhtila *et al.*, 2015]. Une revue systématique du National Screening Committee du Royaume-Uni (UK NSC) a rapporté des données de prévalence de la galactosémie variant Duarte très diverses, soit entre 1 cas sur 3 800 naissances (Australie) et 1 cas sur 171 429 naissances (Irlande) [UK NSC, 2014]. Aux États-Unis, des différences ethniques ont été rapportées, avec un taux de détection plus élevé chez les individus d'origine caucasienne que chez les individus d'origine africaine ou asiatique [Pyhtila *et al.*, 2015; Suzuki *et al.*, 2001].

2.3. Présentation clinique

Une diminution ou une absence d'activité de l'enzyme GALT mène à une accumulation de galactose, de Gal-1-P et de galactitol, et ce, dans les jours suivant le premier boire du nouveau-né. Ce dernier devient symptomatique en période néonatale. Il présente alors de la léthargie, une difficulté à se nourrir, un ictère et une hépatomégalie [Berry, 2017]. Si le galactose n'est pas promptement retiré de la diète, ce tableau clinique s'aggrave et peut mener au décès. Parmi les manifestations cliniques les plus fréquemment rapportées, on compte un retard de croissance staturo-pondérale, une hypoglycémie, des cataractes, une insuffisance hépatique et une septicémie, surtout à *Escherichia coli* (tableau 2).

D'après les données colligées à partir d'un registre européen, 80 % des patients atteints de la GALT développent des symptômes en période néonatale [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. Cette donnée a toutefois été calculée pour tous les patients inscrits au registre, peu importe la façon dont ils ont été repérés.

Tableau 2 Manifestations cliniques néonatales de la GALT les plus fréquemment observées chez les nouveau-nés symptomatiques

Étude	n	Vomissements Diarrhée	Retard croissance staturo- pondérale	Insuffisance hépatique	Hypoglycémie	Cataractes	Septicémie
Teke Kisa <i>et al.</i> , 2019	76	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	34 %	43 %
Rubio-Gozalbo <i>et al.</i> , 2019*	416	n.r.	n.r.	70 %	25 %	26 %	27 %
Ramadza <i>et al.</i> , 2018	16	13 %	20 %	47 %	7 %	40 %	40 %
Schulpis <i>et al.</i> , 2017	17	n.r.	n.r.	n.r.	65 %	18 %	41 %
Garcia <i>et al.</i> , 2016	19	53 %	74 %	n.r.	n.r.	26 %	n.r.
Viggiano <i>et al.</i> , 2015	14	n.r.	n.r.	93 %	n.r.	57 %	36 %
Karadag <i>et al.</i> , 2013	22	77 %	22 %	100 %	13 %	68 %	45 %
Ounap <i>et al.</i> , 2010	9	62 %	75 %	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Fateen <i>et al.</i> , 2004	18	100 %	n.r.	100 %	n.r.	56 %	22 %
Shah <i>et al.</i> , 2001	18	n.r.	41 %	n.r.	17 %	59 %	24 %
Intervalle	s.o.	13-100 %	20-75 %	47-100 %	7-65 %	18-68 %	22-45 %

* Données colligées à partir d'un registre européen. Certains des patients pourraient avoir été rapportés dans d'autres études.
Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.
Abréviations : n : nombre; n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet.

En ce qui a trait aux complications à long terme, une revue systématique publiée en 2016 a retenu un total de 15 études qui ont traité de l'incidence des complications à long terme chez des patients atteints de GALT [Varela-Lema *et al.*, 2016]. Les complications les plus fréquemment rapportées dans ces études sont la déficience intellectuelle (22-82 %), les troubles du langage et de la parole¹¹ (22-91 %), les troubles moteurs¹² (5-70 %), les cataractes (8-37 %), l'ostéoporose (15-40 %) et l'insuffisance ovarienne prématurée (55-100 % des femmes). Une autre étude, publiée en 2019, a rapporté les données d'un registre européen portant sur 509 patients atteints de la GALT [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. Cette étude mentionne que 66 % des patients présentent un trouble du langage ou de la parole, 52 % ont un retard de développement, 52 % ont des troubles neurologiques (troubles moteurs, convulsions), 27 % ont une faible densité osseuse, 11 % ont eu des cataractes à l'âge adulte et 80 % des femmes ont une insuffisance ovarienne prématurée.

¹¹ Les troubles recensés dans les études incluent les problèmes d'acquisition du langage, la dyspraxie verbale, la dysarthrie et l'apraxie.

¹² Les troubles recensés dans les études incluent le tremblement, la dystonie et l'ataxie.

L'insuffisance ovarienne semble être présente dès la naissance, puisqu'on mesure des niveaux élevés de gonadotrophines chez les filles atteintes, dès un très jeune âge [Spencer *et al.*, 2013]. La sévérité de cette atteinte varie. Certaines patientes présentent une aménorrhée primaire et ne développent pas spontanément de caractères sexuels secondaires, alors que d'autres présentent une ménopause prématurée [Sanders *et al.*, 2009]. Ces conditions diminuent la probabilité que les femmes affectées puissent concevoir, mais cela demeure toutefois possible [Van Erven *et al.*, 2017].

Hermans et ses collaborateurs [2019] ont tenté d'effectuer une méta-analyse afin de connaître l'incidence et le profil des atteintes cognitives chez les patients atteints de la GALT classique. La méta-analyse n'a pu être réalisée en raison d'une importante hétérogénéité entre les évaluations neuropsychologiques et de la faible qualité des études. Par conséquent, les données recueillies à l'étape de la revue systématique de la littérature ont été décrites de façon narrative. Les auteurs rapportent qu'une proportion importante de patients atteints de la GALT classique ont des troubles de l'attention, de la mémoire et du vocabulaire ainsi que dans la vitesse du traitement de l'information, et ce, à divers degrés. Ils précisent toutefois que le petit nombre d'études repérées pour chaque atteinte neurocognitive, ainsi que la faible qualité de ces études, font en sorte que l'incidence de chacune des atteintes demeure incertaine.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Treize études primaires ont été consultées pour recueillir de l'information sur l'âge à l'apparition des premiers symptômes chez des patients atteints de la GALT classique ainsi que sur la disponibilité des résultats du dépistage néonatal en temps opportun. Ces études fournissent des données sur 1 à 76 patients, et elles sont résumées au tableau 3.

2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes

Six études ont présenté des données sur l'âge à l'apparition des symptômes chez des patients atteints de GALT repérés cliniquement. Deux de ces études ont rapporté l'âge moyen à l'apparition des symptômes à 11,6 et 12 jours de vie. Dans l'étude de Karadag et ses collaborateurs [2013], l'âge moyen à l'admission à l'hôpital était à 13 jours de vie, avec un intervalle de 3 à 23 jours. Cette mesure indirecte permet d'estimer l'âge à l'apparition des signes cliniques. L'étude de Sarma et ses collaborateurs [2016] rapporte un intervalle d'âge à la présentation clinique de 3 à 75 jours, alors que l'étude de Shah et ses collaborateurs [2001] rapporte que 76 % des patients ont présenté des symptômes en période néonatale.

Dans les études portant sur des programmes de dépistage néonatal, l'âge moyen à l'apparition des symptômes a varié entre 5,8 et 10 jours de vie pour les quatre études qui ont fourni cette donnée [Welling *et al.*, 2017b; Porta *et al.*, 2015; Lund *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011]. Une étude a rapporté que les patients symptomatiques l'ont été avant l'âge de 14 jours [Schulpis *et al.*, 1997]. Une étude n'a pas donné d'information sur l'âge à l'apparition des symptômes, mais les auteurs ont indiqué que 93 % des

nouveau-nés avaient été repérés cliniquement avant que les résultats du dépistage néonatal ne soient disponibles [Viggiano *et al.*, 2015].

Tableau 3 Moment de l'apparition des symptômes d'après le mode de repérage dans 13 études

Étude	n	Symptomatiques avant les résultats du DN; n (%)	Âge moyen ou période de l'apparition des symptômes	Symptomatiques à 10 jours; n	Symptomatiques à 13 jours; n
Clinique					
Teke Kisa <i>et al.</i>, 2019*	76	s.o.	Avant 30 j (53 %)	n.r.	n.r.
Ramadza <i>et al.</i>, 2018	16	s.o.	11,6 j	9	10
Karadag <i>et al.</i>, 2013*	22	s.o.	13 j	n.r.	n.r.
Sarma <i>et al.</i>, 2016	24	s.o.	3 à 75 j	n.r.	n.r.
Shah <i>et al.</i>, 2001	18	s.o.	Période néonatale (76 %)	n.r.	n.r.
Ounap <i>et al.</i>, 2010	9	s.o.	12 j	n.r.	n.r.
Dépistage néonatal					
Welling <i>et al.</i>, 2017b	25 [†]	19 (76 %)	6 j	19	19
Porta <i>et al.</i>, 2015	10 [†]	10 (100 %)	5,8 j	n.r.	n.r.
Viggiano <i>et al.</i>, 2015	14	13 (93 %)	n.r.	n.r.	n.r.
Lund <i>et al.</i>, 2012	1	1 (100 %)	10 j	1	1
Lindner <i>et al.</i>, 2011	11	2 (18 %)	6 j	2	2
Schulpis <i>et al.</i>, 1997	9	2 (22 %)	Avant 14 j	n.r.	n.r.
Badawi <i>et al.</i>, 1996	55	41 (75 %)	Période néonatale	n.r.	n.r.

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

* Les études de Teke Kisa [2019] et de Karadag [2013] ont été menées en Turquie et ont porté sur des périodes qui se chevauchent, et certains patients pourraient avoir été rapportés dans les deux études.

† Pour ces études de programme de dépistage néonatal, les nouveau-nés traités dès la naissance en raison d'antécédents familiaux de GALT ont été soustraits du nombre de cas pour les calculs. Ainsi, 6 patients ont été exclus pour l'étude de Welling [2017b], et 3 patients pour l'étude de Porta [2015].

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; n : nombre; n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet.

2.4.2. Obtention des résultats du dépistage au moment opportun

Au Québec, les résultats du dépistage néonatal sont disponibles entre 10 et 13 jours de la vie du nouveau-né. Quatre séries de cas ou programmes de dépistage ont rapporté l'âge à l'apparition des symptômes pour chacun des nouveau-nés devenus symptomatiques [Ramadza *et al.*, 2018; Welling *et al.*, 2017b; Lund *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011]. Ces données ont servi à estimer la proportion des nouveau-nés qui seraient symptomatiques avant que le résultat du dépistage ne soit disponible dans le contexte québécois actuel. Sur 53 cas de GALT rapportés dans ces études, 31 sont devenus

symptomatiques à 10 jours de vie ou avant, et 32 l'ont été à 13 jours de vie ou avant. Donc, au Québec, les résultats du dépistage néonatal seraient obtenus en temps opportun pour 38 à 40 % des nouveau-nés atteints.

Les sept études effectuées dans un contexte de dépistage néonatal ont rapporté de l'information pour un total de 125 patients [Welling *et al.*, 2017b; Porta *et al.*, 2015; Viggiano *et al.*, 2015; Lund *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Schulpis *et al.*, 1997; Badawi *et al.*, 1996]. Parmi ces patients, 88 étaient symptomatiques lorsque les résultats du dépistage ont été obtenus. Le dépistage aurait donc été réalisé en temps opportun pour environ 30 % des participants à ces programmes de dépistage.

Points saillants

Selon les données actuelles, entre 1 et 3 cas de GALT classique seraient diagnostiqués chaque année au Québec.

La GALT peut se présenter sous une forme bénigne appelée « le variant biochimique ». La prévalence de cette forme serait plus élevée que celle de la GALT classique.

Les nouveau-nés atteints de la GALT présentent des manifestations sévères en période néonatale, qui peuvent mener au décès.

Dans le contexte actuel au Québec, le dépistage néonatal de la GALT serait réalisé en temps opportun pour environ 40 % des nouveau-nés.

Les complications à long terme, comme la déficience intellectuelle, les troubles moteurs et du langage et l'insuffisance ovarienne prématurée, sont fréquentes chez les patients atteints de la GALT.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Des lignes directrices internationales publiées en 2017 ont été employées pour documenter les recommandations actuelles sur le traitement de la GALT [Welling *et al.*, 2017a]. Ces lignes directrices ont été élaborées par consensus d'experts et elles sont fondées sur une revue systématique de la littérature.

3.1. Modalités diagnostiques

Le test de référence pour confirmer un diagnostic de GALT est la mesure quantitative de l'activité de l'enzyme GALT érythrocytaire. L'activité enzymatique détermine la forme de la galactosémie et elle sert à statuer sur la pertinence d'instaurer un traitement. Une transfusion sanguine reçue au cours des deux à trois mois précédant les tests diagnostiques peut entraîner un résultat faux négatif à l'essai enzymatique. Dans un tel cas, les mesures du galactitol urinaire et des niveaux de Gal-1-P érythrocytaire ainsi que l'essai enzymatique sur des fibroblastes en culture sont d'autres tests qui peuvent être utilisés pour établir le diagnostic [Saudubray *et al.*, 2016].

L'essai enzymatique érythrocytaire est souvent accompagné d'analyses génétiques visant à repérer des mutations dans le gène *GALT*. Les auteurs des lignes directrices ont recommandé que ces deux analyses soient effectuées parallèlement pour confirmer le diagnostic [Welling *et al.*, 2017a]. Ils ont précisé cependant qu'un nouveau-né peut recevoir un diagnostic de GALT sur la base d'analyses génétiques seulement, à condition que les variants génétiques détectés soient pathogéniques et que chacun des parents soit porteur d'un allèle muté. La base de données créée par Calderon et ses collaborateurs [2007], dans laquelle sont répertoriés les variants génétiques du gène *GALT*, devrait servir de référence [Welling *et al.*, 2017a].

3.2. Modalités de traitement et de suivi

Les lignes directrices ont recommandé que tous les patients qui ont une activité de l'enzyme GALT érythrocytaire inférieure à 10 % des valeurs de référence et des variants pathogènes du gène *GALT* sur les deux allèles soient traités. Quant aux patients qui présentent une activité de l'enzyme GALT érythrocytaire entre 10 et 15 %, il n'y a pas suffisamment de preuves scientifiques pour justifier leur traitement. Le traitement des patients atteints de galactosémie variant Duarte n'est pas recommandé [Welling *et al.*, 2017a].

3.2.1. Traitement en phase symptomatique aigüe

Le traitement des nouveau-nés symptomatiques consiste à retirer le lactose de la diète dès qu'un diagnostic de GALT est établi ou suspecté. D'après les articles de revue consultés, les symptômes s'estompent habituellement au cours des jours suivant l'instauration du traitement, et le nouveau-né recommence à se nourrir et à prendre du poids. Les cas d'insuffisance hépatique aigüe peuvent requérir l'administration de

vitamine K, d'antiacides et de dextrose [Broomfield *et al.*, 2011]. Certains nouveau-nés atteints de GALT développent une septicémie qui nécessite un traitement aux antibiotiques. Dans de rares cas, les cataractes ne se résorbent pas spontanément et une intervention chirurgicale est nécessaire [Waggoner *et al.*, 1990].

3.2.2. Traitement à long terme

Le principal traitement à long terme de la GALT est la diète restreinte en galactose. Cette diète doit commencer le plus tôt possible et être suivie pendant toute la vie. Les sources de galactose qu'il est le plus important d'éviter sont les produits laitiers. D'autres aliments contiennent une faible quantité de galactose, comme certains fruits et légumes. Considérant que les humains produisent du galactose de façon endogène, il est impossible de l'éliminer complètement de l'organisme. Par ailleurs, la quantité de galactose présente dans les aliments susmentionnés est souvent nettement inférieure à la production endogène quotidienne (estimée à plus de 1 000 mg par jour chez l'adulte) [Broomfield *et al.*, 2011]. À cet égard, les auteurs de lignes directrices sur le traitement diététique de la GALT recommandent une restriction en produits laitiers, mais ils indiquent qu'aucune preuve scientifique ne justifie de recommander d'éviter les autres sources de galactose [Van Calcar *et al.*, 2014].

3.2.3. Suivi à long terme

Un suivi biochimique des concentrations de Gal-1-P érythrocytaire devrait être effectué à plusieurs reprises pendant la première année de vie, soit au diagnostic ainsi qu'à trois et à neuf mois de vie. Par la suite, un suivi annuel est recommandé, ainsi qu'une mesure de ce paramètre au besoin, par exemple lorsque l'apport en lactose a été augmenté ou qu'une intoxication au galactose est suspectée d'après les signes cliniques. De plus, un suivi annuel de la concentration de la vitamine D et du calcium est recommandé en raison du risque de carence associé à l'absence de produits laitiers dans la diète. La densité minérale osseuse devrait également être surveillée à partir de l'âge de 8 à 10 ans. Dans les cas de carence, des suppléments de vitamines devraient être inclus dans le traitement pour respecter les recommandations applicables à la population générale [Welling *et al.*, 2017a]. D'après certains experts consultés, le suivi biochimique des patients québécois atteints de la GALT repose principalement sur le niveau de Gal-1-P, mais la mesure du galactitol serait également pertinente puisque ce métabolite est délétère.

En ce qui concerne les complications à long terme, une évaluation des capacités cognitives, du langage et de la parole devrait être effectuée à quelques reprises pendant l'enfance et l'adolescence. Le but de ces évaluations est de guider l'enfant atteint de GALT dans son développement social et sa scolarisation, et de lui assurer l'encadrement et l'aide nécessaires à chacune de ces étapes [Welling *et al.*, 2017a].

Les filles atteintes de GALT devraient avoir un bilan endocrinien si, à l'âge de 12 ans, elles ne présentent pas de caractères sexuels secondaires. Un traitement hormonal pour induire la puberté pourrait être nécessaire. La patiente devrait être prise en charge par un endocrinologue pour assurer un suivi et un éventuel counseling en matière de

reproduction. Un tel suivi pour les filles atteintes de galactosémie variant Duarte ou les garçons atteints de GALT n'est pas recommandé [Welling *et al.*, 2017a].

3.3. Pronostic

Dans certains cas, les manifestations néonatales sont sévères et mènent au décès du nouveau-né, notamment lorsque le traitement n'a pas été commencé promptement ou si une septicémie s'est développée. Quelques études rapportant des décès ont été repérées; la mortalité observée dans ces études se situe entre 6,7 % et 22,2 % des nouveau-nés chez qui on a diagnostiqué la GALT [Kotb *et al.*, 2018; Milankovics *et al.*, 2010; Schweitzer-Krantz, 2003; Schulpis *et al.*, 1997; Badawi *et al.*, 1996; Honeyman *et al.*, 1993]. Sur les 43 décès rapportés dans ces études, au moins 32 sont survenus avant 1997, ce qui pourrait être expliqué par une amélioration de la prise en charge de ces patients au fil du temps.

Les patients sont à risque de développer des complications à long terme, et ce, malgré le traitement. Une méta-analyse publiée en 2017 avait pour objectif d'évaluer les capacités cognitives de patients atteints de GALT classique qui avaient reçu un diagnostic et qui avaient commencé leur traitement avant l'âge de 28 jours [Welling *et al.*, 2017c]. La méta-analyse a inclus 87 patients âgés de 3 à 38 ans; ses données provenaient de quatre études. Les patients avaient un score de quotient intellectuel (QI) variant entre 47 et 122, avec une moyenne de 87 (IC 95 % 81-94). Par ailleurs, 40 patients (46 %) avaient un score inférieur ou égal à 84, dont 13 avaient une déficience intellectuelle (QI < 70), et 34 patients (39 %) avaient un score entre 85 et 99, un intervalle allant jusqu'à un écart-type sous la moyenne de la population. Enfin, 13 patients (15 %) avaient un score égal ou supérieur à 100, ce qui correspond au QI moyen de la population générale.

Des corrélations entre l'activité enzymatique GALT et le phénotype ont été documentées. Dans une étude qui a rapporté des données recueillies dans le registre européen *GalNet*, une activité enzymatique inférieure à 1 % des valeurs normales a été associée à une plus grande incidence de manifestations cliniques en période néonatale (rapport de cotes de 2,65 [1,23-5,70], $p < 0,017$) [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. Dans d'autres études, les mutations causant une activité enzymatique GALT résiduelle minimale ($\geq 0,4$ % des valeurs moyennes) ont été associées à une meilleure scolarisation et une meilleure fonction ovarienne contrairement aux patients chez qui l'activité enzymatique GALT était complètement absente [Frederick *et al.*, 2018; Ryan *et al.*, 2013; Spencer *et al.*, 2013].

Certaines corrélations génotype-phénotype ont également été rapportées. L'homozygotie pour le variant p.Q188R a été associée au développement d'une insuffisance ovarienne prématurée [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019; Guerrero *et al.*, 2000]. Une étude menée sous forme de questionnaire administré aux cliniciens qui ont suivi 113 patients a révélé que l'homozygotie pour le variant p.Q188R est associée à un plus grand risque de développer une dyspraxie verbale que les autres génotypes (rapport des cotes de 9,6; [0,996-92,758], $p = 0,0504$) [Robertson *et al.*, 2000]. Une autre étude, dans laquelle 33 enfants atteints de galactosémie classique ont été évalués de façon prospective,

a rapporté une association entre le génotype homozygote pour le variant p.Q188R et le risque d'atteintes cognitives et de troubles du langage [Potter *et al.*, 2008].

Points saillants

Selon des lignes directrices publiées en 2017, il y a consensus quant à la nécessité de traiter les patients qui présentent une activité de l'enzyme GALT érythrocytaire inférieure à 10 % des valeurs de référence.

Le traitement des patients atteints d'un variant biochimique n'est pas recommandé.

L'instauration très précoce du traitement pourrait prévenir les complications néonatales ou contribuer à leur résolution.

Le pronostic est défavorable en ce qui concerne les issues à long terme comme la déficience intellectuelle et l'insuffisance ovarienne, et ce, malgré l'instauration précoce d'une diète restreinte en galactose.

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 et en temps opportun les nouveau-nés atteints de la GALT de ceux qui n'en sont pas atteints.

La GALT se distingue des autres erreurs innées du métabolisme par le fait qu'elle est rarement dépistée par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Une variété d'approches ont été trouvées dans la littérature en matière de protocole de dépistage. Le plus souvent, ce sont les niveaux de galactose total (galactose + galactose-1-phosphate) ou l'activité de l'enzyme GALT qui sont mesurés, les deux tests étant réalisés à l'aide de trousse pour essai colorimétrique ou fluorimétrique.

Le galactose total est mesuré de façon semi-quantitative ou quantitative. Le niveau de galactose total pourrait être normal chez les nouveau-nés qui n'ont pas eu leur premier apport alimentaire, ce qui pourrait entraîner un résultat faux négatif. Puisqu'un déficit en activité GALK ou GALE cause également une élévation des niveaux du galactose total, ces maladies sont détectées par cette méthode et entraînent des résultats faux positifs, notamment si le test est utilisé en première intention.

L'activité de l'enzyme GALT est mesurée sur le prélèvement sanguin par un essai fluorimétrique semi-quantitatif. Cette méthode cible plus spécifiquement la GALT, puisqu'elle ne détecte pas les anomalies d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme du galactose. Toutefois, les formes qui entraînent une activité partielle de l'enzyme GALT peuvent être détectées selon la valeur seuil employée, et augmenter ainsi le nombre de faux positifs. La galactosémie variant Duarte fait partie des formes bénignes qui peuvent être détectées par cette méthode.

Ces deux paramètres biochimiques sont parfois mesurés ensemble, avec le galactose total comme test de deuxième intention lorsque l'essai enzymatique est positif. Une telle approche vise à réduire le nombre de faux positifs et le taux de référence en effectuant une validation du résultat positif du dépistage sur le prélèvement sanguin initial.

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer 11 études provenant de programmes de dépistage ou d'études pilotes qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance (tableau 4). L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires.

Parmi les 11 études retenues, 6 ont utilisé le galactose total comme marqueur principal. Trois de ces études ont répété le test en cas de résultat anormal avant de procéder au rappel des patients. Quatre études ont employé l'activité enzymatique GALT comme marqueur primaire, et deux d'entre elles ont mesuré le galactose total en seconde intention. Deux études ont présenté leurs données sur la performance pour plusieurs

périodes de dépistage pendant lesquelles des modifications ont été apportées à l'algorithme de dépistage. Une étude de programme utilisant la MS/MS avec pour marqueur les hexoses monophosphatés¹³ a aussi été repérée [Lund *et al.*, 2012].

Le nombre de nouveau-nés qui ont participé au dépistage dans le cadre de ces études a varié entre 41 027 et 1 637 733. L'âge au premier prélèvement se situe dans l'intervalle de 2 à 7 jours de vie pour la plupart des programmes, à l'exception de l'étude de Lund et ses collaborateurs [2012] dans laquelle le prélèvement pouvait être fait jusqu'à 9 jours de vie. Deux programmes n'ont pas précisé l'âge au premier prélèvement [Freer *et al.*, 2010; Camelo *et al.*, 2009]. Tous les programmes ont rapporté leurs critères de confirmation du diagnostic. Les tests utilisés à cette fin sont la mesure du galactose-1-phosphate et de l'activité enzymatique GALT érythrocytaire ainsi que des analyses génétiques et, dans une étude, une mesure des substances réductrices autres que le glucose dans l'urine.

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans dix études, bien que les auteurs de certaines d'entre elles aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif concernant la GALT. Welling et ses collaborateurs [2017b] n'ont repéré aucun faux négatif; ils ont mentionné qu'ils avaient eu accès à un registre en ligne qui leur a fourni cette information. La présence d'un seul centre métabolique centralisé a permis de réduire le risque de manquer des faux négatifs dans une étude [Lund *et al.*, 2012].

¹³ Ce marqueur permet de détecter une augmentation de galactose-1-phosphate, mais aussi d'autres glucides monophosphatés à six carbones.

Tableau 4 Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin de la GALT

Étude Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Conditions de dépistage		Démarches diagnostiques	Résultats			
			Test de dépistage et valeur seuil	Critères pour référence diagnostique		DN anormal	VP	FP	FN
Kommalur et al., 2019 Inde	Janvier 2016 – décembre 2018 (41 027)	2 j	TGAL \geq 8 mg/dL	TGAL > VS en 2 essais	ENZ/test urinaire	98	1	97	n.r.
Welling et al., 2017b Pays-Bas	Juillet – décembre 2015 [†] (122 027)	3-7 j	GALT \leq 2,0 U/dL TGAL \geq 20 mg/dL	GALT < VS et TGAL > VS	ENZ/analyses génétiques	30	0	30	0
	Juillet 2014 – juin 2015 [†] (173 656)		GALT \leq 2,7 U/dL TGAL \geq 16 mg/dL	GALT < VS et TGAL > VS	ENZ/analyses génétiques	96	3	93	0
	Juillet 2012 – juin 2014 [†] (345 685)		GALT \leq 15% TGAL \geq 12,5 mg/dL	GALT < VS et TGAL > VS	ENZ/analyses génétiques	87	6	81	0
	16 avril 2007 – juin 2012 (952 191)		GALT \leq 20% TGAL \geq 12,5 mg/dL	GALT < VS et TGAL > VS	ENZ/analyses génétiques	322	18	304	0
	Janvier – 15 avril 2007* (44 174)		TGAL \geq 12,5 mg/dL	> VS	ENZ/analyses génétiques	217	1	216	0
	Total (1 637 733)		s.o.	s.o.	s.o.	752	28	724	0
Porta et al., 2015 Italie	1982-2012 (1 123 909)	Moyenne 3,4 j	TGAL \geq 10 mg/dL	> VS en 2 essais	ENZ/évaluation clinique	33	13	20	n.r.
Pyhtila et al., 2015 États-Unis	2011-2012 (103 387)	n.r.	GALT \leq 12,2 % [‡]	< VS	ENZ	19	2	17	n.r.
	2005-2009 (269 482)		GALT \leq 14,3 % [‡]	< VS		369	7	362	n.r.
	Total (372 869)		s.o.	s.o.	s.o.	388	9	379	n.r.
Lund et al., 2012 Danemark, Îles Féroé et Groenland	2002-2004 (84 045)	4-9 j (médiane de 5 j)	Hexose-1-P par MS/MS (> 1,2 mM)	> VS en 2 essais	Gal-1-P/ ENZ/analyses génétiques	20	1	19	0
Ohlsson et al., 2012 Suède	1992-2010 (1 973 400)	Moyenne 2,9 j	GALT \leq 15 % TGAL semi-quantitatif positif (environ \geq 36 mg/dL)	GALT < VS et TGAL > VS	Gal/Gal-1-P quantitatif	28	18	10	0

Étude Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Conditions de dépistage		Démarches diagnostiques	Résultats			
			Test de dépistage et valeur seuil	Critères pour référence diagnostique		DN anormal	VP	FP	FN
Freer et al., 2010 États-Unis	2001-2006 (1 320 000)	n.r.	GALT ≤ 14,4 %	< VS	Analyses génétiques	23	19	4	0
Camelo et al., 2009 Brésil	Période de 1 an non spécifiée (59 953)	n.r.	VS limite : TGAL ≥ 7 mg/dL VS positive : TGAL ≥ 20 mg/dL	> VS limite en 2 essais ou > VS positive	ENZ	158	3	155	0
De Cespedes et al., 2004 Costa Rica	2002-2004 (359 529)	4-7 j	TGAL ≥ 12,8 mg/dL	> VS	ENZ	n.r.	3	n.r.	0
Item et al., 2002 Autriche	Période de 5 mois non- spécifiée (43 688)	3-5 j	VS limite : TGAL >12 mg/dL VS positive : TGAL >20 mg/dL	> VS positive; si > VS limite, 2 ^e prélèvement demandé	ENZ/Analyses génétiques	110	1	109	n.r.
Lee et al., 1999 Philippines	1996-1998 (62 528)	2-3 j	TGAL > 27 mg/dL (ou 18 mg/dL si prélevé avant 1 ^{er} boire) [§]	> VS en 2 essais	ENZ/chromato- graphie sur couche mince	6	1	5	n.r.

Les couleurs du tableau servent à distinguer les divers protocoles de dépistage. Rouge = essai enzymatique, bleu = galactose total, vert = MS/MS et mauve = combinaison de l'essai enzymatique et du galactose total.

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

* Une erreur est soupçonnée dans la note au bas du tableau 1 de l'article dans lequel les auteurs ont mentionné que la méthode 1 a été employée de janvier 2015 au 15 avril 2015.

† En 2012 et 2013, quelques laboratoires ont changé de trousse de dépistage et la valeur seuil a été modifiée. En juin 2014, tous les laboratoires utilisaient la même trousse et les mêmes valeurs seuils. Les valeurs ont été modifiées en juillet 2015 dans tous les laboratoires.

‡ Les valeurs seuils fournies dans l'étude sont de 3,5 U/gHb et de 3,0 U/gHb. Les données ont été converties en pourcentage des valeurs normales par l'INESSS en utilisant la valeur de référence disponible sur le site Web du laboratoire de la clinique Mayo : <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8333> (consulté le 20 juin 2019).

§ De juin 1996 au 15 septembre 1997, les échantillons étaient envoyés en Australie pour y être analysés. Du 16 septembre 1997 jusqu'en juin 1998, le dépistage a été fait aux Philippines en utilisant la même trousse.

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; ENZ : essai enzymatique de l'activité GALT érythrocytaire; FN : faux négatif; FP : faux positif; GALT : essai enzymatique semi-quantitatif de l'activité de l'enzyme GALT; Gal-1-P : galactose-1-phosphate; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; n.r. : non rapporté; TGAL : mesure du galactose total (galactose + galactose-1-phosphate); VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 5 présente les résultats de 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.

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 a été calculée à 100 % pour les cinq études qui ont rapporté le nombre de faux négatifs. Cependant, les intervalles de confiance à 95 % sont souvent très grands en raison du faible nombre de cas détectés dans ces études. La spécificité a été estimée entre 99,511 et 100 % pour 10 études. D'après les estimations calculées, les normes en matière de spécificité et de sensibilité ($\geq 99\%$) du cadre de référence du PQDNSU du MSSS seraient respectées dans tous les programmes évalués [MSSS, 2018]. Dans 5 études sur 11, la spécificité est inférieure ou égale au seuil de 99,975 % considéré comme acceptable par les experts.

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées ainsi que les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et prendre en charge des patients atteints. Le taux d a été calculé pour 10 études qui ont mentionné le nombre total de participants au dépistage dont le résultat était positif. Les données disponibles ont permis de calculer un taux de référence variant entre 1,4 et 491,2 nouveau-nés sur 100 000 participants. Le cadre de référence du MSSS prévoit que le taux de référence pour une maladie métabolique ciblée demeure inférieur à 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018]. Au total, cinq des dix programmes évalués respectent cette norme.

Les données disponibles dans les 11 études¹⁴ ont permis de calculer un taux de détection variant entre 1 cas sur 19 984 et 1 cas sur 119 843 participants au dépistage. Quatre études supplémentaires n'ont pas été présentées dans les tableaux portant sur la performance en raison d'un trop grand nombre de données manquantes, mais elles ont permis d'estimer un taux de détection [Lindner *et al.*, 2011; Zaffanello *et al.*, 2005; Padilla, 2003; Schulpis *et al.*, 1997]. Le taux de détection calculé à partir de ces études varie entre 1 cas sur 22 182 et 1 cas sur 88 274 participants au dépistage. Il se situe dans l'intervalle calculé pour les études retenues pour évaluer la performance.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont (réellement) atteints de la GALT. La valeur prédictive positive a été calculée pour 10 des 11 études et elle varie entre 0 et 82,6 %. Le programme de dépistage qui a rapporté une valeur prédictive positive de 0 %, soit la période 5 de l'étude de Welling et ses collaborateurs [2017b], n'a obtenu aucun vrai positif pour 30 faux positifs. Parmi les 10 études, 3 ont rapporté une valeur prédictive positive supérieure à 20 % [Porta *et al.*, 2015; Ohlsson *et al.*, 2012; Freer *et al.*, 2010].

¹⁴ Au cours d'une période de l'étude de Welling et ses collaborateurs [2017b], aucun cas de GALT n'a été détecté et, conséquemment, le taux de détection n'a pas pu être calculé pour cette période.

Tableau 5 Données sur la performance du dépistage de la GALT obtenues à partir des dix études retenues

Étude	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Valeur prédictive positive (IC95%)	Taux d'orientation vers une confirmation diagnostique (sur 100 000)	Taux de détection
Kommalur et al., 2019	41 027	n.d.	99,764 % (99,712-99,806)	1,0 % (0,2-5,6)	238,9	1 : 40 027
Welling et al., 2017b	122 027	n.d.	n.d.	0 % (0-11,4)	24,6	n.d.
	173 656	100 % (43,85-100)	99,946 % (99,934-99,956)	3,1 % (1,1-8,8)	55,3	1 : 57 885
	345 685	100 % (60,97-100)	99,977 % (99,971-99,981)	6,9 % (3,2-14,2)	25,2	1 : 57 614
	952 191	100 % (82,41-100)	99,968 % (99,964-99,971)	5,6 % (3,6-8,7)	33,8	1 : 52 900
	44 174	100 % (20,66-100)	99,511 % (99,442-99,572)	0,5 % (0,1-2,6)	491,2	1 : 44 174
Porta et al., 2015	1 123 909	n.d.	99,998 % (99,997-99,999)	39,4 % (24,7-56,3)	2,9	1 : 86 455
Pyhtila et al., 2015	103 387	n.d.	99,984 % (99,974-99,990)	10,5 % (2,9-31,4)	18,4	1 : 51 694
	269 482	n.d.	99,866 % (99,851-99,879)	1,9 % (0,9-3,9)	136,9	1 : 38 497
Lund et al., 2012	84 045	100 % (20,66-100)	99,977 % (99,965-99,986)	5,0 % (0,9 – 23,6)	23,8	1 : 55 627
Ohlsson et al., 2012	1 973 400	100 % (82,41-100)	99,999 % (99,999-100)	64,3 % (45,8-79,3)	1,4	1 : 109 633
Freer et al., 2010	1 320 000	100 % (83,18-100)	100 % (99,999-100)	82,6 % (62,9-93,0)	1,7	1 : 69 474
Camelo et al., 2009	59 953	100 % (43,85-100)	99,741 % (99,697-99,779)	1,9 % (0,6-5,4)	263,54	1 : 19 984
De Cespedes et al., 2004	359 529	100 % (43,85-100)	n.d.	n.d.	n.d.	1 : 119 843
Item et al., 2002	43 688	n.d.	99,750 % (99,699-99,793)	0,9 % (0,2-5,0)	251,8	1 : 43 688
Lee et al., 1999	62 528	n.d.	99,992 % (99,981-99,997)	16,7 % (3,0-56,4)	9,6	1 : 62 528

Les couleurs du tableau servent à distinguer les divers protocoles de dépistage. Rouge = essai enzymatique, bleu = galactose total, vert = MS/MS et mauve = combinaison de l'essai enzymatique et du galactose total.

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

* Nombre approximatif fourni dans l'étude.

† Un patient a été exclu des calculs, sauf dans le calcul du taux de référence, puisque sa démarche diagnostique n'était pas complétée au moment de la publication de l'étude.

Signes et abréviations : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; n.d. : non disponible; VP : vrai positif.

Six études de programme ont fourni des détails concernant les sources de faux positifs (tableau 6). Quelques cas de déficit en GALK et en GALE ont été rapportés dans des études de programme qui ont employé comme marqueur primaire le galactose total [Porta *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 1999; Schulpis *et al.*, 1997]. L'étude de Porta et ses collaborateurs [2015] a rapporté des cas du syndrome de Fanconi-Bickel et de malformations artérioveineuses hépatiques. L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) s'était prononcée en 2009 en défaveur du dépistage néonatal du syndrome de Fanconi-Bickel, principalement en raison du manque de données probantes sur les avantages d'un dépistage précoce [AETMIS, 2009]. Dans le cas de ces deux maladies, le patient présente un niveau élevé de galactose en raison d'un problème de transport des glucides au niveau hépatique plutôt qu'en raison d'un défaut de dégradation du galactose [Saudubray *et al.*, 2016]. On parle alors d'une galactosémie secondaire qui peut être détectée au moment du dépistage néonatal lorsque le marqueur primaire est le galactose total. La détection de ces maladies secondaires n'a pas été rapportée dans les études de programme dont le protocole de dépistage inclut la mesure de l'activité enzymatique GALT. Finalement, une étude a rapporté le repérage de 12 porteurs sains parmi 109 résultats faux positifs [Item *et al.*, 2002]. Dans cette étude, le protocole de dépistage était le dosage du galactose total et il n'incluait pas l'essai enzymatique.

Tableau 6 Sources des faux positifs au moment du dépistage néonatal de la GALT

Étude	Test de dépistage	Participants au dépistage	VP	FP	Variante Duarte ou autres déficits partiels*	Porteurs sains	GALK	GALE	Autres maladies
Lund <i>et al.</i> , 2012	MS/MS	84 045	1	19	10	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Porta <i>et al.</i> , 2015	TGAL	1 123 909	13	20	8	n.r.	3	0	2 [†]
Item <i>et al.</i> , 2002	TGAL	43 688	1	109	30	12	n.r.	n.r.	n.r.
Pyhtila <i>et al.</i> , 2015	GALT ≤ 14,3 %	269 482	7	362	91	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	GALT ≤ 12,2 %	103 387	2	17	6	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Freer <i>et al.</i> , 2010	GALT	1 320 000	19	4	3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Lee <i>et al.</i> , 1999	TGAL	62 528	1	5	4	0	1	0	0
Schulpis <i>et al.</i> , 1997	TGAL	199 642	9	n.r.	6	n.r.	0	3	n.r.

* Toutes les études précisent que ces cas sont des variants Duarte, sauf les études de Lee [1999] et de Porta [2015] qui indiquent que ce sont des cas de galactosémie partielle.

† Un cas de syndrome de Fanconi-Bickel et un cas de malformation artérioveineuse hépatique.

Sigles, acronymes et abréviations : FP : faux positif; GALE : déficit en UDP-galactose-4'-épipimérase; GALK : déficit en galactokinase; GALT : activité galactose-1-phosphate-uridylyltransférase; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; n.r. : non rapporté; TGAL : mesure du galactose total (galactose + galactose-1-phosphate); VP : vrai positif.

Points saillants

Il existe plusieurs protocoles de dépistage de la GALT, dont un essai enzymatique, une mesure du galactose total ou une combinaison des deux.

La spécificité et la sensibilité des tests respectent les normes, mais le taux de référence peut être élevé.

Parmi les sources de faux positifs, on compte les formes bénignes, les maladies secondaires et les porteurs sains.

L'utilisation d'un essai enzymatique en première intention permettrait de réduire le nombre de faux positifs ainsi que la détection de formes bénignes, et d'éviter la détection de porteurs sains et de maladies secondaires.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage consiste à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme des patients repérés par dépistage néonatal à celles des patients repérés cliniquement. La revue de la littérature a permis de trouver trois études concernant l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de la GALT : deux études comparatives [Schweitzer-Krantz, 2003; Hayes *et al.*, 1988] et une revue systématique [Lak *et al.*, 2017].

L'objectif de la revue systématique de Lak et ses collaborateurs [2017] était de recenser les études qui ont évalué les effets du dépistage néonatal sur la mortalité, la morbidité et les issues cliniques des nouveau-nés atteints de GALT, et sur la qualité de vie des enfants atteints. Toutefois, les auteurs ayant voulu retenir exclusivement les essais cliniques *randomisés* dans leur analyse, aucune étude n'a été incluse¹⁵.

5.1. Résultats sur l'efficacité

Les deux études primaires comportent plusieurs lacunes qui peuvent compromettre l'interprétation des données. D'abord, les groupes de comparaison sont des groupes témoins historiques. L'avancement des pratiques médicales entre les deux périodes d'observation constitue un facteur de confusion, puisqu'il est susceptible de contribuer aux différences observées. Il y a également des différences d'âge importantes entre les patients des deux groupes, ce qui biaise généralement les résultats en faveur du dépistage néonatal. De plus, un biais de sélection est introduit lorsque les issues cliniques de patients repérés par le dépistage sont comparées à celles de patients repérés cliniquement. Le repérage systématique des patients atteints qui ont participé au dépistage néonatal, peu importe leur état clinique, peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie entre les deux groupes. Dans le contexte de la GALT, l'impact de ce biais pourrait être mitigé par la stratification des patients inclus dans les études selon leur niveau d'activité enzymatique.

Schweitzer-Krantz [2003] a rapporté, de façon rétrospective, les données sur la mortalité de 49 patients atteints de la GALT repérés par dépistage (1978-1995) et de 99 patients repérés cliniquement avant l'implantation du dépistage néonatal (1955-1977). Dans cette étude, la proportion de décès dans le groupe de patients repérés cliniquement a été de 39 %, alors que celle du groupe de patients qui ont participé au dépistage a été de 1 % (tableau 7). Parmi les 19 patients repérés cliniquement qui sont décédés, neuf sont décédés en période néonatale, quatre entre quatre et neuf semaines de vie, et un est décédé à l'âge de trois ans. Aucune analyse statistique n'a été effectuée par les auteurs pour comparer les deux groupes. Les patients auraient été suivis à long terme afin d'évaluer leurs issues développementales, mais l'auteur n'a pas présenté ces données séparément pour chacun des groupes ni effectué d'analyse comparative pour ces variables.

¹⁵ La publication comprenait le protocole de la revue systématique.

Hayes et ses collaborateurs [1988] ont analysé les complications à long terme chez six patients repérés par dépistage néonatal et huit patients repérés cliniquement, suivis dans un même centre métabolique. Les patients repérés cliniquement sont nés avant l'instauration du programme de dépistage néonatal en 1982. Les auteurs ont rapporté une plus grande incidence de retards de développement et de troubles de la parole ou du langage dans le groupe de patients repérés cliniquement (tableau 7). Cependant, l'âge moyen au dernier suivi des patients ainsi repérés est d'environ 12 ans, alors que celui des patients repérés par dépistage est d'environ 2,5 ans. Les auteurs ont conclu que l'écart d'âge important entre les deux groupes complique l'interprétation et la comparaison des données cliniques; par conséquent, aucune analyse statistique n'a été effectuée.

Tableau 7 Issues cliniques des patients atteints de la GALT d'après le mode de repérage

Étude	Issue clinique	Mode de repérage	
		Clinique	Dépistage néonatal
Schweitzer-Krantz, 2003	Décès	19/49 (39 %)	1/99 (1 %)
Hayes <i>et al.</i> , 1988	Trouble de la parole et du langage	5/7 (71 %)*	1/6 (17 %)
	Retard de développement intellectuel	2/8 (25 %) [†]	0/6 (0 %) [‡]

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

* Des données étaient disponibles pour sept des huit patients du groupe repéré cliniquement.

[†] Six patients ont eu un score se situant entre 70 à 89 (intervalle de bas à moyen), un patient a présenté une déficience intellectuelle légère et un patient a présenté une déficience intellectuelle modérée.

[‡] Un patient a eu un score se situant dans l'intervalle de bas à moyen.

Les données issues de *GalNet*, un registre européen sur la GALT ouvert depuis 2014, ont été publiées en 2019 [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. Les auteurs rapportent des données sur 509 patients atteints de la GALT, dont des analyses de régression logistique visant à évaluer l'association entre le mode de repérage des patients et la prévalence de complications à long terme. Les auteurs rapportent que les complications neurologiques (troubles moteurs, convulsions) sont moins fréquentes chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement (rapport de cotes de 0,32 [0,20-0,51]; $p < 0,00001$).

Certaines limites font toutefois en sorte que les données issues de cette étude doivent être interprétées avec circonspection. Il s'agit d'une étude rétrospective dont les données proviennent de plusieurs centres, et la façon dont les complications ont été évaluées n'est pas standardisée. De plus, les auteurs ne présentent ni les caractéristiques des patients ni les données brutes d'incidence des complications à long terme selon le mode de repérage.

5.2. Efficacité du traitement en période néonatale

Il est accepté dans la littérature que l'instauration du traitement contribue à améliorer le parcours clinique en période néonatale [Berry, 2017]. D'après les données provenant du registre *GalNet*, l'instauration de la diète restreinte en galactose pendant la première semaine de vie est associée à une diminution du risque de complications néonatales (rapport de cotes 0,32 [0,21-0,50], $p < 0,000001$) [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019].

Cinq études rapportant le parcours clinique en période néonatale de patients traités dès le premier jour de vie ont été repérées [Ramadza *et al.*, 2018; Welling *et al.*, 2017b; Porta *et al.*, 2015; Lindner *et al.*, 2011; Waggoner *et al.*, 1990]. Dans ces études, 44 patients traités dès la naissance en raison d'une histoire familiale ont été recensés. Parmi ces patients, un seul a développé des symptômes en période néonatale.

5.3. Efficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme

L'efficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme est incertaine. Une étude a colligé des données cliniques sur 350 patients atteints de GALT obtenues par le biais de questionnaires envoyés à une quarantaine de spécialistes en Amérique du Nord et en Europe [Waggoner *et al.*, 1990]. Cette étude, qui était la première à rapporter les issues cliniques d'un aussi grand nombre de patients, présente toutefois des limites, dont l'absence d'un devis prospectif et d'une méthode d'évaluation standardisée.

L'étude montre que les troubles de la parole et l'insuffisance ovarienne ne sont pas associés à l'âge du patient ou de la patiente au moment de l'instauration du traitement ni à la présence de symptômes en période néonatale. Les auteurs constatent également qu'il n'y a pas d'association entre le QI et l'âge à l'instauration du traitement. Cependant, ils rapportent une association statistiquement significative entre l'incidence des retards de développement et le début du traitement après 65 jours de vie ($p < 0,02$). Une étude allemande, publiée quelques années plus tard, a rapporté qu'il n'y a aucune corrélation entre l'âge à l'instauration du traitement et le quotient développemental (QD) ou le QI des patients [Schweitzer *et al.*, 1993]. Ces données ont récemment été corroborées par une étude rétrospective portant sur 46 patients repérés cliniquement, tous atteints de GALT classique et homozygotes pour le variant p.Q188R [Özgün *et al.*, 2019]. Les auteurs de cette étude n'ont trouvé aucune association entre l'âge à l'instauration du traitement et les troubles neurologiques, les retards de développement et les anomalies neuroradiologiques. En séparant les patients en deux groupes (âge au diagnostic ≤ 7 jours ou > 7 jours), les auteurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative pour ces mêmes issues cliniques.

Waggoner et ses collaborateurs [1990] ont également comparé les issues cliniques à long terme des membres de 27 fratries. Les aînés avaient été repérés cliniquement et avaient commencé le traitement à un âge moyen de 63 jours, alors que les plus jeunes avaient été traités dès le premier ou le deuxième jour de vie. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes en ce qui concerne

le quotient intellectuel, les troubles de la parole et l'insuffisance ovarienne. La restriction de la consommation de lactose par la mère pendant la grossesse n'a pas amélioré les issues cliniques à long terme des patients rapportés dans cette étude. Ces conclusions ont été corroborées par une étude irlandaise qui a porté sur 14 fratries [Hughes *et al.*, 2009].

Point saillant

Aucune preuve scientifique ne démontre de façon convaincante un lien entre l'âge à l'instauration du traitement et les issues neurologiques ou cognitives à long terme.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la GALT, 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 des citoyens à propos de ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. 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 de la GALT souligne que le dépistage peut amener un nombre élevé de faux positifs, conduire à la détection de cas bénins et au repérage de porteurs sains. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et ils font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

6.1. Faux positifs

Un résultat faux positif implique que le nouveau-né sera pris en charge de la même façon qu'un nouveau-né atteint d'une EIM, et ce, jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques confirment qu'il n'est pas atteint. Dans certains cas, le nouveau-né pourrait recevoir un traitement préventif pendant la période précédant la confirmation du diagnostic. Cette période d'incertitude peut s'échelonner sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et elle est synonyme d'anxiété pour la famille. Cette anxiété peut compromettre l'attachement des parents à leur enfant, perdurer au-delà de la période de confirmation diagnostique et se traduire par une utilisation accrue des services de santé [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Dans le cas de la GALT, le traitement implique une diète sans galactose, ce qui signifie que le lait maternel doit être remplacé par une formule à base de soya. Une étude a démontré que les mères qui doivent cesser l'allaitement de leur enfant à la suite d'un diagnostic de GALT vivent de la détresse, qui s'estompe lorsqu'elles reçoivent du soutien psychologique [Schulpis et Iakovou, 2019]. Une détresse comparable pourrait être vécue par les mères qui doivent cesser d'allaiter leur enfant de façon préventive à la suite d'un résultat positif du dépistage néonatal.

6.2. Cas légers ou bénins

La plupart des EIM peuvent se présenter sous plusieurs formes, dont certaines sont légères ou même bénignes. Il est souvent impossible de dire de quelle forme un nouveau-né est atteint au moment de la confirmation du diagnostic. On parle de surdiagnostic lorsqu'un patient reçoit un diagnostic d'EIM à la suite du dépistage néonatal alors qu'il n'aurait jamais développé de symptômes et que le diagnostic n'aurait

par conséquent pas été posé. L'enfant est alors inutilement étiqueté comme malade, il fait l'objet d'un suivi médical et sa famille doit composer avec les incertitudes associées à son devenir clinique. Lorsque la nécessité de traiter ces cas légers ou bénins ne fait pas consensus, le surdiagnostic peut entraîner un surtraitement qui comporte aussi des risques physiques et psychosociaux [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Dans le cas de la GALT, des lignes directrices internationales indiquent clairement le groupe à traiter, qui est établi en fonction des paramètres biochimiques des patients [Welling *et al.*, 2017a]. Il existe toutefois une zone grise, et la pertinence de traiter les patients qui s'y trouvent est incertaine. Les patients atteints de galactosémie variant Duarte ne sont pas traités, mais ce résultat pourrait tout de même avoir des répercussions psychosociales sur le patient et sa famille, particulièrement si ses implications sont mal comprises. De plus, certains patients qui font partie du groupe à traiter ne développent pas de symptômes et ils seraient donc surtraités.

6.3. Porteurs sains

L'identification d'un nouveau-né porteur d'une seule copie d'un variant génétique associé à une EIM n'apporte pas de bénéfice à court terme pour l'enfant. Elle permet toutefois aux parents, et éventuellement à l'enfant lorsqu'il sera adulte, d'être conscients de leur risque reproductif. Des enjeux éthiques sont associés à la divulgation d'un tel résultat, qui ne respecte pas l'autonomie de l'enfant et qui n'entraîne aucun bénéfice pour sa santé. De plus, cette information est fréquemment mal comprise par les parents et elle peut leur occasionner de l'anxiété ainsi qu'une perception erronée de la vulnérabilité de leur enfant. Il s'agit donc d'un résultat du dépistage qui comporte des conséquences psychosociales importantes, alors que ses bénéfices sont secondaires aux bénéfices visés par un programme de dépistage [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Le test de dépistage de la GALT permet de repérer uniquement des porteurs si l'essai enzymatique ne fait pas partie de l'algorithme de dépistage. Par conséquent, ce cas de figure et ses effets indésirables pourraient théoriquement être évités.

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de la GALT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Le dépistage de la GALT s'accompagne d'un risque de faux positifs, de détection de cas bénins et de repérage de porteurs sains. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial. Certains de ces résultats peuvent être évités par le choix d'un algorithme de dépistage comportant un essai enzymatique.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

L'offre du dépistage néonatal de la GALT est variable d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, tous les États offrent le dépistage néonatal de la GALT [Pyhtila *et al.*, 2014]. En Europe, dix pays, dont l'Allemagne, les Pays-Bas et la Suède, offrent le dépistage de la GALT [Burgard *et al.*, 2012]. Le Danemark a inclus le dépistage de la GALT dans un projet pilote en 2002, mais il a cessé de l'offrir en 2004. Parmi les raisons qui ont motivé ce choix, on compte le nombre élevé de résultats faux positifs, la détection d'un seul cas en deux ans et le fait que ce nouveau-né était symptomatique avant la disponibilité du résultat du dépistage [Lund *et al.*, 2012]. Le dépistage de la GALT est également offert en Australie et en Nouvelle-Zélande [HGSA, 2017; NSU, 2017].

Au Canada, toutes les provinces et tous les territoires, sauf le Québec et Terre-Neuve-et-Labrador, offraient le dépistage néonatal de la GALT en 2019 [AHS, 2019; NSO, 2019; PDNM, 2019; Roy Romanow Provincial Laboratory, 2019; Perinatal Services BC, 2018; Cadham Provincial Laboratory, 2017].

D'après certains experts, une étude pilote du dépistage néonatal de la GALT aurait été menée au Québec à la fin des années 1980. Cette étude n'aurait pas fait l'objet d'une publication officielle, mais un rapport interne aurait fait état de ses résultats de l'étude. Le dépistage néonatal de la GALT n'a pas été implanté à la suite de cette étude pilote, puisque les symptômes se présentaient tôt, les signes cliniques permettaient de reconnaître la maladie et les résultats du dépistage n'étaient pas disponibles au moment opportun.

La décision d'implanter ou non un dépistage ne repose pas nécessairement sur un choix fait à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; ASHG/ACMG, 2000]. Quelques avis se prononçant sur la pertinence du dépistage néonatal de la GALT ont été retracés. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Les principaux arguments et enjeux soulevés dans ces publications sont présentés aux tableaux 8 et 9.

L'American College of Medical Genetics and Genomics, l'Institute of Health Economics [IHE, 2016], le Health Council of the Netherlands [HCN, 2005] et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013] se sont positionnés en faveur du dépistage de la GALT. Les principaux arguments qui ont motivé ce positionnement sont la sévérité de la maladie et la disponibilité d'un traitement qui améliorerait le parcours clinique en période néonatale. Les principaux enjeux soulevés

sont la faible valeur prédictive positive du test et l'efficacité incertaine du dépistage pour prévenir les complications à long terme.

Les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), publiées en 2006, ont mené à l'inclusion de la GALT dans la liste des maladies primaires 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 critiquée au moment d'une consultation publique et après leur publication, notamment en raison du manque de preuves indiquant que les bénéfices du dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006].

Le UK NSC s'est positionné en défaveur du dépistage de la GALT en 2014 [UK NSC, 2014]. Les auteurs ont utilisé comme point de départ un rapport d'ETMIS publié en 1997, sur lequel avait été basée une recommandation négative relativement au dépistage de la GALT, et ils ont mis à jour la revue de la littérature afin de déterminer si de nouvelles données justifiaient de reconsidérer cette recommandation [Pollitt *et al.*, 1997]. Les auteurs ont conclu que ce n'était pas le cas, notamment parce qu'aucune donnée récente ne suggère que le traitement améliore les issues cliniques à long terme.

Une revue systématique publiée par l'agence d'évaluation des technologies de la santé espagnole Avalia-T soulève les mêmes enjeux dans sa conclusion. Les auteurs ont reconnu un bénéfice potentiel du dépistage pour les nouveau-nés atteints de la GALT, mais ils ont jugé les données insuffisantes pour se prononcer à propos de la pertinence du dépistage. Ils ont précisé que l'implantation du dépistage n'était pas envisageable sans étude pilote.

Tableau 8 Prises de position en faveur du dépistage néonatal de la GALT

Organisme (année)	Pays	Arguments en faveur du dépistage	Enjeux soulevés
IHE [2016]	Canada (Alberta)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Problème de santé important. ▪ Le traitement précoce semble améliorer le pronostic des nouveau-nés. ▪ Le test a une bonne sensibilité et spécificité. ▪ Trajectoire de soins bien définie. ▪ Bénéfices plus importants que les risques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible valeur prédictive positive du test. ▪ Détection de la galactosémie variant Duarte jusqu'à 10 fois plus fréquente que la détection de la GALT. ▪ Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage ne serait pas avantageux. ▪ Les symptômes se manifestent dès les premiers jours de vie*.
INESSS [2013]	Canada (Québec)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépistage jugé pertinent à la suite d'une analyse multicritère d'après l'outil EVIDEM. ▪ L'INESSS a recommandé d'implanter le dépistage de la GALT en parallèle avec les trois vagues d'implantation concernant les EIM évaluées. 	
ACMG [2006]	États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre les avis d'experts et les preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de preuves de l'efficacité d'un traitement précoce pour prévenir les complications à long terme. ▪ Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage de la GALT ne serait pas avantageux, d'après l'analyse.
HCN [2005]	Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le traitement précoce réduit le risque de symptômes en période néonatale. ▪ Une étude suggère que la mortalité était plus faible dans un groupe de patients repérés par dépistage que dans un groupe de patients repérés cliniquement†. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de preuves de l'efficacité d'un traitement précoce pour prévenir les complications à long terme. ▪ Nombre élevé de faux positifs.

* Les auteurs ont précisé qu'en Alberta 93 % des résultats du dépistage sont rapportés à 7 jours de vie ou avant.

† Les auteurs font référence à l'étude de Schweitzer-Krantz [2003].

Sigles et acronymes : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; HCN : Health Council of the Netherlands; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Tableau 9 Prises de position intermédiaire ou en défaveur du dépistage néonatal de la GALT

Organisme (année)	Pays	Argumentaire en défaveur du dépistage néonatal
UK NSC [2014]	Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une mise à jour de la revue de la littérature n'a révélé aucune nouvelle donnée justifiant de modifier la position précédente en défaveur du dépistage néonatal. ▪ Pas de données récentes en appui à l'efficacité du traitement. ▪ Période présymptomatique impossible à définir. ▪ Le dépistage permet de détecter des formes partielles, dont la galactosémie variant Duarte.
Varela-Lema <i>et al.</i> , 2016	Espagne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaissance d'un bénéfice potentiel, à condition que le dépistage soit fait rapidement. ▪ Période présymptomatique impossible à définir. ▪ Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage ne serait pas avantageux, et il pourrait surcharger le système de santé en raison des nombreux faux positifs. ▪ Pas d'implantation en dehors d'un projet pilote.

Points saillants

Le dépistage néonatal de la GALT est implanté dans plusieurs pays et dans la majorité des provinces et territoires canadiens.

Sur le plan international, plusieurs organisations, autorités responsables du dépistage néonatal, associations professionnelles ou agences d'évaluation des technologies se sont prononcées en faveur ou en défaveur du dépistage néonatal de la GALT.

Une agence espagnole d'évaluation des technologies a émis des réserves concernant le dépistage néonatal de la GALT, notamment en raison de l'apparition très précoce des symptômes.

8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

8.1. Revue de la littérature sur les enjeux organisationnels du système de santé

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 des données et des lacunes dans la communication entre les divers intervenants.

8.1.1. 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 et lui conférer le statut de programme en santé publique. Il était également suggéré que le MSSS mette en application 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 à l'amélioration des soins et du suivi à long terme après un dépistage.

8.1.2. 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 fait l'objet d'un diagnostic auront 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 abordé le 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 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 trois 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'erreur innée du métabolisme concernée.

8.1.3. Trajectoire de soins

Le rapport des enquêtes EurordisCare2¹⁶ et EurordisCare3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe sur l'expérience des patients atteints de maladies rares, dépistées 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 de maladies rares et que ce délai pour obtenir le bon diagnostic est jugé responsable de conséquences graves [EURORDIS, 2009]. Les lacunes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et du soutien psychologique dans 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 ou leurs proches 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 2010¹⁷ auprès de 292 patients atteints de maladies rares 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. Selon le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes

¹⁶ 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).

¹⁷ 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.

critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

8.1.4. 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 facteurs les plus importants sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons et enfin la production du rapport indiquant les résultats. Selon cette étude, afin de raccourcir les délais, plusieurs États américains se sont récemment tournés vers des transporteurs privés pour acheminer les échantillons vers le laboratoire central. Ils ont également élargi leurs heures d'ouverture et, pour certains, augmenté le nombre de jours hebdomadaires d'ouverture en passant de cinq à six ou sept 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 du prélèvement et l'ouverture du laboratoire pendant une période de six jours par semaine et les jours fériés.

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

Une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge dans le cas 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 référence, 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 référence 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].

8.1.6. 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 dans le cas de la plupart des maladies, ce qui peut surcharger le système de santé. Par ailleurs, l'impact des résultats faux positifs lors du dépistage des EIM sur l'utilisation des services de santé pendant les premières années de vie a été étudié par quelques auteurs. Dans une étude réalisée en Pennsylvanie par 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) pour les enfants qui ont eu un résultat faux positif que pour ceux qui ont eu 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 repérée n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de la GALT au Québec.

Cinq études qui ont évalué les rapports coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité du dépistage néonatal de la GALT ailleurs dans le monde ont été repérées. Une de ces études est canadienne, et elle a été effectuée dans le cadre d'une analyse de la pertinence d'ajouter des EIM au programme de dépistage néonatal albertain [IHE, 2016]. Les autres études ont été menées aux États-Unis, au Brésil, aux Philippines et en Iran.

Étude de l'Institute of Health Economics d'Alberta

L'Institute of Health Economics d'Alberta [2016] a effectué une analyse coût-efficacité dans le cadre d'une évaluation de la pertinence d'ajouter cinq maladies au programme de dépistage albertain. Dans leur modèle décisionnel, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses sur l'incidence, la sévérité de l'atteinte et la trajectoire des patients. Lorsque considéré de façon individuelle, le dépistage de GALT a présenté un rapport

coût-efficacité incrémental (RCEI) de 122 749 \$ par année de vie gagnée (ou 131 820 \$ de 2019¹⁸). Cela représente une augmentation de la durée de vie de 0,00009 année ou environ 47 minutes par participant au dépistage et une augmentation de coût de 11,28 \$ (ou 12,11 \$ de 2019). En contraste, le scénario dans lequel les cinq maladies évaluées sont ajoutées présente un RCEI de 8 155 \$ (ou 8 758 \$ de 2019). Les auteurs concluent que le rapport entre le coût et l'efficacité serait plus avantageux pour l'Alberta si la province ajoutait un ensemble de maladies, y inclus la GALT, que si elle ajoutait uniquement la GALT à son programme de dépistage néonatal.

Étude de Carroll et Downs

Carroll et Downs [2006] ont rapporté les résultats d'une analyse coût-efficacité du dépistage de sept EIM aux États-Unis, dont la GALT. Le RCEI associé au dépistage néonatal de la GALT a été de 94 000 USD par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) (ou 158 764 \$ CA de 2019). Cette valeur est supérieure à 50 000 USD par AVAQ, soit le seuil d'acceptabilité considéré par les auteurs. Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage néonatal des six autres EIM évaluées s'est avéré plus avantageux que celui de la GALT. Le dépistage néonatal de la GALT a été associé à un coût net dans toutes les analyses de sensibilité. Les auteurs ont toutefois noté que le RCEI est inférieur au seuil d'acceptabilité de 50 000 USD lorsqu'ils supposent que le risque de décès en période néonatale est supérieur à 27 % sans le dépistage néonatal.

Étude de Camelo et ses collaborateurs

Camelo et ses collaborateurs [2009] ont évalué le rapport coût-bénéfice dans un contexte d'introduction du dépistage néonatal en présence d'une incertitude concernant la prévalence réelle de la GALT et de taux d'intérêts importants. En employant une prévalence de la GALT à la naissance de 1 cas sur 19 984 naissances et le taux d'intérêt en vigueur (11,75 % en 2009), le ratio coût-bénéfice est de 1,04. Ils ont utilisé des données obtenues dans une étude pilote de dépistage de la GALT dans l'État de São Paulo, au Brésil, notamment pour la prévalence à la naissance qui est supérieure à celle rapportée à travers le monde. Leur analyse de sensibilité a démontré que, si la prévalence se situait autour de 1 cas sur 60 000 naissances, la valeur moyenne de prévalence de la GALT, le rapport coût-bénéfice serait moins avantageux. Les résultats de cette étude doivent donc être interprétés avec circonspection.

¹⁸ La conversion en dollars canadiens de 2019 a été effectuée en prenant en considération l'indice des prix à la consommation (IPC) pour le Québec pour tenir compte de l'inflation entre l'année considérée dans l'étude (2004) et l'année de référence (c.-à-d. 2019). L'outil de la Banque du Canada (Feuille de calcul de l'inflation) est disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>. La conversion des dollars américains en dollars canadiens a été effectuée à l'aide de cet outil : OFX, Yearly Average Rates, disponible à : <https://www.ofx.com/en-ca/forex-news/historical-exchange-rates/yearly-average-rates/>.

Étude de Padilla et ses collaborateurs

En se basant sur une prévalence de la GALT de 1 cas sur 106 006 naissances (95 % CI = 1 : 44 218 – 1 : 266 796), Padilla et ses collaborateurs [2003] estiment que le rapport entre le coût et l'efficacité de l'introduction du dépistage néonatal de la GALT ne serait pas avantageux et qu'il constituerait une dépense nette après avoir évalué les bénéfices. La donnée sur la prévalence utilisée provient d'une étude pilote menée aux Philippines entre 1996 et 2000. L'analyse de sensibilité a révélé que le rapport coût-avantage du dépistage aurait pu être avantageux si la prévalence à la naissance avait été supérieure à 1 cas sur 30 000 naissances.

Étude de Hatam et ses collaborateurs

Hatam et ses collaborateurs [2017] ont évalué le rapport coût-utilité du dépistage néonatal de la GALT dans la région de Fars, en Iran. Leur analyse démontre que le coût du traitement de la GALT dans un contexte de dépistage néonatal serait de 66 % inférieur au coût du traitement sans le dépistage. La baisse estimée du coût du traitement est cependant inférieure au coût du programme de dépistage néonatal.

Points saillants

Quelques études portant sur les défis organisationnels de l'expansion d'un programme de dépistage néonatal 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.

Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ajout individuel de la GALT à un programme de dépistage néonatal sanguin ne serait pas avantageux d'après une étude canadienne et une étude américaine.

9. DISCUSSION

9.1. Problématique de santé

La GALT peut se présenter sous trois formes, classées d'après le niveau d'activité résiduelle de l'enzyme GALT. La GALT classique correspond à une activité enzymatique inférieure à 1 %, le variant clinique à une activité enzymatique entre 1 et 10 %, et le variant biochimique à une activité enzymatique entre 14 et 33 %. Le variant biochimique le mieux connu, soit la galactosémie variant Duarte, est une maladie bénigne et il n'est pas recommandé de la traiter [Carlock *et al.*, 2019; Welling *et al.*, 2017a]. Ce phénotype est causé par le variant p.N314D à l'état hétérozygote composite; par conséquent, les analyses de variants génétiques permettent de déterminer qu'un patient est atteint de cette forme bénigne. Quant aux variants cliniques, ils sont associés à une variabilité importante, tant sur le plan des symptômes en période néonatale que sur celui des complications à long terme. D'autres facteurs influent possiblement sur le phénotype, comme l'exposition *in utero* au galactose ou la production endogène de galactose.

La GALT classique se présente par des manifestations toxiques très sévères en période néonatale. Les nouveau-nés montrent notamment de la léthargie, un refus de s'alimenter, des signes de dommages hépatocellulaires et une septicémie. La majorité des nouveau-nés atteints de cette forme de la maladie présentent des signes cliniques au cours des deux premières semaines de vie. Actuellement, au Québec, les résultats du dépistage néonatal sont disponibles entre 10 et 13 jours de vie. Les données disponibles dans la littérature permettent d'estimer qu'au Québec 40 % des nouveau-nés atteints de la GALT recevraient le résultat du dépistage néonatal en temps opportun. D'après les experts, le diagnostic de la GALT est posé aisément en raison du tableau clinique spécifique et de l'existence de lignes directrices sur le diagnostic et la prise en charge des nouveau-nés présentant un ictère.

Le pronostic des patients est variable, et il peut demeurer défavorable malgré le traitement. Les patients et patientes sont à risque de développer plusieurs types de complications à long terme, dont une déficience intellectuelle, des troubles moteurs, des troubles du langage et de la parole et une insuffisance ovarienne prématurée. Certaines corrélations entre le génotype et le phénotype ont été décrites, notamment entre l'homozygotie pour le variant p.Q188R et un risque accru de développer des troubles de la parole, des troubles neurologiques et une insuffisance ovarienne prématurée [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019; Robertson *et al.*, 2000].

9.2. Performance du test

Plusieurs tests peuvent être utilisés pour dépister la GALT chez les nouveau-nés. L'essai enzymatique de l'activité GALT et le dosage du galactose total, qui sont faits par essai colorimétrique ou fluorimétrique, sont les plus couramment utilisés. Une étude de programme danoise a utilisé la MS/MS avec pour marqueur les hexoses monophosphatés. Chacun de ces tests comporte certains inconvénients, dont la

détection de variants biochimiques bénins, la détection de maladies secondaires non ciblées par le dépistage néonatal ou le repérage de porteurs.

Les cas de galactosémie variant Duarte et d'autres variants biochimiques bénins représentent de 25 à 80 % du nombre total de faux positifs rapportés dans six études de programme. Dans certaines études, le nombre de cas de galactosémie variant Duarte détectés a été largement supérieur au nombre de cas de GALT classique. Les variants biochimiques ont été détectés tant dans les programmes basés sur l'activité GALT comme marqueur primaire que dans ceux qui ont mesuré le galactose total ou les hexoses monophosphatés (MS/MS). Pyhtila et ses collaborateurs [2015] ont modifié leur valeur seuil de l'activité de l'enzyme GALT entre deux périodes, la faisant passer de 14,3 % à 12,2 % des valeurs normales. Cette modification s'est accompagnée d'une diminution importante du taux de référence et du nombre de cas de galactosémie variant Duarte détectés. Ces données suggèrent que la détection de cas bénins pourrait être réduite par le choix de valeurs seuils appropriées, mais qu'elle ne serait pas entièrement évitable. Quant aux maladies secondaires, elles ont été détectées uniquement par les programmes qui ont employé le galactose total comme marqueur primaire, et leur détection serait complètement évitable par l'utilisation du test enzymatique en première intention.

Une étude a rapporté le repérage de 12 porteurs sains parmi 109 faux positifs [Item *et al.*, 2002]. Le protocole de dépistage de cette étude était le dosage du galactose total, et tous les nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique avaient subi des analyses génétiques pour identifier des variants du gène *GALT*. Au moment des démarches diagnostiques, le niveau de galactose total était redevenu normal pour 11 des 12 porteurs. Ces nouveau-nés avaient donc une élévation transitoire du niveau de galactose total au moment du prélèvement sanguin. Quant au nouveau-né dont l'élévation du galactose total a perduré, son activité de l'enzyme GALT a été mesurée et elle indiquait 38 % des valeurs normales. Une telle activité de l'enzyme GALT est amplement supérieure au seuil de positivité au dépistage, qui est habituellement autour de 15 %. L'inclusion de la mesure de l'activité de l'enzyme GALT dans l'algorithme de dépistage permettrait donc de ne pas repérer de porteurs sains.

Il semble y avoir une tendance dans la littérature à adopter des protocoles de dépistage comprenant l'essai enzymatique, parfois avec la mesure du galactose total en deuxième intention. Le choix des valeurs seuils semble cependant être crucial pour l'obtention d'une valeur prédictive positive et d'un taux de référence acceptable. Ohlsson et ses collaborateurs [2012], qui ont fixé le seuil d'activité GALT à 15 % et la valeur seuil du galactose total à 36 mg/dL, rapportent une valeur prédictive positive d'environ 65 % et un taux de référence de 1,4 nouveau-né sur 100 000 participants au dépistage. Les valeurs prédictives positives rapportées par Welling et ses collaborateurs [2017b], qui utilisent les mêmes marqueurs, mais avec une valeur seuil moins stricte pour le galactose total, demeurent sous la barre des 7 % avec des taux de référence élevés. Ohlsson et ses collaborateurs ne précisent toutefois pas si des cas de variants biochimiques ou des maladies secondaires faisaient partie des faux positifs.

Au moment de l'évaluation de la performance du dépistage néonatal de la GALT, l'INESSS a choisi de considérer les cas de galactosémie variant Duarte et autres variants biochimiques comme des faux positifs. Ce choix méthodologique est justifié notamment par deux publications relativement récentes : l'étude de Carlock et ses collaborateurs [2019], qui démontre que la galactosémie variant Duarte est une maladie bénigne, et les lignes directrices par Welling et ses collaborateurs [2017a], qui recommandent de ne pas traiter les cas de variant biochimique. Dans la mesure où le test diagnostique permet de repérer les nouveau-nés atteints d'une forme bénigne de la maladie, il est raisonnable de présumer que ces enfants ne seront pas traités et suivis inutilement au-delà de la période de confirmation diagnostique. Il est toutefois possible que les études de programmes de dépistage publiées avant aient considéré les cas de variant biochimique comme des vrais positifs d'après les données qui étaient disponibles au moment où l'étude a été réalisée. À cet égard, ce ne sont pas toutes les études qui fournissent cette information, ce qui limite les comparaisons qui peuvent être faites entre les résultats rapportés par les divers programmes.

9.3. Efficacité du dépistage néonatal

Deux études comparant les issues cliniques de patients repérés par dépistage avec celles de patients repérés cliniquement ont été repérées. Dans l'étude de Schweitzer-Krantz [2003], l'auteur a rapporté un plus grand nombre de décès chez les patients repérés cliniquement que chez les patients repérés par dépistage, sans toutefois effectuer d'analyses statistiques pour comparer les deux groupes. La vaste majorité des décès rapportés dans l'étude sont survenus en période néonatale ou au cours des semaines qui ont suivi. Comme il y avait un écart de plus de vingt ans entre les deux périodes d'observation, il est probable que l'avancement des pratiques médicales au fil du temps aura grandement contribué aux différences observées.

L'étude de Hayes et ses collaborateurs [1988] a rapporté des retards de développement et des troubles de la parole ou du langage chez huit patients repérés cliniquement et six patients repérés par dépistage. Les auteurs ont rapporté une plus grande incidence de ces complications à long terme dans le groupe de patients repérés cliniquement que dans le groupe de patients repérés par dépistage, mais il y a une différence d'âge importante entre les deux groupes. De plus, le groupe de patients repérés par dépistage avait eu des évaluations du QI à un très bas âge, effectuées avec un test différent et potentiellement avant l'apparition d'une déficience intellectuelle. En résumé, la différence d'âge importante entre les deux groupes les rend non comparables, une limite que les auteurs ont reconnue.

Finalement, les données issues du registre européen *GalNet* suggèrent qu'il y a une association entre le repérage par dépistage néonatal et l'incidence de complications neurologiques à long terme [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. Cette donnée doit être interprétée avec circonspection, puisque les auteurs rapportent l'association sans présenter les données brutes.

Dans leur ensemble, ces données ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de la GALT. Les experts du comité consultatif ont endossé cette conclusion, sans toutefois se dire pleinement convaincus de l'inefficacité du dépistage et ils ont de ce fait insisté sur le besoin d'une collecte de données prospective et standardisée au Québec pour documenter les cas et leur évolution clinique.

Le traitement, quant à lui, pourrait tout de même influencer sur l'évolution clinique à court terme en période néonatale. Les données issues du registre *GalNet* suggèrent que l'instauration de la restriction en galactose au cours de la première semaine de vie est associée à une diminution du risque de complications néonatales [Rubio-Gozalbo *et al.*, 2019]. D'autres études ont rapporté que des nouveau-nés traités dès le premier jour de vie en raison d'une histoire familiale de GALT ne développent pas de symptômes en période néonatale. Par contre, l'efficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme, notamment la déficience intellectuelle et l'insuffisance ovarienne prématurée, n'est pas démontrée [Welling *et al.*, 2017c; Hughes *et al.*, 2009; Schweitzer *et al.*, 1993; Waggoner *et al.*, 1990]. Les experts du comité consultatif ont également rapporté une amélioration de l'état des nouveau-nés symptomatiques lorsque le galactose était retiré de leur diète, mais ils précisent que cette intervention doit être faite de façon très précoce (au cours de la première semaine de vie). Par conséquent, l'obtention du résultat du dépistage entre 10 et 13 jours de vie est peu susceptible d'améliorer le moment de la prise en charge et de prévenir l'apparition de symptômes en période néonatale. Les experts n'ont d'ailleurs pas repéré de besoin non comblé relativement à la prise en charge des nouveau-nés atteints de la GALT dans la mesure où le diagnostic clinique est posé rapidement.

9.4. Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la GALT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. Les données disponibles permettent de conclure que les principaux effets indésirables du dépistage néonatal de la GALT seraient la détection de cas bénins et de maladies secondaires ainsi que le repérage de porteurs sains. Il serait toutefois possible d'éviter complètement la détection de maladies secondaires et de porteurs en utilisant un algorithme de dépistage néonatal comprenant l'essai enzymatique comme test de première intention. Quant aux cas bénins, leur détection est difficilement évitable, mais elle pourrait être réduite par le choix de valeurs seuils appropriées. On observe également l'existence d'une zone grise, soit les patients dont l'activité enzymatique se situe entre 10 et 14 % des valeurs normales. Ces patients pourraient être repérés au même titre que les cas de variant biochimique bénins, mais, d'après les lignes directrices les plus récentes, leur besoin relativement à une prise en charge et un traitement est incertain [Welling *et al.*, 2017a].

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 du test de dépistage et aussi aux enfants atteints d'une EIM. Cela pourrait soutenir la gestion de l'anxiété générée par l'annonce d'un résultat de dépistage positif, favoriser l'attachement parental et aider à l'acceptation et à l'adhésion aux traitements advenant le diagnostic confirmé d'une EIM.

9.5. Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage

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

Les familles consultées, de même que les membres du comité de suivi, ont mentionné qu'une amélioration du processus de communication d'un résultat de dépistage positif serait souhaitable. L'annonce d'un résultat positif a été caractérisée comme étant extrêmement anxiogène. À ce moment marquant, un manque d'information de source fiable sur les maladies dépistées et sur les étapes subséquentes a été déploré par plusieurs. Une meilleure diffusion de l'information sur les EIM 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.

Le coût marginal d'un éventuel ajout du test de dépistage de la GALT à la plateforme du programme québécois de dépistage néonatal devrait être faible. Bien que le test de dépistage de la GALT ne soit pas fait par MS/MS, il serait réalisé à partir du même échantillon sanguin et n'entraînerait pas de coût additionnel de transport. Pour le centre fiduciaire, des coûts seraient associés à l'achat de la trousse pour essai enzymatique de l'activité GALT, à la mise en application et à la validation du test de dépistage et au rehaussement informatique, et ce, en plus du temps de lecture additionnel pour le médecin biochimiste ou le biochimiste clinique et du suivi nécessaire des résultats anormaux par les infirmières. D'après les experts consultés, des ressources techniques supplémentaires dans le laboratoire pourraient devoir être assignées à l'essai enzymatique de la GALT, puisqu'il sera effectué séparément par rapport aux tests de dépistage par MS/MS. De plus, la réalisation d'un test de deuxième intention (mesure du galactose total) occasionnerait des coûts supplémentaires, puisque des trousse additionnelles devraient être achetées.

La GALT est associée à des enjeux organisationnels particuliers qui doivent être considérés, puisque les signes cliniques se présentent très tôt. D'après les données du PQDNSU¹⁹, 97,5 % des prélèvements sont faits entre 24 et 72 heures de vie, 90 % des

¹⁹ Données ministérielles non publiées.

échantillons arrivent au centre fiduciaire à l'intérieur de 5 jours ouvrables et 99 % des résultats sont disponibles à l'intérieur de 3 jours ouvrables suivant la réception. En tenant compte des jours où le laboratoire n'est pas ouvert et de l'âge au moment du prélèvement, les résultats seraient généralement disponibles entre 10 et 13 jours de vie. Les données recueillies dans la littérature permettent d'estimer qu'entre 58 et 62 % des nouveau-nés atteints de GALT seront déjà symptomatiques à cet âge.

Finalement, pour les centres de référence, le nombre de patients orientés vers une démarche diagnostique devrait augmenter et cela pourrait entraîner des besoins additionnels en ressources matérielles, humaines et organisationnelles. L'afflux plus important de nouveaux cas orientés vers une démarche diagnostique pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. D'après les données disponibles sur la performance, le dépistage néonatal de la GALT générerait annuellement entre 1 et 403 cas orientés en urgence vers une démarche diagnostique²⁰ selon le protocole de dépistage qui serait adopté. En implantant un protocole de dépistage comportant l'essai enzymatique en première intention, l'éventail des valeurs plausibles serait réduit entre 1 et 113 cas par année.

Les membres des comités ont mentionné que les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal sont toujours vus en urgence dans les centres spécialisés 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 spécialisés, puisque des consultations moins urgentes doivent alors être déplacées. Elles sont donc faites au détriment des services 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 orientés vers le dépistage et qui sont vus dans les centres spécialisés 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 jauger la capacité du système à faire face à l'ajout de nouvelles maladies au programme québécois de dépistage néonatal.

Le comité de suivi a aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés, qui résultera d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM qui seront suivis dans ces centres jusqu'à leur 18^e année ou parfois au-delà. Le dépistage néonatal de la GALT pourrait repérer des

²⁰ Le nombre de nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique est basé les taux de référence minimal et maximal obtenus dans les études de programme et sur le nombre de naissances indiqué au *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 %).

patients dont le niveau d'activité enzymatique se trouve dans une zone grise et pour qui un suivi n'est peut-être pas nécessaire.

Des évaluations économiques de l'implantation du dépistage de la GALT dans des programmes de dépistage existants ont été réalisées dans quelques études. Une étude canadienne (Alberta) et une étude américaine ont conclu que, lorsque considéré individuellement, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ajout de la GALT à un programme de dépistage néonatal n'est pas avantageux [IHE, 2016; Carroll et Downs, 2006]. Cependant, aucune étude n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal de la GALT au Québec. Trois autres études ont été repérées, soit une étude menée au Brésil, une étude menée en Iran et une étude aux Philippines [Hatam *et al.*, 2017; Camelo *et al.*, 2009; Padilla *et al.*, 2003]. Ces études comportent toutefois de nombreuses limites, particulièrement sur le plan organisationnel, et elles ont été jugées non transférables au contexte québécois.

9.6. Opinion des experts

Les experts du comité consultatif se sont montrés unanimement en défaveur du dépistage néonatal de GALT, principalement en raison du diagnostic rapide et de la prise en charge adéquate de la maladie sans le dépistage alors que les résultats du dépistage ne seraient pas obtenus en temps opportun pour la majorité des enfants atteints d'une GALT classique. Les autres arguments invoqués sont l'absence de preuves d'une amélioration du pronostic à long terme, la performance du test de dépistage jugée non satisfaisante et la détection de formes bénignes de la maladie.

10. PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de la GALT 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 proches aidants, des responsables ou membres d'une association de patients atteints d'une maladie rare et des citoyens a été recueillie pour évaluer les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux soulevés par celui-ci. Ces perspectives et enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec le comité consultatif et le comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC et ont été intégrés à leurs délibérations.

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

Au cours du processus délibératif, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont reconnu que le nombre de faux positifs et le taux de référence semblent élevés dans les études de programmes de dépistage de la GALT (1 à 112 références par année pour 1 à 3 vrais positifs). Les sources de faux positifs ont été discutées, notamment les porteurs sains et les cas bénins. Les enjeux de divulgation de ces résultats particuliers ont été reconnus comme importants par les membres du comité, bien qu'ils soient demeurés conscients que ces problématiques vont au-delà des questions d'évaluation du dossier de dépistage de la GALT. Le nombre de cas bénins qui peuvent être détectés par le dépistage néonatal de la GALT a préoccupé plusieurs membres du comité.

Les membres du comité ont souligné que les symptômes se présentent très tôt, et que les données recueillies auprès des experts suggèrent que la prise en charge des nouveau-nés symptomatiques est adéquate dans la situation actuelle au Québec. Ils ont également reconnu qu'un traitement précoce ne semble pas améliorer à long terme les issues cliniques des patients, notamment en ce qui a trait à la déficience intellectuelle et à l'insuffisance ovarienne prématurée.

Les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont exprimé un malaise quant à l'utilisation des données sur l'impact économique qui ont été repérées dans la littérature. La variabilité des hypothèses et des estimations obtenues ainsi que la difficulté de transposer cette information dans le contexte du système de santé québécois rendent ces renseignements difficiles à considérer dans le processus de délibération.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en défaveur du dépistage néonatal sanguin de la GALT en raison de l'inefficacité du traitement pour prévenir les complications à long terme, de la fréquence des résultats faux positifs, de la disponibilité des résultats du dépistage après l'apparition des symptômes, de la détection de formes

bénignes de la maladie et de l'absence de besoins non comblés en lien avec le diagnostic et la prise en charge des nouveau-nés atteints de la GALT au Québec.

Constats et recommandation de l'INESSS

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

- il semble qu'entre 1 et 3 cas de GALT sont actuellement diagnostiqués au Québec chaque année;
- les nouveau-nés atteints de la GALT présentent des manifestations sévères en période néonatale, qui peuvent mener au décès;
- dans le contexte actuel au Québec, le dépistage néonatal serait complété en temps opportun pour environ 40 % des nouveau-nés;
- la prise en charge des nouveau-nés québécois qui présentent des symptômes de la GALT serait adéquate dans la situation actuelle, puisque la nature des signes cliniques et l'existence de lignes directrices permettent de poser rapidement un diagnostic;
- l'instauration très précoce du traitement, qui consiste en une diète restreinte en galactose, pourrait prévenir les complications néonatales ou contribuer à leur résolution;
- le pronostic des patients traités est défavorable en ce qui concerne les issues cliniques à long terme, dont la déficience intellectuelle et l'insuffisance ovarienne prématurée;
- le nombre de faux positifs générés par le dépistage de la GALT peut être élevé en raison de la détection de formes bénignes et de maladies secondaires;
- l'utilisation d'un essai enzymatique en première intention permettrait de réduire le nombre de faux positifs et la détection de formes bénignes en plus d'éviter la détection de porteurs sains et de maladies secondaires;
- aucune preuve scientifique ne démontre de façon convaincante un lien entre l'âge à l'instauration du traitement et les issues neurologiques ou cognitives à long terme.

L'INESSS ne recommande pas que le dépistage néonatal de la galactosémie classique (GALT) soit introduit sur la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie 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 pour documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. Une meilleure information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
La 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.
- Alberta Health Services (AHS). Information for parents and guardians [site Web].
Newborn Metabolic Screening (NMS) Program. Edmonton, AB : AHS; 2019.
Disponible à :
<https://www.albertahealthservices.ca/services/newbornscreening.aspx> (consulté le 19 septembre 2019).
- 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.
- Aoki K. Long term follow-up of patients with inborn errors of metabolism detected by the newborn screening program in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003a;34(Suppl 3):19-23.
- Aoki K. Newborn screening in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003b;34(Suppl 3):80.
- Badawi N, Cahalane SF, McDonald M, Mulhair P, Begi B, O'Donohue A, Naughten E. Galactosaemia—A controversial disorder. Screening & outcome. Ireland 1972-1992. *Ir Med J* 1996;89(1):16-7.
- 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.
- Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, réd. *GeneReviews*®. Seattle, WA : University of Washington; 2017. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>.

- 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.
- Broomfield AA, Brain C, Grunewald S. Galactosaemia an update. *Paediatr Child Health* 2011;21 (2):65-70.
- Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann GF, Lindner M, et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS); 2012. Disponible à : http://old.iss.it/binary/cnmr/cont/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf.
- 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.
- Cadham Provincial Laboratory. *Guide to services 2017*. Winnipeg, MB : Manitoba Health; 2017. Disponible à : <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/docs/guide.pdf>.
- Calderon FR, Nelson L, Dobrowolski P, Sinityna I, Phansalkar A, Longo N, et al. Combination of enzyme analysis, allele-specific PCR and sequencing to detect mutations in the GALT gene. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):818.
- Camelo JS Jr, Fernandes MI, Maciel LM, Scrideli CA, Santos JL, Camargo AS Jr, et al. Galactosaemia in a Brazilian population: High incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S141-9.
- Carlock G, Fischer ST, Lynch ME, Potter NL, Coles CD, Epstein MP, et al. Developmental outcomes in Duarte galactosemia. *Pediatrics* 2019;143(1):e20182516.
- Carroll AE et Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-95.
- Cheung KL, Tang NL, Hsiao KJ, Law LK, Wong W, Ng PC, et al. Classical galactosaemia in Chinese: A case report and review of disease incidence. *J Paediatr Child Health* 1999;35(4):399-400.
- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.

- Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). L'effet fondateur [site Web]. Chicoutimi, Qc : CORAMH; 2018. Disponible à : <https://coramh.org/leffet-fondateur/>.
- Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: Incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(1):21-7.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- De Cespedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2004;52(3):451-66.
- Elsas LJ 2nd, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN, Dembure PP. A molecular approach to galactosemia. *Eur J Pediatr* 1995;154(7 Suppl 2):S21-7.
- 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>.
- Fateen E, el-Shafei S, el-Karaksy H, Mahmoud M, Roshdy S, el-Temtamy S, Shin Y. Diagnosis and management of galactosemia: An Egyptian experience. *Bratisl Lek Listy* 2004;105(9):303-9.
- Ficicioglu C, Thomas N, Yager C, Gallagher PR, Hussa C, Mattie A, et al. Duarte (DG) galactosemia: A pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008;95(4):206-12.
- Frederick AB, Zinsli AM, Carlock G, Conneely K, Fridovich-Keil JL. Presentation, progression, and predictors of ovarian insufficiency in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(5):785-90.
- Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: A review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem* 2010;56(3):437-44.
- Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD. Duarte variant galactosemia. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2014. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/>.
- Garcia DF, Camelo JS Jr, Molfetta GA, Turcato M, Souza CF, Porta G, et al. Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in Brazil: Identification of seven novel mutations. *BMC Med Genet* 2016;17(1):39.

- Gopalakrishnan V, Joshi K, Phadke S, Dabadghao P, Agarwal M, Das V, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, galactosemia and biotinidase deficiency in Uttar Pradesh, India. *Indian Pediatr* 2014;51(9):701-5.
- Guerrero NV, Singh RH, Manatunga A, Berry GT, Steiner RD, Elsas LJ 2nd. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr* 2000;137(6):833-41.
- Han YJ, Lee DH, Kim JW. Newborn screening in Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):81-4.
- Hatam N, Askarian M, Shirvani S, Siavashi E. Neonatal screening: Cost-utility analysis for galactosemia. *Iran J Public Health* 2017;46(1):112-9.
- Hayes A, Bowling FG, Fraser D, Krimmer HL, Marrinan A, Clague AE. Neonatal screening and an intensive management programme for galactosaemia: Early evidence of benefits. *Med J Aust* 1988;149(1):21-5.
- 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>.
- Henderson H, Leisegang F, Brown R, Eley B. The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the Cape Town region of South Africa. *BMC Pediatr* 2002;2:7.
- Hermans ME, Welsink-Karssies MM, Bosch AM, Oostrom KJ, Geurtsen GJ. Cognitive functioning in patients with classical galactosemia: A systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):226.
- 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.
- Hinton CF, Ojodu JA, Fernhoff PM, Rasmussen SA, Scanlon KS, Hannon WH. Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected through expanded newborn screening—United States, 2003-2007. *J Pediatr* 2010;157(1):162-3.
- Honeyman MM, Green A, Holton JB, Leonard JV. Galactosaemia: Results of the British Paediatric Surveillance Unit Study, 1988-90. *Arch Dis Child* 1993;69(3):339-41.
- Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr* 2009;154(5):721-6.
- Human Genetics Society of Australasia (HGSA). Recommendations for screening for specific disorders. Alexandria, Australie : HGSA; 2019. Disponible à : <https://www.hgsa.org.au/documents/item/8694>.
- 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>.
- Institute of Health Economics (IHE). Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Edmonton, AB : IHE; 2016. Disponible à : http://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf.
- Isselbacher KJ, Anderson EP, Kurahashi K, Kalckar HM. Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science* 1956;123(3198):635-6.
- Item C, Hagerty BP, Mühl A, Greber-Platzer S, Stöckler-Ipsiroglu S, Strobl W. Mutations at the galactose-1-p-uridylyltransferase gene in infants with a positive galactosemia newborn screening test. *Pediatr Res* 2002;51(4):511-6.
- Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: A retrospective study. *Clin Chem* 2001;47(8):1364-72.
- 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).
- Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab* 2013;59(9-10):1139-46.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Kemper EA, Boelen A, Bosch AM, van Veen-Sijne M, van Rijswijk CN, Bouva MJ, et al. Establishing new cut-off limits for Galactose 1-phosphate-uridylyltransferase deficiency for the Dutch Newborn Screening Programme. *JIMD Rep* 2017;32:1-6.

- Kianmehr A, Mahrooz A, Ansari J, Oladnabi M, Shahbazmohammadi H. The rapid and sensitive quantitative determination of galactose by combined enzymatic and colorimetric method: Application in neonatal screening. *Appl Biochem Biotechnol* 2016;179(2):283-93.
- Ko DH, Jun SH, Park KU, Song SH, Kim JQ, Song J. Newborn screening for galactosemia by a second-tier multiplex enzyme assay using UPLC-MS/MS in dried blood spots. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):409-14.
- Kommalur A, Devadas S, Kariyappa M, Sabapathy S, Benakappa A, Gagandeep V, et al. Newborn screening for five conditions in a tertiary care government hospital in Bengaluru, South India—Three years experience. *J Trop Pediatr* 2019 [Epub ahead of print].
- Kotb MA, Mansour L, William Shaker Basanti C, El Garf W, Ali GIZ, Mostafa El Sorogy ST, et al. Pilot study of classic galactosemia: Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res* 2018;12:39-45.
- Kwon C et Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):714-8.
- Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD012272.
- Lebea PJ et Pretorius PJ. Newborn screening for classic galactosaemia and primary congenital hypothyroidism in the Nkangala district of Mpumalanga province, South Africa. *South African Journal of Child Health* 2008;2(1):19-22.
- Lee JY, Padilla CD, Chua EL. Screening for galactosemia: Philippines experience. Newborn Screening Study Group. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):66-8.
- Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, Kellogg M, Berry GT. Ultra fast and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry based assay for galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;102(1):33-40.
- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases – Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and

- Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Milankovics I, Schuler A, Kamory E, Csokay B, Fodor F, Somogyi C, et al. Molecular and clinical analysis of patients with classic and Duarte galactosemia in western Hungary. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(3-4):95-102.
- 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>.
- Moammar H, Ratard R, Cheriyan G, Mathew P. Incidence and features of galactosaemia in Saudi Arabs. *J Inher Metab Dis* 1996;19(3):331-4.
- Morell-Garcia D, Bauca JM, Barcelo A, Perez-Esteban G, Vila M. Usefulness of Benedict's test for the screening of galactosemia. *Clin Biochem* 2014;47(9):857-9.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- 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>.
- Nennstiel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Gramer G, et al. National screening report. Germany 2016. Leipzig, Allemagne : German Society for Neonatal Screening (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening - DGNS); 2016. Disponible à : http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2016.pdf.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Disease information [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2019. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Calendar year 2017. Ottawa, ON : NSO; 2018. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2017_nso_annual_report_final_public.pdf.
- Ohlsson A, Guthenberg C, von Döbeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: The Swedish experience. *JIMD Rep* 2012;2:113-7.

- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Online Mendelian Inheritance in Man® – An online catalog of human genes and genetic disorders [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2019. Disponible à : <https://omim.org/>.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Galactosemia I; Galac1 [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2011. Disponible à : <https://omim.org/entry/230400>.
- Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : <http://www.orpha.net>.
- Ounap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tonisson N. Classical galactosemia in Estonia: Selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(2):175-6.
- Özgün N, Celik M, Akdeniz O, Ozbek MN, Bulbul A, Anlar B. Early neurological complications in children with classical galactosemia and and p.gln188arg mutation. *Int J Dev Neurosci* 2019;78:92-7.
- Padilla CD. Newborn screening in the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):87-8.
- Padilla CD, Dans LF, Estrada SC, Tamondong MR Jr, Laceste JJ, Bernal RM. Cost-benefit analysis of newborn screening for galactosemia in the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):215-20.
- Perinatal Services BC. Neonatal guideline: Newborn metabolic screening. BC Newborn Screening Program. Vancouver, BC : Perinatal Services BC; 2018. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Newborn/NewbornScreeningGuideline.pdf>.
- Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: Cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7):i-iv, 1-202.
- Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: A 30-year single center experience. *World J Pediatr* 2015;11(2):160-4.
- Potter NL, Lazarus JA, Johnson JM, Steiner RD, Shriberg LD. Correlates of language impairment in children with galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(4):524-32.
- Powell KK, Van Naarden Braun K, Singh RH, Shapira SK, Olney RS, Yeargin-Allsopp M. Long-term speech and language developmental issues among children with Duarte galactosemia. *Genet Med* 2009;11(12):874-9.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2014-15 du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill; 2015.

- Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2013-14 du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill; 2014.
- Programme de dépistage néonatal des Maritimes (PDNM). Autres formulaires et informations pour les parents [site Web]. Halifax, NE : IWK Health Centre; 2019. Disponible à : <http://www.iwk.nshealth.ca/fr/newbornscreening/parents/> (consulté le 19 septembre 2019).
- Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. Newborn screening for galactosemia in the United States: Looking back, looking around, and looking ahead. *JIMD Rep* 2015;15:79-93.
- Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. A brief overview of galactosemia newborn screening in the United States. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):649-50.
- Ramadza DP, Sarnavka V, Vukovic J, Fumic K, Krzelj V, Lozic B, et al. Molecular basis and clinical presentation of classic galactosemia in a Croatian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(1):71-5.
- 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>.
- Robertson A, Singh RH, Guerrero NV, Hundley M, Elsas LJ. Outcomes analysis of verbal dyspraxia in classic galactosemia. *Genet Med* 2000;2(2):142-8.
- Roy Romanow Provincial Laboratory (RRPL). Screening and reference services [site Web] (voir Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism in Saskatchewan). Regina, SK : Saskatchewan Health Authority; 2019. Disponible à : <https://www.saskhealthauthority.ca/Services-Locations/RRPL/Pages/Screening-and-Reference-Services.aspx> (consulté le 19 septembre 2019).
- Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):86.
- Rubio-Gozalbo ME et Timmers I. Galactosémie classique [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2011. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=79239.
- Ryan EL, Lynch ME, Taddeo E, Gleason TJ, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Cryptic residual GALT activity is a potential modifier of scholastic outcome in school age children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(6):1049-61.
- 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.

- Sanders RD, Spencer JB, Epstein MP, Pollak SV, Vardhana PA, Lustbader JW, Fridovich-Keil JL. Biomarkers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *Fertil Steril* 2009;92(1):344-51.
- Sarma MS, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Mathias A. Classical galactosemia among Indian children: Presentation and outcome from a Pediatric Gastroenterology center. *Indian Pediatr* 2016;53(1):27-31.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schulpis K et Iakovou KK. Replacement of breastfeeding with medical food for the treatment of galactosemia and phenylketonuria: Maternal stress. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(7):791-5.
- Schulpis KH, Thodi G, Iakovou K, Chatzidaki M, Dotsikas Y, Molou E, et al. Mutational analysis of GALT gene in Greek patients with galactosaemia: Identification of two novel mutations and clinical evaluation. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(6):423-7.
- Schulpis KH, Papakonstantinou ED, Michelakakis H, Podskarbi T, Patsouras A, Shin Y. Screening for galactosaemia in Greece. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11(4):436-40.
- Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr* 1993;152(1):36-43.
- Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: The controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S50-3.
- Senemar S, Ganjekarimi A, Tarami B, Bazrgar M. The prevalence and clinical study of galactosemia disease in a pilot screening program of neonates, Southern Iran. *Iran J Public Health* 2011;40(4):99-104.
- Shah V, Friedman S, Moore AM, Platt BA, Feigenbaum AS. Selective screening for neonatal galactosemia: An alternative approach. *Acta Paediatr* 2001;90(8):948-9.
- 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.
- Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadway KA, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):E1257-65.
- 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.

- Strahan JE, Canfield MA, Drummond-Borg LM, Neill SU. Ethnic and gender patterns for the five congenital disorders in Texas from 1992 through 1998. *Tex Med* 2002;98(9):80-6.
- Suzuki M, West C, Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Hum Genet* 2001;109(2):210-5.
- 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.
- Teke Kisa P, Kose M, Unal O, Er E, Hismi BO, Bulbul FS, et al. Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(7):675-81.
- 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/.
- 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.
- Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas LJ 2nd, Strobl W, et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Hum Mutat* 1999;13(6):417-30.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Screening for galactosaemia. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. Londres, Angleterre : UK NSC; 2014. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=518.
- Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Scaman CH, Yannicelli S, Berry GT. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Mol Genet Metab* 2014;112(3):191-7.
- Van Erven B, Berry GT, Cassiman D, Connolly G, Forga M, Gautschi M, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2017;108(1):168-74.

- Varela Lema L, Paz Valinas L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática [Neonatal screening for classic galactosemia. Systematic review]. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2014. Disponible à : http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201308CribadoNeonatalGalactosemia.pdf.
- Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, Lopez-Garcia M. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: A systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(5):633-49.
- Viggiano E, Marabotti A, Burlina AP, Cazzorla C, D'Apice MR, Giordano L, et al. Clinical and molecular spectra in galactosemic patients from neonatal screening in northeastern Italy: Structural and functional characterization of new variations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. *Gene* 2015;559(2):112-8.
- Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: Results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(6):802-18.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
- Waisbren SE, Read CY, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Greenstein R, et al. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(7):599-600.
- 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.
- Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: Diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017a;40(2):171-6.
- Welling L, Boelen A, Derks TG, Schielen PC, de Vries M, Williams M, et al. Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. *Mol Genet Metab* 2017b;120(3):223-8.
- Welling L, Waisbren SE, Antshel KM, Colhoun HO, Gautschi M, Grunewald S, et al. Systematic review and meta-analysis of intelligence quotient in early-treated individuals with classical galactosemia. *JIMD Rep* 2017c;37:115-23.
- Zaffanello M, Zamboni G, Schadewaldt P, Borgiani P, Novelli G. Neonatal screening, clinical features and genetic testing for galactosemia. *Genet Med* 2005;7(3):211-2.
- Zaffanello M, Zamboni G, Tato L. Neonatal screening program for inborn errors of metabolism: A retrospective study from 1978 to 1997 in Northeastern Italy. *Ital J Pediatr* 2002;28(6):479-83.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de la GALT au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire?

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la GALT est pertinent?

Questions spécifiques

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

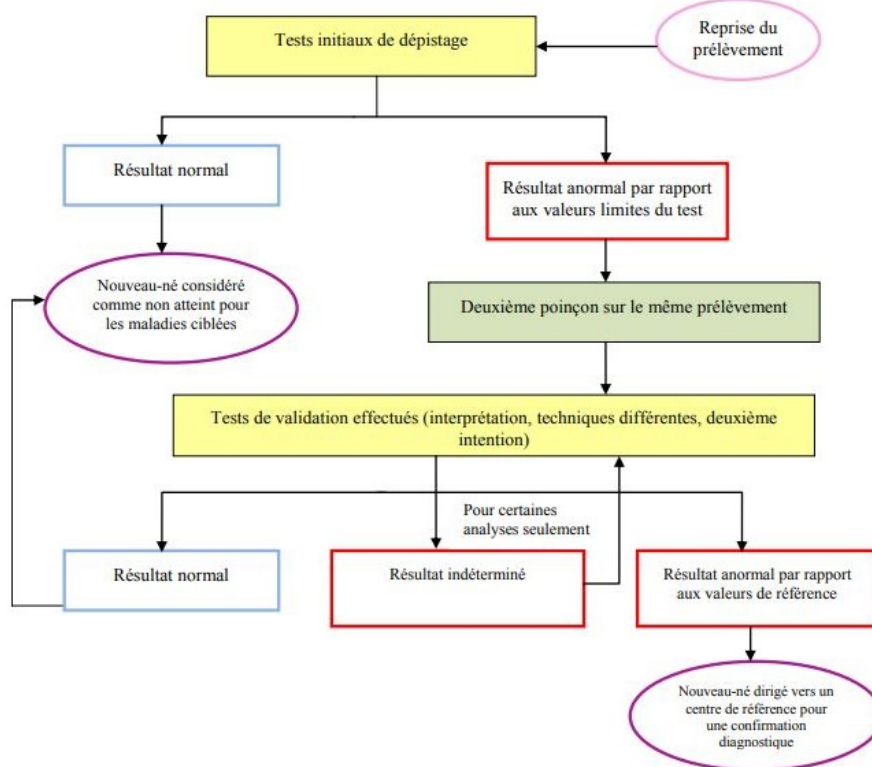


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, mars 2018.

Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS²¹ 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 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 effectuée pour déterminer 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*

²¹ La stratégie de recherche a été appliquée concurremment pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM demandés par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des 7 EIM sur lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des 9 autres EIM publiés en 2020.

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

Une dernière mise à jour des stratégies de recherche a été effectuée en septembre 2019 et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été effectuée 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 afin de 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 de la GALT.

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 la GALT. 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 des 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

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

La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par les professionnelles de l'INESSS à partir des données provenant des études primaires qui indiquaient le nombre de participants au dépistage et les résultats du dépistage. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs²². À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas orientés vers une confirmation. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs n'indiquaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe de projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

Appréciation des limites des publications sélectionnées

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été effectuée méthodiquement. En effet, elle ne reflète pas le niveau de qualité des études primaires dont les données sont issues. Les limites et les biais possibles des publications sélectionnées ont toutefois été analysés et ils ont servi à interpréter les données extraites des études retenues. Dans le but 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-ECHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2018) et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. Cependant, les codes CIM-10-CA²³ employés dans MED-ECHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier la GALT des autres maladies appartenant au même groupe.

Consultation des parties prenantes pour la collecte de données contextuelles et expérientielles

²² Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients qui ont fait l'objet du dépistage.

²³ 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). Elle 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.

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts lors des rencontres des membres 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'erreur innée du métabolisme ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire de dépistage néonatal sanguin pour recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement du laboratoire.

Une consultation de patients atteints d'une EIM, de parents et de proches aidants a été organisée pour connaître les préoccupations et les besoins associés aux maladies métaboliques rares et 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 leurs perspectives 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'associations 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 définir les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

Analyse économique

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur la GALT. Ces données sont présentées dans le chapitre 8. Un modèle économique pour l'analyse de l'efficience 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 faite aux fins de 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 diététiste et d'une infirmière qui détient 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 la GALT 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. S'il y lieu, 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 par 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 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 lors d'une rencontre supplémentaire.

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 2 deficiency[nm] OR (methylcrotonoyl-CoA carboxylase[nm] AND (carbon-carbon ligases[mh:noexp] OR ligases[mh:noexp])) OR methylmalonic acidemia[nm] OR methylmalonyl-CoA mutase[mh] OR isovaleric acidemia[mh] OR isovaleryl-CoA dehydrogenase[mh] OR holocarboxylase synthetase deficiency[mh] OR holocarboxylase synthetases[nm] OR biotinidase[mh] OR acetyl-CoA c-acyltransferase[mh:noexp] OR cystathionine beta-synthase[mh] OR homocystinuria[mh] OR carnitine[mh:noexp] OR maple syrup urine disease[mh] OR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency[nm] OR galactosemia[mh]
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab]
- #11 screen*[tiab]
- #12 (inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR diseas*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
- #13 CIT-1[tiab] OR CIT-I[tiab] OR CIT-2[tiab] OR CIT-II[tiab] OR argininosuccinate synthase*[tiab] OR citrullinemia*[tiab] OR citrullinaemia*[tiab] OR citrullinuri*[tiab] OR citrin[tiab] OR argininemia*[tiab] OR argininaemia*[tiab] OR hyperargininemia*[tiab] OR hyperargininaemia*[tiab] OR ARG[tiab] OR arginase[tiab] OR (((argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab]) OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab]))

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

- CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSP[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficienc*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCCKDHA[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 uridylyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridylyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites²⁴ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)
 #5 inborn error of metabolism/
 #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder

²⁴ 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 uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic 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
- #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 tcbI OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*)).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab

- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktD OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*))).ti,ab
- #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 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 (HQO)

<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/cpgupdatessubscribehere/?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.biagg.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/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

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 (Atlanta: 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)

www.e-imd.org

France - Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

www.newbornscreening.ie

Irlande - National Screening Service

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

Portugal - Service national de santé

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

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

<https://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

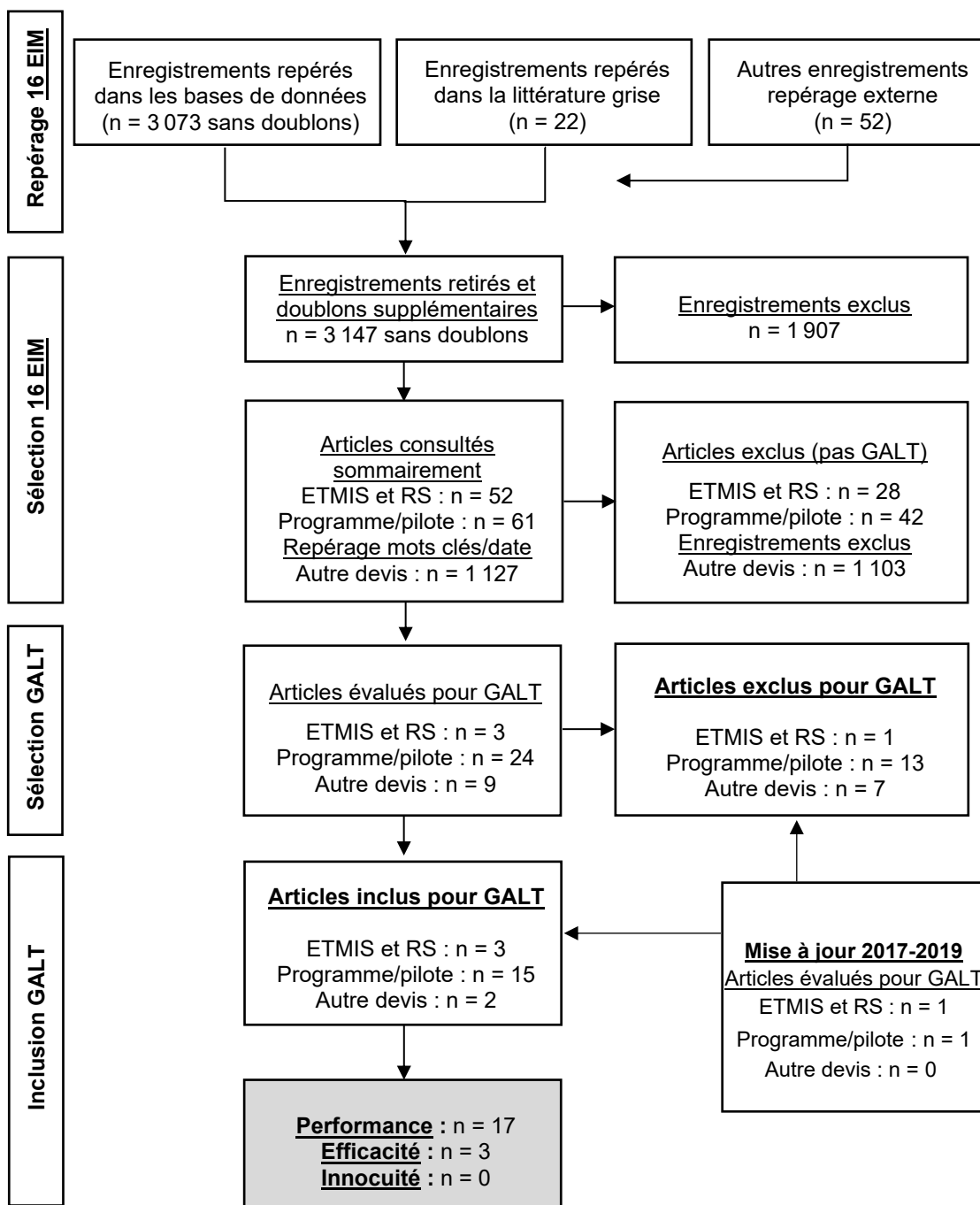
<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>

ANNEXE C

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la galactosémie classique (GALT)

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :
1^{er} janvier 2000 au 31 mars 2017 et mise à jour en septembre 2019



ANNEXE D

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

Tableau B 1 Raisons de l'exclusion des publications non retenues

Étude	Raison
Badawi <i>et al.</i> , 1996	Le nombre total de participants au dépistage est imprécis, et la méthode de dépistage est l'essai d'inhibition de la croissance bactérienne (méthode qui n'est plus utilisée aujourd'hui).
Nennstiel <i>et al.</i> , 2016	Aucune information sur le test de dépistage utilisé, la méthode ou les valeurs seuils.
Han <i>et al.</i> , 2003	Manque les faux positifs et faux négatifs, et le nombre total de participants au dépistage.
Kwon et Farrell, 2000	Aucune information sur le type de prélèvement, les paramètres mesurés et les valeurs seuils.
NSU, 2017	Aucune information sur le test de dépistage utilisé, la méthode ou les valeurs seuils.
NSO, 2018	La seule donnée d'intérêt fournie est la valeur prédictive positive, mais il n'y a aucune information concernant le test utilisé et la valeur seuil.
Kianmehr <i>et al.</i> , 2016	Mise au point d'une technique; pas de données issues de programmes de dépistage.
Ko <i>et al.</i> , 2011	Mise au point d'une technique; pas de données issues de programmes de dépistage.
Li <i>et al.</i> , 2011	Mise au point d'une technique; pas de données issues de programmes de dépistage.
Jensen <i>et al.</i> , 2001	Mise au point d'une technique; pas de données issues de programmes de dépistage.
Kemper <i>et al.</i> , 2017	Mise au point de valeurs seuils pour le dépistage; pas de données issues de programmes de dépistage.
Morell-Garcia <i>et al.</i> , 2014	Dépistage urinaire.
Couce <i>et al.</i> , 2011	Le dépistage de la GALT est effectué simultanément sur échantillon d'urine et sur échantillon sanguin.
Comeau <i>et al.</i> , 2004	Les données sont des projections pour calculer l'impact d'une expansion du programme de dépistage sur le système de santé.
Lebea et Pretorius, 2008	N trop faible (1 057).
Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 2014	N trop faible (13 426).
Varela Lema <i>et al.</i> , 2014	Rapport d'ETMIS en espagnol.

Étude	Raison
Loukas <i>et al.</i> , 2010	Le dépistage de la GALT n'avait pas encore commencé au moment de la publication.
Zaffanello <i>et al.</i> , 2002	Seulement le résumé est disponible; impossible d'obtenir l'article complet et d'extraire les données.
Waisbren <i>et al.</i> , 2002	Les résultats sont fournis pour l'ensemble des EIM traitées dans l'étude, et non pour la GALT individuellement.
Waisbren <i>et al.</i> , 2003	Efficacité du dépistage de plusieurs EIM; pas de cas de GALT.

*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

