

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie isovalérique (IVA)

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

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



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie isovalérique (IVA)

Rédaction

Isabelle Létourneau

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Julie Lessard

Direction

Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à ses réunions du 5 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

Isabelle Létourneau, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.

Collaborateurs internes

Joël Brabant, M. Sc.
Wilber Deck, M.D., 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
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-87235-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis : Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie isovalérique (IVA). Rapport rédigé par Isabelle Létourneau. Québec, Qc : INESSS; 102 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Comité de suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D^r Dany Harvey, pédiatre, 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

Autres contributions

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

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

Déclaration de conflits d'intérêts

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

La **D^{re} Fabienne Parente**, membre du comité de suivi en tant que médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), est également membre du Comité consultatif sur le dépistage néonatal sanguin et urinaire (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.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
GLOSSAIRE	XII
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
2.3.1. Forme néonatale	8
2.3.2. Formes chroniques.....	9
2.3.3. Forme légère	9
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes	10
2.5. Répartition estimée des cas.....	14
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	18
3.1. Modalités diagnostiques	18
3.2. Modalités de traitement et suivi	19
3.2.1. Suivi à long terme.....	20
3.2.2. Efficacité du traitement.....	20
3.3. Pronostic	21
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	23
4.1. Description des études primaires	23
4.1.1. Population et prélèvement sanguin.....	23
4.1.2. Test de dépistage et orientation vers une confirmation diagnostique.....	23
4.1.3. Confirmation diagnostique	24
4.1.4. Faux négatif.....	24
4.2. Résultats sur la performance	29
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive.....	29
4.2.2. Taux de référence et taux de détection.....	30

4.3. Faux positifs	34
4.3.1. Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	34
4.3.2. Acide pivalique	35
4.3.3. Test de deuxième intention	36
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	39
5.1. Devis d'étude et méthodologie	39
5.2. Limites des études	39
5.3. Mortalité	41
5.4. Décompensation métabolique et hospitalisation	41
5.5. Développement moteur et cognitif	42
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	44
6.1. Faux positifs	44
6.2. Cas légers	44
6.3. Détection de maladies secondaires	45
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL	46
8. ENJEUX ÉCONOMIQUES ET ORGANISATIONNELS	50
8.1. Revue de littérature sur les enjeux d'organisationnels du système de santé	50
8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage	50
8.1.2. Collecte de données	50
8.1.3. Trajectoire de soins	51
8.1.4. Délais avant l'obtention du résultat du dépistage	52
8.1.5. Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge	52
8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services	53
8.2. Revue de la littérature économique	53
8.2.1. Étude de Cipriano et ses collaborateurs [2007]	54
8.2.2. Étude de Tiwana et ses collaborateurs [2012]	55
8.2.3. Étude de Chilcott et ses collaborateurs [2013]	55
DISCUSSION	58
PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION	64
RÉFÉRENCES	67
ANNEXE A	79
Méthodologie	79
ANNEXE B	87
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise	87
ANNEXE C	100
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'IVA	100
ANNEXE D	101
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de l'IVA	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Pourcentage des cas légers avec un génotype c.941C>T ou c.941C>G confirmé.....	7
Tableau 2	Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic	12
Tableau 3	Résumé de l'étude sur le moment du diagnostic et le développement psychomoteur et neurocognitif des patients	21
Tableau 4	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'IVA.....	25
Tableau 5	Performance du test de dépistage néonatal sanguin de l'IVA par MS/MS.....	32
Tableau 6	Taux de détection du SBCADD lors du dépistage néonatal de l'IVA par MS/MS	35
Tableau 7	Description des tests de deuxième intention	37
Tableau 8	Caractéristiques des patients et des populations évaluées dans les études	40
Tableau 9	Décès rapportés chez des patients atteints d'IVA selon le mode de repérage	41
Tableau 10	Développement moteur et cognitif des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement.....	43
Tableau 11	Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de l'IVA.....	48
Tableau 12	Évaluation du dépistage néonatal populationnel de l'IVA sans recommandation formelle	49

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Catabolisme de la leucine.....	6
Figure 2	Estimation de la répartition des patients atteints d'IVA	16

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 l'acidémie isovalérique (IVA) est présentée dans cet avis.

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique (IVA) 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

L'acidémie isovalérique est une maladie autosomique récessive due à un déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase (IVD), une enzyme impliquée dans la transformation de l'isovaléryl-CoA en 3-méthylcrotonyl-CoA dans le métabolisme de la leucine.

La prévalence de l'IVA à la naissance est estimée à environ 1 cas pour 100 000 naissances, mais elle démontre une grande variabilité selon les régions (1 : 25 000 à 1 : 600 000). Au Québec, l'IVA fait partie des maladies admissibles au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH); moins de cinq patients y étaient inscrits entre 2011 et 2015 selon les rapports annuels. D'après les experts du comité consultatif, il y aurait moins de cinq patients atteints d'IVA suivis dans les centres de référence pour les maladies métaboliques au Québec.

Au Canada, tous les provinces et territoires, à l'exception du Québec, ont inclus l'IVA dans leur programme de dépistage néonatal. Toutefois, il n'y a pas de consensus international sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'IVA.

Il existe quatre formes de la maladie : une forme néonatale, une forme chronique intermittente, une forme chronique progressive et une forme légère qui est détectée par le dépistage néonatal. Les patients atteints de la forme néonatale et de la forme chronique intermittente souffrent de décompensations métaboliques après un stress catabolique ou une consommation accrue de protéines. Les deux formes se distinguent par le moment de l'apparition des symptômes : la presque totalité des patients atteints de la forme néonatale auront une première décompensation métabolique avant deux semaines de vie, tandis que les symptômes apparaîtront entre le premier mois et la 10^e année de vie chez les patients atteints d'une forme chronique intermittente. Le taux de décès des patients qui présentent des symptômes au cours des deux premières semaines de vie serait d'environ 40 %. La forme chronique progressive est plus rare, et les patients atteints ne souffrent pas de crises métaboliques. À long terme, les patients atteints de ces trois formes pourraient développer des retards de développement cognitifs et moteurs.

Les patients atteints de la forme légère, qui est associée uniquement à un phénotype biochimique, ne présentent pas de symptômes cliniques et pourraient représenter près de 60 % des cas dépistés selon les études de programme retenues. L'implantation du dépistage néonatal de l'IVA a fait augmenter de 2,7 à 4,5 fois la prévalence de la maladie. Deux génotypes, c.941C>T et c.941C>G, ont été associés au phénotype léger de la maladie. Cependant, ce ne sont pas tous les patients atteints de la forme légère qui peuvent être reconnus d'après ces variants génétiques; leur diagnostic dépend donc de leur phénotype clinique et biochimique.

Le résultat du test de dépistage néonatal serait disponible en temps opportun pour environ 75 % de tous les nouveau-nés atteints, y compris les patients atteints de la forme légère qui comptent pour approximativement 60 % des cas dépistés. La sévérité de l'atteinte neurologique ou cognitive ne semble pas associée au nombre de décompensations métaboliques, mais plutôt au moment du diagnostic et de la prise en charge des patients.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les critères diagnostiques de l'IVA sont la quantification de l'isovalérylcarnitine sanguine, de l'isovalérylglycine (IVG) urinaire ou sanguine et la quantification des acides organiques urinaires. Certains laboratoires mesurent l'activité enzymatique de l'IVD dans les fibroblastes ou font des analyses génétiques. À défaut de dépistage, une errance diagnostique importante est observée chez certains patients, principalement chez ceux qui souffrent de la forme chronique de la maladie.

Les patients atteints d'IVA doivent éviter les stress cataboliques comme le jeûne et les infections. Le traitement à long terme consiste en une diète réduite en protéines, une supplémentation en L-carnitine et parfois en glycine. Le nombre de crises métaboliques

tend à diminuer avec l'âge, probablement grâce à des voies alternatives du métabolisme de l'isovaléryl-CoA et à la réduction des infections.

Performance du test de dépistage

Le dépistage sanguin d'IVA vise à mesurer l'augmentation de la concentration d'isovalérylcarnitine. La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) détecte le marqueur isovalérylcarnitine/2-méthylbutyrylcarnitine (C5) qui reflète à la fois la concentration en isovalérylcarnitine et en 2-méthylbutyrylcarnitine. Pour ce qui est de la performance du test, bien que sa sensibilité et sa spécificité respectent les normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU)¹, la valeur prédictive positive est faible d'après plusieurs études de programme. Une maladie secondaire peut être repérée par le dépistage de l'IVA avec le marqueur C5. Des résultats faux positifs peuvent aussi être causés par des agents pharmaceutiques dont des métabolites qui sont détectés par le marqueur C5. Une valeur seuil du marqueur C5 plus élevée semble contribuer à une augmentation de la valeur prédictive positive. Des tests de deuxième intention ont été proposés pour réduire le nombre de faux positifs.

Efficacité du dépistage néonatal

Six études ont permis d'évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de l'IVA. Cependant, le dépistage de patients avec une forme légère introduit un biais important dans les études. La majorité des décès sont survenus chez des patients qui n'avaient pas eu de dépistage néonatal de l'IVA. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'effet du dépistage néonatal sur le développement cognitif, même si certains résultats semblent indiquer un meilleur pronostic dans le groupe qui a fait l'objet du dépistage. En effet, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes; certains nouveau-nés symptomatiques avant le dépistage peuvent présenter des complications et les groupes diffèrent quant à la distribution des formes légère et sévère. Selon une étude portant sur l'efficacité du traitement, et comportant plusieurs limites, la prise en charge pendant le premier mois de vie des patients pourrait être associée à un meilleur développement neurocognitif.

Innocuité du dépistage néonatal

La détection de cas légers a été reconnue comme l'inconvénient principal du dépistage de l'IVA puisqu'il est difficile de distinguer les cas légers des cas symptomatiques. Les autres enjeux éthiques soulevés par le dépistage de l'IVA sont liés à la détection possible d'une maladie secondaire et de faux positifs.

¹ Normes 3.1 et 3.1.2 : La sensibilité du test de dépistage et sa spécificité atteignent au moins 99 % et le taux d'orientation vers la confirmation diagnostique pour chacune des maladies métaboliques ciblées par le programme demeure inférieur à 35/100 000.

Aspects organisationnels et économiques

Pour ce qui est de l'aspect organisationnel du dépistage de l'IVA, la transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'avec le dépistage néonatal de l'IVA entre 1 et 18 nouveau-nés par an seraient orientés vers les centres de référence pour confirmation diagnostique. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait s'assurer que le centre fiduciaire, le laboratoire de confirmation diagnostique et les centres de références disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

Compte tenu de ce qui suit :

- l'acidémie isovalérique a une variété de présentations cliniques :
 - les nouveau-nés atteints de la forme néonatale de l'IVA présentent généralement, avant deux semaines de vie, un tableau clinique sévère pouvant mener au décès. La majorité présenteront des symptômes avant l'obtention du résultat du test dépistage;
 - les formes chroniques de l'IVA sont associées à une période d'errance diagnostique qui pourrait durer plusieurs années;
 - près de 60 % des patients repérés par dépistage néonatal auraient une forme légère de l'IVA pour laquelle la pertinence d'un traitement demeure incertaine.
- les tests diagnostiques ne permettent pas toujours de distinguer les patients atteints de la forme légère de ceux atteints des autres formes.
- il existe un traitement, soit une diète modérément restreinte en protéines et une supplémentation en L-carnitine ou en glycine.
- le pronostic des patients en matière de développement neurocognitif pourrait être meilleur s'ils sont pris en charge rapidement. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de l'IVA.
- les principaux effets indésirables du dépistage de l'IVA seraient les faux positifs, la détection de cas légers et l'absence de consensus clinique à propos de l'évolution et de la nécessité d'un traitement pour ces patients.
- en supposant que 82 000 nouveau-nés participent au dépistage néonatal par année, entre 1 et 18 nouveau-nés pourraient être référés annuellement vers une démarche diagnostique, et le dépistage néonatal pourrait détecter entre un cas par an et un cas tous les trois ans.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique (IVA) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie 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 tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for isovaleric acidemia (IVA)

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 isovaleric acidemia (IVA) is addressed in this report.

Methodology

To evaluate the advisability of adding neonatal screening for isovaleric acidemia (IVA) 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

Isovaleric acidemia is an autosomal recessive disease caused by a deficiency in isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD), an enzyme involved in the conversion of isovaleryl-CoA to 3-methylcrotonyl-CoA in leucine metabolism. The birth prevalence of IVA is estimated at approximately 1 case in 100,000 births but shows wide regional variability (1:25,000 to 1:600,000). In Québec, IVA is one of the diseases covered by the Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) (Québec Dietary Program for the Treatment of Hereditary Metabolic Diseases), in which fewer than five patients were enrolled between 2011 and 2015, according to the annual reports. According to the experts on the advisory committee, fewer than five IVA patients are being followed at Québec's metabolic disease referral centres.

All Canadian provinces and territories, with the exception of Québec, have included IVA in their neonatal screening programs. However, there is no international consensus on the relevance of newborn blood spot screening for IVA.

There are four forms of the disease: a neonatal form, a chronic intermittent form, a chronic progressive form, and a mild form, which is detected by neonatal screening. Patients with the neonatal or chronic intermittent form experience metabolic decompensation after catabolic stress or increased protein intake. These two forms differ in the timing of symptom onset: almost all patients with the neonatal form will experience a first metabolic decompensation within the first 2 weeks of life, whereas patients with the chronic intermittent form will experience symptom onset between the first month and the tenth year of life. The death rate for patients with symptoms during the first 2 weeks of life is reportedly about 40%. The chronic progressive form is rarer. Patients with this form do not experience metabolic crises. In the long term, patients with these three forms may experience cognitive and motor developmental delay.

Patients with the mild form, which is associated only with a biochemical phenotype, do not present with clinical symptoms and may account for close to 60% of the cases identified, according to the selected program studies. The implementation of neonatal IVA screening has increased the prevalence figures for the disease 2.7- to 4.5-fold. Two genotypes, c.941C>T and c.941C>G, have been linked to the mild phenotype of the disease. However, not all patients with the mild form can be recognized from these genetic variants, so their diagnosis depends on their clinical and biochemical phenotype.

The neonatal screening test result is reportedly available in a timely manner for approximately 75% of all affected newborns, including those with the mild form, who account for approximately 60% of the cases identified. The severity of the neurological or cognitive involvement does not appear to be associated with the number of metabolic decompensations, but rather with the timing of the diagnosis and patient management.

Diagnostic and therapeutic modalities

The diagnostic criteria for IVA are the quantification of blood isovalerylcarnitine and urine or blood isovalerylglycine (IVG) and the quantification of urinary organic acids. Some laboratories measure fibroblast IVD enzyme activity or perform genetic analyses. Without screening, significant diagnostic wandering occurs in certain patients, mainly those with the chronic form of the disease.

IVA patients should avoid catabolic stress, such as fasting and infections. Long-term treatment consists of a reduced-protein diet and supplementation with L-carnitine and sometimes with glycine. The number of metabolic crises tends to decrease with age, thanks, probably, to alternate isovaleryl-CoA metabolic pathways and the reduction in infections.

Screening test's performance

The purpose of blood spot screening for IVA is to measure the increase in the isovalerylcarnitine level. Tandem mass spectrometry (MS/MS) detects the marker isovalerylcarnitine/2-methylbutyrylcarnitine (C5), which reflects both the isovalerylcarnitine level and the 2-methylbutyrylcarnitine level. In terms of the test's performance, although its sensitivity and specificity meet the standards of Québec's Neonatal Blood and Urine

Screening Program (PQDNSU)², its positive predictive value is low, according to several program studies. A secondary disease can be detected by IVA screening with the C5 marker. False-positive results can also be caused by pharmaceutical agents whose metabolites are detected by the C5 marker. A higher cut-off value for the C5 marker might help increase the positive predictive value. Second-tier tests have been proposed to reduce the number of false positives.

Efficacy of neonatal screening

Six studies were used to evaluate the efficacy of neonatal IVA screening. However, screening patients with a mild form introduced significant bias into the studies. Most of the deaths occurred in patients who had not undergone neonatal IVA screening. The available data do not permit any conclusions regarding the impact of neonatal screening on cognitive development, even if certain results seem to indicate a better prognosis in the group that was screened. However, no statistically significant differences were observed between the two groups. Some newborns symptomatic prior to screening may develop complications, and the groups differ in terms of the distribution of mild and severe forms. A study of treatment efficacy that had several limitations suggests that management during the first month of life may be associated with improved neurocognitive development.

Safety of neonatal screening

The detection of mild cases has been recognized as the main drawback of IVA screening because it is difficult to distinguish such cases from symptomatic ones. The other ethical issues raised by IVA screening stem from the possible detection of a secondary disease and false positives.

Organizational and economic aspects

As regards the organizational aspect of IVA screening, transposing the literature data to the Québec context yields, for neonatal IVA screening, an estimate of 1 to 18 newborns per year that would be referred to the referral centres for diagnostic confirmation. 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:

- Isovaleric acidemia has different clinical presentations:
 - Newborns with the neonatal form of IVA usually present, within the first 2 weeks of life, with a severe clinical picture that can lead to death. Most will develop symptoms before the screening test result is obtained.
 - The chronic forms of IVA are associated with a period of diagnostic wandering that can last several years.

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

- Close to 60% of patients identified by neonatal screening appear to have a mild form of IVA, for which the relevance of treatment remains uncertain.
- Diagnostic tests do not always make it possible to distinguish between patients with the mild form and those with the other forms.
- There is a treatment, namely, a moderately protein-restricted diet and supplementation with L-carnitine or glycine.
- The prognosis in terms of neurocognitive development may be better if patients are managed quickly. However, the available data do not permit any conclusions regarding the efficacy of neonatal IVA screening.
- The main untoward effects of IVA screening are reportedly false positives, the detection of mild cases, and the absence of a clinical consensus regarding the course and need to treat these patients.
- Assuming that 82,000 newborns participate in neonatal screening each year, 1 to 18 newborns could be referred annually for diagnosis, and neonatal screening could detect between one case per year and one case every 3 years.

INESSS does not recommend adding tandem mass spectrometry-based neonatal screening for isovaleric acidemia (IVA) 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
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C4	Butyrylcarnitine
C5	Isovalérylcarnitine/2-méthylbutyrylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine
CEC	Comité d'excellence clinique
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	European registry and network for intoxication type metabolic diseases
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HGSA	Human genetics society of Australasia
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IVA	Académie isovalérique
IVD	Isovaléryl-CoA déshydrogénase
IVG	Isovalérylglycine
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NECMP	New England Consortium of Metabolic Programs
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QI	Quotient intellectuel
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental

RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
SBCADD	Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (ou <i>short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i> ou déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte ou ramifiée)
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee

GLOSSAIRE

Acidocétose

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

Acidurie organique

Classe de maladies métaboliques héréditaires qui comprend notamment les erreurs innées du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées³.

Allèles

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

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 de 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'autosomes³.

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].

Décompensation métabolique

Rupture de l'équilibre métabolique qui entraîne une altération généralement rapide de l'état de santé et qui survient au cours de l'évolution d'une maladie jusque-là latente ou bien tolérée en raison de mécanismes de compensation homéostatiques ou de suppléance³.

³ Définition proposée par les auteurs.

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales³.

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 substance³.

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques³.

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné³.

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 gène³.

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 parents³.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques (génotype) et environnementaux³.

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 descendance³.

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 dépistage³.

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 dépistage³.

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 diagnostique³.

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 »³.

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 [PAQTMMH, 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 l'acidémie isovalérique (IVA).

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 (<https://www.inesss.qc.ca/>).

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 l'acidémie isovalérique (IVA) 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 l'acidémie isovalérique (IVA) est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

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

1.3.1. Données issues de la littérature

- Recherche documentaire exhaustive sur les paramètres de performance du test, sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe A](#));
- Évaluation du risque de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui est rapporté de manière qualitative dans le document ([annexe A](#));

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

1.3.2. Données issues de processus de consultation

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

- d'un comité consultatif;
- de consultations auprès de représentants d'associations de patients;
- de la consultation de patients, parents et 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 IVA 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

Afin de définir la problématique de santé entourant l'acidémie isovalérique (IVA), les aspects liés à l'étiologie de la maladie, l'épidémiologie, la présentation clinique et le moment de l'apparition des premiers symptômes ont été documentés. Plus de 25 sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de l'IVA, dont le chapitre portant sur les aciduries et acidémies organiques à chaîne ramifiée de l'ouvrage *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and treatment* de Saudubray et ses collaborateurs [2016], les sites Web d'Orphanet [2018] et d'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2018a], trois revues [Ramsay *et al.*, 2018; Schlune *et al.*, 2018; Vockley et Ensenauer, 2006], des articles portant sur le dépistage néonatal ainsi que des données propres au Québec [INESSS, 2013].

La première description de l'IVA remonte à 1966. Elle concernait un garçon âgé de deux ans et demi et sa sœur âgée de quatre ans [Tanaka *et al.*, 1966]. Les deux enfants avaient de fréquents épisodes de vomissements et d'acidose métabolique ainsi qu'une odeur caractéristique de « transpiration de pieds ». Ces épisodes étaient habituellement précédés de la consommation de protéines ou d'une infection. Une analyse biochimique a révélé une concentration élevée d'acide isovalérique dans les différents échantillons évalués [Tanaka, 1990].

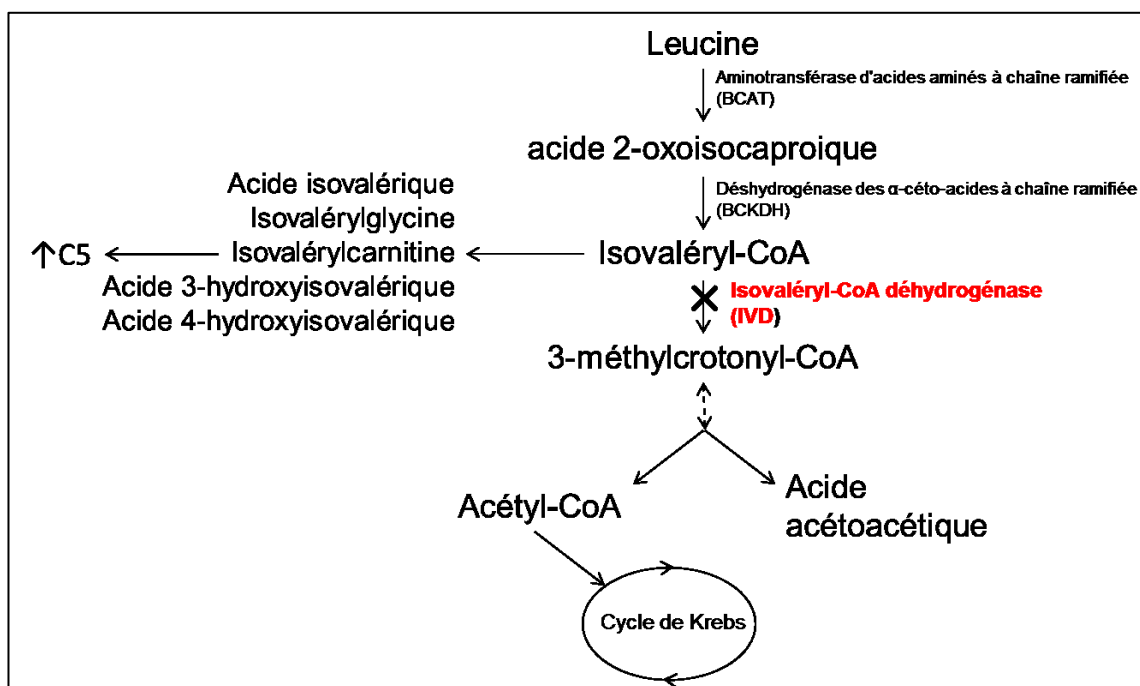
2.1. Étiologie

L'IVA est un trouble du catabolisme de la leucine causé par un ou des variants génétiques du gène *IVD*⁹ codant pour l'isovaléryl-CoA déhydrogénase (IVD). Cette enzyme est responsable de la déshydrogénation de l'isovaléryl-CoA en 3-méthylcrotonyl-CoA (figure 1). La dysfonction de cette enzyme entraîne l'accumulation de métabolites dérivés de l'isovaléryl-CoA. Le rôle de chacun des métabolites accumulés dans le développement de la maladie n'est pas totalement connu. L'accumulation de certains métabolites pourrait entre autres avoir des répercussions sur le cycle de l'urée, induire un stress oxydatif et affecter l'activité ATPase Na⁺, K⁺ dans les synapses [Ramsay *et al.*, 2018; Schlune *et al.*, 2018].

L'IVA est transmise selon un mode de transmission autosomique récessive. Plus de 150 variants génétiques dans le gène *IVD* ont été identifiés, y inclus 60 variants génétiques ayant le potentiel de causer l'IVA [Schlune *et al.*, 2018; Zaki *et al.*, 2017].

⁹ Gène *IVD* situé sur le chromosome 15q15.1[OMIM, 2018b].

Figure 1 Catabolisme de la leucine



L'enzyme isovaléryl-CoA déshydrogénase (IVD) est déficiente dans l'IVA (indiqué en rouge). Le marqueur de spectrométrie de masse en tandem C5 détecte l'augmentation de l'isovalérylcarnitine (figure inspirée de Schlune et ses collaborateurs [2018]).

Plusieurs études ont tenté de démontrer une corrélation entre le phénotype et le génotype [Schlune *et al.*, 2018]. La diversité des variants génétiques identifiés et le faible nombre de patients compliquent le repérage de corrélations. Quelques variants sont quand même surreprésentés dans certaines formes de la maladie. En effet, un variant génétique a été associé à une forme légère de l'IVA. Le phénotype léger est observé lorsque le variant c.941C>T (Ala314Val)¹⁰ du gène *IVD* est présent de façon homozygote ou hétérozygote composite [Ensenauer *et al.*, 2004].

Sur le plan biochimique, les patients qui présentent le variant génétique c.941C>T ont une concentration sanguine de C5-acylcarnitine et une excrétion urinaire d'isovalérylglycine plus élevées que la normale, mais moindres que chez les patients qui ont d'autres variants génétiques et un phénotype clinique plus sévère [Ensenauer *et al.*, 2004]. Récemment, Couce et ses collaborateurs [2017] ont aussi identifié un variant génétique à la même position dans le gène *IVD*, c.941C>G (Ala314Gly), qui semble aussi associé à un phénotype léger. Certains patients atteints de la forme légère de l'IVA présentent d'autres variants génétiques (tableau 1).

Lors d'un bilan métabolique pour retard de développement, un diagnostic d'IVA a été posé chez deux patients âgés de quatre ans, qui n'avaient jamais fait de crise métabolique et qui possédaient le variant c.941C>T de façon hétérozygote composite [Ensenauer *et al.*, 2004]. Un doute subsiste quant au lien entre l'IVA et le retard mental

¹⁰ La mutation a été originalement rapportée comme c.932C>T (Ala282Val) [Ensenauer *et al.*, 2004].

de ces deux patients, puisqu'ils n'ont présenté aucun autre symptôme, même sans traitement. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont mentionné qu'une meilleure connaissance de l'évolution clinique des cas légers sera nécessaire pour confirmer l'absence de symptômes chez les patients qui expriment les variants génétiques c.941C>T ou c.941C>G [Schlune *et al.*, 2018; Lindner *et al.*, 2011; Vockley et Ensenauer, 2006].

Tableau 1 Pourcentage des cas légers avec un génotype c.941C>T ou c.941C>G confirmé

Étude	Nombre de cas d'IVA confirmés	Nombre de cas d'IVA légers (phénotype biochimique ou clinique)	Nombre de cas légers avec c.941C>T ou G * (%)
Lund <i>et al.</i> [2020]	4	3	3 (100 %)
Ibarra-Gonzalez <i>et al.</i> [2019] [†]	13	3	1 (33,3%) (c.941C>T)
Lin <i>et al.</i> [2019]	4	n.d.	0 (0 %) (c.941C>T)
Couce <i>et al.</i> [2017]	16 [‡]	8	3 (37,5 %) (c.941C>T) 2 (25 %) (c.941C>G)
Heringer <i>et al.</i> [2016]	83 [§]	n.d.	12 (n.d.) (c.941C>T)
UK NSC <i>et al.</i> [2014]	4	3	3 (100 %) (c.941C>T)
Lindner <i>et al.</i> [2011]	15 [¶]	n.d.	10 (n.d.) (c.941C>T)
Ensenauer <i>et al.</i> [2011]	24 ^{**}	11	7 (67 %) (c.941C>T) ^{‡‡}
Ensenauer <i>et al.</i> [2004]	19	n.d.	13 (n.d.) (c.941C>T)

* Patients hétérozygotes ou homozygotes pour le variant génétique c.941C>T ou c.941C>G.

† La série de cas décrite par Ibarra-Gonzalez et ses collaborateurs [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019] est composée de trois patients repérés par dépistage néonatal et dix patients repérés cliniquement.

‡ La série de cas de Couce et ses collaborateurs [2017] est composée de huit patients repérés par dépistage néonatal, deux avec antécédents familiaux et six repérés cliniquement.

§ La série de cas décrite par Heringer et ses collaborateurs [2016] est composée de 37 patients repérés par dépistage néonatal, 34 patients repérés cliniquement et 12 patients non spécifiés.

|| Participants inscrits à l'*European registry and network for intoxication type metabolic diseases* (E-IMD) [Heringer *et al.*, 2016]. Il n'est pas mentionné si tous les patients ont fait l'objet d'une analyse génétique.

¶ La série de cas décrite par Lindner et ses collaborateurs est composée de 13 patients repérés par dépistage néonatal et 2 patients repérés cliniquement [Lindner *et al.*, 2011].

** La série de cas décrite par Ensenauer et ses collaborateurs [2011] est composée de 22 patients repérés par dépistage néonatal et deux patients avec antécédents familiaux.

‡‡ Seulement 7 des 11 patients chez qui la maladie était considérée comme légère ont fait l'objet d'une analyse pour le variant génétique c.941C>T [Ensenauer *et al.*, 2011].

2.2. Épidémiologie

La prévalence de l'IVA est estimée entre 1 et 9 sur 100 000 à l'échelle mondiale [Orphanet, 2018] et à 1 sur 100 000 en Europe [Orphanet, 2019]. Selon une méta-analyse, la prévalence à la naissance a été estimée à 0,19 cas sur 100 000 en Amérique du Nord, en Europe et en Australie et à 0,36 cas pour 100 000 naissances au niveau

mondial [Moorthie *et al.*, 2014]. La prévalence aux États-Unis a été estimée à 0,63 cas pour 100 000 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal [Therrell *et al.*, 2014].

Une grande variation de la prévalence est observée selon les pays. La prévalence, recensée dans le cadre des activités de dépistage, est généralement plus élevée au Moyen-Orient qu'en Occident. Les taux de détection d'IVA dans les programmes de dépistage ont varié de 1 : 29 805 à 1 : 660 256 (tableau 5). Les programmes de dépistage canadiens ont estimé la prévalence de l'IVA entre 0,5 et 2 cas par 100 000 naissances [AHS, 2019; Provincial Health Services Authority, 2009; NSO]. Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation considérable (de 2,7 à 4,5 fois) de la prévalence de l'IVA après l'introduction du dépistage néonatal par MS/MS en raison du repérage de cas légers [Moorthie *et al.*, 2014; Wilcken *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. Par exemple, dans la méta-analyse, la prévalence à la naissance a été estimée à 0,19 cas par 100 000 naissances en Amérique du Nord, en Europe et en Australie sans dépistage, alors qu'elle est estimée à 0,79 cas sur 100 000 naissances avec le dépistage néonatal [Moorthie *et al.*, 2014]. Pour ce qui est du niveau mondial, la prévalence à la naissance passerait de 0,36 à 0,96 cas sur 100 000 naissances à la suite de la mise en application de programmes de dépistage [Moorthie *et al.*, 2014].

En Colombie-Britannique, avant l'introduction du dépistage néonatal, la prévalence était de 1 cas pour 392 700 naissances, alors que le programme de dépistage néonatal estime maintenant une prévalence de 1 nouveau-né affecté par 100 000 à 200 000 naissances [Provincial Health Services Authority, 2009].

Au Québec, moins de cinq patients étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) selon les rapports annuels 2011-2012 à 2013-2014, mais la diète ne serait pas assez restrictive dans plusieurs cas pour justifier une inscription au PAQTMMH [PAQTMMH, 2014; PAQTMMH, 2013; PAQTMMH, 2012]. Selon les experts du comité consultatif, moins de cinq patients seraient actuellement suivis dans les centres de référence en maladies métaboliques au Québec.

2.3. Présentation clinique

2.3.1. Forme néonatale

La forme néonatale sévère se manifeste dans les premières heures et semaines de vie. Ces nouveau-nés présentent d'abord des signes de refus de s'alimenter, des vomissements et de la somnolence et leur état peut progresser vers un coma, une détresse respiratoire et le décès. L'urine et la sueur de ces bébés sont fréquemment caractérisées par une odeur de « transpiration de pieds » [Ramsay *et al.*, 2018; Saudubray *et al.*, 2016]. Ils peuvent aussi présenter une hypotonie musculaire et une hyperexcitabilité [Kölker *et al.*, 2015a]. Hormis l'odeur caractéristique, ces symptômes sont parfois confondus avec un diabète néonatal ou une septicémie [Saudubray *et al.*, 2016].

2.3.2. Formes chroniques

La forme chronique et intermittente se présente après la période néonatale et peut persister jusqu'à l'âge adulte. Les manifestations cliniques apparaissent habituellement après un stress catabolique (jeûne, fièvre, infection respiratoire ou gastroentérite) ou la consommation d'aliments riches en protéines. Lors de crises métaboliques, les patients présentent une acidocétose, une hyperammoniémie, des vomissements et une hypotonie, et leur état peut progresser vers une léthargie et un coma [Ramsay *et al.*, 2018; Saudubray *et al.*, 2016].

Après la période néonatale, les patients atteints de la forme néonatale et de la forme chronique intermittente seront indiscernables par leur phénotype et auront les mêmes risques de souffrir de décompensation métabolique après un stress catabolique ou une consommation élevée de protéines. Les patients atteints de ces deux formes de l'IVA ont aussi des risques de souffrir de retard de développement et de déficience intellectuelle [Vockley et Ensenauer, 2006].

La forme chronique progressive, plus rare, est caractérisée par une anorexie, des vomissements et une aversion à l'égard des aliments riches en protéines, et elle peut mener au coma. Cette forme peut être confondue avec une intolérance aux protéines bovines, une maladie céliaque, le reflux gastrique, une sténose pylorique ou une intolérance au fructose [Saudubray *et al.*, 2016]. Kölker et ses collaborateurs [2015a] ont rapporté deux cas d'IVA atteints de la forme progressive avec développement tardif et absence de crise aigüe dans une série de cas de 52 patients.

2.3.3. Forme légère

Une forme légère de l'IVA a été repérée à la suite de l'implantation du dépistage de la maladie dans des programmes. La forme légère est associée à un phénotype biochimique sans les symptômes cliniques [Schlune *et al.*, 2018; Ensenauer *et al.*, 2004]. Cependant, aucun auteur n'a affirmé que les patients atteints de la forme légère de l'IVA demeurent asymptomatiques pendant toute leur vie. Cette incertitude semble liée au fait que le diagnostic de l'IVA a été posé chez deux patients atteints d'un retard mental mais qui n'ont jamais fait de crises métaboliques [Schlune *et al.*, 2018; Ensenauer *et al.*, 2004]. Aucune autre description n'a été retracée dans les études retenues concernant un patient avec un génotype associé à la forme légère et qui aurait présenté des symptômes pouvant être liés à l'IVA. La définition d'un cas léger varie d'une étude à l'autre. Elle peut être basée sur un faible taux d'isovalérylcarnitine/2-méthylbutyrylcarnitine (C5) ou sur la présence de variants génétiques spécifiques. Il est estimé qu'un patient sur deux repérés par le dépistage néonatal serait un cas léger ou modéré (concentration de C5 au dépistage comprise entre 0,8 et 6 $\mu\text{mol/L}$) [Ensenauer *et al.*, 2011; Vockley et Ensenauer, 2006; Ensenauer *et al.*, 2004].

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Le tableau 2, basé sur sept études, présente l'âge à l'apparition des symptômes chez des patients symptomatiques. Les patients décrits dans les études viennent de programmes de dépistage, de séries de cas, de registres ou de revues de la littérature. Les séries de cas sont composées de patients repérés par dépistage néonatal, à la suite d'une histoire familiale, ou qui ont reçu le diagnostic à la suite de l'apparition de symptômes de la maladie. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont étudié 21 patients repérés cliniquement, mais ils ont aussi recensé 155 cas de patients qui avaient reçu un diagnostic à la suite de symptômes décrits dans la littérature. Heringer et ses collaborateurs [2016] ont analysé les patients inscrits à l'European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD)¹¹. Ce registre a colligé, depuis 2011, des données cliniques lors de l'évaluation initiale, du suivi et de l'hospitalisation des patients atteints d'une EIM et venant de 35 centres métaboliques établis dans 20 pays. Il est possible que les patients inscrits à ce registre soient aussi mentionnés dans d'autres publications.

Entre 47 % et 100 % des patients des séries de cas repérés à la suite de symptômes étaient atteints de la forme néonatale de l'acidémie isovalérique, et la majorité d'entre eux ont présenté des symptômes au cours de la première semaine de vie [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Joshi et Venugopalan, 2007; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. Si on se base sur les études qui ont décrit des patients qui avaient reçu un diagnostic à la suite de l'apparition de symptômes de l'IVA, la presque totalité des cas atteints de la forme néonatale présenteraient des symptômes avant 14 jours de vie [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012; Joshi et Venugopalan, 2007]. Le taux de décès des patients qui ont présenté des symptômes au cours des deux premières semaines de vie serait d'environ 42 % [Zaki *et al.*, 2017; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012]. Les patients décédés présentent habituellement des symptômes à un plus jeune âge que les patients survivants [Grünert *et al.*, 2012].

L'âge à l'apparition des symptômes chez les patients atteints de la forme chronique intermittente est plus variable, allant de deux mois à neuf ans [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012]. Cependant, les auteurs de deux études ont rapporté que certains patients qui ont reçu un diagnostic de la forme chronique intermittente avaient développé des symptômes, comme un refus de s'alimenter ou des vomissements, au cours de la période néonatale; ces symptômes n'auraient pas été initialement associés à une maladie métabolique [Zaki *et al.*, 2017; Grünert *et al.*, 2012].

Dans une revue des pratiques de dépistage en Europe, les auteurs ont observé qu'au sixième jour de vie 25 % des nouveau-nés atteint d'IVA avaient déjà développé des symptômes [Horster *et al.*, 2017]. Au Royaume-Uni, l'âge recommandé pour le

¹¹ Le registre E-IMD a été créé dans le contexte d'un projet financé par l'Union européenne dans le cadre du Programme de la santé 2008-2013.

prélèvement destiné au dépistage néonatal est à cinq jours de vie. Au cours de l'étude pilote de dépistage effectuée au Royaume-Uni entre 2012 et 2013, un patient avec une forme néonatale de l'IVA est décédé malgré le dépistage, mais aucun détail n'est fourni concernant l'âge à l'apparition des premiers symptômes et l'âge au décès [UK NSC, 2013]. Aux États-Unis, Frazier et ses collaborateurs [2006] rapportent aussi le décès d'un nouveau-né au huitième jour de vie, soit le jour même de l'obtention du résultat du dépistage.

Tableau 2 Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic

Étude Pays	Nombre de cas	Mode de repérage (n)	Âge médian à l'apparition des symptômes (n) [intervalle]	Âge médian au diagnostic (n) [intervalle]	Âge moyen au dernier suivi (n)	Décès
Ibarra- Gonzalez <i>et al.</i> [2019] Mexique	13	Clinique (10)	Néonat. : moyenne 10 j(6) [1-30 j] Chr. Int. : moyenne 21,5 mois (4) [6 mois-4 ans]	Néonat. : délai moyen 43,4 mois Chr. int. : délai moyen 44,7 mois	n.d.	0
Zaki <i>et al.</i> [2017] Égypte	8	Clinique (5)	Néonat. : 3,5 j (2), [3-4 j] Chr. Int. : 180 j (3)*, [2-12 mois]	Néonat. : 20 j (2), [10-30 j] Chr. int. : 1 826 j (3), [13-72 mois]	4,7 ans (5)	0
		AF (3)	n.d. [†]	3 j (3), [0-3 j]	4,8 ans (3)	0
Heringer <i>et al.</i> [2016] Union européenne	83 [‡]	DN (34)	6 j (9) [§]	7 j (37)	Médian 7,5 ans (83)	0 [‡]
		Clinique (33)	Prés. précoce. : 4 j (15) Prés. tardive : 570 j (17)	Prés. précoce : 18 j (15) Prés. tardive : 1 410 j (17)		
Barends <i>et al.</i> [2014] Australie	8	DN (6)	< 5 j (1) [§]	n.d.	2 ans à 9,75 ans	0
		Clinique (2)	Premiers j de vie (1) 3 ans (1)	n.d.		1 (néonat.)
Grünert <i>et al.</i> [2012] Allemagne	21	Clinique (21)	n.d.	0-7 j (9) 7-35 j (3) > 365 j (9) **	12,3 ans	1
Grünert <i>et al.</i> [2012] Littérature	155	Clinique (155)	Dx précoce : 7 j (75), [1-30 j] ^{††} Dx tardif : 555 j (22), [1 mois-9 ans] ^{††}	Dx précoce : 1 155 j (20), [10 j-8 ans] Dx précoce : n.d. (55) Dx tardif : 1 415 j (22), [13 mois-9 ans]	n.d.	20
Lindner <i>et al.</i>	15	DN (13)	n.d. (2) ^{††}	11 j ^{§§}	n.d.	n.d.

Étude Pays	Nombre de cas	Mode de repérage (n)	Âge médian à l'apparition des symptômes (n) [intervalle]	Âge médian au diagnostic (n) [intervalle]	Âge moyen au dernier suivi (n)	Décès
[2011] Allemagne		Clinique (1)	3 j (1)	8 j (1)		
		AF (1)	Asympt. (1), phénotype léger	n.d.		
Joshi et Venugopalan [2007] Oman	5	Clinique (5)	Néonat. : 4 j (5) [1-8 j] ^{III}	n.d.	n.d.	n.d.

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

* Un patient avait été admis à l'hôpital à sept jours de vie avec des vomissements et un refus de s'alimenter, mais l'apparition des symptômes a été rapportée à 12 mois [Zaki *et al.*, 2017].

† Trois cas repérés par antécédents familiaux étaient asymptomatiques au moment de la prise en charge, mais ils ont présenté des symptômes au cours de leur vie [Zaki *et al.*, 2017].

‡ Participants inscrits à l'European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD) [Heringer *et al.*, 2016]. Les patients ont été inscrits au registre E-IMD entre 2011 et 2015 par les centres. Les groupes de patients sont composés d'un mélange de cas prévalents (diagnostics antérieurs au 1^{er} février 2011) et de cas incidents (nouveaux diagnostics entre le 1^{er} février 2011 et le 16 mars 2015). Les patients décédés avant le 1^{er} janvier 2011 ont été exclus du groupe prévalent, ce qui entraîne un biais lors de l'évaluation de la mortalité.

§ Patients qui ont présenté des symptômes avant l'obtention des résultats du dépistage [Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014].

|| Les données cliniques sont incomplètes pour certains patients [Heringer *et al.*, 2016].

¶ Selon Tal et ses collaborateurs [2015], qui ont étudié les mêmes nouveau-nés, le patient atteint d'IVA aurait présenté des symptômes à six jours de vie.

** Au moins sept des neuf patients ont développé des symptômes durant la période néonatale [Grünert *et al.*, 2012].

†† Les patients décrits par Grünert et ses collaborateurs [2012] ont présenté des symptômes aux moments suivants (n) : ≤ 5 j (31), 5 - 7 j (11), 8-14 j (23), 15 - 28 j (8), 1 - 6 mois (7), ≥ 7 mois (17).

‡‡ Symptomatique après l'obtention des résultats du dépistage néonatal [Lindner *et al.*, 2011].

§§ Médiane pour l'obtention de la confirmation du diagnostic pour tous les cas dépistés dans le cadre du programme de dépistage décrit. Donnée non spécifique au diagnostic d'IVA [Lindner *et al.*, 2011].

||| Les patients décrits par Joshi et ses collaborateurs [2007] ont présenté des symptômes aux moments suivants (n) : 1 j (2), 4 j (1), 5 j (1), 8 j (1).

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; AF : antécédent familial; sympt. : symptomatique; asympt. : asymptomatique; néonat. : forme néonatale; Chr. int. : forme chronique intermittente; Dx : bilan diagnostique complété; n.d. : non déterminé; j : jour.

Le tableau 2 indique également l'âge au diagnostic de sorte que, pour certaines études, le délai pour établir le diagnostic peut être estimé. Pour les patients atteints de la forme chronique, le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic varie de 2,3 années à 4,5 années [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Grünert *et al.*, 2012]. Le délai médian est beaucoup plus court pour les patients avec la forme néonatale. Il varie pour la plupart entre 14 et 21 jours, mais il peut être inférieur à 11 jours [Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Grünert *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011]. Cependant, une errance diagnostique peut aussi être observée chez des patients avec la forme néonatale. Ainsi, Grünert et ses collaborateurs [2012] rapportent que, pour 36 % des patients avec la forme néonatale décrits dans la littérature (20/75), il y a eu un délai diagnostique médian de plus de trois ans. Ibarra-González et ses collaborateurs [2019] ont aussi remarqué un délai moyen de 43,4 mois entre l'apparition des symptômes et le diagnostic chez des patients atteints de la forme néonatale. Comme mentionné ci-dessus, plusieurs patients chez qui l'IVA a été diagnostiquée après l'âge de 1 an avaient déjà présenté des symptômes durant la période néonatale sans que le lien soit établi avec une maladie métabolique [Zaki *et al.*, 2017; Grünert *et al.*, 2012].

La non-spécificité des symptômes cliniques, la variabilité dans la sévérité de ces symptômes et la similitude avec la cétoacidose diabétique contribueraient à l'errance diagnostique observée chez de multiples patients dont l'état a été repérés cliniquement. Plusieurs erreurs diagnostiques ont été rapportées chez des enfants atteints d'IVA qui ont été amenés à l'hôpital en décompensation métabolique, l'hyperglycémie avec cétose et acidose métabolique ayant conduit dans un premier temps à un diagnostic de coma ou d'acidocétose diabétique [Kiliç *et al.*, 2014; Erdem *et al.*, 2010; Attia *et al.*, 1996]. D'autres diagnostics erronés incluaient une septicémie, l'acidose tubulaire rénale, le lupus ou la dengue hémorragique [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019]. L'odeur caractéristique de « transpiration de pied » semble moins fréquente chez les enfants plus âgés que chez les nouveau-nés [Kölker *et al.*, 2015a].

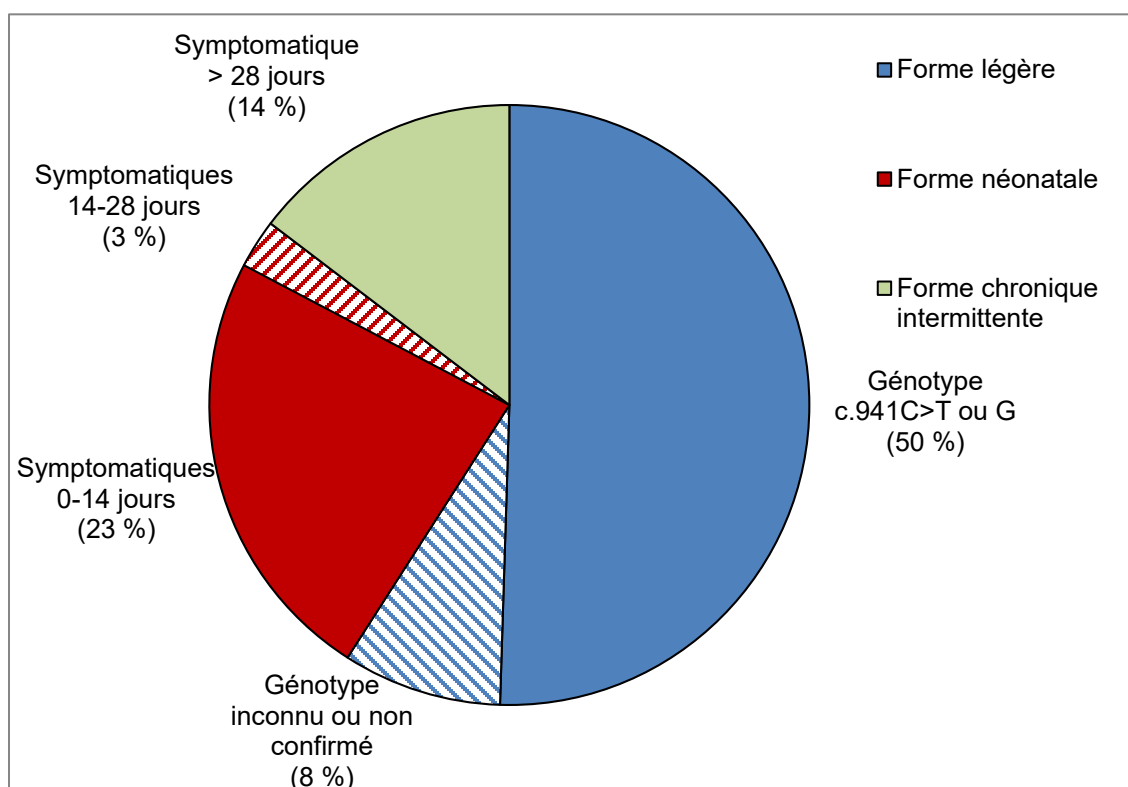
2.5. Répartition estimée des cas

La figure 2 présente une estimation de la répartition des formes de l'IVA qui pourraient être repérées par dépistage néonatal et des issues cliniques potentielles. Elle a été construite à partir des divers renseignements cliniques trouvés dans la littérature concernant la présentation clinique, le moment de l'apparition des symptômes et des connaissances actuelles sur la corrélation entre le génotype et les phénotypes biochimiques et cliniques. Plusieurs auteurs ont estimé que 1 patient sur 2 repéré par le dépistage néonatal serait un cas léger ou modéré. Le graphique prend en considération le fait qu'environ 58 % des enfants atteints auraient des phénotypes légers. Ce chiffre a été obtenu en faisant la recension de la proportion de cas reconnus comme légers dans les études de programme [Lund *et al.*, 2020; Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; UK NSC, 2014; Ensenauer *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Ensenauer *et al.*, 2004]. Cependant, nous avons noté une variation dans les proportions de cas légers, entre 32 % et 100 %. Par ailleurs, les estimations comparatives de la prévalence avant et

après l'instauration du dépistage portent à croire que la proportion de cas légers pourrait être notablement plus grande. Une partie des cas légers pourraient recevoir une confirmation grâce aux analyses génétiques par la présence des variants c.941C>T ou c.941C>G, alors que pour d'autres la concentration sanguine d'acylcarnitines et la concentration urinaire d'isovalérylglycine (IVG) pourrait être indicative de la forme légère [Couce *et al.*, 2017; UK NSC, 2014; Ensenauer *et al.*, 2011; Vockley et Ensenauer, 2006; Ensenauer *et al.*, 2004].

Si la proportion de 58 % de formes légères domine, environ 23 % des nouveau-nés atteints d'IVA, soit pratiquement la totalité de ceux avec la forme néonatale, pourraient développer des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage à 14 jours, et 42 % de ceux-ci (9,7 % de tous les patients) en décèderaient [Zaki *et al.*, 2017; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012; Joshi et Venugopalan, 2007]. Le dépistage néonatal n'aurait aucune incidence sur la survie de ces patients. Le taux de décès parmi les patients atteints de la forme chronique intermittente, qui constitueraient environ 14 % de tous les cas, est très faible (0,7 %).

Figure 2 Estimation de la répartition des patients atteints d'IVA



Estimation de la répartition des patients atteints de l'IVA, selon le moment de l'apparition des symptômes et l'issue clinique.

Estimation de la proportion des cas légers calculée à partir des données du dépistage néonatal [Lund *et al.*, 2020; Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; UK NSC, 2014; Ensenauer *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Ensenauer *et al.*, 2004].

Les proportions des formes néonatale et chronique intermittente ont été estimées à partir des données de patients qui ont reçu le diagnostic à la suite d'une présentation symptomatique de l'IVA [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Couce *et al.*, 2017; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012; Joshi et Venugopalan, 2007].

Points saillants

La prévalence estimée au dépistage néonatal est de 2,7 à 4,5 fois plus élevée que celle calculée à partir du nombre de cas repérés cliniquement, en lien avec le repérage de formes légères de la maladie.

Près de 60 % des patients atteints d'IVA et repérés par le dépistage néonatal seraient atteints de la forme légère. Selon cette estimation, environ le quart des patients atteints d'IVA qui ont fait l'objet du dépistage auraient la forme néonatale, et près de 15 % souffriraient de la forme chronique intermittente.

Deux variants génétiques (c.941C>T et c.941C>G) sont liés à une forme légère de la maladie, alors que pour les autres variants génétiques répertoriés il n'y a pas de corrélation confirmée avec un phénotype.

La presque totalité des patients atteints de la forme néonatale présenteront des symptômes sévères avant 14 jours de vie, et 42 % en décéderont.

Pour les nouveau-nés atteints des autres formes de l'IVA, le résultat du test de dépistage serait disponible en temps opportun. Cela correspond à 75 % des enfants qui seraient repérés par le dépistage néonatal, y inclus les patients atteints de la forme légère.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1. Modalités diagnostiques

Le diagnostic est basé sur la quantification du marqueur C5 (isovalérylcarnitine/2-methylbutyrylcarnitine) dans le sang et celle des acides organiques et d'isovalérylglycine (IVG) dans l'urine [Schlune *et al.*, 2018; Saudubray *et al.*, 2016; E-IMD, 2014].

Shigematsu et ses collaborateurs [2010] suggèrent l'utilisation de la mesure de l'IVG par chromatographie liquide suivie de la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) sur l'échantillon de sang.

Certains auteurs ont proposé des critères pour caractériser davantage le profil biochimique et classer les patients selon la forme de la maladie, mais ces critères ne sont pas implantés de façon systématique. Vockley et ses collaborateurs [2006] mentionnent que les cas légers ou modérés présenteraient une concentration de C5 dans l'échantillon de sang au dépistage néonatal entre 0,8 et 6 $\mu\text{mol/L}$ et une concentration d'IVG urinaire entre 15 et 195 mmol/mol de créatinine. Le centre métabolique de Heidelberg en Allemagne définit les patients avec une concentration de C5 qui demeure sous 10 $\mu\text{mol/L}$ comme des patients avec une forme légère ou incertaine de l'acidémie isovalérique [UK NSC, 2013]. Les deux groupes indiquent que les patients avec une forme légère, modérée ou incertaine n'ont pas à suivre une diète, mais qu'une supplémentation en L-carnitine pourrait être appropriée en fonction de la concentration de carnitine libre plasmatique.

Pour ce qui est des cas sévères, Vockley et ses collaborateurs [2006] les décrivent comme ayant une concentration de C5 au dépistage néonatal entre 6 et 21,7 $\mu\text{mol/L}$ et une concentration d'IVG urinaire entre 195 et 3 300 mmol/mol de créatinine. Le centre métabolique de Heidelberg caractérise les patients avec un risque de décompensation métabolique comme étant des cas classiques qui ont une concentration de C5 plus élevée que 10 $\mu\text{mol/L}$ et une concentration urinaire d'IVG supérieure à 1 000 mmol/mol de créatinine. Ces patients doivent suivre une diète restreinte en protéines et recevoir une supplémentation en L-carnitine et en glycine [UK NSC, 2013].

Plusieurs pays européens font une analyse génétique dans le cadre des démarches de confirmation diagnostique [Horster *et al.*, 2017; Public Health England, 2017; UK NSC, 2013]. Quelques programmes de dépistage ont mesuré l'activité enzymatique d'isovaléryl-CoA déshydrogénase (IVD) dans des fibroblastes en culture au cours de la démarche diagnostique, mais cette pratique n'est pas fréquente [Ramsay *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003].

3.2. Modalités de traitement et suivi

Le réseau d'experts européen E-IMD a développé un guide pour le traitement de certaines aciduries organiques, dont l'IVA, en utilisant la méthode SIGN¹² pour la gradation de la force des recommandations [E-IMD]. Dans le cadre du New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP), regroupement de professionnels de la santé intéressés par les maladies métaboliques, un guide sur le traitement des crises aiguës a été élaboré au Boston Children's Hospital [NECMP, 2013]. Pour prévenir les décompensations métaboliques, le patient doit éviter les situations de stress métabolique comme le jeûne ou une infection. Une réduction de l'apport en protéines est suggérée dans le but de réduire la production d'isovaléryl-CoA. Cependant, l'apport en protéines doit être suffisant pour assurer la croissance de l'enfant [E-IMD, 2014; E-IMD]. L'administration préventive de L-carnitine vise à faciliter le métabolisme de l'isovaléryl-CoA et l'excrétion d'isovalérylglycine et d'isovalérylcarnitine. Une diminution du taux de carnitine libre a fréquemment été observée chez les patients atteints d'IVA [Ramsay *et al.*, 2018; Schlune *et al.*, 2018; NECMP, 2013; E-IMD].

Lorsqu'une crise métabolique survient, le patient doit augmenter son apport calorique par l'absorption de solutions contenant des sucres simples, tout en diminuant son apport en leucine. Le patient doit aussi rester hydraté. Un apport en L-carnitine facilite l'excrétion des métabolites toxiques. Un apport en glycine réduirait aussi la durée et la sévérité des symptômes lors d'une décompensation métabolique [NECMP, 2013; E-IMD]. Le NECMP suggère que, dans certains cas d'hyperammoniémie, l'utilisation d'épurateurs d'azote ou une hémodialyse pourraient s'avérer nécessaires [NECMP, 2013]. L'ensemble des recommandations de l'E-IMD sont assorties d'un grade D¹³, soit le niveau de preuve le moins élevé. Les deux lignes directrices convergent à propos de la plupart des recommandations.

Il n'y a pas de consensus quant au traitement des patients avec le variant génétique c.941C>T ou avec un diagnostic indiquant la forme légère de la maladie. On observe une certaine variabilité des traitements et du suivi des patients atteints d'une forme légère. Certains patients sont informés de la procédure à suivre en cas de stress métabolique, alors que d'autres prennent de la glycine ou de la L-carnitine de façon préventive, mais à doses plus faibles ou ils réduiront leur apport en protéines [Barends *et al.*, 2014; UK NSC, 2013; Vockley et Ensenauer, 2006]. De plus, les professionnels de la santé ont tendance à suivre ces patients de plus près dans les cas de maladies fébriles ou en période de jeûne (par exemple en cas de chirurgie) [E-IMD].

¹² Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

¹³ Le grade de recommandation D indique que la preuve provient d'études non analytiques (p. ex. rapports de cas, séries de cas) et d'avis d'experts ou elle est extrapolée d'études cas-témoins ou de cohortes bien menées avec un faible risque de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation soit causale.

3.2.1. Suivi à long terme

Le nombre de décompensations métaboliques tend à diminuer avec l'âge. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont rapporté ne pas avoir observé de décompensation métabolique après l'âge de neuf ans dans leur série de cas de 21 patients (dont 7 patients étaient âgés de plus de 15 ans). Ils ont attribué cette observation à une diminution des infections et à une utilisation plus efficace de voies métaboliques alternatives de l'acide isovalérique avec l'âge. Les auteurs ont tout de même souligné que les patients adultes atteints d'IVA devraient être attentifs aux situations qui pourraient entraîner une décompensation métabolique, comme l'effort physique excessif, l'anesthésie générale, les diètes, le jeûne et la grossesse.

Quelques patientes atteintes d'IVA ont mené à terme des grossesses sans complications [Tuncel *et al.*, 2018; Martin-Hernandez *et al.*, 2009].

3.2.2. Efficacité du traitement

Aucune étude sur l'efficacité des traitements n'a été recensée dans la littérature concernant le dépistage de l'IVA. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont étudié de façon rétrospective l'effet du moment de la prise en charge chez des patients atteints de l'IVA. Ils ont évalué un groupe de 21 patients âgés de 2 à 25 ans, venant de familles distinctes et qui ont tous été repérés cliniquement. Comme présenté dans le tableau 3, ils ont rapporté que 75 % (9/11) des patients qui ont reçu un diagnostic et été pris en charge pendant les cinq premières semaines de vie ont eu un développement neurocognitif normal, contre 33 % (3/9) de ceux pour qui le diagnostic a été établi après la période néonatale. Le quotient intellectuel, évalué chez 11 patients, n'était pas lié au nombre de crises métaboliques, mais une corrélation inverse a été trouvée entre le quotient intellectuel et l'âge au diagnostic parmi les patients qui n'avaient eu qu'une seule décompensation métabolique ($r = -0,63$, $p < 0,05$) [Grünert *et al.*, 2012].

Des conclusions similaires ont été tirées de leur analyse de 155 cas répertoriés dans la littérature, dans laquelle 85 % des patients qui avaient reçu un diagnostic pendant les cinq premières semaines de vie ont eu un développement cognitif normal, contre 45 % de ceux qui ont reçu le diagnostic après un an [Grünert *et al.*, 2012]. Ces observations sont dépendantes de la quantité et de la qualité de l'information qui a été rapportée dans chacune des études publiées, notamment sur la forme de l'IVA et le délai diagnostique, ainsi que des outils de mesure du développement neurocognitif qui ne sont pas nécessairement uniformes d'une étude à l'autre.

Tableau 3 Résumé de l'étude sur le moment du diagnostic et le développement psychomoteur et neurocognitif des patients

		Diagnostic précoce (≤ 35 j)	Diagnostic tardif (> 35 j)
Patients suivis (n = 21)			
Nombre de patients		12	9
Décès		1 (13 j)	0
Symptômes durant la période néonatale		12	7
Diagnostic pendant la première semaine de vie		9	s.o.
Diagnostic après un an de vie		s.o.	9
Développement psychomoteur	Normal	9/11 (82 %)	3/9 (33 %)
	Retard léger	1/11 (9 %)	1/9 (11 %)
	Retard sévère	0/11 (0 %)	1/9 (11 %)
	Trouble d'apprentissage	1/11 (9 %)	3/9 (33 %)
	Retard du développement du langage	0/11 (0 %)	1/9 (11 %)
Patients décrits dans la littérature (n = 155)			
Nombre de patients		81	74
Décès		27	2
Développement neurocognitif	Normal	39/46 (85 %)	28/62 (45 %)
	Affecté	7/46 (15 %)	34/62 (55 %)

Données tirées de Grünert et ses collaborateurs [2012].

Abréviations : j : jours; s.o. : sans objet.

3.3. Pronostic

Les patients qui souffrent d'IVA ont un meilleur pronostic que ceux atteints d'autres formes d'acidose organique classiques, comme l'acidurie méthylmalonique et l'acidurie propionique [Kölker *et al.*, 2015a; Kölker *et al.*, 2015b]. Le pronostic de l'IVA dépend principalement de la forme de la maladie et du moment où le diagnostic a été posé ainsi que du moment du début du traitement [Schlune *et al.*, 2018].

Couce et ses collaborateurs [2017] ont rapporté une corrélation négative, statistiquement significative, entre la concentration d'IVG urinaire au moment du diagnostic et l'index de développement psychomoteur/quotient intellectuel des patients atteints d'IVA. Tous les patients avec une forme néonatale ou chronique intermittente avaient une concentration d'IVG urinaire de plus de 3 000 mmol/mol de créatinine. Cette corrélation entre la concentration d'IVG urinaire et les résultats cliniques n'a cependant pas été observée par Barends et ses collaborateurs [2014].

À long terme, les patients qui ne sont pas pris en charge rapidement pourraient développer des symptômes neurologiques comme une diminution de la force musculaire, une hypotonie ou une hypertonie musculaire, un développement moteur anormal, des problèmes d'équilibre, des troubles du mouvement, des convulsions, des lésions

neurologiques, des troubles d'apprentissage, une déficience intellectuelle ou un retard du développement du langage [Heringer *et al.*, 2016; Kölker *et al.*, 2015a; Nizon *et al.*, 2013; Grünert *et al.*, 2012; Martin-Hernandez *et al.*, 2009]. Les patients atteints de la forme chronique progressive peuvent développer les mêmes symptômes neurologiques que les patients atteints des formes néonatale et chronique intermittente [Saudubray *et al.*, 2016; Kölker *et al.*, 2015a].

Aucune étude rapportant l'espérance de vie des patients n'a été repérée. La majorité des études portent sur des patients âgés de 0,1 à 30 ans [Couce *et al.*, 2017; Barends *et al.*, 2014; Grünert *et al.*, 2012; Martin-Hernandez *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. Cependant, quelques études ont rapporté des patients âgés de 45 à 49 ans [Heringer *et al.*, 2016; Kölker *et al.*, 2015a]. Lors de l'élaboration d'un test de deuxième intention, Janzen et ses collaborateurs [2013] ont aussi repéré deux nouveaux patients, âgés de 50 et 68 ans, avec une concentration de C5 de 2,6 et 2,7 $\mu\text{mol/L}$ et qui pouvaient être atteints d'IVA légère. Ces patients ont cependant choisi de ne pas compléter la confirmation diagnostique compte tenu de leur condition asymptomatique.

Points saillants

Le peu de données disponibles suggère qu'une prise en charge rapide pourrait améliorer le pronostic, mais des séquelles peuvent tout de même être observées à long terme (déficience intellectuelle, troubles moteurs et autres problèmes neurologiques).

Selon une étude, un meilleur pronostic cognitif serait lié à une prise en charge rapide des patients et non au nombre de crises métaboliques.

Le nombre de crises métaboliques tend à diminuer avec l'âge.

La nécessité du traitement des patients atteints de la forme légère d'IVA n'est pas clairement établie.

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 d'IVA de ceux non atteints.

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer quinze 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.

4.1.1. Population et prélèvement sanguin

Les principales caractéristiques des quinze études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'IVA sont présentées au tableau 4. Ces études ont été menées auprès de 164 000 à plus de 1,6 million de nouveau-nés aux États-Unis, en Europe et en Asie. Le premier prélèvement sanguin a été effectué entre 24 et 72 heures de vie dans 9 études, entre 3 et 7 jours de vie dans 5 études et entre 3 et 37 jours de vie dans 1 étude. Dans six études, un protocole particulier avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé a été appliqué pour les prématurés, les nouveau-nés de très faible poids ou hospitalisés aux soins intensifs, et cela pour éviter des faux positifs et des diagnostics erronés¹⁴.

4.1.2. Test de dépistage et orientation vers une confirmation diagnostique

Le dépistage sanguin d'IVA vise à mesurer l'augmentation de la concentration d'isovalérylcarnitine. La MS/MS détecte le marqueur C5 qui reflète à la fois la concentration en isovalérylcarnitine et en 2-méthylbutyrylcarnitine. Le nombre de tests et de prélèvements utilisés avant de référer un patient vers une confirmation diagnostique a varié selon les études [Fernandez-Lainez *et al.*, 2012]. Huit études ont employé des marqueurs secondaires tels que des ratios C5 sur carnitine libre (C0), acétylcarnitine (C2), propionylcarnitine (C3), butyrylcarnitine (C4) ou octanoylcarnitine (C8).

¹⁴ Prématurés de < 36 sem., trois prélèvements (24-72 h, 2 sem. et 3-4 sem.) [Lim *et al.*, 2014]; prématurés de < 32 sem. : deuxième prélèvement après 14 j [Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]; prématurés de < 32 sem. : deuxième prélèvement après un mois [Niu *et al.*, 2010]; nouveau-nés de très faible poids (< 1 500 g) ou bébé à l'unité de soins intensifs : nouveau dépistage toutes les deux sem. et au moment du congé [Zytkovicz *et al.*, 2001].

4.1.3. Confirmation diagnostique

Pour ce qui est des critères diagnostiques, treize études ont précisé que ce sont les acides organiques et autres marqueurs urinaires qui sont testés. Quatre études ont eu recours à des analyses enzymatiques sur fibroblastes. Des analyses génétiques ont été effectuées dans neuf études.

4.1.4. Faux négatif

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans quatorze études, même si les auteurs ont rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif dans le cas de l'IVA. Schulze et ses collaborateurs [2003] ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour s'informer à propos de diagnostics additionnels d'EIM posés chez des patients qui auraient reçu un résultat négatif au dépistage néonatal.

Tableau 4 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'IVA

Étude Pays (Région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour une référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP†
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	2010-2017 n = 888 891	2-3 j	C5 (> 1,0 µmol/L) ‡ et C5/C0 (> 0,03) et C5/C3 (> 0,39)	> VS en 1 essai	Analyse biochimique (C5, C0, C3 et C8), activité enzymatique ou génétique	DN+ : 80 Dx : 80	5	0	75
Lin <i>et al.</i> [2019] Chine	2014-2018 n = 364 545	3-7 j	C5 (> 0,35 µmol/L) C5/C2 (> 0,04) C5/C3 (> 0,42)	> VS très élevées au 1 ^{er} essai ou ≥ VS en 2 essais sur 2 prélèvements	Analyse biochimique et génétique	DN+ : n.r. § Dx : n.r.	4 (n.d.)	n.r.	n.r. §
Yang <i>et al.</i> [2018a] Chine	2014-2015 n = 100 077	3-37 j (moyenne : 5,2 j)	C5 (> 0,43 µmol/L) C5/C2 (> 0,04)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU et analyse génétique	DN+ : 138 Dx : 138	0	n.r.	138
Alfadhel <i>et al.</i> [2017] Arabie Saoudite	2005-2012 n = 775 000	> 1 j	C5 (≥ 1,53 µmol/L)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	MS/MS sur 2 ^e prélèvement , AOU	DN+ : n.r. Dx : n.r.	26 (n.d.)	0	n.d.
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2010 (n = 61 313) 2010-2014 (n = 115 954) n total = 177 267	Recommandé >1 j Moyenne : 47,9 h	Primaire C5 (> 0,50 µmol/L) Secondaire C5/C3 (> 0,40) C5/C0 (> 0,03)	≥ VS en 2 essais (2 ^e prélèvement possible)	AOU et autres tests possibles : analyse génétique ou enzymatique	DN+ : 13 Dx : 13	1 (n.d.)	0	12

Étude Pays (Région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour une référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP†
UK NSC [2013] Royaume-Uni	2012-2013 (pilote) n = 437 187	<i>Recommandé 5 j (selon NHS)</i>	C5 1 ^{re} VS >0,8 µmol/L 2 ^e VS ≥ 1,0 µmol/L	> 1 ^{re} VS au 1 ^{er} essai et ≥ 2 ^e VS au 2 ^e essai	ACS, AOU, analyse génétique	DN+ : 18 Dx : 18	4 (léger : 3 sévère : 1)	0	14
Van Calcar <i>et al.</i> [2013] États-Unis (Wisconsin)	2001-2011 n = 1 093 402	32,2 +/- 9,5 h	C5 (> 0,44 µmol/L) et C5/C2 (≥ 0,05) ou C5/C3 (≥ 0,50)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et 2 ^e prélèvement	AOU et analyse génétique	DN+ : 97 Dx : 97	5 (n.d.)	0	92
Lindner <i>et al.</i> [2011] Allemagne sud-ouest (3 états) [¶]	1999-2009 n = 1 084 195	3-5 j (1999- 2002) 1,5-3 j (2002- 2009)	C5 (> 2 µmol/L) ou C5/C2 (> 0,06)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	AOU (3-HIVA, IVG), activité enzymatique (fibroblaste)	DN+ : n.r. Dx : n.r.	14 (léger : 9 classique : 5)	0	n.r.
Ensenauer <i>et al.</i> [2011] Allemagne (Bavière)	1999-2008 n = 1 612 105	entre 1-5 j	C5 (> 1,37 µmol/L) ou C5 (> 0,51 µmol/L) et au moins 2 ratios élevés parmi : C5/C8 (> 9,5) C5/C4 (> 1,66) C5/C3 (> 0,22)	≥ VS C5 élevé sur 1 ^{er} essai ou ≥ VS limite et ≥ 2 ratios élevés	Non spécifié analyse génétique possible	DN+ : 387 Dx : 344	22 (léger à modéré** : 11 (7 c.941C>T) sévère : 11	0	320
Kasper <i>et al.</i> [2010] Autriche	2002-2009 n = 622 489	1,5 – 3 j	Primaire : C5 élevé (VS n.r.) Secondaire : C5/C2 élevé (VS n.r.)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	MS/MS sur 2 ^e prélèvement , AOU, ACP	DN+ : n.r. Dx : n.r.	1 (léger : 1)	0	n.r.

Étude Pays (Région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour une référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP†
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	2000-2009 n = 1 321 123	24 h après le 1 ^{er} boire à 3 j	C5 Centre 1 : Limite (0,6 µmol/L) Élevé (1,2 µmol/L) Centre 2 : Limite (0,6 µmol/L) Élevé (1,5 µmol/L) Centre 3 : Limite (0,4 µmol/L) Élevé (1,1 µmol/L)	≥ VS élevées en 1 essai ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement	AOU, AC (avant et après charge en carnitine). Si disponible analyse des variations génétiques	DN+ : 137 Dx : 137	2 (n.d.)	0	135
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	2005-2009 ^{††} n = 316243	3-6 j	C5 (> 1 µmol/L)		AOU (isovalérylglyci ne, acide 3- HIVA), analyse génétique	DN+ : n.r. Dx : n.r.	3 (léger à modéré** : 3 sévère : 0)	0	n.r.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis (Caroline du Nord)	2003-2004 ^{‡‡} n = 239 415	Recommandé ≥ 1 j Moyenne : 39 h	C5 Limite > 1,16 µmol/L Élevé > 2,5 µmol/L	≥ VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement, ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvement	Reprise MS/MS du dépistage ; AOU	DN+ : 2 Dx : 2	1 (n.d.)	0	1
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne (Baden- Württemberg)	1998-2001 n = 250 000	3-7 j	C5 (> 2 µmol/L) ou C5/C2 (> 0,06)	≥ VS en 2 ou 3 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	AOU (3-HIVA, IVG), activité enzymatique (fibroblaste)	DN+ : 39 Dx : 37 ^{§§}	4 (n.d.)	0	33

Étude Pays (Région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultat des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour une référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP†
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis (Nouvelle- Angleterre)	1999-2001 n = 164 000	1-3 j	C5 (> 1,2 µmol/L)	Valeur très élevée en 1 essai, ou ≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU et acylglycine	DN+ : 35 Dx : 35	0	0	35 ^{III}

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

Lorsque non rapporté, l'INESSS a émis l'hypothèse que tous les DN+ ont complété les démarches Dx.

* Les conditions particulières ont été décrites dans le texte.

† Les faux positifs peuvent inclure les cas de déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (SBCADD), aussi détectés par une élévation du marqueur C5.

‡ Les valeurs seuils pour les essais non dérivés sont C5 > 0,6 µmol/L et C5/C8 > 20,0 [David *et al.*, 2019].

§ Lin et ses collaborateurs [2019] ont rapporté 4 cas d'IVA et 12 cas de SBCADD. Ainsi, le nombre de DN+ et de Dx correspond à un minimum de 16, et le nombre de FP correspond à un minimum de 12 pour l'IVA. Les nombres exacts de DN+, Dx et FP ne sont pas précisés [Lin *et al.*, 2019].

|| Le nombre de participants a été calculé à partir de la prévalence de SBCADD et du nombre de cas de SBCADD confirmés [Van Calcar *et al.*, 2013].

¶ Possibilité de duplicata des patients entre les deux études en raison des chevauchements géographiques et temporels entre les études de Lindner et ses collaborateurs [2011] et de Schulze et ses collaborateurs [2003].

** Le phénotype de léger à modéré basé sur la description de Vockley et ses collaborateurs [2006], où un phénotype biochimique de léger à modéré est décrit comme une concentration de C5 au dépistage de 0,8 à 6 µmol/L, et une concentration d'IVG urinaire entre 15 et 195 mmol/mol créatinine.

†† L'auteur mentionne que les données ont été colligées pendant les quatre années précédant la publication, et l'article a été soumis pour révision en août 2009 [Vilarinho *et al.*, 2010].

‡‡ Le programme a été décrit pour les années 1997 à 2005, mais seules les données de 2003-2004 permettent d'estimer la performance du programme.

§§ Deux cas asymptomatiques, mais pour qui le diagnostic était suspecté en raison d'une concentration élevée de 3-HIVA, n'ont pas reçu un diagnostic définitif et ont été exclus pour fins de calcul par l'INESSS [Schulze *et al.*, 2003].

III Des 35 nouveau-nés avec un résultat FP, 28 avaient un faible poids à la naissance ou étaient aux soins intensifs (NICU) [Zytkovicz *et al.*, 2001].

Sigles et abréviations : AC : acylcarnitines; ACS : acylcarnitines sanguins; ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acides organiques urinaires; C0 : carnitine libre; C2 : acétylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4 : butyrylcarnitine; C5 : isovalérylcarnitine/2-méthylbutyrylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; DN+ : dépistage positif; Dx : bilan diagnostique complété; FP : faux positif; HIVA : acide hydroxyvalérique; IVG : isovalérylglycine; j : jour; n : nombre; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; sem. : semaine; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats sur la performance

Le tableau 5 présente les résultats des indicateurs de performance du test de dépistage néonatal d'IVA par MS/MS, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive. Les indicateurs ont été calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les quinze études retenues, le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic d'IVA a varié entre 0 et 26.

4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive

La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % dans onze études et la spécificité du test a été estimée entre 99,862 % et 100 % dans neuf études. Le faible nombre de patients qui ont reçu un diagnostic dans plusieurs de ces études entraîne une imprécision concernant les estimations de la sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance. De plus, la sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués faute d'un repérage systématique. En outre, la durée du suivi étant généralement limitée dans ces études, il pourrait y avoir des cas qui n'ont pas été recensés comme faux négatifs, puisque les symptômes de la maladie peuvent se manifester plus tard. L'errance diagnostique pourrait aussi ajouter des délais dans le repérage de faux négatifs. Les normes édictées par le PQDNSU pour la performance sont respectées concernant la sensibilité et la spécificité (norme 3.1 de > 99 %), mais une des neuf études pour lesquelles une spécificité a été calculée obtient un seuil inférieur à celui de 99,975 % jugé acceptable par les experts du comité consultatif [MSSS, 2018].

La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 7,7 % pour sept études. Pour trois autres études, les valeurs prédictives positives étaient de 10,8 %, 22 % et 50 %. Dans deux des trois programmes de dépistage pour lesquels une valeur prédictive positive supérieure à 10 % a été calculée, la valeur seuil du marqueur C5 est supérieure ou égale à 2 $\mu\text{mol/L}$ [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003]. L'utilisation de deux valeurs seuils par le programme de dépistage décrit par Frazier et ses collaborateurs [2006] a permis d'obtenir une valeur prédictive positive de 50 %. Les patients qui obtenaient une valeur élevée de C5 en duplicata étaient référés pour une démarche diagnostique, alors qu'un deuxième prélèvement pour analyse était demandé aux patients qui obtenaient une valeur entre la valeur limite et la valeur élevée avant d'être référés pour une démarche diagnostique. Une deuxième étude de programme pour laquelle une valeur prédictive positive de 10,8 % a été calculée a rapporté une valeur seuil de C5 à 2 $\mu\text{mol/L}$, et un ratio de C5/C2 à 0,06 [Schulze *et al.*, 2003].

Le projet pilote réalisé au Royaume-Uni, qui a d'abord employé une valeur seuil de C5 entre 0,8 et 1 $\mu\text{mol/L}$, a obtenu une valeur prédictive positive de 22,2 % [UK NSC, 2013]. La valeur prédictive positive de ce programme ne peut pas être expliquée par les valeurs seuils du marqueur C5, puisque de nombreux programmes ont employé des valeurs seuils de C5 similaires, ou plus élevées que 1 $\mu\text{mol/L}$, sans obtenir une valeur prédictive positive supérieure à 10 %. Lors de l'introduction du dépistage néonatal de l'IVA dans le

programme, la valeur seuil de C5 a été augmentée à 2,0 $\mu\text{mol/L}$ pour réduire les faux positifs et la détection de cas très légers, ce qui a augmenté la valeur prédictive positive à 38 % [Carling *et al.*, 2018; Public Health England, 2017]. Cependant, il n'a pas été mentionné si cette augmentation de la valeur seuil a abouti à une augmentation du nombre des cas faux négatifs.

4.2.2. Taux de référence et taux de détection

Les données disponibles dans huit études ont permis de calculer un taux de référence variant entre 0,8 et 137,9 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage. À cause du nombre élevé de faux positifs, les taux de référence de deux études sont plus élevés que la norme établie par le PQDNSU, qui est à 35 sujets pour 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018]. Dans le cas de l'étude de Yang et ses collaborateurs [2018a], les nombreux faux positifs et un haut taux de référence pourraient être dus au fait que les résultats de dépistage positifs sont rapportés après la première analyse plutôt qu'après le deuxième essai fait sur un deuxième prélèvement. Des taux de référence inférieurs à 10 sur 100 000 ont été calculés pour quatre études. Le programme de dépistage présenté par Frazier et ses collaborateurs [2006] a le taux de référence le plus bas, soit 0,8 nouveau-né pour 100 000 participants, probablement en raison de la combinaison d'une valeur seuil à 2,5 $\mu\text{mol/L}$, plus élevée que pour les autres programmes, et d'une valeur seuil limite à 1,16 $\mu\text{mol/L}$. Dans ce dernier cas, les participants ont dû fournir un deuxième échantillon pour analyse avant d'être référés pour confirmation diagnostique.

Le taux de détection est estimé entre 1 : 29 805 et 1 : 660 562. Le taux de détection est élevé en Arabie saoudite [Alfadhel *et al.*, 2017]. Trois études allemandes rapportent des taux de détection entre 1 : 62 497 et 1 : 83 400, alors qu'une étude autrichienne rapporte un taux de détection de 1 : 622 489. Enfin, le taux de détection a été évalué à 1 : 177 778 en République tchèque [David *et al.*, 2019; Ensenauer *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]. Il semble aussi y avoir une certaine variation en Asie où le taux de détection oscille entre 0 et 1 : 91 136 en Chine, 1 : 177 267 à Singapour et 1 : 660 562 à Taiwan [Lin *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2018b; Lim *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2010]. Aux États-Unis, le taux de détection est d'environ 1 : 220 000 pour deux études, alors que la troisième n'a détecté aucun cas [Van Calcar *et al.*, 2013; Frazier *et al.*, 2006; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Deux études additionnelles, qui n'ont pas été incluses dans l'analyse de performance ([annexe B](#)), n'ont pas décelé de cas d'IVA. Il s'agit d'une étude japonaise portant sur plus de 100 000 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal et une autre californienne concernant plus de 350 000 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal [Feuchtbaum *et al.*, 2006; Shigematsu *et al.*, 2002].

Quatre études permettent de comparer la concentration de C5 obtenue pour les patients atteints de la forme légère à la concentration obtenue chez les patients atteints de la forme sévère [Couce *et al.*, 2017; Barends *et al.*, 2014; UK NSC, 2013; Ensenauer *et al.*,

2011]¹⁵. La concentration de C5 détectée par dépistage néonatal chez les patients atteints de la forme légère a varié entre 0,8 et 6,73 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 25$). Chez les patients atteints d'une forme sévère, le dépistage néonatal a détecté une concentration de C5 comprise entre 3,7 et 39,8 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 21$). Le chevauchement entre ces deux intervalles fait en sorte qu'une prédiction de la gravité de la maladie sur la base des résultats du dépistage ne peut être envisagée.

¹⁵ Ensenauer et ses collaborateurs [2004] ont aussi rapporté des concentrations de C5 au dépistage pour les cas légers (0,8-6 $\mu\text{mol/L}$, $n = 12$) et les cas sévères (6,9 -21,7, $n = 5$), mais il y a un risque de duplication des données avec l'étude ultérieure du même auteur.

Tableau 5 Performance du test de dépistage néonatal sanguin de l'IVA par MS/MS

Étude	Nombre de participants	VP (phénotype)	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (IC95%)
David <i>et al.</i> [2019]	888 891	5	100 % (56,55-100)	99,992 % (99,989-99,993)	9,0	1 : 177 778	6,3 (2,7-13,8)
Lin <i>et al.</i> [2019]	364 545	4	n.d.	n.d.	n.d.	1 : 91 136	n.d.
Yang <i>et al.</i> [2018a]	100 077	0	n.d.	99,862 % (99,837-99,883)	137,9	0	0 (0-2,7)
Alfadhel <i>et al.</i> [2017]	775 000	26	100 % (87,13-100)	n.d.	n.d.	1 : 29 805	n.d.
Lim <i>et al.</i> [2014]	177 267	1	100 % (20,66-100)	99,993 % (99,988-99,996)	7,3	1 : 177 267	7,7 (1,4-33,3)
UK NSC [2013]	437 187	4	100 % (51,0-100)	99,997 % (99,995-99,998)	4,1	1 : 109 297	22,2 (9,0-45,2)
Van Calcar <i>et al.</i> [2013]	1 093 402	5	100 % (56,6-100)	99,994 % (99,993-99,995)	8,9	1 : 218 680	5,2 (2,2-11,5)
Lindner <i>et al.</i> * [2011]	1 084 195	14	100 % (78,47-100)	n.d.	n.d.	1 : 83 400	n.d.
Ensenauer <i>et al.</i> [2011]	1 612 105 [†]	22	n.d.	99,980 % (99,978-99,982)	21,2	1 : 73 278	6,4 (4,3-9,5)
Kasper <i>et al.</i> [2010]	622 489	1	100 % (20,66-100)	n.d.	n.d.	1 : 622 489	n.d.
Niu <i>et al.</i> [2010]	1 321 123	2	100 % (34,24-100)	99,990 % (99,988-99,991)	10,4	1 : 660 562	1,5 (0,4-5,2)
Vilarinho <i>et al.</i> [2010]	316 243	3	100 % (43,85-100)	n.d.	n.d.	1 : 105 414	n.d.

Étude	Nombre de participants	VP (phénotype)	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (IC95%)
Frazier <i>et al.</i> [2006]	239 415‡	1	100 % (20,66-100)	100 % (99,998-100)	0,8	1 : 239 415	50,0 (9,4-90,5)
Schulze <i>et al.</i> [2003] *	250 000†	4	100 % (51,01-100)	99,987 % (99,981-99,991)	15,6	1 : 62 500	10,8 (4,3-24,7)
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001]	164 000	0	n.d.	99,979 % (99,970-99,985)	21,3	0	0 (0-10)

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

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

* Possibilité de duplicata des patients entre les deux études en raison des chevauchements géographiques et temporels entre les études de Lindner et ses collaborateurs [2011] et de Schulze et ses collaborateurs [2003].

† Des patients ont été exclus des calculs (2 pour Schulze, 43 pour Ensenauer) sauf pour le taux de référence, puisque les démarches diagnostiques n'ont pas été complétées après un résultat positif au dépistage [Ensenauer *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003].

‡ Le programme a été décrit pour les années 1997 à 2005, mais seules les données de 2003-2004 permettent d'évaluer la performance du programme.

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

4.3. Faux positifs

La technique MS/MS est utilisée pour mesurer le marqueur C5 et elle détecte quatre isomères ayant le même ratio masse/charge : l'isovalérylcarnitine, le valérylcarnitine, le pivaloylcarnitine et le 2-méthylbutyrylcarnitine. L'isovalérylcarnitine est l'isomère ciblé pour le dépistage de l'IVA. Les deux derniers isomères (pivaloylcarnitine et 2-méthylbutyrylcarnitine) sont les principaux sources de faux positifs [Chace *et al.*, 2002].

4.3.1. Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase

Le déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase¹⁶ (SBCADD) est caractérisé par la valeur élevée de C5 causée par une augmentation de 2-méthylbutyrylcarnitine [Chace *et al.*, 2002]. Les patients atteints de SBCADD présentent aussi des ratios élevés de C5/C3 et C5/C2, tel qu'observé chez les patients atteints d'IVA. Les manifestations cliniques du SBCADD varient de l'absence de symptômes à une hypotonie, une atrophie musculaire, des convulsions et des retards de développement [OMIM, 2010]. La prévalence de la maladie serait de moins de 1 cas par 1 000 000 naissances [Orphanet, 2018]. Le taux de détection du SBCADD, dans le cadre du dépistage néonatal de l'IVA, est présenté dans le tableau 6. Dans plusieurs études, le SBCADD est plus fréquemment repéré qu'il n'est attendu selon la prévalence présentée par Orphanet [Orphanet, 2011].

Van Calcar et ses collaborateurs [2013] ont caractérisé les cas de SBCADD repérés par le dépistage néonatal de l'IVA. La majorité des patients atteints de ce déficit étaient d'origine Hmong¹⁷. Une concentration plus faible de C5 chez les patients atteints du SBCADD, comparativement à celle des patients atteints d'IVA, a été rapportée dans quelques études [Chong *et al.*, 2017; Van Calcar *et al.*, 2013; Ensenauer *et al.*, 2011].

¹⁶ Le déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase est aussi appelé déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte ramifiée, SBCADD, 2-MBCC ou 2MBG.

¹⁷ La prévalence observée dans la population Hmong était de 1 : 131 contre 1 : 504 780 chez les non-Hmong [Van Calcar *et al.*, 2013].

Tableau 6 Taux de détection du SBCADD lors du dépistage néonatal de l'IVA par MS/MS

Étude Pays (Région)	Participants (n)	IVA		SBCADD	
		VP (n)	FP (n)	VP (% FP totaux)	Taux de détection
Lin <i>et al.</i> [2019] Chine	364 545	4	n.d.	12 (n.d.)	1 : 30 379
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	177 267	1	12	0 (0 %)	0
UK NSC <i>et al.</i> [2013] Royaume-Uni	437 187	4	14	1 (7,1 %)	1 : 437 187
Van Calcar <i>et al.</i> [2013] États-Unis (Wisconsin)	1 093 402	5	92	92 (100 %)	1 : 11 885
Ensenauer <i>et al.</i> [2011] Allemagne (Bavière)	1 612 062*	22	320	3 (0,9 %)	1 : 537 354
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	1 321 123	2	135	4 (3,0 %)	1 : 330 281
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis (Caroline du Nord)	239 415	1	1	0 (0 %)	0

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

* Des patients ont été exclus des calculs (43), puisque les démarches diagnostiques n'ont pas été complétées après le résultat positif au dépistage [Ensenauer *et al.*, 2011].

Sigles : FP : faux positif; SCBADD : déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase; VP : vrai positif.

4.3.2. Acide pivalique

Le pivaloylcarnitine est un métabolite de l'acide pivalique qui peut être trouvé dans certains antibiotiques, par exemple la pivampicilline ou le pivmecillinam, et qui est un isomère de l'isovalérylcarnitine; il est détecté à la même position par le MS/MS [Abdenur *et al.*, 1998]. Au Canada, ces antibiotiques ne seraient que très rarement administrés. Ils ne seraient pas disponibles au Québec, de sorte qu'en ce moment ils ne présenteraient pas une source potentielle de faux positifs [Gouvernement du Canada, 2015]. L'isododécyl néopentanoate est aussi un composé à base d'acide pivalique qui peut être utilisé dans certaines crèmes. En Europe, il a été trouvé dans des onguents pour les mamelons des mères qui allaitent et il a été reconnu comme étant la cause de faux positifs chez certains nouveau-nés [Bonham *et al.*, 2018; Boemer *et al.*, 2014]. Les crèmes pour mamelons offertes en pharmacie au Québec ne semblent pas contenir de dérivés de l'acide pivalique.

Au Danemark, où les antibiotiques conjugués à l'acide pivalique sont couramment prescrits, le dépistage de l'IVA a commencé seulement après la mise au point d'un test de deuxième intention permettant de différencier l'isovalérylcarnitine du pivaloylcarnitine [Lund *et al.*, 2012]. D'autres mesures qui ont été appliquées par d'autres programmes de dépistage incluent la vérification des médicaments consommés par la mère et l'arrêt de la distribution de crèmes contenant de l'isododécyl néopentanoate [Bonham *et al.*, 2018].

Un inhibiteur de l'élastase du neutrophile, le sivelestat, pourrait aussi causer une élévation du marqueur C5 et entraîner des faux positifs. Ce médicament est habituellement administré en cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe et il peut être donné à des nouveau-nés. Le mode d'action du sivelestat, qui cause une augmentation du marqueur C5, est encore inconnu [Yamada *et al.*, 2015]. Ce médicament serait approuvé seulement au Japon et il serait actuellement en cours d'évaluation au Canada [DrugBank.ca, 2019].

4.3.3. Test de deuxième intention

Plusieurs laboratoires ont développé des tests de deuxième intention pour réduire le nombre de résultats faux positifs, et leurs approches sont présentées dans le tableau 7. Carling et ses collaborateurs [2018] ont réanalysé des échantillons provenant du projet pilote et du programme de dépistage du Royaume-Uni. Des échantillons prélevés chez la population des Îles Féroé (enfants et adultes) ont été utilisés par Janzen et ses collaborateurs [2013] afin de valider leur technique de test de deuxième intention. Cloppenborg et ses collaborateurs [2014] rapportent l'utilisation du test de deuxième intention pour élucider le résultat faux positif d'un nouveau-né. Celui-ci était né au Danemark d'une mère qui avait reçu de la pivampicilline, et le test de dépistage avait été effectué en Allemagne. Shigematsu et ses collaborateurs [2010] ont utilisé des échantillons de leur laboratoire de dépistage néonatal, ceux d'un autre laboratoire et des échantillons préservés et analysés avec leur approche, rétrospectivement, après que les patients eurent présenté des symptômes.

Certains auteurs ont suggéré d'utiliser la chromatographie en phase liquide à ultra-haute performance combinée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS) en deuxième intention pour isoler les différents isomères du marqueur C5 [Fisher *et al.*, 2018; Minkler *et al.*, 2017; Poggiali *et al.*, 2016; Janzen *et al.*, 2013; Forni *et al.*, 2010]. Carling et ses collaborateurs [2018] ont rapporté qu'en Angleterre, si un test de deuxième intention par UHPLC/MS/MS était employé, il ferait passer la valeur prédictive positive de 38 % à 100 % puisque tous les faux positifs étaient attribuables à la pivaloylcarnitine [Carling *et al.*, 2018; Public Health England, 2017]. Shigematsu et ses collaborateurs [2010] décrivent la quantification de l'isovalérylglycine sanguin comme test de deuxième intention. Ce test permettrait une meilleure identification des patients réellement atteints d'IVA.

Au Danemark, le dépistage néonatal de l'IVA a été implanté en 2012 en incluant un test de deuxième intention en raison de l'usage répandu des antibiotiques contenant des dérivés de l'acide pivalique. Les auteurs ont obtenu une valeur prédictive positive de 67 % pour les nouveau-nés soumis au dépistage entre 2012 et 2018 [Lund *et al.*, 2020]¹⁸.

¹⁸ L'article de Lund et ses collaborateurs [2020] n'indique pas le nombre de patients qui ont participé au dépistage, ni les valeurs seuils du marqueur primaire ou l'algorithme d'analyse employé en deuxième intention. Il est donc impossible d'évaluer les différents paramètres concernant la performance du dépistage.

Tableau 7 Description des tests de deuxième intention

Étude	Première intention			Deuxième intention			
	Marqueur Valeur seuil	DN+ (n)	VPP	Marqueur Technique de détection	FP	VPP	VP
Carling <i>et al.</i> [2018]	C5 ≥1 µmol/L	18	22 %	Isovalérylcarnitine UHPLC/MS/MS	6 pivaloylcarnitine 7 FP non spécifiés (1 SBCADD) *	33,3 %	4
Carling <i>et al.</i> [2018]	C5 ≥ 2,0 µmol/L	16	38 %	Isovalérylcarnitine UHPLC/MS/MS	10 pivaloylcarnitine	100 %	6
Cloppenborg <i>et al.</i> [2014]	C5 ≥ 0,5 µmol/l C5/C2 ≥ 0,03	1	n.d.	Isovalérylcarnitine UHPLC/MS/MS	1 pivaloylcarnitine	n.d.	0
Janzen <i>et al.</i> [2013]	C5 > 0,5 µmol/ L	45 [†]	4,4 %	Isovalérylcarnitine UHPLC/MS/MS	43 pivaloylcarnitine	100 %	2 [‡]
Shigematsu <i>et al.</i> [2010]	C5 > 0,6 µmol/L	1 065	0,09 %	IVG sanguin LC/MS/MS (Valeur seuil : > 0,5 µmol/L)	1064 FP non spécifiés	100 %	1

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

* Le patient atteint de SBCADD n'a pas été soumis à un test de deuxième intention.

† La source des 29 309 échantillons testés n'a pas été précisée par les auteurs, mais il s'agissait de participants de tous âges, et pas seulement de nouveau-nés. En tout, 45 échantillons ont été analysés avec un test de deuxième intention, sur un total de 56 participants qui avaient eu un résultat positif (C5 > 0,5 µmol/L) [Janzen *et al.*, 2013].

‡ Les deux patients, âgés de 50 et 68 ans, étaient asymptomatiques et ont indiqué qu'ils souhaitaient ne pas poursuivre la démarche diagnostique (analyse biochimique et génétique moléculaire). Cependant, les auteurs présumant que l'information sur ces patients est suffisante pour considérer qu'ils sont atteints d'IVA légère.

Sigles : C2 : acétylcarnitine; C5 : isovalérylcarnitine/2-méthylbutyrylcarnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; VPP : valeur prédictive positive; FP : faux positif; SBCADD : déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase; VP : vrai positif.

Points saillants

Le marqueur C5 est le marqueur principal pour le dépistage néonatal de l'IVA, mais on observe une variabilité des valeurs seuils employées dans les différents programmes à travers le monde.

Même si la sensibilité et la spécificité sont conformes aux normes du programme, les intervalles de confiance sont larges et les taux d'orientation vers une confirmation diagnostique peuvent être élevés.

Alors que sept études portant sur des programmes de dépistage ont rapporté de faibles valeurs prédictives positives, trois études ont obtenu des valeurs entre 10,8 % et 50 %. Deux de ces études ont employé des valeurs seuils supérieures à 2 $\mu\text{mol/L}$.

Différentes sources de faux positifs ont été repérées : une autre maladie héréditaire du métabolisme (SBCADD), l'absorption de composés contenant des dérivés de l'acide pivalique par la mère ou le nouveau-né ou de sivelestat par le nouveau-né.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

5.1. Devis d'étude et méthodologie

Le tableau 8 présente les six études observationnelles qui ont rapporté des données cliniques colligées auprès de patients repérés par le dépistage néonatal et de patients repérés après l'apparition de symptômes cliniques en Europe et en Australie. Deux études ont comparé des patients identifiés au cours de la même période et dans le même pays [Wilcken *et al.*, 2009; Hoffmann *et al.*, 2004]. Trois autres études ont comparé des patients repérés dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal avec des patients repérés d'après leurs symptômes au cours d'une période précédant la mise en application du programme de dépistage néonatal [Couce *et al.*, 2017; Barends *et al.*, 2014; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. De plus, les deux groupes de patients étudiés par Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] viennent de pays différents. La dernière étude a porté sur les patients inscrits au registre de l'E-IMD. Les données cliniques des patients y ont été consignées par 35 centres de 20 pays différents [Heringer *et al.*, 2016].

5.2. Limites des études

Les études présentent un biais de sélection inhérent aux critères d'inclusion des participants. Le mode de repérage des personnes atteintes, plus systématique avec le dépistage néonatal, peut entraîner des différences importantes dans le profil de sévérité de la maladie entre les groupes repérés par dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Cela est particulièrement important pour l'IVA, puisque plusieurs des patients repérés par dépistage néonatal sont des cas légers souvent asymptomatiques. Cette proportion de patients n'est pas représentée dans le groupe des patients repérés cliniquement. De plus, les patients repérés par le dépistage néonatal sont généralement plus jeunes que ceux repérés cliniquement. Les différences observées dans la méthode de collecte des données, la mesure des issues cliniques et le nombre de patients compliquent également l'interprétation des résultats. La majorité des études n'ont pas comparé les issues cliniques entre les deux groupes à l'aide de tests statistiques ou elles n'ont pas rapporté les résultats de ces tests, sauf pour Couce et Heringer et leurs collaborateurs [Couce *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016]. De plus, l'information clinique est souvent incomplète, entre autres concernant le moment de l'apparition des premiers symptômes, le délai entre l'apparition des symptômes et de diagnostic confirmé pour les cas repérés cliniquement, le nombre de crises métaboliques et l'âge au décès.

Tableau 8 Caractéristiques des patients et des populations évaluées dans les études

Étude	Dépistage néonatal			Repérage clinique		
	N ^{bre} de participants Année Pays	N ^{bre} de cas d'IVA Âge moyen au dernier suivi	Forme clinique*	N ^{bre} de naissances Année Pays	N ^{bre} de cas d'IVA Âge moyen au dernier suivi	Forme clinique
Couce <i>et al.</i> [2017]	n.r. 2001-2013 Espagne	8 2,1 ans	1 néonat. 4 légers (c.941C>TouG) 3 légers (autre génotype) †	n.r. 1987-2015 Espagne	6 12,7 ans	3 néonat. 3 chr. int. †
Heringer <i>et al.</i> [2016]‡	n.r. 2008-2013 Europe	37 n.r.	12 légers (c.941C>T) 9 néonat. 16 n.r.§	n.r. 2008-2013 Europe	32 n.r.	15 néonat. 17 chr. int. §
Barends <i>et al.</i> [2014]	847 418 2002-2014 Australie	6 2–9,75 ans	1 néonat. 5 n.r.¶	n.r. 1990-2002 Australie	2¶ 3 ans (n = 1) Décès (n = 1)	1 néonat. ¶ 1 n.r.
Wilcken <i>et al.</i> [2009]	461 500 1998-2002 Australie	2 n.r.	2 n.r.	533 400 1998-2002 Australie	2** n.r.	2 n.r.
Dionisi-Vici <i>et al.</i> [2006]	n.r. n.r. Allemagne, Australie	7 0,3 – 5,3 ans	2 néonat. 5 n.r. ¶	n.r. 1983-2004 Italie	1 n.r.	1 néonat. ¶
Hoffman <i>et al.</i> [2004]	382 247 1999-2000 Allemagne	2 n.r.	2 n.r.	844 575 1999-2000 Allemagne	3 n.r.	1 néonat. ¶ 2 n.r.

* Les formes néonatales ont pu être reconnues par l'apparition de symptômes cliniques avant l'obtention du résultat du dépistage et la prise en charge du patient.

† Phénotype basé sur les variants génétiques ainsi que sur les données biochimiques ou cliniques [Couce *et al.*, 2017].

‡ Les patients ont été repérés à l'aide de la base de données de l'E-IMD [Heringer *et al.*, 2016].

§ Forme clinique basée sur le génotype [Heringer *et al.*, 2016; Ensenauer *et al.*, 2004].

¶ Extrapolé par l'INESSS sur la base des données cliniques et du moment de l'apparition des symptômes rapportés par les auteurs [Barends *et al.*, 2014; Dionisi-Vici *et al.*, 2006; Hoffmann *et al.*, 2004].

** Il n'est pas exclu que les deux patients repérés cliniquement soient les mêmes que ceux rapportés par Wilcken et ses collaborateurs [Barends *et al.*, 2014; Wilcken *et al.*, 2009].

Abréviations : Néonat. : forme néonatale; Chr. int. : forme chronique intermittente; n : nombre; n.r. : non rapporté.

5.3. Mortalité

Trois des six études ont rapporté des décès dans le groupe de patients repérés cliniquement (tableau 9). Aucun décès n'a été rapporté dans les groupes de patients repérés par le dépistage néonatal dans les six études retenues. Certains patients de ce dernier groupe ont présenté des symptômes avant l'obtention des résultats du dépistage, mais ces crises n'ont pas été fatales. Cependant, au moins deux rapports de programme ont mentionné chacun un décès pendant la période néonatale dans le groupe de patients qui a participé au dépistage néonatal [UK NSC, 2013; Frazier *et al.*, 2006].

Tableau 9 Décès rapportés chez des patients atteints d'IVA selon le mode de repérage

Étude	Nombre de décès/nombre de patients (âge au décès)	
	Dépistage néonatal	Clinique
Couce <i>et al.</i> [2017]	0/8	1/6 (8 j)
Heringer <i>et al.</i> [2016] *	0/37	0/32
Barends <i>et al.</i> [2014]	0/6	1/2
Wilcken <i>et al.</i> [2009]	0/2	1/2 (> 5 j) †
Dionisi-Vici <i>et al.</i> [2006]	0/7	0/1
Hoffman <i>et al.</i> [2004]	0/2	1/3 (> 3,7 années) ‡

* Les patients ont été inscrits au registre E-IMD entre 2011 et 2015 par les centres. Les groupes de patients sont composés d'un mélange de cas prévalents (diagnostics posés avant le 1^{er} février 2011) et de cas incidents (nouveaux diagnostics entre le 1^{er} février 2011 et le 16 mars 2015). Les patients décédés avant le 1^{er} janvier 2011 ont été exclus du groupe prévalent, ce qui entraîne un biais lors de l'évaluation de la mortalité.

† L'âge au décès du patient décrit par Wilcken et ses collaborateurs serait compris entre cinq jours et six ans. L'âge exact n'est pas spécifié [Wilcken *et al.*, 2009].

‡ L'âge au décès n'a pas été précisé. Cependant, le diagnostic a été posé à l'âge de 3,7 ans ou de 6,3 ans [Hoffmann *et al.*, 2004].

5.4. Décompensation métabolique et hospitalisation

Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont rapporté des données liées à la stabilité métabolique et au nombre de crises des patients atteints de l'IVA. Pendant une période de suivi d'environ sept ans, le patient repéré cliniquement dans cette étude a fait une crise métabolique accompagnée d'un coma durant la période néonatale, suivie de trois épisodes de décompensation métabolique sévères et trois légers entre l'âge de deux et quatre ans. Des six patients repérés par dépistage néonatal, deux ont présenté des crises métaboliques de modérées à sévères avant l'obtention des résultats du test de dépistage parmi les sept patients qui ont fait l'objet du dépistage. Deux autres patients repérés par le dépistage néonatal ont présenté une instabilité métabolique légère, sans faire de décompensation métabolique.

En plus de l'hospitalisation initiale au moment de la crise métabolique qui a mené au diagnostic, une hospitalisation additionnelle a été notée par Couce et ses collaborateurs [2017] pour deux patients atteints d'une forme chronique intermittente sévère et repérés cliniquement. Aucun des patients repérés par le dépistage néonatal n'a été hospitalisé.

5.5. Développement moteur et cognitif

Les différents paramètres du développement moteur et cognitif évalués dans les études sont présentés dans le tableau 10.

Couce et ses collaborateurs [2017] ont observé que tous les patients avaient un quotient intellectuel jugé normal (> 85) au moment de leur dernière visite (âge moyen entre 2,1 et 12,7 ans pour les patients repérés par dépistage néonatal ou repérés cliniquement, respectivement). Cependant, le quotient intellectuel des patients repérés par dépistage néonatal était légèrement plus élevé que celui des patients repérés cliniquement ($92,6 \pm 8,9$ vs $87,4 \pm 2,9$), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le groupe des patients repérés par dépistage néonatal était formé d'un patient souffrant de la forme néonatale et de sept patients avec la forme légère. Le groupe de patients repéré cliniquement était formé de trois patients avec la forme chronique intermittente et trois patients avec la forme néonatale. Le spectre de la maladie diffère donc notablement entre les deux groupes, ce qui rend toute comparaison problématique.

Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont rapporté un développement cognitif normal chez le patient repéré cliniquement alors que six patients repérés par dépistage néonatal démontraient un développement cognitif normal et un patient a présenté un retard sévère de développement cognitif. Ce patient a développé des symptômes sévères avant l'obtention des résultats du test de dépistage.

Heringer et ses collaborateurs [2016] ont comparé le développement moteur des patients repérés par dépistage néonatal à celui des patients repérés cliniquement. Ils ont observé une tendance statistique ($p = 0,075$) mais, lorsque les patients avec une forme légère étaient retirés de la comparaison, la tendance disparaissait ($p = 0,141$). Ils ont aussi évalué le quotient intellectuel d'un petit nombre de patients ($n = 23$) et ont rapporté que 92 % des patients repérés par dépistage néonatal avaient un quotient intellectuel jugé normal, contre 64 % des patients repérés cliniquement. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative, et l'auteur précise que ce ne sont que des résultats préliminaires portant sur un petit nombre de patients.

Barends et ses collaborateurs [2014] n'ont pas évalué en détail le développement neurocognitif des patients. Cependant, ils ont noté que les six patients repérés par dépistage néonatal ont eu un développement moteur et cognitif normal, alors que le patient survivant repéré cliniquement avait reçu un diagnostic d'autisme.

Tableau 10 Développement moteur et cognitif des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement

Étude	Paramètre évalué	Dépistage néonatal	Clinique	Statistiques comparatives
Couce <i>et al.</i> [2017]	Index de développement psychomoteur/QI	92,6 ± 8,9 (moy ± s.d.) n = 8 patients	87,4 ± 2,9 (moy ± s.d.) n = 6 patients	non significatif
Heringer <i>et al.</i> [2016]*	Quotient intellectuel	92 % normal	64 % normal	OR : 0,22 (IC95% : 0,02-1,49) p = 0,123
	Développement moteur	Avec IVA léger 0 % (0/35) retard	10 % (3/30) retard	OR : 9,04 (IC95% : 0,83-1234,58) p = 0,075
		Sans IVA léger 0 % (0/25) retard	10 % (3/30) retard	OR : 6,49 (IC95% : 0,59-889,22) p = 0,141
	Trouble du mouvement	6 % (2/33) trouble	17 % (5/30) trouble	OR : 2,72 (IC95% : 0,60-16,16) p = 0,278
Dionisi-Vici <i>et al.</i> [2006]	Développement cognitif†	14 % (1/7) retard sévère	0 % (0/1) retard	

* Les 83 patients répertoriés n'ont pas tous été évalués pour chacun des paramètres présentés dans l'étude [Heringer *et al.*, 2016].

† Basé sur l'évaluation du quotient intellectuel (QI) et du quotient de développement (QD) : normal (QI>79. QD>74), retard sévère (QI<49, QD<59) [Dionisi-Vici *et al.*, 2006].

Sigles : QI : quotient intellectuel; QD : quotient de développement; moy : moyenne; s.d. : écart-type; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; OR : rapport de cotes.

Points saillants

Le dépistage néonatal de cas légers d'IVA introduit un biais de sélection important dans les études observationnelles.

Dans les études qui ont comparé des cas repérés cliniquement à des cas repérés par dépistage néonatal, tous les décès répertoriés se sont produits dans les groupes repérés cliniquement. Cependant, deux études de programme de dépistage ont rapporté chacune un décès chez des nouveau-nés qui avaient été soumis au dépistage néonatal.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal par rapport à la mortalité et au développement cognitif.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de l'IVA, 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 l'IVA indique que le dépistage peut mener à la détection de cas bénins qui pourraient demeurer asymptomatiques, à l'identification d'une autre maladie, le SBCADD, qui peut être sévère chez certains patients, et à la détection de faux positifs. 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 avant 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 appréhension 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 S *et al.*, 2014].

6.2. Cas légers

La plupart des EIM peuvent se présenter sous plusieurs formes, dont certaines sont légères ou même bénignes. Il est souvent impossible de prédire de quelle forme un nouveau-né sera 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 relatives 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 S *et al.*, 2014]. Dans le cas de l'IVA,

deux variants génétiques (c.941C>T et c.941C>G) seraient liés à une forme légère de la maladie, mais le caractère asymptomatique reste à confirmer. De plus, pour environ 15 % des patients atteints d'une forme légère d'IVA, les variants génétiques n'ont pas été caractérisés sur le plan de leur pathogénicité. L'enfant asymptomatique, étiqueté d'emblée comme « malade », est généralement soumis à une surveillance médicale régulière et à des traitements qui pourraient être finalement inutiles. En effet, pour les professionnels, cette situation s'accompagne souvent, dans l'état actuel des connaissances, d'une incertitude quant à la prise en charge optimale des personnes atteintes d'IVA légère. Le fait qu'il n'y ait pas de directive claire concernant le traitement adéquat des cas légers pourrait entraîner de la surmédicalisation et un poids supplémentaire pour les familles [Barends *et al.*, 2014; UK NSC, 2013].

6.3. Détection de maladies secondaires

Quelques programmes de dépistage néonatal ont ajouté un test de deuxième intention dans le but de distinguer les cas d'IVA des cas de SBCADD ou de la présence d'acide pivalique. La possibilité que le dépistage mène à la découverte d'une EIM non ciblée pourrait constituer un enjeu psychosocial pour les familles concernées [Taylor-Phillips S *et al.*, 2014]. Informer les parents de la découverte fortuite d'une maladie jusqu'alors inconnue dans cette famille est très différent du fait d'inclure un test diagnostique pour une famille aux prises avec une maladie. Les avis sont partagés quant à la divulgation des maladies secondaires ou de découvertes fortuites lors du dépistage néonatal [Taylor-Phillips S *et al.*, 2014]. Cet enjeu est toutefois important pour le dépistage d'IVA, car l'identification de cas de SBCADD est possible.

Points saillants

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

Le dépistage de l'IVA s'accompagnerait d'un risque de faux positifs, du repérage de patients atteints d'une autre maladie et de la découverte de cas légers d'IVA dont l'évolution clinique semble bénigne et pour lesquels la nécessité d'un traitement demeure incertaine. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Plus de 15 pays européens offrent le dépistage néonatal de l'IVA [HAS, 2020; Horster *et al.*, 2017; Therrell *et al.*, 2015]. L'IVA a été incluse dans le programme de dépistage allemand, en commençant par la région de la Bavière en 1999, et de façon générale en 2005 [Schlune *et al.*, 2018]. Le Danemark, qui avait initialement décidé de ne pas inclure l'IVA dans le programme de dépistage en raison de l'utilisation fréquente d'antibiotiques conjugués à de l'acide pivalique, a introduit le dépistage néonatal de l'IVA en décembre 2012 avec un test de deuxième intention [Statens Serum Institut, 2019]. Ailleurs dans le monde, ce dépistage est notamment offert en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Chine, au Japon, en Corée du Sud, à Singapour et à Taiwan [Therrell *et al.*, 2015].

Au Canada, tous les provinces et territoires, à l'exception du Québec, offraient le dépistage néonatal sanguin de l'IVA dans le cadre de leur programme de dépistage¹⁹. Aux États-Unis, la plupart des États offrent le dépistage de l'IVA [UMass Medical School, 2018; Therrell *et al.*, 2015].

Le choix d'implanter ou non un dépistage ne repose pas nécessairement sur une décision prise 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 l'IVA ont été retracés. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, par 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 de faire une appréciation de la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Le tableau 11 résume les principaux enjeux soulevés par les organisations qui ont recommandé l'inclusion de l'IVA, y inclus la médicalisation de patients avec une forme légère qui pourraient ne pas développer de symptômes au cours de leur vie et l'apparition précoce des symptômes chez certains patients avec la forme néonatale avant l'obtention du résultat du dépistage. L'ACMG a classifié l'IVA dans les maladies primaires qui doivent être incluses dans le dépistage néonatal [ACMG, 2006]. Le Royaume-Uni, suivant une étude pilote et en consultation avec diverses parties prenantes, a pris la décision d'inclure l'IVA dans les maladies dépistées [Hawkes, 2014; UK NSC, 2013]. Elle a cependant choisi une valeur seuil élevée afin de réduire les faux positifs et le repérage de cas plus légers [Carling *et al.*, 2018; Public Health England, 2017]. Plus récemment la Haute Autorité de Santé (HAS) de France a pris position en faveur du dépistage néonatal de l'IVA. La recommandation a été basée sur une analyse

¹⁹ L'information provient des sites Web des provinces et de communications personnelles avec des responsables de programmes [AHS, 2019; Maritime Newborn Screening Program, 2018; CORD, 2015; Provincial Health Services Authority, 2009; NSO].

multicritère qui intègre un système de notation et l'avis d'experts. La HAS mentionne toutefois que des enfants pourraient être traités alors qu'ils seraient atteints de la forme bénigne de la maladie.

Avalia-T, une agence d'évaluation de la Galicie (Espagne), a évalué le dépistage de l'IVA sans formuler de recommandation (tableau 12). L'agence a émis des réserves quant à la période de latence qui ne serait pas suffisamment longue pour que les résultats du dépistage soient obtenus au moment opportun dans le cas de plusieurs patients.

Tableau 11 Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de l'IVA

Organisme	Pays	Argumentaire	Enjeux particuliers au dépistage d'IVA
Haute Autorité de Santé [HAS, 2020]	France	Le dépistage de l'IVA est recommandé car : • l'instauration d'un traitement avant l'apparition de lésions neurologiques améliore le pronostic; • un traitement simple prévient les décompensations ou atténue leur gravité.	Il y a absence de corrélation génotype/phénotype. L'avantage individuel n'est pas clairement établi pour tous les cas. Il existe un risque de traiter des enfants qui ne seront peut-être pas symptomatiques.
<i>Human Genetics Society of Australasia</i> [HGSA, 2017]	Australasie	Le dépistage de l'IVA est fortement recommandé, car : • le diagnostic précoce présente un avantage démontré; • l'avantage du diagnostic précoce justifie les coûts; • il existe des tests appropriés, et des services de suivi sont disponibles.	Le dépistage peut ne pas être sensible à 100 %, mais dans l'ensemble le dépistage présente des avantages.
<i>UK National Screening Committee</i> [UK NSC, 2013]	Royaume-Uni	L'IVA a été incluse dans le programme élargi de dépistage à la suite d'une étude pilote démontrant ce qui suit : • il n'y avait aucune preuve de préjudice ou de désavantage résultant du dépistage; • l'ajout de 5 EIM au dépistage générerait des économies et l'inclusion ou non de l'IVA parmi celles-ci n'affecterait pas ces économies.	La détection de cas légers pourrait mener à la médicalisation de patients qui autrement seraient demeurés asymptomatiques. Pour réduire le nombre des faux positifs et la détection de cas légers, la valeur seuil employée dans l'étude pilote devra être augmentée.
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	Canada (Québec)	Dépistage jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère. Recommandation d'inclure l'IVA dans la deuxième vague d'implantation.	Établissement d'un cadre relatif à la divulgation des résultats secondaires. Il y a un avantage préventif à connaître son état : évitement du jeûne.
American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre les avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	Plusieurs marqueurs doivent être analysés pour maximiser la spécificité et la sensibilité du test.
Health Council of the Netherlands [HCN, 2005]	Pays-Bas	L'IVA est classifiée comme maladie avec des dommages considérables et irréparables qui peuvent être prévenus.	Plusieurs patients développent des symptômes au cours de la première semaine de vie.

Tableau 12 Évaluation du dépistage néonatal populationnel de l'IVA sans recommandation formelle

Organisme	Pays	Argumentaire
Avalia-t [Einoder-Moreno et Atienza Merino, 2013]	Espagne (Galice)	L'exigence relative à une période de latence suffisamment longue ne serait pas satisfaite, à moins que les résultats du dépistage ne puissent être disponibles plus tôt. Les protocoles de dépistage sont très variables d'un programme à l'autre.

Points saillants

Le dépistage néonatal de l'IVA est implanté dans plus d'une vingtaine de pays et dans la majorité des provinces canadiennes.

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

Une organisation espagnole a émis des réserves concernant la difficulté d'obtenir les résultats du test de dépistage au moment opportun.

8. ENJEUX ÉCONOMIQUES ET ORGANISATIONNELS

8.1. Revue de littérature sur les enjeux d'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 ses collaborateurs [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 EURODISCARE2²⁰ et EURODISCARE3 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 [EURODIS, 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 [EURODIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010²¹ 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

²⁰ 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 EURODISCARE2 sur les délais diagnostiques pour huit maladies rares et EURODISCARE3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

²¹ Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines (www.rqmo.org) et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

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 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 des EIM au Québec.

Le coût annuel moyen des produits alimentaires fournis par le PAQTMMH à un patient atteint de l'IVA a fluctué entre 1 436 \$ et 3 517 \$ entre 2011 et 2015, ce qui équivaut à une somme qui varie entre 1 510 \$ et 3 855 \$ en 2018 [PAQTMMH, 2015; PAQTMMH, 2014; PAQTMMH, 2013; PAQTMMH, 2012].

Trois études économiques repérées qui ont évalué le coût du dépistage néonatal de l'IVA ont été consultées. Toutes présument que les patients souffrant d'IVA bénéficient d'une prise en charge rapide.

8.2.1. Étude de Cipriano et ses collaborateurs [2007]

Cipriano et ses collaborateurs [2007] ont estimé le rapport entre le coût et l'efficacité de l'expansion du programme ontarien de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS. L'ajout de 21 maladies au dépistage de la phénylcétonurie (PKU) a été comparé au dépistage néonatal de la phénylcétonurie seul. L'analyse coût-efficacité, réalisée selon la perspective du ministère de la Santé et un horizon temporel à vie, repose sur plusieurs hypothèses concernant la trajectoire de soins des patients :

- tous les résultats anormaux de dépistage sont repris avant de contacter les parents;
- la sensibilité et la spécificité du test initial de dépistage sont de 100 %, alors que la spécificité du test de reprise est moindre (valeur prédictive positive de 20 %);
- si les deux tests de dépistage sont anormaux, les parents sont contactés, les démarches diagnostiques et un traitement prospectif sont commencés. Les résultats diagnostiques sont disponibles en trois mois;
- après l'obtention du diagnostic, les patients atteints reçoivent des traitements et font des tests de suivi pour le reste de leur vie. Les consultations cliniques varient selon la sévérité de la maladie ainsi que l'adhésion et la réponse au traitement.

À défaut de dépistage néonatal, les patients symptomatiques recevraient leur diagnostic à l'apparition de symptômes, alors que les patients atteints d'une forme légère n'auraient probablement pas été soumis au diagnostic ni traités et auraient la même espérance de vie que la population générale. Pour l'IVA, les auteurs ont estimé que l'incidence serait supérieure à 1 cas sur 362 000, et que 50 % des patients seraient atteints de la forme néonatale sévère et 50 % de la forme chronique ou intermittente. L'espérance de vie des patients atteints de la forme néonatale sévère diagnostiquée à la suite d'un dépistage néonatal serait de 20 ans, alors que celle des patients repérés cliniquement serait de 10 ans. Pour les patients atteints de la forme chronique, l'espérance de vie a été estimée par les auteurs à 25 et 15 ans, s'ils reçoivent le diagnostic après un dépistage néonatal, ou après l'apparition de symptômes, respectivement. En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, les auteurs ont évalué que le dépistage de l'IVA serait efficace compte tenu de son coût-efficacité.

Cependant, certaines divergences sont observées entre les hypothèses avancées par Cipriano et ses collaborateurs [2007] et les renseignements disponibles dans la littérature. Alors que cette analyse économique présume que 50 % des patients seraient atteints de la forme néonatale sévère et 50 % de la forme chronique ou intermittente, l'analyse illustrée dans la figure 2 suggère que les patients repérés par dépistage néonatal se répartiraient ainsi : environ 58 % auraient une forme légère, environ 27 % une forme néonatale et environ 15 % une forme chronique. De plus, bien que des données sur l'espérance de vie n'aient pas été retracées, les symptômes tendent à diminuer grandement à l'âge adulte.

8.2.2. Étude de Tiwana et ses collaborateurs [2012]

Tiwana et ses collaborateurs [2012] ont estimé le rapport entre le coût et l'efficacité de l'expansion du programme de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS au Texas. Le programme de dépistage texan inclut deux prélèvements sanguins, soit un premier entre 24 et 48 heures et un second entre 7 et 14 jours. Les maladies ont été considérées individuellement ou en groupe lorsqu'elles présentaient une similarité physiologique. L'IVA a donc été combinée avec deux autres aciduries organiques classiques, soit PA et MMA. L'analyse coût-efficacité, réalisée selon la perspective du tiers payeur en santé²² et un horizon temporel à vie, repose sur plusieurs hypothèses concernant la trajectoire de soins des patients :

- le test arrive au moment opportun, et les méthodes de dépistage sont appropriées (sensibilité à 100 % et haute spécificité);
- si un patient présente plus d'un dommage lié à la maladie, le décretement de l'utilité causée par le dommage le plus débilant inclut les autres décrets de l'utilité causés par les autres dommages;
- le dépistage est universel au Texas.

Pour l'IVA, les auteurs ont employé l'incidence observée en 2007 au Texas pour les aciduries organiques classiques combinées (MMA, PA et IVA), soit 1 pour 100 000 participants au dépistage. Ils se sont servis du taux de faux positifs observé dans le programme de dépistage en 2007 pour les trois maladies combinées. Les auteurs ont jugé que le dépistage des acides organiques classiques (PA, MMA et IVA combinées) est efficace compte tenu de son coût.

L'analyse des trois maladies combinées constitue une limite à l'étude, puisque les conséquences des trois aciduries ne sont pas les mêmes. En effet, les patients atteints d'IVA seraient, selon les données disponibles, plus à risque de souffrir de retard du développement et de retard mental et ils seraient moins touchés par les insuffisances rénales. De plus, les probabilités de dommage neurologique et le taux de décès diffèrent pour les trois maladies. Cette approche influe sur la lourdeur des cas modélisés d'IVA et, conséquemment, sur le gain associé à un programme de dépistage néonatal de l'IVA.

8.2.3. Étude de Chilcott et ses collaborateurs [2013]

Chilcott et ses collaborateurs [2013] ont fait une analyse du rapport entre le coût et l'efficacité d'ajouter cinq maladies au programme de dépistage néonatal du Royaume-Uni, dont l'IVA. Les maladies ont été considérées individuellement. L'analyse coût-efficacité a tenu compte des coûts directs des soins de santé et des services sociaux ainsi que des bénéfices, avec un horizon temporel à vie, mais elle a exclu les coûts de démarrage d'une plateforme.

²² La perspective du tiers payeur en santé est celle du ministère et du payeur privé (assurance médicale privée). Elle exclut la portion à la charge du patient et la perte de productivité.

Les auteurs ont posé les hypothèses suivantes au sujet du dépistage de l'IVA et du parcours clinique des patients :

- la prévalence à la naissance de la maladie se situe entre 0,30 (sans dépistage néonatal) et 0,84 (avec dépistage néonatal) cas pour 100 000 naissances;
- la spécificité du test de dépistage est de 99,99 %, alors que sa sensibilité est de 93,80 %;
- un patient atteint d'IVA et qui n'a pas participé au dépistage néonatal recevra un diagnostic un an après l'apparition des symptômes;
- un patient atteint d'IVA légère n'aura pas de diète ou de supplément de carnitine et il aura la moitié du suivi médical reçu par les cas d'IVA classiques;
- les patients atteints d'IVA légère n'observeront pas d'impact négatif sur leur qualité de vie à la suite de leur diagnostic;
- les patients atteints d'IVA classique auront un suivi médical et un traitement diététique à vie.

Les auteurs ont effectué l'analyse du rapport entre le coût et l'efficacité sur une cohorte hypothétique d'environ 3,65 millions de nouveau-nés, ce qui représentait le nombre de naissances attendues au Royaume-Uni pendant les cinq années à venir. Ils ont estimé, à partir des données de prévalence disponibles, qu'environ 30 cas d'IVA seraient repérés par dépistage néonatal dans cette cohorte. Parmi ceux-ci, 19 patients (63,5 %) n'auraient pas présenté de symptômes sans le dépistage (forme légère) et pourraient donc être surdiagnostiqués [Chilcott *et al.*, 2013].

Chilcott et ses collaborateurs [2013] concluent que la stratégie qui consiste à dépister l'IVA domine la stratégie qui propose de ne pas dépister la maladie. L'incertitude économique concernant le dépistage de l'IVA est principalement liée à la véritable proportion des cas symptomatiques détectés lors du dépistage et à la spécificité du test de dépistage. La sensibilité de ce test de dépistage et l'impact sur la qualité de vie affectent aussi l'évaluation économique, mais ils ont un impact moindre. Le modèle a pris en considération le parcours clinique des patients atteints de différentes formes d'IVA [Chilcott *et al.*, 2013].

Points saillants

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

Aucune étude repérée n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de l'IVA par MS/MS au Québec.

Trois études économiques comportant plusieurs limites concluent que le dépistage néonatal de l'IVA est efficace compte tenu de son coût. Cependant,

- les résultats des trois études ne sont pas transférables au contexte québécois;
- les hypothèses cliniques ne correspondent que partiellement aux données extraites de la littérature.

DISCUSSION

Problématique de santé

L'acidémie isovalérique (IVA) est un trouble du métabolisme qui affecte la dégradation de la leucine, et elle est transmise de façon autosomique récessive. La prévalence estimée est d'environ 1 : 100 000, mais elle varie considérablement selon les régions (1 : 30 000 à 1 : 660 000). L'introduction du dépistage néonatal de l'IVA a provoqué une augmentation importante de la prévalence de la maladie, de 2,7 à 4,5 fois [Moorthie *et al.*, 2014; Wilcken *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. Cette augmentation peut être expliquée, en partie, par le repérage de patients atteints d'une forme légère de la maladie et qui, selon les connaissances actuelles, ne développeront pas de symptômes. Ces patients représentent entre 32 et 100 % des patients repérés par le dépistage néonatal (en moyenne 58 % des patients qui ont fait l'objet du dépistage). Deux variants génétiques ont été liés à un phénotype léger chez certains patients, bien que ces variants génétiques aient été trouvés chez deux patients présentant un retard mental [Couce *et al.*, 2017; Ensenauer *et al.*, 2004]. De nombreux autres variants génétiques ont été répertoriés, mais aucune autre corrélation entre le génotype et le phénotype n'a pu être établie [Schlune *et al.*, 2018; Zaki *et al.*, 2017].

Il existe quatre formes de la maladie, y inclus la forme légère avec laquelle les patients devraient demeurer asymptomatiques, et le besoin de les traiter n'a pas été clairement établi [Schlune *et al.*, 2018]. Les autres formes sont la forme néonatale, qui représente environ la moitié des cas symptomatiques. Ceux-ci subiront une crise métabolique au cours des premiers jours de vie. Dans le contexte québécois, la majorité des nouveaux-nés symptomatiques auront des symptômes avant l'obtention des résultats du test de dépistage néonatal. Les patients atteints de la forme chronique intermittente souffriront de décompensation métabolique après la période néonatale et ils comptent pour un peu moins de 40 % des patients symptomatiques. La forme chronique progressive est plus rare [Saudubray *et al.*, 2016; Kölker *et al.*, 2015a]. Les décès sont observés principalement chez les patients atteints de la forme néonatale. Le taux de décès est estimé à environ 40 % pour la forme néonatale, soit près de 10 % du total des cas repérés d'après les symptômes.

Les experts ont mentionné que moins de cinq patients symptomatiques sont connus des centres de référence en maladies métaboliques au Québec. Bien que les patients atteints de la maladie soient admissibles au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH), il est possible de suivre la diète sans y avoir recours. Le nombre de patients inscrits au programme n'est donc pas un bon indicateur du nombre de patients atteints de cette forme de l'IVA au Québec.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les patients atteints d'IVA présentent des symptômes qui peuvent souvent être confondus avec ceux d'autres maladies plus courantes. À défaut de dépistage, une errance diagnostique importante a pu être observée, principalement chez les patients

atteints de la forme chronique intermittente [Ibarra-Gonzalez *et al.*, 2019; Zaki *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Grünert *et al.*, 2012]. Des auteurs rapportent aussi que plusieurs patients chez qui on a diagnostiqué une forme chronique intermittente avaient présenté des symptômes durant la période néonatale, qui pouvaient s'apparenter à ceux de l'IVA mais qui n'avaient pas été associés à une maladie métabolique au moment de leur apparition [Zaki *et al.*, 2017; Grünert *et al.*, 2012].

Il n'existe aucune ligne directrice pour le traitement de l'IVA, mais le traitement principal consiste en une réduction de l'apport en protéines et en une supplémentation de carnitine ou de glycine. Cependant, une grande variabilité dans l'approche thérapeutique entre les études a été observée. La différence est encore plus importante pour les patients atteints de la forme légère : certains suivront le même traitement que les patients avec une forme plus sévère; d'autres ne suivront aucun traitement sur une base quotidienne.

Les experts du comité consultatif se sont montrés préoccupés par la détection de cas légers alors qu'il ne semble pas possible de prédire l'évolution clinique des patients sur la base des concentrations du marqueur C5. En effet, certains spécialistes ont tenté de définir les valeurs de marqueurs correspondant aux cas légers et modérés [UK NSC, 2013; Vockley et Ensenauer, 2006]. Ces classifications ne sont pas identiques et ne sont pas intégrées dans les pratiques diagnostiques. Il persiste donc d'importantes incertitudes concernant la classification et le traitement des patients qui présentent une forme légère de l'IVA. Les experts ont mentionné que l'absence de corrélation génotype-phénotype connue, hormis pour les variants génétiques c.941C>T et c.941C>G, n'était pas de nature à contribuer à la caractérisation de la forme de la maladie chez les patients.

Performance du dépistage néonatal

La majorité des études de performance ont démontré une sensibilité à 100 %, une spécificité satisfaisante selon les experts et un taux de référence qui respecte les normes établies. Cependant, peu d'études démontrent une valeur prédictive positive au-dessus de 10 %. De plus, le faible nombre de patients et l'absence de repérage des faux négatifs dans la majorité des études contribuent à une importante incertitude.

Au Royaume-Uni, la valeur seuil du marqueur C5 employée a été augmentée de 0,8 à 2,0 $\mu\text{mol/L}$ dans le but de réduire le nombre de résultats faux positifs et la détection des cas les plus légers. À la suite de l'augmentation de la valeur seuil, la valeur prédictive positive est passée de 22,2 % à 38 % [Carling *et al.*, 2018; UK NSC, 2013]. La valeur prédictive positive de ce programme ne peut pas être expliquée exclusivement par les valeurs seuils du marqueur C5, puisque d'autres programmes utilisant des valeurs seuils plus élevées que 1 $\mu\text{mol/L}$ avaient des valeurs prédictives positives inférieures à 10 %. De plus, il n'a pas été mentionné si l'augmentation de la valeur seuil a abouti à une augmentation du nombre de faux négatifs.

Plusieurs sources de faux positifs ont été repérées, principalement en raison des différents isomères détectés par le marqueur C5. Le déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase (SBCADD) peut être identifié par le dépistage néonatal de l'IVA, mais

sa prévalence est plus faible que celle de l'IVA [Schlune *et al.*, 2018; Van Calcar *et al.*, 2013]. Des composés dérivés de l'acide pivalique peuvent aussi induire des faux positifs [Schlune *et al.*, 2018]. Cependant, ces agents ne semblent pas être disponibles au Québec pour le moment, et ils ne seraient donc pas une source de faux positifs considérable dans le contexte québécois.

Efficacité du dépistage néonatal

La prise en charge précoce des patients atteints d'IVA semble avoir un impact sur le pronostic [Grünert *et al.*, 2012]. Cependant, les quelques études qui ont fait des analyses statistiques n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative [Couce *et al.*, 2017; Heringer *et al.*, 2016; Wilcken *et al.*, 2009; Dionisi-Vici *et al.*, 2006; Hoffmann *et al.*, 2004]. De plus, la comparaison des groupes de patients qui ont fait l'objet ou non du dépistage est biaisée, car les patients repérés par dépistage néonatal incluent un nombre non négligeable de cas légers qui ne se trouvent pas dans les groupes de patients qui ont reçu un diagnostic à la suite d'une présentation symptomatique de la maladie. L'évaluation du risque de biais pour les différents résultats cliniques évalués dans ces études indique des risques de biais qui vont de sérieux à critiques, ce qui implique que les données sur l'efficacité doivent être interprétées avec circonspection.

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de l'IVA. Cependant, les enjeux éthiques reconnus dans le cadre de cette évaluation comportent le repérage potentiel d'une maladie secondaire (le SBCADD), des faux positifs et des cas légers qui demeureront probablement asymptomatiques. La découverte de cas légers est préoccupante, puisque les critères pour la caractérisation de ces cas ne sont pas clairement établis, et qu'aucune norme n'a été conçue pour la prise en charge optimale de ces patients [UK NSC, 2013; Vockley et Ensenauer, 2006]. Les pratiques semblent variables, allant d'une absence de traitement pour certains cas légers à un régime d'urgence seulement, ou à une diète faible en protéines conjointement ou non avec une supplémentation en L-carnitine ou glycine pour d'autres. Certaines agences d'ETMIS ont émis des réserves quant au dépistage de cas légers et au nombre de résultats faux positifs, suggérant de modifier la valeur seuil du marqueur afin de réduire leur détection [UK NSC, 2014]. L'apparition précoce des symptômes chez plusieurs nouveau-nés et la difficulté de fournir les résultats du dépistage au moment opportun a aussi été mentionnée comme un enjeu [Einoder-Moreno et Atienza Merino, 2013].

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

aux traitements advenant le diagnostic confirmé d'une EIM. Plus précisément, pour l'IVA, la détection de formes légères, vraisemblablement bénignes et qui peuvent représenter environ 60 % des patients qui ont fait l'objet du dépistage, est considérée comme un inconvénient majeur du dépistage de l'IVA.

Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage

Un survol de la littérature a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels comme les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les 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 de maladies métaboliques rares.

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 ces patients.

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

De plus, une analyse moléculaire permettant d'identifier les patients avec les variants associés à une forme légère pourrait être introduite par un test de deuxième intention, ou en appui à la confirmation diagnostique. Une analyse moléculaire pourrait aussi induire des coûts supplémentaires, ainsi que des délais dont l'impact dépendrait de l'utilisation en deuxième intention ou en confirmation diagnostique. De plus, seulement deux variants génétiques sont connus pour être associés à un phénotype léger, et ils n'expliquent pas tous les cas.

L'afflux plus important de nouveaux cas référés en consultation pour une confirmation diagnostique pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. Selon les données disponibles sur la performance, et à défaut d'utiliser un test de deuxième intention, le dépistage néonatal de l'IVA au Québec générerait entre 1 et 18 cas référés orientés en urgence vers la confirmation diagnostique pour environ 82 000 nouveau-nés qui font l'objet du dépistage

annuellement au Québec²³. Les membres des comités ont mentionné que les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal sont toujours vus en urgence dans les centres de référence en maladies métaboliques, d'une part en raison de possibles manifestations très précoces de ces maladies, et d'autre part pour réduire le délai entre l'appel du centre fiduciaire aux parents et l'offre d'une information et d'une prise en charge plus spécialisées. Ces consultations en urgence ont des répercussions sur les activités usuelles des centres de référence, puisque des consultations moins urgentes doivent alors être déplacées. Elles sont donc faites au détriment des services destinés à d'autres patients, qu'il s'agisse de patients connus dont l'état requiert un suivi périodique ou de nouveaux patients qui n'ont pas encore reçu de diagnostic et de prise en charge spécialisée. Ces délais pourraient avoir des conséquences cliniques.

Certains membres du comité de suivi ont souligné que l'indicateur de performance qui estime la proportion des sujets repérés par le dépistage néonatal qui sont vus dans les centres de référence à l'intérieur de délais préétablis n'est pas révélateur du 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.

L'augmentation de la prévalence des cas d'IVA observée à la suite de l'implantation du dépistage et la possibilité de détecter des cas asymptomatiques ou bénins suggèrent qu'il y aura augmentation du nombre de patients qui, après le diagnostic, auront besoin de rencontres avec les divers intervenants. Des membres du comité de suivi ont aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés résultant d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM et qui seront suivis dans ces centres jusqu'à leur 18^e année ou parfois au-delà.

Des évaluations économiques de l'implantation du dépistage de l'IVA dans des programmes de dépistage existants ont été réalisées dans quelques études. Trois études économiques ont conclu que l'implantation du dépistage néonatal de l'IVA dans un programme de dépistage déjà existant avait un bon rapport entre le coût et l'efficacité [Chilcott *et al.*, 2013; Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007]. Cependant, aucune n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal de l'IVA au Québec. De plus, les trois études économiques répertoriées comportent plusieurs limites, tant sur l'aspect clinique que sur l'aspect organisationnel. Les hypothèses formulées ne correspondent que partiellement aux données extraites de la littérature.

²³ Le nombre de cas d'IVA qui seraient orientés vers une confirmation diagnostique advenant le dépistage néonatal sanguin de l'IVA est basé sur le taux de référence minimal et maximal obtenu dans les études de programme et sur le nombre de naissances tirées du Registre des événements démographiques du Québec tenu par l'Institut de la statistique du Québec. La donnée provisoire indiquant le nombre de naissances de 2017 (83 900) a été utilisée puis multipliée par le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %). L'étude de programme de Yang et ses collaborateurs [2018a] a été exclue du calcul.

Opinion des experts

Les experts du comité consultatif se sont prononcés à l'unanimité en défaveur du dépistage néonatal de l'IVA, principalement en raison de la détection de formes légères, voire bénignes, de la maladie dont l'histoire naturelle est mal connue et pour lesquelles la nécessité d'un traitement n'est pas établie, et de l'apparition des symptômes, ainsi que la survenue de décès, avant l'obtention des résultats du dépistage pour les patients atteints de la forme néonatale sévère. La performance du test de dépistage n'a pas été jugée satisfaisante par plusieurs membres, et le test de deuxième intention décrit dans la littérature n'a pas été dûment validé.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION

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

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

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

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. Même si les trois études ont estimé que le dépistage néonatal de l'IVA est efficace par rapport à son coût, 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 délibératif.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés majoritairement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'IVA en raison de l'apparition des symptômes avant l'obtention des résultats du test de dépistage chez les nouveau-nés atteints de la forme néonatale, du repérage fréquent de patients atteints de la forme légère, qui pourrait mener à des surdiagnostics et du surtraitement, et du fait que l'efficacité du dépistage n'a pas été clairement établie. Compte tenu de la rareté des cas pour qui le dépistage pourrait être utile et disponible en temps opportun, l'avantage potentiel à l'échelle populationnelle demeure hautement incertain. Cependant, certains membres en faveur du dépistage ont souligné des possibles avantages au dépistage de l'IVA, soit l'évitement d'une errance diagnostique principalement pour les patients atteints d'une forme chronique intermittente et les avantages potentiels d'un traitement précoce, la possibilité de détecter les patients atteints de la forme chronique intermittente avant l'apparition des symptômes et une performance du test de dépistage qui est acceptable dans la majorité des programmes de dépistage repérés.

Constats et recommandation de l'INESSS

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

- l'acidémie isovalérique (IVA) a une variété de présentations cliniques :
 - les nouveau-nés atteints de la forme néonatale de l'IVA présentent généralement, avant deux semaines de vie, un tableau clinique sévère pouvant mener au décès. La majorité présenteront des symptômes avant l'obtention du résultat du test dépistage;
 - les formes chroniques de l'IVA sont associées à une période d'errance diagnostique qui peut durer plusieurs années;
 - plus de la moitié des patients repérés par dépistage néonatal auraient une forme légère de l'IVA pour laquelle la nécessité d'un traitement demeure incertaine.
- les tests diagnostiques ne permettent pas toujours de distinguer les patients atteints de la forme légère de ceux atteints des autres formes.
- il existe un traitement, soit une diète modérément restreinte en protéines et une supplémentation en L-carnitine ou en glycine.
- le pronostic des patients en matière de développement neurocognitif pourrait être meilleur s'ils sont pris en charge rapidement. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de l'IVA.
- les principaux effets indésirables de l'IVA seraient les faux positifs, la détection de cas bénins et la nécessité d'un traitement pour ces cas légers.
- en supposant que 82 000 nouveau-nés participent au dépistage néonatal par année, entre 1 et 18 nouveau-nés pourraient être référés annuellement vers une démarche diagnostique. Selon les données des programmes de dépistage néonatal canadiens, le dépistage néonatal pourrait détecter entre un cas par an et un cas tous les trois ans.
- trois études économiques concluent que le dépistage néonatal de l'IVA a un bon rapport entre son coût et son efficacité en se basant sur des hypothèses qui ne représentent pas l'histoire clinique connue de la maladie, ou le contexte du système de santé québécois.
- les retombées organisationnelles et populationnelles de l'ajout de maladies au programme québécois de dépistage néonatal soulèvent des préoccupations quant :
 - aux ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
 - aux répercussions potentielles sur l'offre actuelle de services spécialisés.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique (IVA) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du programme québécois du 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

- Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(6):624-30.
- ACMG. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8 Suppl 1:1S-252S.
- AHS. Isovaleric acidemia, Information for health professionals. Alberta Health Services; 2019. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/if-hp-nms-iva.pdf>.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;
- ANM. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine 2019;2019(7 octobre 2019).
- 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.
- Attia N, Sakati N, al Ashwal A, al Saif R, Rashed M, Ozand PT. Isovaleric acidemia appearing as diabetic ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 1996;19(1):85-6.
- Bailey DB et Zimmerman SJ. The Future of Newborn Screening: Why and How Partnerships Will Be Needed for Success. *North Carolina Medical Journal* 2019;80(1):28-31.
- Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):46-52.
- Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):52-4.

- Bonham JR, Carling RS, Lindner M, Franzson L, Zetterstrom RH, Boemer F, et al. Raising awareness of false positive newborn screening results arising from pivalate-containing creams and antibiotics in Europe when screening for isovaleric acidaemia. *International journal of neonatal screening* 2018;4(1)
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Eléments d'épidémiologie*. 2ieme édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.
- 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.
- Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M, Cruz-Camin H. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4(no pagination)
- Carling RS, Burden D, Hutton I, Randle R, John K, Bonham JR. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidaemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep* 2018;38:75-80.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:17-45.
- Chilcott J, Bessey A, Pandor A, Paisley S. Expanded newborn screening for inborn errors of the metabolism, Health economics. School of Health and Related Research, The University of Sheffield; 2013. 13 novembre 2013.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- Cloppenborg T, Janzen N, Wagner H, Steuerwald U, Peter M, Das A. Application of a second-tier newborn screening assay for c5 isoforms. *JIMD Rep* 2014;13:23-6.
- CORD. Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. 2015. Disponible à : <http://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Couce ML, Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet* 2017;62(3):355-60.

- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):383-9.
- DrugBank.ca. 2019. 4 juin 2019. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/contact>.
- E-IMD. Isovaleric Acidemia: Quick reference guide. 2014. Disponible à : https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/IVA%20guideline_Quick%20reference%20guide_Ensenauer_201408.pdf.
- E-IMD. Isovaleric acidemia (IVA). Disponible à : <https://www.e-imd.org/diseases/organic-acidurias-oads/isovaleric-acidemia-iva>.
- Einoder-Moreno M et Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry: Maple Syrup Urine Disease, Homocystinuria, Glutaric Aciduria Type I, Isovaleric Acidemia, Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency. Health Technology Assessment Database. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2013. Disponible à : https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201203CribadoMetabolopatias.pdf.
- Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, Muntau AC. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011;57(4):623-6.
- Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1136-42.
- Erdem E, Cayonu N, Uysalol E, Yildirmak ZY. Chronic intermittent form of isovaleric acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(5):503-5.
- EURODIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.

- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Fisher L, Davies C, Al-Dirbashi OY, Ten Brink HJ, Chakraborty P, Lepage N. A novel method for quantitation of acylglycines in human dried blood spots by UPLC-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2018;54:131-8.
- Forni S, Fu X, Palmer SE, Sweetman L. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. *Mol Genet Metab* 2010;101(1):25-32.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Gouvernement du Canada. Page 5 : Rapport sur l'utilisation des antimicrobiens chez les humains – 2014 - Communauté de distribution de données. 2015. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/rapport-utilisation-antimicrobiens-chez-humains-2014/page-5-communaute-distribution-donnees.html>.
- Grunert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-9.
- Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:9.
- HAS. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) - Argumentaire. Haute Autorité de Santé; 2020. janvier 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc_1_1_1.
- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.
- Hawkes N. Newborn babies will be tested for four more disorders, committee decides. *BMJ* 2014;348:g3267.
- HCN. Neonatal screening. Presentation of advisory report on Neonatal Screening. La Haye : Health Council of the Netherlands; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.

- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2016;39(3):341-53.
- HGSA. Recommendations for screening for specific disorders. Human Genetics society of Australasia; 2017. Août 2017. Disponible à : <https://www.hgsa.org.au/documents/item/8694>.
- 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.
- Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):76-80.
- Horster F, Kölker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation: Focus on Organic Acidurias. *JIMD Rep* 2017;32:105-15.
- Ibarra-Gonzalez I, Fernandez-Lainez C, Guillen-Lopez S, Lopez-Mejia L, Belmont-Matinez L, Sokolsky TD, et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta* 2019;
- INESSS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- INESSS. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- 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. Institut national de santé publique du Québec. Québec, Qc : 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- Janzen N, Steuerwald U, Sander S, Terhardt M, Peter M, Sander J. UPLC-MS/MS analysis of C5-acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 2013;421:41-5.
- Joshi SN et Venugopalan P. Clinical characteristics of neonates with inborn errors of metabolism detected by Tandem MS analysis in Oman. *Brain Dev* 2007;29(9):543-6.

- 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 Journal Of Rare Diseases* 2016;11(12):03.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the Life-Span Benefits of Newborn Screening. *Pediatrics* 2019;
- Kiliç M, Kaymaz N, Ozgul RK. Isovaleric acidemia presenting as diabetic ketoacidosis: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(1):59-61.
- Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015a;38(6):1041-57.
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015b;38(6):1059-74.
- Ia Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, Niu DM. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42(4):224-30.
- Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;494:106-11.
- 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. Erratum: Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience (Journal of Inherited Metabolic Disease DOI: 10.1007/s10545-010-9181-8). Journal of Inherited Metabolic Disease 2013;36 (4):707.
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. Dan Med J 2020;67(1)
- 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.
- Ma S, Guo Q, Zhang Z, He Z, Yue A, Song Z, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. J Clin Lab Anal 2020:e23159.
- 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.
- Maritime Newborn Screening Program. Disorders Screened for by the Maritime Newborn Screening Program. Halifax, N-É 2018 :. Disponible à : http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf.
- Martin-Hernandez E, Lee PJ, Micciche A, Grunewald S, Lachmann RH. Long-term needs of adult patients with organic acidurias: outcome and prognostic factors. J Inher Metab Dis 2009;32(4):523-33.
- Millington DS. Newborn Screening for Metabolic Diseases. American Scientist 2002;90(1):40-7.
- Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST, Hoppel CL. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2017;1061-1062:128-33.
- Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. J Inher Metab Dis 2014;37(6):889-98.
- MSSS. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- NECMP. Isovaleric acidemia - Acute illness protocol. 2013. Disponible à : <https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/isovaleric-acidemia/>.

- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux JB, Barbier V, Habarou F, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:148.
- NSO. Acidémie isovalérique. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/fr/maladie/acid%C3%A9mie-isoval%C3%A9rique> (consulté le 2 avril 2019).
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man (site Web). Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2018a. Disponible à : <https://omim.org/>.
- OMIM. Isovaleryl-CoA dehydrogenase; IVD. 2018b. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/607036>.
- OMIM. 2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency 2010. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/610006>.
- Orphanet. Les cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. 2019. Janvier 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf.
- Orphanet. Orphanet Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Web]. 2018. Disponible à : <http://www.orpha.net>.
- Orphanet. Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase. 2011. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79157.
- PAQTMMH. Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. MSSS; 2019. Mai 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.
- PAQTMMH. Rapport Annuel 2014-15 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2015. 30 septembre 2015.
- PAQTMMH. Rapport Annuel 2013-14 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre universitaire de santé McGill; 2014. 16 septembre 2014.
- PAQTMMH. Rapport Annuel 2012-13 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2013. 18 octobre 2013.
- PAQTMMH. Rapport Annuel 2011-12 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2012. 20 septembre 2012.

- Poggiali S, Ombrone D, Forni G, Malvagia S, Funghini S, Mura M, et al. Reducing the false-positive rate for isovalerylcarnitine in expanded newborn screening: The application of a second-tier test. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4(no pagination)
- Provincial Health Services Authority. Isovaleric Acidemia (IVA) - Organic acid disorder. BC Newborn Screening Program - Information Sheet 2009. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Newborn-HCP/IVA3.pdf>.
- Public Health England. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme, A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. 2017. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/642333/IMD_laboratory_handbook_2017.pdf.
- Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Annals of Translational Medicine* 2018;6(24)
- RQMO. Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. . Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO); 2019.
- 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.
- Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, Lakshmi Kotthuri A, Eaton RB, Akella RR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2011;78(8):953-60.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg : Springer; 2016.
- Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *International journal of neonatal screening* 2018;4(1)
- Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776(1):39-48.
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems Integration: The Next Frontier in Newborn-Screening Timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2019;

- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée, 3e édition - Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. 3ième édition éd. Montréal, QC : Chenelière éducation; 2017.
- Statens Serum Institut. Screening for medfødte sygdomme. 2019. 2019. Disponible à : <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/screening-for-medfodte-sygdomme>.
- 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.
- Tal G, Pitt J, Morrisy S, Tzanakos N, Boneh A. An audit of newborn screening procedure: impact on infants presenting clinically before results are available. Mol Genet Metab 2015;114(3):403-8.
- Tanaka K. Isovaleric acidemia: personal history, clinical survey and study of the molecular basis. Prog Clin Biol Res 1990;321:273-90.
- Tanaka K, Budd MA, Efron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 1966;56(1):236-42.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: recommendations from advisory committee on heritable disorders in newborn and children. 2015. 19 mai, 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.
- 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 : The University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470 (consulté le 20 juin 2017).
- 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.
- Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. Mol Genet Metab 2014;113(1-2):14-26.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol 2015;39(3):171-87.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. Value Health 2012;15(5):613-21.

- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Horster F, Mutze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inher Metab Dis* 2018;41:765-76.
- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 Years of Innovative Newborn Screening in North Carolina. *North Carolina medical journal* 2019;80(1):45-8.
- UK NSC. Expanded Newborn Screening Study. Londres : UK National Screening Committee; 2014. Disponible à : <https://legacyscreening.phe.org.uk/iva>.
- UK NSC. Expanded newborn screening study. Londres : UK National Screening Committee; 2013. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=386.
- UMass Medical School. New England Newborn Screening Program. 2018. Disponible à : <https://nensp.umassmed.edu/node/6>.
- Van Calcar SC, Baker MW, Williams P, Jones SA, Xiong B, Thao MC, et al. Prevalence and mutation analysis of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SBCADD) detected on newborn screening in Wisconsin. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):111-5.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S133-8.
- Vockley J et Ensenuer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):95-103.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York state. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa Y, Nakamura M, et al. Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol Genet Metab* 2015;116(3):192-4.
- Yang C, Zhou C, Xu P, Jin X, Liu W, Wang W, et al. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: A 5-year study in an eastern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;502:133-8.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018a;18(1):110.
- Yang L, Zhang Y, Yang J, Huang X. Effects of birth weight on profiles of dried blood amino-acids and acylcarnitines. *Ann Clin Biochem* 2018b;55(1):92-9.

- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zaki OK, Priya Doss CG, Ali SA, Murad GG, Elashi SA, Ebnou MSA, et al. Genotype-phenotype correlation in patients with isovaleric acidaemia: comparative structural modelling and computational analysis of novel variants. *Hum Mol Genet* 2017;26(16):3105-15.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie isovalérique (IVA) au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire?

Question d'évaluation

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie isovalérique (IVA) est pertinent?

Questions d'évaluation spécifiques

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

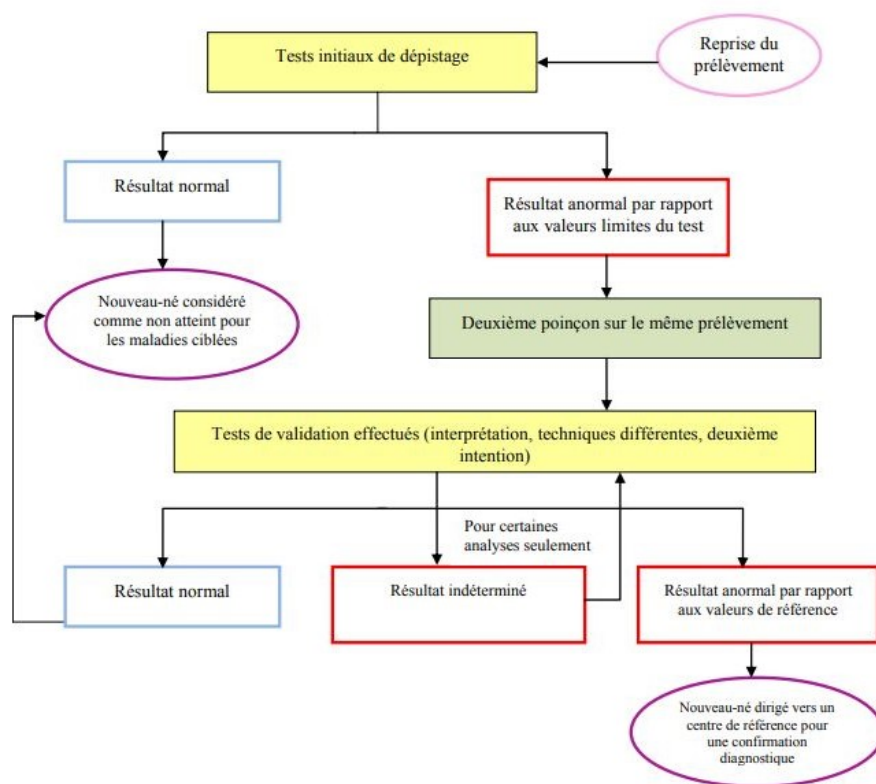


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal août 2018 [MSSS, 2018].

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 MSSS²⁴ 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*

²⁴ 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 d'IVA.

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 l'IVA. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). Les critères de sélection des publications sont présentés dans le tableau A 1. 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)	Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection. Efficacité du dépistage : morbidité, mortalité, qualité de vie. Effets indésirables : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.
Contexte (Setting)	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des neuf EIM considérées.

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

Pour les enjeux éthiques, organisationnels et économiques, les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources 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 calculs²⁵. 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-CA²⁶ employés dans MED-ECHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier l'IVA des autres maladies appartenant au même groupe.

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

²⁵ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients qui ont fait l'objet du dépistage.

²⁶ 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 l'IVA. 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 détiennent une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques et à la collecte de données contextuelles et expérientielles. Les membres ont été invités à se prononcer sur la pertinence du dépistage des maladies évaluées.

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

Processus de délibération et formulation de la recommandation

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de IVA 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 et de la littérature grise

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 2019

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

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

- #23 carnitine transport defect[tiab] OR carnitine uptake defect[tiab] OR ((carnitine[tiab] AND (transport*[tiab] OR uptake[tiab])) AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab])) OR CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSF[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficienc*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCBCKDHA[tiab] OR BCKDHB[tiab] OR DBTt[tiab] OR (maple[tiab] AND syrup[tiab] AND (urine[tiab] OR disease*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND ((keto[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR ketoaciduri*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND alpha[tiab] AND ((keto[tiab] AND acid[tiab]) OR ketoacid[tiab]) AND dehydrogenase*[tiab])
- #25 hydroxymethylglutaricaciduri*[tiab] OR (hydroxymethylglutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutaric[tiab] OR methyl glutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR HMGCL[tiab] OR ((hydroxymethylglutar*[tiab] OR HMG[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutar*[tiab] OR (methyl[tiab] AND glutar*[tiab])))) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND lyase*[tiab]))
- #26 galactosemia*[tiab] OR galactosaemia*[tiab] OR (classic[tiab] AND galactosemia*[tiab]) OR GALT[tiab] OR ((galactose[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR UTP*[tiab]) AND hexose[tiab])) AND phosphate[tiab] AND ((uridylyltransferase[tiab] OR uridyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridyl[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)

Limites²⁷ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : septembre 2019

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

²⁷ 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 l'outil « exclude Medline » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

- #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder
- #7 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR citrullinemia type II/ OR hyperargininemia/ OR hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/ OR hyperammonemia/ OR ornithine/ OR propionic acidemia/ OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase/ OR multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/ OR methylmalonic acidemia/ OR methylmalonic aciduria/ OR isovaleric acid/ OR isovaleryl coenzyme A dehydrogenase/ OR "disorders of carbohydrate metabolism"/ OR biotinidase/ OR biotinidase deficiency/ OR acetyl coenzyme A 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 deficient*)) 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 (deficient*))).ti,ab
- #23 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficient* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficient* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #24 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #25 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #26 (galactosemia* OR galactosaemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionicaacidemia* OR propionicaacidemia* 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 tcb1r 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 uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*))).ti,ab
- #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 (HQP)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

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

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

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

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

Évaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision (ETSAD)

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

<http://www.conseilcanadiendelasante.ca/types/publications/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

http://www.iwk.nshealth.ca/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.newbornbloodspotsscreening.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>

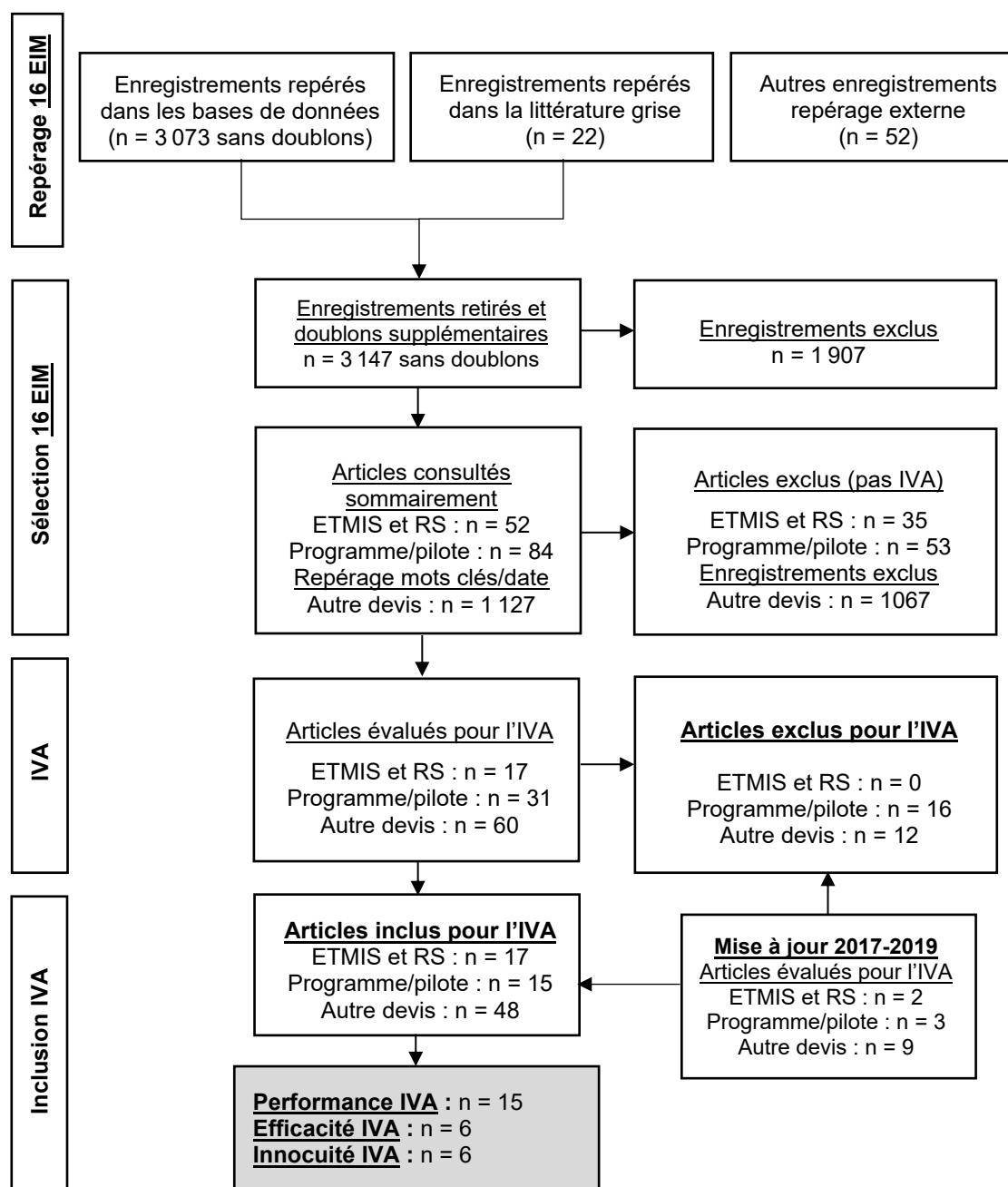
ANNEXE C

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

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

1^{er} janvier 2000 au 31 mars 2017, mise à jour janvier 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 l'IVA

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

Référence	Raison
Évaluation de programme ou projet pilote	
Lund <i>et al.</i> [2020]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA et dépistage implanté en 2012 avec un test de deuxième intention dont les détails ne sont pas mentionnés. Nombre de participants au dépistage entre 2012 et 2019 inconnus.
Ma <i>et al.</i> [2020]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA ne permettant pas de faire les calculs appropriés, et n faible (< 60 000).
Yang <i>et al.</i> [2019]	Données sur la performance incomplètes pour l'IVA ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Cantu-Reyna <i>et al.</i> [2016]	n trop faible et approximatif (10 000) et valeurs seuils manquantes
Hassan <i>et al.</i> [2016]	n trop faible (< 30 000), données sur la performance incomplètes pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016]	Données complètes sur la performance seulement pour l'année 2014, sur un n faible (< 40 000) et aucun cas confirmé cette année-là; prévalence seulement.
Al Hosani <i>et al.</i> [2014]	Aucune donnée sur la performance pour l'IVA permettant de faire les calculs appropriés et n faible (< 60 000); aucune information sur le marqueur et valeur seuil; prévalence seulement.
Sahai <i>et al.</i> [2011]	n trop faible (< 5 000); valeur seuil manquante
Shigematsu <i>et al.</i> [2010]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; nombre important de faux positifs lié à l'utilisation d'antibiotiques contenant un dérivé de l'acide pivalique.
Loukas <i>et al.</i> [2013]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n faible et approximatif (45 000).
Wilcken <i>et al.</i> [2009]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
la Marca <i>et al.</i> [2008]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Yunus <i>et al.</i> [2016]	n trop faible (< 30 000); problématique dans le suivi avec les DN+.
Feuchtbaum <i>et al.</i> [2006]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Yoon <i>et al.</i> [2005]	Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Yoon <i>et al.</i> [2003]	Données reprises dans Yoon 2005.
Wilcken <i>et al.</i> [2003]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article.

Référence	Raison
Évaluation de programme ou projet pilote	
Shigematsu <i>et al.</i> [2002]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article. Données incomplètes sur la performance pour l'IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Lin <i>et al.</i> [2001]	n trop faible et approximatif (2 100) et valeurs seuils de marqueurs non clarifiés.

Sigle : n : nombre de participants au dépistage.

*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

