

JUILLET 2020

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage
néonatal sanguin par spectrométrie de
masse en tandem de l'acidurie
3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG)

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'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG)

Rédaction

Julie Brunet

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Julie Lessard

Direction

Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à ses réunions du 5 mai 2019 et du 23 janvier 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

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

Collaborateurs internes

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

Coordonnatrices scientifiques

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

Adjoint à la directrice

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

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

Gestion de l'information

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISBN 978-2-550-87216-0 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG). Rapport rédigé par Julie Brunet. Québec, Qc : INESSS; 2020. 82 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

D^r Paul Brassard, médecin en santé publique et médecine préventive, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill, chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, CUSM

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

D^{re} Madeleine Durand, spécialiste en médecine interne, professeure agrégée de clinique, centre de recherche du CHUM

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Comité de suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration de conflits d'intérêts

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

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
GLOSSAIRE	IX
MANDAT	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	3
1.1. Question décisionnelle	3
1.2. Question d'évaluation	3
1.2.1. Question d'évaluation principale.....	3
1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques	3
1.3. 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 de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts	4
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	5
2.1. Étiologie	5
2.2. Épidémiologie	6
2.3. Présentation clinique	7
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	8
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	11
3.1. Modalités diagnostiques.....	11
3.2. Modalités de traitement et suivi.....	11
3.2.1. Traitement en phase symptomatique aigüe	12
3.3. Pronostic.....	12
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	15
4.1. Description des études primaires	15
4.1.1. Population et prélèvement sanguin	15
4.1.2. Tests de dépistage.....	15
4.1.3. Confirmation diagnostique	16
4.1.4. Faux négatif	16
4.2. Résultats de performance	21
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive	21
4.2.2. Taux de référence et taux de détection	21
4.2.3. Faux positifs et découvertes secondaires liées au test de dépistage de la HMG par MS/MS	24
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	26
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	27

6.1. Faux positifs.....	27
6.2. Maladies secondaires.....	27
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	29
8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE.....	33
8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels.....	33
8.2. Revue de la littérature économique.....	36
DISCUSSION.....	38
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION	43
RÉFÉRENCES.....	45
ANNEXE A.....	56
Méthodologie	56
ANNEXE B.....	64
Stratégie de repérage de la littérature scientifique	64
ANNEXE C.....	80
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la HMG.....	80
ANNEXE D.....	81
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal de la HMG.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Âge moyen à l'apparition des symptômes, au diagnostic et proportion de patients symptomatiques.....	9
Tableau 2	Atteintes neurologiques et cognitives et décès en fonction du délai diagnostique et du nombre d'épisodes de décompensation	13
Tableau 3	Description des études primaires et des résultats des tests	17
Tableau 4	Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin de la HMG par MS/MS	23
Tableau 5	Découvertes secondaires du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG	24
Tableau 6	Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel de la HMG.....	31
Tableau 7	Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel de la HMG.....	32
Tableau 8	Coûts incrémentaux du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG	37

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Voie métabolique du catabolisme de la leucine et des acides gras	6
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mandat

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

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage sanguin de neuf erreurs innées du métabolisme au programme québécois de dépistage néonatal. La pertinence du dépistage de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) est présentée dans cet avis.

Méthodologie

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

Problématique de santé

La HMG est une maladie autosomique récessive due à un déficit en HMG-CoA lyase, une enzyme essentielle de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine. La prévalence à la naissance de la HMG est méconnue, mais elle serait inférieure à 1 cas sur 600 000 naissances à travers le monde selon un rapport d'une agence d'évaluation des technologies en santé. Au Québec, la HMG fait partie des maladies admissibles au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Selon les experts du comité consultatif, moins de cinq patients atteints seraient connus au Québec. Au Canada, une minorité de provinces et de territoires offrent le dépistage de la HMG, et il n'y a pas de consensus international à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la HMG par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

Il existe une grande variabilité dans les manifestations cliniques chez les patients atteints de la HMG. La présentation clinique est de forme néonatale dans 30 à 50 % des cas, et tous ces patients développent des symptômes précoces au cours de la première semaine de vie. Les autres patients deviennent presque tous symptomatiques au cours de leur première année de vie. Dans presque tous les cas, la première manifestation clinique est une décompensation métabolique aiguë avec hypoglycémie sans cétonurie et hyperammoniémie. Le résultat du test de dépistage néonatal serait disponible avant l'apparition des symptômes chez environ 65 % de tous les enfants atteints. La sévérité de l'atteinte neurologique ou cognitive ne semble pas associée au nombre d'épisodes de décompensation métabolique, au délai avant le diagnostic ou à la forme néonatale. La proportion de décès varie entre 16 et 20 %, et 25 % des patients auraient une incapacité sévère sur le plan cognitif.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les critères diagnostiques de la HMG sont l'excrétion urinaire de quatre métabolites, mais la mesure de l'activité enzymatique de l'enzyme HMG-CoA lyase ou l'analyse de variants génétiques sont utilisées pour la confirmation du diagnostic. Les patients atteints de la HMG doivent éviter l'hypoglycémie et les épisodes de stress métabolique comme le jeûne et les maladies intercurrentes. Une restriction modérée en protéines est normalement recommandée, mais il n'y a pas de consensus concernant le besoin d'une diète restreinte en lipides. Une supplémentation en carnitine est fréquemment prescrite, bien que sa valeur thérapeutique ne soit pas démontrée.

Performance du test de dépistage

Le dépistage néonatal sanguin de la HMG consiste à mesurer la concentration de 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5-OH) par la MS/MS. Même si la sensibilité et la spécificité respectent les normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU), la valeur prédictive positive est très faible et le taux de référence peut être élevé. La découverte de maladies secondaires est susceptible de survenir, car d'autres erreurs innées du métabolisme peuvent augmenter la concentration de C5-OH. De 99,8 à 100 % des enfants référés pour bilan diagnostique ont eu des résultats faux positifs et de 54 à 100 % des cas de maladie secondaire étaient des cas de déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC).

Efficacité et innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude repérée n'a effectué d'analyse comparative sur les issues cliniques des nouveau-nés atteints de la HMG qui ont participé au dépistage néonatal par rapport à ceux des patients atteints de la HMG repérés d'après leurs signes cliniques. Peu d'information est disponible sur l'évolution clinique des patients repérés par dépistage néonatal. En outre, aucune étude n'a été trouvée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la HMG. Les enjeux principaux du dépistage néonatal de la HMG par MS/MS seraient le risque de faux positifs et la découverte d'autres erreurs innées du métabolisme.

Aspects organisationnels et économiques

La transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'avec le dépistage néonatal de la HMG entre 6 et 26 nouveau-nés par an seraient dirigés en urgence vers les centres de référence pour la confirmation diagnostique. Pour le centre fiduciaire, la validation du test de dépistage serait nécessaire, de même qu'une mise à niveau informatique. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait s'assurer que le centre fiduciaire, le laboratoire de confirmation diagnostique et les centres de références disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

Compte tenu de ce qui suit :

- il existe une incertitude concernant la prévalence réelle de la HMG au Québec, et la prévalence mondiale serait inférieure à 1 cas sur 600 000 naissances;
- la corrélation entre le génotype et le phénotype est difficile à établir, puisque l'évolution de la maladie semble surtout liée aux épisodes d'hypoglycémie, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels;
- la décompensation métabolique aigüe est la présentation clinique typique qui survient généralement au cours de la première année de vie, et dans environ 35 % des cas elle apparaît pendant les heures ou les jours suivant la naissance;
- le résultat du test de dépistage néonatal serait disponible avant l'apparition des symptômes pour environ 65 % des patients;
- le pronostic est variable; le développement neurologique et cognitif est sévèrement compromis chez 25 % des patients, et de 16 à 20 % de tous les patients décéderaient de la maladie;
- l'incertitude qui entoure la sensibilité et la valeur prédictive positive du test est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- le nombre de faux positifs et de patients référés pour un bilan diagnostique pourrait être important, et la découverte de maladies secondaires est susceptible de survenir, particulièrement des cas de 3-MCC;
- aucune étude comparative n'a été repérée, qui aurait évalué l'efficacité ou l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

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

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (HMG)

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 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (HMG) is addressed in this report.

Methodology

To evaluate the advisability of adding neonatal screening for HMG 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

HMG is an autosomal recessive disease due to a deficiency in HMG-CoA lyase, an enzyme essential for ketogenesis and leucine metabolism. The birth prevalence of HMG is not clearly known, but it appears to be less than 1 case in 600,000 births worldwide, according to a report from one health technology assessment agency. HMG is one of the diseases covered by the Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) (Québec Dietary Program for the Treatment of Hereditary Metabolic Diseases). According to the experts on the advisory committee, there are fewer than five affected individuals in Québec. A minority of Canadian provinces and territories offer HMG screening, and there is no international consensus on the relevance of newborn blood spot screening for HMG using tandem mass spectrometry (MS/MS).

There is wide variability in clinical manifestations of HMG. In 30 to 50% of cases, symptoms occur during the patient's first week of life. Nearly all other patients become symptomatic during their first year of life. In almost all cases, the first clinical manifestation is acute metabolic decompensation with hypoglycemia without ketonuria or hyperammonemia. The neonatal screening test result is reportedly available before symptom onset in approximately 65% of all affected infants. The severity of the neurological or cognitive impairment does not appear to be associated with the number of episodes of metabolic decompensation, time to diagnosis, or the neonatal form. The proportion of deaths ranges from 16 to 20%, and 25% of patients reportedly experience severe cognitive disability.

Diagnostic and therapeutic modalities

The diagnostic criteria for HMG are the urinary excretion of four metabolites, but the measurement of HMG-CoA lyase enzyme activity or the analysis of genetic variants are used to confirm the diagnosis. Patients with HMG should avoid hypoglycemia and episodes of metabolic stress, such as fasting and intercurrent illnesses. Moderate protein restriction is normally recommended, but there is no consensus regarding the need for a lipid-restricted diet. Carnitine supplementation is frequently prescribed, although its therapeutic value has not been demonstrated.

Screening test's performance

Newborn blood spot screening for HMG consists of measuring the 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5-OH) level by MS/MS. Although the sensitivity and specificity meet the standards of Québec's Neonatal Blood and Urine Screening Program (PQDNSU), the positive predictive value is very low and the referral rate can be high. Secondary diseases may be discovered because other inborn errors of metabolism can increase the C5-OH level. From 99.8% to 100% of infants referred for a diagnostic workup had false-positive results, and 54 to 100% of cases of secondary disease were cases of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency.

Efficacy and safety of neonatal screening

None of the studies identified performed a comparative analysis of the clinical outcomes of newborns with HMG who participated in neonatal screening versus those identified from their clinical signs. Little information is available on the clinical course of patients identified by neonatal screening. In addition, no studies regarding the safety of neonatal HMG screening were found. The main issues with neonatal HMG screening using MS/MS appear to be the risk of false positives and the discovery of other inborn errors of metabolism.

Organizational and economic aspects

Transposing the literature data to the Québec context yields, for neonatal HMG screening, an estimate of 6 to 18 newborns per year who would be urgently referred to the referral centres for diagnostic confirmation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, the screening test would need to be validated and the computer system would need to be upgraded. If tests are added to the program, it should be

ensured that the fiduciary center, the diagnostic confirmation laboratory and the referral centres have the necessary human and financial resources to handle the additional workload involved.

Given the following:

- There is some uncertainty regarding the actual prevalence of HMG in Quebec, and the global prevalence appears to be less than 1 case in 600,000 births;
- A genotype-phenotype correlation is difficult to establish because the course of the disease seems to be related primarily to episodes of hypoglycemia, which can be severe and potentially fatal;
- Acute metabolic decompensation is the typical clinical presentation. It usually occurs during the first year of life, and in about 35% of cases, it occurs during the hours or days after birth;
- The neonatal screening test result is reportedly available prior to symptom onset for approximately 65% of patients;
- The prognosis is variable; neurological and cognitive development is severely compromised in 25% of patients, and 16 to 20% of all patients reportedly die from the disease;
- There is a great deal of uncertainty regarding the test's sensitivity and positive predictive value, in part because of the low incidence of the disease;
- The number of false positives and patients referred for a diagnostic workup can be high, and secondary diseases may be discovered, particularly cases of 3-MCC.
- No comparative studies that evaluated the efficacy or safety of newborn MS/MS blood spot screening for HMG using MS/MS were found.

INESSS does not recommend adding tandem mass spectrometry-based screening for 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (HMG) to the blood platform in Québec's neonatal screening program.

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

SIGLES ET ACRONYMES

3-AMG	Déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase
3-MCC	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
β KT	Déficit en bêta-cétothiolase
BIOT	Déficit en biotinidase
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine
C4DC	Méthylmalonylcarnitine
C5-OH	3-hydroxyisovalerylcarnitine
C5:1	Tiglylcarnitine
C6-DC	3-méthylglutaryl carnitine
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
HCS	Déficit en holocarboxylase synthétase
HMG	Acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique ou déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase
<i>HMGCL</i>	Gène codant pour l'enzyme 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MHBD	Déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal
MGA	Acide méthylglutarique
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NLM	National Library of Medicine
NNSGRC	National Newborn Screening and Genetics Resource Center
NSO	Newborn Screening Ontario
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental

GLOSSAIRE

Allèles

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

Analyse coût-efficacité

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

Autosome

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

Biais de sélection

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

Cétogenèse

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

Cétolyse

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

Corps cétoniques

Composés chimiques comme l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate représentant une source d'énergie pour l'organisme lorsque la glycémie est basse. Ils sont produits à partir de réserves lipidiques, en métabolisant les acides gras¹.

Décompensation métabolique

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

¹ Définition proposée par les auteures.

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 substance¹.

Génotype

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

Hétérozygote

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

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur un autosome, soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents¹.

Phénotype

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

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance¹.

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 dépistage¹.

Taux de référence

Proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage anormal et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés référés par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage¹.

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »¹.

MANDAT

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal des EIM est de repérer 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) au cours des années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment appliqué est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

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

Tous les nouveau-nés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec peuvent bénéficier du dépistage néonatal.

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

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

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

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

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

En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'élargir l'offre de dépistage néonatal [INESSS, 2013]. L'INESSS avait à ce moment recommandé l'ajout de maladies en trois vagues successives. En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'Institut a d'abord évalué la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁵. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG).

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

1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1. Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) au programme québécois de dépistage néonatal?

1.2. Question d'évaluation

1.2.1. Question d'évaluation principale

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

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

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

1.3.1. Données issues de la littérature

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

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

1.3.2. Données issues de processus de consultation

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

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

1.4. Formulation de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts

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

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

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Afin de définir la problématique de santé entourant l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG)⁷ les aspects liés à l'étiologie de la maladie, à l'épidémiologie, à la présentation clinique et au moment de l'apparition des premiers symptômes ont été documentés. Un peu plus d'une douzaine de sources d'information ont été utilisées pour documenter la problématique de santé entourant la HMG dont le chapitre sur les troubles de la cétogenèse et de la cétolyse de l'ouvrage de Saudubray et ses collaborateurs [Morris, 2016], un rapport d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) [Cantero Muñoz *et al.*, 2015], le rapport bisannuel d'Orphanet [2019], les sites Web d'Orphanet [2012] et de l'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2017], les lignes directrices de la National Academy of Clinical Biochemistry [NACB, 2009], l'algorithme diagnostique de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [2006], une revue narrative [Gibson *et al.*, 1988] et des études primaires [Yilmaz *et al.*, 2018; Grünert *et al.*, 2017; Fukao *et al.*, 2014; Vargas *et al.*, 2008; Pié *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie

La HMG est attribuable à un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase (HMG-CoA lyase), une enzyme essentielle de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine (figure 1). Il s'agit d'une condition autosomique récessive causée par la présence de variants génétiques sur les deux copies du gène *HMGCL*⁸, qui entraîne une réduction de l'activité de l'enzyme. Plus de 75 variants génétiques ont été identifiés à ce jour, dont une dizaine de variants jugés pathogènes. Les autres variants génétiques auraient une signification clinique variable, incertaine ou bénigne [NCBI, 2019]. Le spectre des mutations semble clairement spécifique à la population affectée. Les mutations c.122G>A et c.109G>A ont une prévalence élevée, respectivement, en Arabie saoudite et dans la péninsule ibérique où cette maladie est fréquente. Par contre, plusieurs mutations différentes ont été observées dans les autres régions où peu de patients ont reçu ce diagnostic à ce jour [Pié *et al.*, 2007]. Au moins trois variants génétiques existeraient dans la population canadienne de souche acadienne française [Mitchell *et al.*, 1992]. L'incapacité de produire des corps cétoniques sans la HMG-CoA lyase et l'accumulation intracellulaire d'acides organiques toxiques contribueraient aux dommages neurologiques observés chez les patients atteints. Une corrélation entre le génotype et le phénotype est difficile à établir, puisque l'évolution de la maladie semble liée aux épisodes d'hypoglycémie, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels, plus qu'à un génotype particulier [Pié *et al.*, 2007].

⁷ EIM aussi nommée déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase.

⁸ Les identifiants OMIM sont 246 450 pour le phénotype et 613 898 pour le gène [OMIM, 2017].

Figure 1 Voie métabolique du catabolisme de la leucine et des acides gras

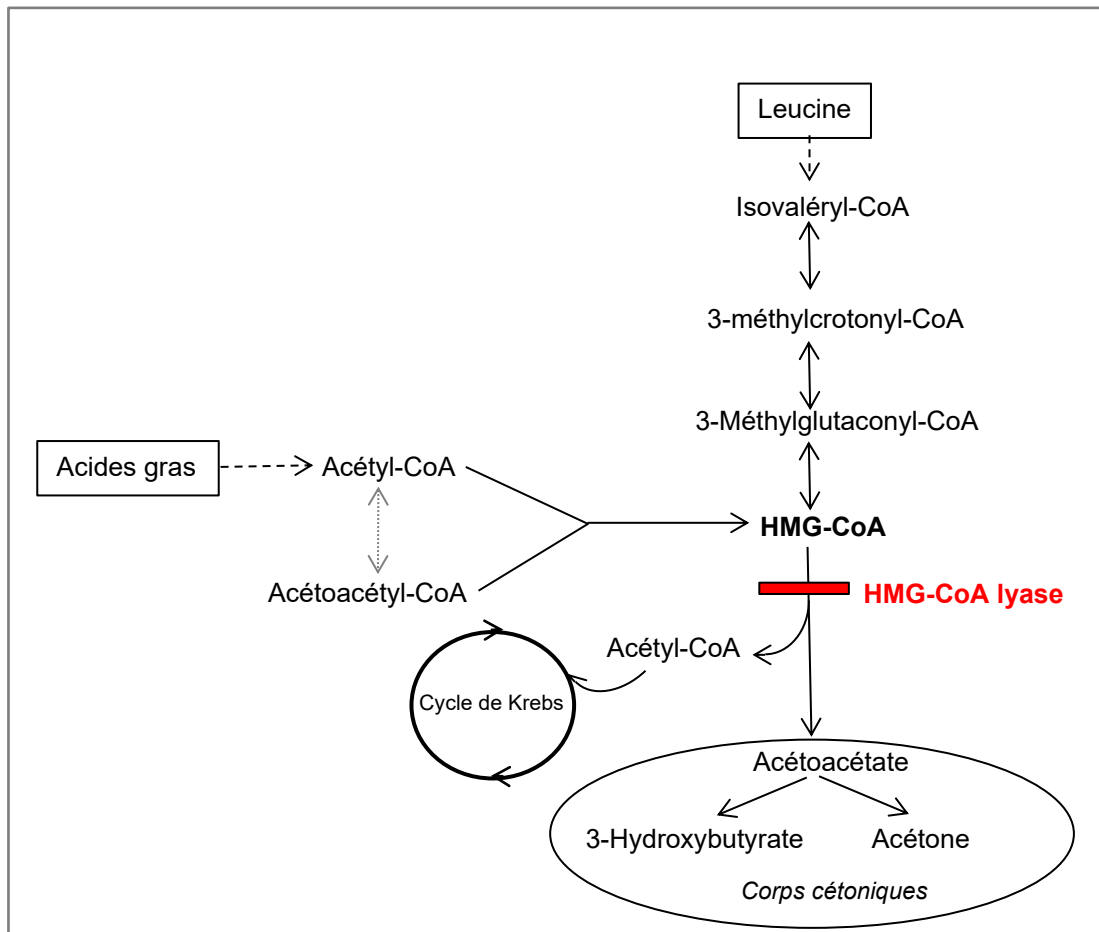


Figure inspirée de Pié *et al.*, 2007, qui montre le rôle essentiel de l'enzyme HMG-CoA lyase dans la dégradation de la leucine et le métabolisme des lipides.

2.2. Épidémiologie

La prévalence réelle de la HMG est inconnue. Selon Yilmaz et ses collaborateurs [2018], elle pourrait être sous-estimée, puisque les diagnostics erronés de syndrome de Reye⁹ et des cas de mort subite du nourrisson non diagnostiqués devraient être pris en considération. Depuis la première description de la maladie en 1976, environ 150 cas ont été rapportés dans la littérature [Grünert *et al.*, 2017]. La majorité des renseignements proviennent d'études de cas ou de petites séries de cas rétrospectives démontrant la rareté de cette EIM, sauf en Arabie saoudite et dans la péninsule ibérique où elle serait l'acidurie organique la plus fréquemment observée [Grünert *et al.*, 2017; Vargas *et al.*, 2008; Pié *et al.*, 2007]. Selon un rapport d'ETMIS, la prévalence mondiale à la naissance est estimée, sur la base de programmes de dépistage, à moins de 1 cas sur 600 000 nouveau-nés, alors qu'elle serait environ 1 cas sur 1 000 000 aux États-Unis

⁹ Le syndrome de Reye est une complication rare des infections respiratoires courantes chez les enfants, dont la présentation clinique peut être similaire à celle de la HMG. Il est plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents, mais des cas surviennent également chez les nourrissons.

[Cantero Muñoz *et al.*, 2015]. En Ontario, où il y a eu 145 000 naissances en 2017 [BORN Ontario, 2018], le dépistage néonatal a été offert de 2006 à 2017 et aucun cas de la HMG n'a été dépisté durant cette période [NSO, 2018]. Au Québec, la HMG fait partie des maladies admissibles au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PQTMH). Selon les experts du comité consultatif, moins de cinq patients sont suivis dans les centres de référence spécialisés en maladies métaboliques au Québec.

2.3. Présentation clinique

Deux phénotypes ont été décrits, soit une forme néonatale et une forme un peu plus tardive qui affecterait surtout les enfants âgés de 3 à 11 mois et apparaîtrait à la suite d'une infection ou d'un autre stress métabolique [Morris, 2016; Cantero Muñoz *et al.*, 2015]. La présentation clinique néonatale est précoce et caractérisée par l'apparition de symptômes au cours des heures ou des jours suivant la naissance chez 30 à 50 % des patients [Grünert *et al.*, 2017; Morris, 2016; Cantero Muñoz *et al.*, 2015]. La majorité des patients deviennent symptomatiques à la suite d'une infection au cours de la première année de vie. Les signes cliniques sont variables, allant d'une présentation néonatale sévère menant souvent au décès à un diagnostic à l'âge adulte, quoique ce dernier serait beaucoup plus rare. En général, la première manifestation clinique est une décompensation métabolique aigüe, qui a été rapportée chez 94 % des patients d'une série de 37 cas [Grünert *et al.*, 2017]. Les autres signes cliniques incluent de l'irritabilité, de la léthargie, une crise épileptique, de l'hypotonie, une tachypnée, une hépatomégalie, des vomissements et le coma [Grünert *et al.*, 2017; Gibson *et al.*, 1988]. Les anomalies les plus fréquemment observées dans les résultats de laboratoire sont l'hypoglycémie, l'acidose, l'hyperammoniémie et une élévation des transaminases [Grünert *et al.*, 2017]. Deux cas de cardiomyopathie dilatée associée à la HMG ont été décrits dans la littérature; ils concernaient un enfant de 7 mois et un adulte de 23 ans [Leung *et al.*, 2009; Gibson *et al.*, 1994].

La présentation clinique de la HMG est similaire à celle du syndrome de Reye. La seule façon de différencier les deux maladies est une analyse des acides organiques urinaires. Quelques diagnostics erronés ont été rapportés dans la littérature [Gibson *et al.*, 1988]. En cas d'infection, de jeûne, de diarrhée ou de vomissements, l'augmentation des besoins cellulaires en énergie et un apport réduit en glucose résultent en un catabolisme qui produit des acides aminés et des acides gras. La dégradation accrue de la leucine et des acides gras est une tentative de l'organisme pour combler les besoins en énergie sous forme de cétones. Lorsque la HMG-CoA lyase est déficiente, l'augmentation de la dégradation de la leucine et de l'oxydation des acides gras entraîne une accumulation de 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA. Ce substrat accumulé produit une acidose métabolique et inhibe la gluconéogenèse, ce qui entraîne une hypoglycémie, et inhibe également le cycle de l'urée, causant ainsi une hyperammoniémie [NECMP, 2013]. Les encéphalopathies et les complications neurologiques à long terme sont fréquentes, car la combinaison d'une hypoglycémie sévère et de corps cétoniques déficients rend le cerveau extrêmement vulnérable à l'hypoglycémie [Puisac *et al.*, 2010]. La moitié des patients souffriraient d'un retard psychomoteur [Grünert *et al.*, 2017].

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

L'âge à l'apparition des symptômes pourrait être déterminé par l'activité enzymatique résiduelle. Les patients dont l'activité enzymatique est presque nulle développeraient des symptômes très tôt après la naissance [Muroi *et al.*, 2000]. L'âge moyen à l'apparition des symptômes a varié entre 5,5 et 35 mois (intervalle entre 1 jour et 17 ans) dans quatre séries de cas. Le tableau 1 présente la proportion de patients symptomatiques en période néonatale et postnéonatale dans ces études. Sur 82 patients repérés d'après leurs signes cliniques, 29 (35 %) ont développé des symptômes en période néonatale, 37 (45 %) entre 1 mois et 1 an et 16 (20 %) après 1 an. En excluant la série de cas de Vargas et ses collaborateurs [2008] qui ne précisait pas l'âge exact à l'apparition des symptômes en période néonatale, tous les cas néonataux ont développé des symptômes au cours de la première semaine de vie. Sur les cinq patients de l'étude de Grünert et ses collaborateurs [2017] qui ont participé au dépistage néonatal, tous étaient devenus symptomatiques avant de recevoir entre 2 et 63 jours (médiane de 6 jours), les résultats du dépistage.

Tableau 1 Âge moyen à l'apparition des symptômes, au diagnostic et proportion de patients symptomatiques

Étude (pays)	Nombre total de cas	Proportion de cas consanguins (%)	Âge moyen à l'apparition des symptômes (intervalle)	Âge moyen au diagnostic (intervalle)	Proportion de cas symptomatiques (%)			
					Période néonatale		Période postnéonatale	
					0-7 j	8-30 j	31 j - 1 an	> 1 an
Grünert <i>et al.</i> , 2017 (Divers*)	37	17/37 (46 %)	5,5 mois (1 j à 4 ans) <i>n</i> = 36	26,5 mois (prénatal à 36 ans) <i>n</i> = 35	18/36 (50 %)	0/36 (0 %)	15/36 (42 %)	3/36 (8 %)
Yilmaz <i>et al.</i> , 2018 (Divers†)	20	10/14 (71 %)	<i>n.r.</i>	9,7 mois (1 à 5 ans) <i>n</i> = 19	4/19 (21 %)	0/19 (0 %)	12/19 (63 %)	3/19 (16 %)
Vargas <i>et al.</i> , 2008 (Brésil) ‡	15	<i>n.r.</i>	35 mois (< 1 mois à 17 ans) <i>n</i> = 15	<i>n.r.</i>	2/15 (13 %)		6/15 (40 %)	7/15 (47 %)
Muroi <i>et al.</i> , 2000 (Japon)	5	1/5 (20 %)	7 mois (1 j à 15 mois) <i>n</i> = 5	<i>n.r.</i>	2/5 (40 %)	0/5 (0 %)	1/5 (20 %)	2/5 (40 %)
Gibson <i>et al.</i> , 1988 (Divers)	18§	<i>n.r.</i>	7,3 mois (2 j à 2 ans) <i>n</i> = 7	<i>n.r.</i>	3/7 (43 %)	0/7 (0 %)	3/7 (57 %)	1/7 (14 %)

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

* Les patients de cette étude venaient de 13 centres métaboliques : 1 en Belgique, 1 aux Pays-Bas, 1 en Suisse, 2 en Turquie et 8 en Allemagne. Les pays d'origine des patients sont : Turquie (30 patients), Allemagne (4), Italie (1), Portugal (1) et Russie (1). En tout, 70 % des cas ont eu un diagnostic confirmé par analyse enzymatique ou génétique [Grünert *et al.*, 2017].

† Le pays d'origine est spécifié pour 18 patients : Pakistan (*n* = 4), Émirats arabes unis (*n* = 1), Portugal (*n* = 1), Chine (*n* = 1), Arabie saoudite (*n* = 4), Australie (*n* = 1), Maroc (*n* = 1), 2 Chili (*n* = 2), États-Unis (*n* = 3). Le patient du Maroc a été exclu, puisqu'il a reçu son diagnostic en période prénatale et qu'aucun symptôme n'a été rapporté [Yilmaz *et al.*, 2018].

‡ Treize des quinze patients (87 %) ont des ancêtres portugais; 47 % des cas ont eu un diagnostic confirmé [Vargas *et al.*, 2008].

§ Sur les 18 cas rapportés dans l'étude de Gibson [1988], 11 ont été exclus, car ils ont été rapportés dans l'étude de Yilmaz et ses collaborateurs [2018].

Abréviations : j : jour; *n* : nombre; *n.r.* : non rapporté.

Points saillants

La HMG est une maladie extrêmement rare avec environ 150 cas connus à travers le monde. La prévalence mondiale serait inférieure à 1 cas sur 600 000 naissances.

La corrélation entre le génotype et le phénotype est difficile à établir, puisque l'évolution de la maladie semble surtout liée aux épisodes d'hypoglycémie, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels.

La première manifestation clinique est généralement une décompensation qui survient au cours des heures ou des jours suivant la naissance dans environ 35 % des cas, et un peu plus tardivement après l'obtention du résultat du test de dépistage néonatal pour environ 65 % des patients.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1. Modalités diagnostiques

Le diagnostic l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) est tout d'abord basé sur le tableau clinique et sur la présence d'acides organiques urinaires typiques. L'ACMG [2006] a recommandé pour tous les nouveau-nés qui ont eu un résultat positif au test de dépistage visant la 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5-OH) par MS/MS un diagnostic différentiel par l'analyse des acides organiques urinaires et d'acylcarnitines plasmatiques. Chez les patients atteints de la HMG, l'excrétion urinaire est élevée pour quatre métabolites, soit : l'acide 3-hydroxy-3 méthylglutarique, l'acide méthylglutarique (MGA), l'acide 3-méthylglutaconique et l'acide 3-hydroxyisovalérique (3-HIVA) [Morris, 2016; Dietzen *et al.*, 2009; Gibson *et al.*, 1988]. Les taux d'acylcarnitines plasmatiques C5-OH et de 3-méthylglutaryl-carnitine (C6-DC) sont également élevés [Grünert *et al.*, 2017].

La mesure de l'activité de la HMG-CoA lyase dans les leucocytes et les fibroblastes ou l'analyse de variants génétiques sont utilisées pour confirmer le diagnostic [Morris, 2016]. Pour les familles qui ont des antécédents de la HMG, il est possible de faire le diagnostic prénatal par la mesure de la MGA dans l'urine de la mère [Grünert *et al.*, 2017] ou par l'analyse de variants génétiques à partir d'un prélèvement de liquide amniotique [Pié *et al.*, 2003]. Malheureusement, cette prise en charge précoce ne prévient pas toujours la décompensation métabolique en période néonatale.

3.2. Modalités de traitement et suivi

Les patients atteints de la HMG doivent éviter les épisodes de stress métabolique, comme le jeûne et les maladies intercurrentes, et maintenir un apport élevé en glucides durant ces épisodes pour éviter une hypoglycémie. Une restriction modérée en protéines est normalement recommandée pour éviter une surcharge en leucine, acide aminé dont le catabolisme est affecté par la réduction de l'activité de l'HMG-CoA lyase [Morris, 2016]. Il n'y a pas de consensus quant au besoin d'une diète restreinte en lipides, et certains patients ont eu un développement normal sans aucune diète restrictive. Une supplémentation en carnitine est fréquemment prescrite, bien que sa valeur thérapeutique ne soit pas prouvée [Morris, 2016]. Selon Puisac et ses collaborateurs [2010], une supplémentation en carnitine pourrait être bénéfique pour prévenir le développement de la cardiomyopathie dilatée, les deux cas décrits ayant une déficience secondaire en carnitine. De plus, la démonstration d'une augmentation du stress oxydatif chez les patients atteints de la HMG renforce l'importance d'une thérapie antioxydante et expliquerait le rôle positif de la L-carnitine [Delgado *et al.*, 2019; Dos Santos Mello *et al.*, 2015]. Le traitement diététique optimal n'est pas défini, et la thérapie doit être adaptée selon la sévérité de chaque cas [Yilmaz *et al.*, 2018].

3.2.1. Traitement en phase symptomatique aigüe

Des protocoles cliniques à suivre en cas de décompensation métabolique associée à la HMG ont été publiés par le British Inherited Metabolic Disease Group [BIMDG, 2016] et par le New England Consortium of Metabolic Programs [NECMP, 2013]. Il existe un consensus entre ces deux protocoles, indiquant qu'une perfusion intraveineuse de glucose est requise lorsque l'apport oral en glucides est compromis et de bicarbonate de sodium pour corriger une acidose sévère. Pour certains patients, la tolérance au jeûne est très faible, et une sonde naso-gastrique est parfois utilisée pour l'alimentation nocturne [Yilmaz *et al.*, 2018].

Aucune étude portant sur l'efficacité du traitement n'a été recensée dans la littérature concernant le dépistage de la HMG.

3.3. Pronostic

La série de cas de Grünert et ses collaborateurs [2017] a été utilisée pour examiner les liens entre le temps nécessaire pour établir le diagnostic, le nombre de décompensations métaboliques et les issues neurologiques et cognitives des patients atteints de la HMG. Ces auteurs mentionnent que le développement cognitif serait normal pour 50 % et sévèrement compromis chez 25 % des patients atteints de la HMG [Grünert *et al.*, 2017]. La sévérité de l'incapacité neurologique ou cognitive ne semble pas associée au nombre d'épisodes de décompensation métabolique, au temps passé avant d'obtenir le diagnostic ou à la forme néonatale. Ainsi, 48 % des patients ont eu une forme néonatale et 52 % une forme plus tardive. La proportion d'enfants avec une incapacité de modérée à sévère était de 44 % (7/16) parmi ceux atteints d'une forme néonatale et de 41 % (7/17) parmi ceux avec une forme plus tardive (tableau 2). Au moment de la collecte des données, 31 patients étaient en vie et 6 étaient décédés (16 %) à un âge moyen de 12 ans (entre 4 mois et 40 ans), dont 1 sans description de l'atteinte. Une proportion plus élevée de patients avec une incapacité sévère sont décédés (4/9) à un âge variant entre 2 et 14 ans comparativement à ceux dont l'incapacité était modérée ou légère (1/7; décès à 40 ans) ou sans incapacité (aucun décès), et ce, malgré un délai diagnostique moyen de 3 mois pour les atteintes sévères et beaucoup plus long pour les atteintes légères (19 mois) et modérées (103 mois). En comparaison, dans l'étude de Vargas et ses collaborateurs [2008], 3 patients sur 15 étaient décédés (20 %) à un âge moyen de 6,5 ans (entre 6 mois et 18 ans).

Les observations de Grünert et ses collaborateurs [2017] divergent de l'opinion de Morris [2016] qui mentionne que, pour les patients chez qui la présentation clinique est néonatale, les problèmes neurologiques seraient fréquents, et ces patients seraient aussi plus à risque d'avoir des épisodes d'encéphalopathie récurrente pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

Tableau 2 Atteintes neurologiques et cognitives et décès en fonction du délai diagnostique et du nombre d'épisodes de décompensation

Atteinte neurologique et cognitive	Forme néonatale	Forme postnéonatale	Délai diagnostique (intervalle)	Nombre moyen d'épisodes de décompensation métabolique (intervalle)	Décès (n)
Incapacité sévère	4	5	3 mois (0 à 12 mois) n = 9	3,3 (1 à 10) [†] n = 8	4
Incapacité modérée	3	2	103 mois (0 à 36 ans) n = 5	1,7 (0 à 3) [‡] n = 3	1
Incapacité légère	1	1	19 mois (2 à 36 mois) n = 2	3,0 (2 à 4) n = 2	0
Sans Incapacité	8	9	< 1 mois (0 à 6 mois) n = 16	4,4 (0 à > 20) [§] n = 18	0

Données tirées de Grünert et ses collaborateurs [2017].

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude. Sur les 37 patients de l'étude, 3 ont été exclus en raison de l'absence de données sur les issues neurologiques et cognitifs.

† Dans un cas, le nombre d'épisodes de décompensation métabolique indiqué était plus de 10; ce nombre a été conservé pour calculer la moyenne. Dans un deuxième cas, le nombre d'épisodes de décompensation métabolique n'était pas disponible.

‡ Dans deux cas, le nombre d'épisodes de décompensation métabolique n'était pas disponible.

§ Dans deux cas, le nombre d'épisodes de décompensation métabolique était indiqué par « plus de 10 » et « plus de 20 », et ces nombres ont été conservés pour calculer la moyenne.

Abréviation : n : nombre.

Par ailleurs, deux cas de patientes atteintes de la HMG, qui avaient donné naissance à des bébés en bonne santé, ont été rapportés dans la littérature. L'une de ces patientes, dont l'état était stable depuis l'adolescence, a connu un épisode de décompensation métabolique sévère au moment de l'accouchement, malgré les précautions appliquées et le suivi rigoureux [Pipitone *et al.*, 2017]. La deuxième patiente a connu de multiples épisodes de décompensation métabolique au cours de sa première grossesse. Elle est décédée au premier trimestre de sa deuxième grossesse, des suites d'une décompensation métabolique sévère qui avait préalablement causé le décès du fœtus [Langendonk *et al.*, 2012]. Ces auteurs ont aussi rapporté un autre cas de décès intra-utérin d'un fœtus de dix semaines, causé par une décompensation métabolique chez une femme atteinte de la HMG.

Points saillants

Le pronostic est variable et le développement neurologique et cognitif est sévèrement compromis chez 25 % des patients atteints de la HMG et de 16 à 20 % des patients décéderaient de la maladie.

Selon la plus grande série de cas recensée, il n'existe pas d'association entre la forme néonatale et la sévérité des incapacités liées aux problèmes neurologiques ou cognitifs.

4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) de ceux non atteints.

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer onze études provenant de programmes de dépistage, qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG (tableau 3). L'ensemble de l'information et les indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits et calculés par les auteurs de l'avis à partir de l'information disponible dans les études primaires.

4.1.1. Population et prélèvement sanguin

Les populations étudiées ont varié entre 164 000 et près de 3 millions de nouveau-nés soumis au dépistage aux États-Unis, en Europe, en Asie et au Moyen-Orient.

Les données ont été colligées à partir de onze programmes de dépistage qui ont rapporté des données pour des périodes variant entre 2 et 10 ans de 1998 à 2014.

Le premier prélèvement sanguin a été effectué entre 24 h et 72 h de vie pour sept études, entre 3 et 7 jours de vie dans trois études et il n'a pas été spécifié pour une étude. Dans six études, un protocole particulier avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé a été appliqué pour les prématurés et/ou les nouveau-nés de très faible poids ou hospitalisés aux soins intensifs¹⁰.

4.1.2. Tests de dépistage

Les 11 études retenues ont utilisé le 3-hydroxyisovalérylcarnitine (C5-OH) comme marqueur principal, mais les valeurs seuils, le nombre de tests et de prélèvements utilisés pour référer un patient en confirmation diagnostique ont varié entre les études. De plus, une concentration élevée en C5-OH n'est pas spécifique à la HMG. La découverte d'autres erreurs innées du métabolisme (ciblées ou non par le dépistage) est susceptible de survenir, car une augmentation de la C5-OH est associée à d'autres EIM comme les déficits en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase (3-MCC), en holocarboxylase synthétase (HCS), en bêta cétothiolase (β KT), en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA

¹⁰ Prématurés de < 36 sem., 3 prélèvements (24-72 h, 2 sem. et 3-4 sem.) [Lim *et al.*, 2014]; prématurés de < 32 sem. : 2^e prélèvement après 14 jours [Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]; prématurés de < 32 sem. : 2^e prélèvement après 1 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 2 sem. et avant le congé [Zytkovicz *et al.*, 2001].

déshydrogénase type néonatal (MHBD), en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase (3-AMG) et en biotinidase (BIOT).

Afin de mieux cibler la condition expliquant une C5-OH élevée et de réduire le nombre de résultats faux positifs liés au test, l'usage de marqueurs secondaires et de ratios de métabolites a été proposé pour la HMG¹¹. Cinq des dix études ont utilisé des marqueurs secondaires (C5-OH/C8, C6-DC, C5-OH/C2 et C5 :1/C2) [Lim *et al.*, 2014; Couce *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Zytковicz *et al.*, 2001], et des valeurs anormales pour deux marqueurs étaient exigées pour deux études [Lim *et al.*, 2014; Vilarinho *et al.*, 2010]. Dans quatre études, des nouveau-nés pouvaient être orientés vers une confirmation diagnostique après le premier essai par MS/MS en présence d'une concentration élevée ou très élevée du marqueur visé [Lam *et al.*, 2013; Couce *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Zytковicz *et al.*, 2001]. Dans cinq études, les auteurs ont rapporté l'utilisation d'un deuxième prélèvement pour les patients chez qui les concentrations étaient aux limites de la normalité [Alfadhel *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2014; Couce *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006]. La démarche vers la confirmation diagnostique n'était pas décrite dans l'article de Vilarinho et ses collaborateurs [2010].

4.1.3. Confirmation diagnostique

Les onze études retenues ont précisé l'utilisation des acides organiques urinaires, quatre études ont spécifié avoir repris le test de dépistage et six ont mentionné que les acylcarnitines avaient été testées. Cinq études ont indiqué avoir eu recours à l'analyse de l'activité enzymatique, et des analyses génétiques ont pu être effectuées de façon facultative dans quatre études. Le nombre de patients avec un résultat positif de dépistage qui ont complété la démarche diagnostique a été rapporté ou calculé dans six études sur les onze retenues.

4.1.4. Faux négatif

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans dix études, bien que neuf auteurs aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif pour la HMG. Schulze et ses collaborateurs [2003] ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour s'informer à propos du diagnostic concernant les cas d'EIM non repérés par le dépistage. Dans trois études, la centralisation des tests de dépistage et des diagnostics dans un même centre [Lim *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010] a permis de réduire le risque de manquer des faux négatifs.

¹¹ C6-DC et C6OH-DC, C5-OH/C0, C5-OH/C2, C5-OH/C3, C5-OH/C8 et C4DC+C5OH [NLM, 2011; NACB, 2009].

Tableau 3 Description des études primaires et des résultats des tests

Étude pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat du test de dépistage et du test diagnostique			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal	VP	FN	FP†
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017 Arabie saoudite	Programme : 2005-2012 (775 000)	24 h	C5-OH (≥ 0,8 µM)	≥ VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et 2 ^e prélèvement	Reprise du test de dépistage (MS/MS) et AOU	DN+ : n.r. Dx : n.r.	14	0	n.r.
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006- 2010 Programme : 2010-2014 (177 267)	Recommandé > 24 h‡ Moyenne : 47,9 h	C5-OH (> 1,0 µM) et Secondaire : C5- OH/C8 (> 10,0)	≥ VS en 2 essais (2 ^e prélèvement possible)	ACP, AOU, et: analyses génétiques ou enzymatiques possibles	DN+ :57 DX : 57	0	0	57
Lam <i>et al.</i> , 2013 États-Unis (Californie)	Programme : 2005-2010 (2 959 108)	n.r.§	C5-OH (> 0,9 µM)¶	≥ VS élevées en 1 essai	Spécifique à chacun des 15 centres métaboliques; AOU; analyse enzymatique ou génétique selon la couverture d'assurances	DN+ :440 DX : 440	1	n.r.	439
Lindner <i>et al.</i> , 2011 Allemagne, (3 États du sud- ouest)	Programme : 1999-2009 (1 084 195)	≤ 2001 : 3-5 j ≥ 2002 : 36-72 h	C5-OH (> 1,0 µM)	≥ VS en 2 à 3 essais** sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	AOU, ACP	DN + n.r. DX : n.r.	1	0	n.r.

Étude pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat du test de dépistage et du test diagnostique			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal	VP	FN	FP†
Couce <i>et al.</i> , 2011 Espagne	Programme : 2000-2010 (210 165)	2000-2001 : 5-8 j > 2002 : 3 j	C5-OH (n.r.) Secondaire : C6-DC (n.r.)	> VS élevée sur 1 ^{er} essai ≥ VS limites en 1 essai sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	AOU, AC	DN + : n.r. Dx : n.r.	1	0	n.r.
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010 Portugal	Programme : 2005-2009 (316 243)	3-6 j	C5-OH (> 1 µM) et C6-DC (> 0,07 µM)	n.r.	AOU et analyses génétiques	DN + : n.r. Dx : n.r.	3	0	n.r.
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan (2 centres)	Pilote : 2000- 2006 (592 717)	24 h après le 1 ^{er} boire à 72 h	C5-OH <u>Centre 1</u> : Limite : ≥ 0,75 µM Élevée : ≥ 1,25 µM <u>Centre 2</u> : Limite : ≥ 0,6 µM Élevée : ≥ 1,5 µM	≥ VS élevées en 1, ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	AOU, AC (avant et après charge en carnitine) Si disponibles analyses génétiques	DN+ : 138 Dx : 136†	0	0	136
Kasper <i>et al.</i> , 2010 Autriche	Programme : 2002-2009 (622 489)	36-72 h	Primaire : C5-OH (n.r.) Secondaire : C5 :1 (n.r.) C5-OH/C2 (n.r.) C5 :1/C2 (n.r.)	≥ VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	Reprise du test de dépistage (MS/MS), ACU et AOU	DN+ : n.r. Dx : n.r.	2	0	n.r.

Étude pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement*	Test de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat du test de dépistage et du test diagnostique			
			Marqueur (valeur seuil ou ratio)	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal	VP	FN	FP†
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	Programme : 2003-2004 (239 415)	Recommandé ≥ 24 h Moyenne : 39 h	C5-OH Limite : > 1,37 Élevée : > 2,6 µM	> VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement, ou > VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	Reprise du test de dépistage (MS/MS); AOU, ACP; analyses génétiques et de l'activité enzymatique si disponibles et remboursées	DN+ 16 Dx : 16	0	0	16
Schulze <i>et al.</i> , 2003† Allemagne	Programme : 1998-2001 (250 000)	3-7 j	C5-OH (> 1,0 µM)	≥ VS en 2 à 3 essais++ sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	Reprise du test de dépistage (MS/MS); activité enzymatique dans fibroblastes, AOU	DN+ : 31 Dx : 20‡	0	0	20
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	Programme : 1999-2001 (164 000)	1-3 j	C5-OH (> 0,8)§§ Secondaire : C6-DC (> 0,12)§§	≥ VS très élevées en 1 essai ou ≥ VS élevées en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU et activité enzymatique dans les lymphocytes ou fibroblastes	DN+ : 45 Dx : 41‡‡‡	0	0	41

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

* Les conditions particulières ont été décrites dans le texte.

† Les faux positifs peuvent inclure les cas néonataux ou maternels de 3-MCC, βKT, HCS, 3-AMG et MHBD.

‡ Les échantillons prélevés à < 24 heures de vie ont nécessité un second prélèvement (âge non rapporté) [Lim *et al.*, 2014].

§ Actuellement entre 12 et 48 h selon la brochure du programme californien (<https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/Pages/nbs/Collection-Information.aspx>), consulté le

3 juin 2019.

|| Une erreur d'unité de mesure de la valeur seuil est suspectée. Considérant l'ensemble des études de programmes consultées, il est possible que l'unité soit plutôt μM .

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

** Il pourrait y avoir un chevauchement des participants avec l'étude de Lindner et ses collaborateurs [2011] pour la période 1999-2001, puisque la région et la période étudiée par Schulze et ses collaborateurs [2003] chevauchent celles de l'étude de Lindner et ses collaborateurs [2011].

++ Si le 1^{er} essai a été supérieur à 130 % de la VS et le 2^e essai a été normal, un 3^e essai a été effectué [Schulze *et al.*, 2003].

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

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

||| 41 nouveau-nés dont le marqueur C5-OH était élevé ont complété la démarche diagnostique et 4 ont été exclus, car leur démarche était incomplète [Zytkovicz *et al.*, 2001].

Sigles et abréviations : AC : acylcarnithine; ACP : acylcarnithine plasmaticque; AOU : acides organiques urinaires; 3-AMG : déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; β KT : déficit en bêta-cétothiolase; C2 : acétylcarnitine; C5-OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine; C5:1 : tiglylcarnitine; C6-DC : 3-méthylglutaryl carnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx. : diagnostic complet; FN : faux négatif; FP : faux positif; HCS : déficit en holocarboxylase synthétase; h : heure; j : jour; MHBD : déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal; n : nombre; n.r. : non rapporté; μM : micromolaire; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 4 présente les résultats de performance, soit la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, le taux de référence et le taux de détection, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les onze études retenues, le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic de la HMG a varié entre 0 et 14.

4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie. Une sensibilité de 100 % a pu être calculée pour cinq études. Le faible nombre de patients qui ont reçu un diagnostic dans ces études entraîne une imprécision concernant les estimations de sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance. De plus, cette sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués faute d'un système de repérage systématique pour toutes les études sauf une [Schulze *et al.*, 2003]. Une spécificité de 99,968 % à 99,993 % a été calculée dans six études. Les normes édictées par le PQDNSU sur la performance sont respectées pour la sensibilité et pour la spécificité (norme 3.1 à 99 %; [MSSS, 2018]). Toutefois, une des six études pour lesquelles une spécificité a été calculée obtient un seuil inférieur à celui de 99,975 %, jugé limite par les experts du comité consultatif, et deux ont un seuil conforme à cette valeur ou légèrement supérieur.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints de la maladie parmi tous ceux qui ont eu un résultat de dépistage positif. Pour six études, dont cinq qui n'ont pas repéré de nouveau-nés atteints, la valeur prédictive positive a été estimée entre 0 % et 0,2 %.

4.2.2. Taux de référence et taux de détection

Les données disponibles dans six études ont permis de calculer un taux de référence qui a varié entre 6,7 et 32,2 sur 100 000 participants au dépistage, près de la limite acceptable pour une étude selon les normes édictées par le PQDNSU, puisque le taux de chaque maladie doit être inférieur à 35 patients orientés vers la confirmation diagnostique sur 100 000 participants (norme 3.5; [MSSS, 2018]). Les données rapportées dans six études ont permis de calculer un taux de détection variant entre 1 cas sur 55 357 nouveau-nés (Arabie saoudite) et 1 cas sur 2 959 108 nouveau-nés (États-Unis) qui ont participé au dépistage. Une incertitude demeure à propos des taux de détection calculés, puisque l'ajout d'un cas de la HMG peut faire varier considérablement ces estimations. De plus, un certain nombre de nouveau-nés référés n'ont pas complété la démarche durant la période étudiée et ils pourraient éventuellement avoir reçu un diagnostic de la HMG qui n'aurait pas été rapporté dans l'étude.

Parmi cinq autres études de programme menées auprès de plus de 100 000 nouveau-nés, qui incluaient la HMG dans les maladies ciblées, une prévalence entre 1 cas sur 136 049 et 1 cas sur 199 143 participants au dépistage a été rapportée dans deux études d'Arabie saoudite et des Émirats arabes unis [Alratrout *et al.*, 2017; Al-Jasmi *et al.*, 2016]¹², alors que trois études n'ont pas rapporté de cas de la HMG [Yang *et al.*, 2018; Marsden, 2003; Wilcken *et al.*, 2003]¹³.

¹² Ces deux études n'ont pas été retenues pour l'analyse de la performance, puisqu'elles ne rapportaient que le nombre de cas de la HMG et le nombre total de participants au dépistage.

¹³ Ces trois études n'ont pas été retenues pour l'analyse de la performance, puisque les données présentées étaient insuffisantes pour faire les calculs requis.

Tableau 4 Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin de la HMG par MS/MS

Étude	Nombre de participants	VP	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (IC95%)
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	775 000	14	100 % (78,47-100)	n.d.	0	1 :55 357	n.d.
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	0	n.d.	99,968 % (99,958-99,975)	32,2	n.d.	0 (0-6,3)
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	1	n.d.	99,985 % (99,984-99,986)	14,9	1 :2 959 108	0,2 (0,04-1,3)
Lindner <i>et al.</i> , 2011	1 084 195	1	100 % (20,66-100)	n.d.	0.	1 :1 084 195	n.d.
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	1	100 % (20,66-100)	n.d.	0	1 :210 165	n.d.
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	3	100 % (43,85-100)	n.d.	0	1 : 105 414	n.d.
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717*	0	n.d.	99,977 % (99,973-99,981)	23,3	n.d.	0 (0-2,7)
Kasper <i>et al.</i> , 2010	622 489	2	100 % (34,23-100)	n.d.	0	1 : 311 245	n.d.
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	0	n.d.	99,993 % (99,989-99,996)	6,7	0	0 (0-19,4)
Schulze <i>et al.</i> , 2003 [‡]	250 000*	0	n.d.	99,992 % (99,988-99,995)	12,4	0	0 (0-16,1)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	0	n.d.	99,975 % (99,966-99,982)	27,4	0	0 (0-8,6)

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'article. Les IC95% pour la sensibilité, la spécificité et la VPP ont été calculés à l'aide de la méthode de Wilson pour des proportions.

* Des patients ont été exclus des calculs (2 pour Niu [Niu *et al.*, 2010], 11 pour Schulze [Schulze *et al.*, 2003] et 4 pour Zytkovicz [Zytkovicz *et al.*, 2001]), puisque la démarche diagnostique n'a pas été complétée à la suite d'un résultat positif au dépistage. Voir tableau 3.

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

4.2.3. Faux positifs et découvertes secondaires liées au test de dépistage de la HMG par MS/MS

Les faux positifs incluent la détection des erreurs innées du métabolisme qui ne sont pas visées par le dépistage (maladies secondaires), mais qui se caractérisent par la présence de concentrations élevées du marqueur ciblé par le test (C5-OH). Pour les onze études retenues, le taux de détection des autres EIM a varié entre 1 : 12 662 et 1 : 163 996 (tableau 5), soit un taux de détection généralement beaucoup plus élevé que celui de la HMG (tableau 4). Certains auteurs y incluent aussi des cas de 3-MCC maternels. Les cas de 3-MCC néonataux représentaient de 54 à 100 % des cas de maladies secondaires. Le taux de référence pour les maladies non ciblées par le programme de dépistage doit demeurer inférieur à 1 : 10 000. Bien que le taux de référence pour le 3-MCC¹⁴ respecte la norme du PQDNSU, ce taux se situe à 0,6 : 10 000 et s'approche donc de ce seuil pour deux études.

Tableau 5 Découvertes secondaires du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG

Étude	Nombre de participants	FP	Autres EIM [‡] rapportées	Taux de détection des autres EIM [‡]	Nombre de 3-MCC	Taux de détection du 3-MCC
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	775 000	n.r.	50	1 : 15 500	46	1 : 16 848
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	57	14	1 : 12 662	11	1 : 16 115
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	439	77	1 : 38 430	71	1 : 41 678
Lindner <i>et al.</i> , 2011	1 084 195	n.r.	14	1 : 77 443	8	1 : 135 524
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	n.r.	4	1 : 52 541	4	1 : 52 541
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	n.r.	13	1 : 24 326	7	1 : 45 178
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717*	136	20	1 : 29 636	14	1 : 42 337
Kasper <i>et al.</i> , 2010	622 489	n.r.	23	1 : 27 065	18	1 : 34 583
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	16	16	1 : 14 963	10	1 : 23 942
Schulze <i>et al.</i> , 2003 [‡]	250 000*	20	6	1 : 41 665	6	1 : 41 665
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	41	1	1 : 163 996	1	1 : 163 996

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

* Des patients ont été exclus des calculs, puisque leur démarche diagnostique n'a pas été complétée à la suite d'un résultat positif de dépistage. Voir tableau 3.

‡ Les autres EIM rapportées par les auteurs sont le 3-MCC, la β KT, le 3-AMG et le HCS. Les cas maternels de 3-MCC ont aussi été inclus lorsque disponibles, car il s'agit de découvertes secondaires.

Sigles et abréviations : 3-AMG : déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; β KT : déficit en bêta-cétothiolase; EIM : erreur innée du métabolisme; FP : faux positif; HCS : déficit en holocarboxylase synthétase; n.r. : non rapporté.

¹⁴ Dans un avis récent (Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC), disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_3-MCC.pdf), l'INESSS n'a pas recommandé l'ajout du 3-MCC au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Points saillants

L'incertitude qui entoure les valeurs de sensibilité et de valeurs prédictives positives est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie.

Globalement, le nombre de faux positifs et le nombre de patients référés pour bilan diagnostique peuvent être importants.

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

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal consiste idéalement à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Aucune étude repérée n'a effectué d'analyse comparative pour les nouveau-nés atteints de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG).

Trois études de programme de dépistage néonatal qui ont rapporté au moins un cas de la HMG et présenté des données sur les issues cliniques ont été repérées pour dresser un portrait de l'évolution clinique de ces cas [Couce *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010]. Lindner et ses collaborateurs [2011] ont mentionné que le patient atteint de la HMG avait eu au moins une crise métabolique. Vilarinho et ses collaborateurs [2010] ont rapporté un décès à 4 mois de vie dans le cas d'une hypoglycémie sévère à la suite d'un refus d'alimentation lors d'une infection chez un des trois patients repérés dans le programme portugais. Le cas repéré par Couce et ses collaborateurs [2011], qui était asymptomatique au moment du diagnostic, avait développé des symptômes lors du dernier suivi à 8 ans, mais le patient avait une moyenne combinée de développement psychomoteur et de quotient intellectuel normale¹⁵. Bien que ces données soient présentées pour donner une idée de l'évolution clinique après le dépistage néonatal, les limites associées à ces études doivent être prises en considération, dont l'absence de groupe de comparaison, le court suivi dans certains cas et l'absence de précisions sur la méthode de collecte des données.

Globalement, très peu d'information est disponible concernant le devenir clinique des patients repérés par dépistage néonatal, car, jusqu'à présent, la majorité des 150 cas répertoriés dans le monde l'ont été par repérage d'après leurs signes cliniques. Selon Lindner et ses collaborateurs [2011], une collaboration nationale et internationale serait nécessaire pour évaluer les maladies extrêmement rares comme la HMG, car des conclusions ne peuvent être tirées concernant l'efficacité du dépistage néonatal de cette acidurie à partir du faible nombre de cas repérés dans les différents programmes.

Point saillant

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

¹⁵ L'indice de développement psychomoteur (PDI) ou le quotient intellectuel (QI) des survivants a été évalué à l'aide de l'échelle Brunet-Lézine pour les nourrissons, l'échelle McCarthy sur les compétences psychomotrices (MSCA) des enfants d'âge préscolaire et la version révisée de l'échelle d'intelligence de Wechsler (WISC-R) pour les enfants de plus de 6 ans. Un PDI et un QI supérieurs à 85 était considéré comme normal.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG), que ce soit sur le plan des risques physiques ou celui des risques psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et celle des citoyens sur ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, disponible sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif, d'excellence clinique et de suivi ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

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

6.1. Faux positifs

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

6.2. Maladies secondaires

Dans le cadre du dépistage néonatal de la HMG, la découverte d'autres EIM pourrait constituer un enjeu si ces maladies n'étaient pas ciblées par le programme québécois de dépistage néonatal. Plusieurs EIM peuvent être dépistées, mais le 3-MCC est la maladie la plus susceptible d'être découverte de façon secondaire et d'entraîner des enjeux éthiques et légaux étant donné le taux élevé de patients asymptomatiques atteints de cette maladie. Un débat existe à savoir quelle information devrait être divulguée aux parents. Informer les parents de la découverte fortuite d'une maladie alors inconnue dans

cette famille est très différent d'inclure un test génétique pour une famille atteinte d'une maladie.

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été recensée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la HMG.

Le dépistage néonatal de la HMG s'accompagnerait d'un risque de faux positifs et de la découverte de maladies secondaires non ciblées. Ces situations pourraient avoir des conséquences éthiques et psychosociales importantes.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Quelques programmes de dépistage néonatal offrent le dépistage de la HMG par spectrométrie de masse en tandem sur un échantillon sanguin. Selon les données du centre d'éducation et d'échange d'information sur le dépistage chez les nouveau-nés aux États-Unis¹⁶, la HMG, qui fait partie des cibles primaires recommandées par l'ACMG [NACB, 2009; ACMG, 2006], est intégrée aux programmes de tous les États. Sept pays d'Europe¹⁷, l'Arabie saoudite, l'Australie, Singapour, le Japon et certaines régions de Chine offrent le dépistage de la HMG. Le Danemark, l'Allemagne et la Nouvelle-Zélande, qui la dépistaient par le passé, ont cessé ce dépistage respectivement en 2006, après 2009 et en 2015.

Parmi les provinces et territoires canadiens, l'Ontario, le Manitoba, la Saskatchewan, l'Alberta, les régions du Nunavut et les Territoires du Nord-Ouest offraient le dépistage néonatal sanguin populationnel de la HMG en 2015 [CORD, 2015]. L'Ontario a retiré cette EIM, extrêmement rare en Ontario (aucun cas en plus de 10 ans de dépistage), du programme de dépistage néonatal en décembre 2017, tout comme les autres EIM qui ont la C5-OH comme marqueur primaire [NSO, 2018]. Selon une information plus récente¹⁸ datant de 2017 à 2019, aucune autre province n'a ajouté ou enlevé la HMG de son programme de dépistage néonatal depuis 2017.

Le dépistage néonatal a pris plus d'expansion depuis la publication en 2006 de l'avis de l'ACMG. Dans cet avis, l'ACMG a inclus la HMG dans la liste des 54 maladies proposées pour inclusion aux programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006]. La méthodologie employée pour l'élaboration de cette recommandation a été plus tard critiquée lors d'une consultation publique, notamment en raison du manque de preuves, pour certaines EIM, que les bénéfices d'un dépistage néonatal surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006].

La décision d'implanter ou non un dépistage n'est pas nécessairement prise à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; ASHG/ACMG, 2000]. Quelques avis ont été repérés concernant la pertinence du dépistage néonatal de la HMG. Ces avis peuvent inclure une prise de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état

¹⁶ Donnée tirée du site Web Baby's First Test, disponible à : <https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/rusp-conditions#3-hydroxy-3-methylglutaric-aciduria>, mis à jour le 24 janvier 2020.

¹⁷ Information tirées de [HAS, 2020].

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

des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Certains n'ont pas recommandé le dépistage néonatal de la HMG, notamment en raison de la rareté de la maladie, de l'apparition très précoce dans certains cas d'une forme sévère de la maladie qui apparaît avant l'obtention du résultat du dépistage, du nombre important de faux positifs et de personnes atteintes ou porteuses de 3-MCC et asymptomatiques repérées lors du dépistage de la HMG avec le marqueur C5-OH, du manque apparent d'avantages cliniques pour l'enfant et du manque de données dans la littérature, qui empêche de tirer des conclusions sur les différents aspects évalués à propos de la HMG (tableau 6). D'autres ont recommandé le dépistage néonatal de la HMG en s'appuyant principalement sur la possibilité d'un avantage sur la santé lié à un traitement précoce et parce que cette EIM a obtenu, dans une analyse multicritère, un score supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage (tableau 7).

Tableau 6 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel de la HMG

Organisme (année)	Pays	Argumentaire en défaveur
Haute Autorité de Santé [HAS, 2020]	France	• Puisque la maladie n'est pas très fréquente, il manque du recul dans l'observation à long terme. • La décompensation néonatale survient dans ~ 30 % des cas avant que le résultat du dépistage ne soit disponible. • Le pronostic n'est pas très clair, mais le traitement prévient les décompensations métaboliques aiguës et leurs séquelles neurologiques si l'intervention est précoce. Des cas diagnostiqués par DNN et traités pendant des années sont restés asymptomatiques. On ignore cependant si ces patients auraient développé des symptômes cliniques sans DNN.
Newborn Screening Ontario [NSO, 2018]	Canada	• Maladie extrêmement rare en Ontario (aucun cas en dix ans). • Les nourrissons atteints sont généralement malades avant que les résultats du dépistage néonatal ne soient disponibles. • Le nombre important de personnes atteintes ou porteuses de 3-MCC et asymptomatiques, repérées lors du dépistage de la HMG avec le marqueur C5-OH. • Le nombre important de faux positifs repérés lors du dépistage avec le marqueur C5-OH.
National Screening Unit [NSU, 2017]	Nouvelle-Zélande	• Aucun avantage clinique (dépistage arrêté en août 2015)*.
AVALIA-T [Cantero Muñoz <i>et al.</i> , 2015]	Espagne	• Faible qualité des études qui traitent du dépistage néonatal de la HMG par MS/MS, surtout observationnelles et sans groupe témoin, la plupart étant des séries de cas. • L'histoire naturelle de la maladie n'est pas bien connue parce qu'il n'y a pas de relation directe génotype-phénotype, rendant ainsi extrêmement difficile la prédiction de l'évolution clinique de la maladie. • Les preuves sont insuffisantes pour montrer l'efficacité du dépistage en termes de réduction de la mortalité ou de la morbidité, ou indiquer un avantage à l'administration du traitement en période asymptomatique.

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

Sigles : AGM : déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase; β KT : déficit en bêta-cétothiolase; C5-OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine; DNN : dépistage néonatal; HCS : déficit en holocarboxylase synthétase; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MHBD : déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase type néonatal; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

Tableau 7 Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel de la HMG

Organisme	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	Québec	Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère par la méthode EVIDEM.	- Dépistage secondaire possible. - Proportion des résultats faux positifs variable selon les algorithmes. - Recommande l'ajout de la HMG dans la 3^e vague d'implantation du PQDNS.
American College of Medical Genetics and Genomics [Watson <i>et al.</i> , 2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	- Dépistage secondaire possible. - Une meilleure compréhension de cette condition sera possible avec le dépistage systématique et un suivi à long terme des patients.
Health Council of the Netherlands [HCN, 2005]	Pays-Bas	Des dommages considérables et irréparables peuvent être évités par le dépistage de la HMG.	Cette EIM est rare et la prévalence à la naissance n'est pas connue.

Sigles et acronyme : EIM : erreur innée du métabolisme; EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*; HMG : acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique; PQDNS : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Point saillant

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

8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE

8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels

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

Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage

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

Collecte de données

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

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

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

Trajectoire de soins

Le rapport des enquêtes EurordisCare2¹⁹ et EurordisCare3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe sur l'expérience des patients atteints d'une maladie rare, dépistée ou non, et sur leurs attentes relativement au diagnostic et aux soins a été publié en 2009. Ce rapport soulignait que l'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare et que ce délai avant d'obtenir le bon diagnostic est jugé responsable de conséquences graves [EURORDIS, 2009]. Les lacunes relatives à l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et au soutien psychologique pendant l'attente du diagnostic ont aussi été soulevées comme des problèmes communs. Ainsi, 87 % des 12 000 participants venant de différents pays européens croient qu'un soutien psychologique devrait être proposé à tous pendant l'attente de la confirmation diagnostique, et plus de 95 % des participants ont exprimé le besoin de recevoir une meilleure information sur la maladie au moment du diagnostic [EURORDIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010²⁰ auprès de 292 patients atteints d'une maladie rare et de proches aidants révèle, selon la majorité des participants, que l'éducation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Selon cette enquête, l'accès au soutien psychologique était difficile pour la majorité des répondants. D'après le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

¹⁹ EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) est une alliance d'associations de patients sur les maladies rares, financée en partie par la Commission européenne. Elle a mené un vaste programme d'enquêtes internationales, dont les sondages EurordisCare2 sur les délais diagnostiques pour huit maladies rares et EurordisCare3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

²⁰ Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

Délais avant l'obtention du résultat du dépistage

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

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

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

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

Impact du dépistage sur l'offre de services

Selon une enquête réalisée au Royaume-Uni, l'évolution de la science, des traitements et des technologies va constamment entraîner des questions relatives à la pertinence de dépister de nouvelles maladies. L'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage augmente nécessairement le besoin en services spécialisés. L'offre de services doit donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage de maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

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

8.2. Revue de la littérature économique

Une seule étude économique repérée a évalué le coût du dépistage néonatal de la HMG. Cipriano et ses collaborateurs [2007] ont estimé le rapport coût-efficacité associé à 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 seule par le test de Guthrie pour environ 130 000 naissances par année. Les maladies ont été considérées individuellement et en groupe. L'analyse coût-efficacité, réalisée selon la perspective du ministère de la Santé et un horizon temporel à vie, repose sur plusieurs hypothèses organisationnelles propres à l'Ontario, dont la nature des services et la durée des prestations fournies par différents professionnels engagés dans le suivi des patients.

Pour la HMG, les auteurs ont estimé que l'incidence serait supérieure à 1 cas sur 250 000, que 80 % des patients seraient atteints d'une maladie sévère et 20 % d'une maladie légère. En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du dépistage néonatal sanguin de la HMG serait de 13 914 \$ CA de 2004, ce qui équivaut à 17 797 \$ CA 2018 par année de vie gagnée. Les détails liés à ces résultats apparaissent au tableau 8. Selon cette analyse ontarienne, la HMG serait l'une des quatre maladies pour lesquelles le rapport coût-efficacité du dépistage serait le plus avantageux.

Tableau 8 Coûts incrémentaux du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG

	Coûts en \$ CA de 2004	Coûts en \$ CA de 2018*
Coûts incrémentaux (y inclus les coûts de démarrage)	19,60 \$	25,07 \$
Coûts incrémentaux (sans les coûts de démarrage [†])	1,23 \$	1,57 \$
Gain en année de vie incrémental	8,84 x10 ⁻⁵ ou 46 minutes	
Ratio coût-efficacité incrémental [‡] (y inclus les coûts de démarrage)	221 719 \$	283 601 \$
Ratio coût-efficacité incrémental [‡] (sans les coûts de démarrage [†])	13 914 \$	17 797 \$

Données tirées de Cipriano et ses collaborateurs [2007].

* La conversion en dollars canadiens de 2018 a été effectuée en prenant en considération l'indice des prix à la consommation (IPC) au Québec pour tenir compte de l'inflation entre l'année considérée dans l'étude (2004) et l'année de référence (c.-à-d. 2018). L'outil de la Banque du Canada est disponible à l'adresse <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>.

† Ces coûts excluent les coûts d'acquisition et de maintenance des appareils de MS/MS ainsi que les coûts de la formation et les coûts des logiciels. Ces coûts incrémentaux ont été calculés à 18,37 \$ CA de 2004 (19,60 \$ - 1,23 \$ = 18,37 \$ CA) par nouveau-né.

‡ Le ratio coût-efficacité incrémental représente le coût différentiel pour obtenir une année de vie additionnelle.

Points saillants

Quelques études portant sur 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.

Selon une étude économique ontarienne de 2007, basée sur des hypothèses qui ne s'appliquent pas toutes au Québec, la HMG serait l'une des quatre maladies dont le rapport coût-efficacité du dépistage serait le plus avantageux.

DISCUSSION

Problématique de santé

L'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique est une acidurie organique due à un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase, une enzyme clé de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine. L'incapacité à produire des corps cétoniques sans la HMG-CoA lyase et l'accumulation intracellulaire d'acides organiques toxiques contribueraient aux dommages, principalement neurologiques, observés chez les patients atteints de cette maladie.

Depuis la première description de la maladie en 1976, environ 150 cas auraient été rapportés dans la littérature [Fukao *et al.*, 2014]. La majorité des renseignements proviennent d'études de cas ou de petites séries de cas rétrospectives [Grünert *et al.*, 2017; Vargas *et al.*, 2008; Pié *et al.*, 2007; Muroi *et al.*, 2000]. Au Québec, où l'on compte actuellement environ 83 000 naissances par année, moins de 5 patients, adultes et enfants confondus, seraient suivis dans les centres de maladies métaboliques. Quelques pays offrent le dépistage néonatal de la HMG par MS/MS sur un échantillon sanguin, alors que d'autres pays ou provinces (Ontario) ont cessé ce dépistage.

La présentation clinique typique survient en période néonatale au cours des heures suivant la naissance dans 30 à 50 % des cas [Grünert *et al.*, 2017; Cantero Muñoz *et al.*, 2015]. Presque tous les patients deviennent symptomatiques au cours de leur première année de vie. Selon les données tirées de séries de cas, le résultat du test de dépistage néonatal arriverait au moment opportun pour environ 65 % des patients.

La première manifestation clinique est une décompensation métabolique aiguë avec hypoglycémie sans cétonurie. Les autres signes cliniques incluent : irritabilité, léthargie, crise d'épilepsie, hypotonie musculaire, tachypnée, hépatomégalie, vomissements et coma [Grünert *et al.*, 2017; Leung *et al.*, 2009; Gibson *et al.*, 1994; Gibson *et al.*, 1988]. Une corrélation génotype-phénotype serait difficile à établir puisque l'évolution de la maladie semble liée aux épisodes d'hypoglycémie plus qu'à un génotype particulier [Pié *et al.*, 2007]. La connaissance du résultat du test de dépistage permettrait donc, en principe, de réduire les risques d'hypoglycémie fatale lors de la première décompensation, si le résultat arrive en temps opportun, et à l'occasion d'éventuels épisodes de décompensation ultérieurs.

Les complications neurologiques à long terme sont fréquentes, et la moitié des patients auraient des retards psychomoteurs [Grünert *et al.*, 2017]. Ni le nombre d'épisodes de décompensation métabolique ni le délai avant le diagnostic ne semblent corrélés avec la sévérité de l'atteinte neurologique et cognitive. Il ne semble pas y avoir de lien entre la forme néonatale et la sévérité des issues neurologiques et cognitives. La HMG a un pronostic variable qui est généralement bon lorsque les patients sont traités rapidement. En effet, la plupart des patients n'auront pas d'autres épisodes d'encéphalopathie, bien que de 16 à 20 % des décès aient été recensés dont certains sont survenus en cas de présentation précoce sévère et d'autres à la suite d'une présentation clinique au cours de l'enfance.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

La mesure de l'activité de la HMG-CoA lyase ou l'analyse de variations génétiques est requise pour la confirmation du diagnostic de la HMG [Morris, 2016], car des maladies secondaires sont susceptibles d'être repérées lors du test de dépistage qui mesure la concentration de C5-OH, un marqueur également augmenté dans d'autres EIM [NACB, 2009].

Le traitement optimal à long terme n'est pas défini, et la rigueur de la thérapie nutritionnelle devrait être tributaire de la gravité de chaque cas [Yilmaz *et al.*, 2018]. Une restriction modérée en protéines est normalement recommandée pour réduire le catabolisme de la leucine [Morris, 2016]. Il n'y a pas de consensus quant au besoin d'une diète restreinte en lipides, et une supplémentation en carnitine est fréquente bien que sa valeur thérapeutique n'ait pas été prouvée [Morris, 2016]. Diverses suggestions circulent quant aux avantages associés à plusieurs nutriments, mais l'importance de chacun de ces nutriments par rapport à la maladie n'est pas bien comprise [Yilmaz *et al.*, 2018]. Il existe un consensus selon lequel les patients atteints de la HMG devraient éviter les épisodes de stress métabolique, comme le jeûne et les maladies intercurrentes, et maintenir un apport élevé en glucides durant ces périodes pour éviter l'hypoglycémie.

Performance du dépistage néonatal

Les normes sur la performance édictées par le PQDNSU sont respectées en ce qui a trait à la sensibilité et à la spécificité²¹, même si le faible nombre de patients soumis au diagnostic entraîne une imprécision relativement aux estimations de sensibilité. De plus, une des six 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, et deux ont des seuils égaux ou légèrement supérieurs à cette valeur. Les taux de référence pour deux études s'approchent de la norme établie par le PQDNSU qui recommande que moins de 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage²² soient référés vers une confirmation diagnostique. La valeur prédictive positive a varié entre 0 % et 0,2 %. De 54 à 100 % des cas de maladie secondaire parmi les faux positifs étaient des cas de 3-MCC, une maladie non dépistée au Québec et jugée de nature bénigne. Globalement, la performance est faible à cause du haut taux de faux positifs. Par ailleurs, cette analyse de la performance doit être considérée avec prudence étant donné le faible nombre de cas par étude.

Efficacité du dépistage néonatal

Il a été impossible d'évaluer l'efficacité du dépistage néonatal à l'aide d'études comparatives entre deux méthodes de repérage. Jusqu'à présent, la majorité des 150 cas répertoriés dans le monde l'ont été par repérage clinique. Parmi les rares patients atteints de la HMG repérés par dépistage néonatal, l'état de santé de seulement 5 patients a été rapporté dans des études de programme. De ceux-ci, trois ont souffert de crises métaboliques, d'hypoglycémie sévère ou d'autres symptômes, et l'un d'eux est

²¹ Norme 3.1 de 99 %; [MSSS, 2018].

²² Norme 3.5; [MSSS, 2018].

décédé [Couce *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010]. Compte tenu du très faible nombre de cas recensés dans les différents programmes, une collaboration internationale avec mise en commun des données sur les cas connus serait nécessaire pour permettre l'évaluation d'une maladie comme la HMG et pour pouvoir tirer des conclusions concernant l'efficacité du dépistage néonatal [Lindner *et al.*, 2011].

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal de la HMG. Néanmoins, selon les données disponibles, l'enjeu principal du dépistage de la HMG serait le risque de résultats faux positifs et la découverte de maladies secondaires en raison de l'emploi du marqueur non spécifique utilisé pour dépister cette maladie par MS/MS. 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. Cet exercice 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 la confirmation du diagnostic d'une EIM.

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

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

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

Pour le centre fiduciaire, le dépistage de la HMG 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 la HMG au programme, puisqu'un

prélèvement sanguin sur papier buvard chez tous les nouveau-nés québécois est déjà effectué. Cependant, le temps d'analyse et de validation des résultats par le médecin biochimiste ou le biochimiste clinique et le nombre de parents et de centres de référence que doit contacter l'infirmière pourraient être augmentés en raison des faux positifs attendus au centre fiduciaire.

Pour les centres de références, l'afflux de nouveaux cas de la HMG orientés vers une consultation pour établir un diagnostic pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. L'engorgement potentiel des quatre centres de référence a d'ailleurs été une préoccupation pour diverses parties prenantes consultées. D'après les données disponibles sur la performance, si environ 82 000 nouveau-nés²³ participaient annuellement au dépistage néonatal, le dépistage néonatal de la HMG au Québec générerait entre 6 et 26 résultats positifs chez des nouveau-nés qui seraient alors orientés en urgence vers une confirmation diagnostique.

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

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

²³ Le nombre de cas de la HMG qui seraient référés vers un centre métabolique advenant le dépistage néonatal sanguin de la HMG est basé le taux de référence minimal et maximal obtenu dans les études de programme et corrigé avec la donnée sur les naissances du *Registre des événements démographiques du Québec* tenu par l'Institut de la statistique du Québec. La donnée provisoire sur le nombre de naissances de 2017 (83 900) a été utilisée, multipliée par le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %).

Impact économique du dépistage néonatal de la HMG

Une évaluation économique de l'ajout de la HMG à un programme de dépistage existant a été repérée. Selon cette étude économique ontarienne de 2007, basée sur des hypothèses qui ne s'appliquent pas toutes au Québec, la HMG serait l'une des quatre maladies dont le rapport coût-efficacité du dépistage serait le plus avantageux. Le traitement (diète faible en protéines et supplémentation de carnitine) débiterait dès le diagnostic et son coût serait assumé par l'État. Le coût moyen du traitement de la HMG a fluctué entre 1 305 \$ et 2 668 \$ par année/patient, selon les rapports du PAQTMMH, entre 2011 et 2017 [PAQTMMH, 2017; PAQTMMH, 2016; PAQTMMH, 2015; PAQTMMH, 2014; PAQTMMH, 2013; PAQTMMH, 2012].

Opinion des experts

Les experts du comité consultatif se sont montrés unanimement en défaveur du dépistage néonatal de la HMG, principalement en raison de la proportion de patients symptomatiques avant l'obtention des résultats du dépistage, de la grande rareté de la maladie, de l'incertitude entourant l'efficacité de la prise en charge et l'évolution à long terme ainsi que du nombre élevé de faux positifs dont des cas de maladies non ciblées, principalement des cas de 3-MCC.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) par MS/MS ont fait l'objet d'échanges avec les experts du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques. La perspective des patients, des parents et des proches aidants, des responsables ou membres d'associations de patients atteints d'une maladie rare et des citoyens a été recueillie concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux soulevés par celui-ci. Cette perspective et ces enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques et ont été intégrés à leurs délibérations.

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

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

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CEC se sont tous ralliés autour d'un positionnement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG. Les principaux arguments étaient la grande rareté de la maladie, l'obtention des résultats du dépistage après la survenue d'une décompensation métabolique pour la majorité des formes néonatales, l'absence de preuves de l'efficacité du dépistage et le nombre de résultats faux positifs dont des cas de maladies non ciblées, principalement des cas de 3-MCC. L'obtention des résultats en temps opportun pour les formes plus tardives de la maladie a été une source d'hésitation pour quelques membres du CEC. Finalement, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont déploré le peu d'information disponible sur les patients québécois atteints de cette EIM, ce qui complexifie l'évaluation de la pertinence du dépistage.

Constats et recommandation de l'INESSS

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

- il existe une incertitude concernant la prévalence réelle de la HMG au Québec, et la prévalence mondiale serait inférieure à 1 cas sur 600 000 naissances;
- la corrélation entre le génotype et le phénotype est difficile à établir, puisque l'évolution de la maladie semble surtout liée aux épisodes d'hypoglycémie, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels;

- la décompensation métabolique aigüe est la présentation clinique typique qui survient généralement au cours de la première année de vie, et dans environ 35 % des cas elle apparaît pendant les heures ou les jours suivant la naissance;
- le résultat du test de dépistage néonatal serait disponible avant l'apparition des symptômes pour environ 65 % des patients;
- le pronostic est variable; le développement neurologique et cognitif est sévèrement compromis chez 25 % des patients, et de 16 à 20 % de tous les patients décéderaient de la maladie;
- l'incertitude qui entoure la sensibilité et la valeur prédictive positive du test est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie;
- le nombre de faux positifs et de patients référés pour un bilan diagnostique pourrait être important, et la découverte de maladies secondaires est susceptible de survenir, particulièrement des cas de 3-MCC;
- aucune étude comparative n'a été repérée, qui aurait évalué l'efficacité ou l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la HMG;
- les impacts organisationnels et populationnels de l'ajout de maladies au programme québécois de dépistage néonatal soulèvent des préoccupations quant :
 - aux ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
 - aux répercussions potentielles sur l'offre actuelle de services spécialisés de l'ajout de 6 à 26 cas supplémentaires de référence en urgence pour un bilan diagnostique.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

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

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport préparé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais.
Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- 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;53(6):585-91.
- Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):126.
- 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.
- Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the Eastern and North-western Jawf Provinces of Saudi Arabia: Four years data from the Newborn Screening Department, Ministry of Health, Dammam. *Curr Pediatr Res* 2017;21(4):665-73.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- American Society of Human Genetics et American College of Medical Genetics (ASHG/ACMG). Genetic testing in adoption. The American Society of Human Genetics Social Issues Committee and The American College of Medical Genetics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):761-7.

- Bailey DB et Zimmerman SJ. The future of newborn screening: Why and how partnerships will be needed for success. *N C Med J* 2019;80(1):28-31.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Eléments d'épidémiologie*. 2^e éd. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS; 2010. Disponible à : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078_fre.pdf.
- BORN Ontario. One in a Million. BORN Ontario Biennial Report 2016-2018. Ottawa, ON : 2018. Disponible à : <https://www.bornontario.ca/en/publications/resources/Documents/BORN-Biennial-Report-2016-18.pdf>.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG). HMG CoA lyase deficiency – Acute decompensation (standard version). Cambridge, Royaume-Uni : BIMDG; 2016. Disponible à : http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HMGlyase-v4_656756_09092016.pdf.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inher Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y Deficiencia de β -cetotilasa (BKT) [Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry. Part IV: 3-Hydroxy-3-methyl glutaric aciduria (HMG); Beta-kethiolase deficiency (BKT)]. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2015. Disponible à : <https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/avalia-t201504cribado neonatal parte iv.pdf>.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: A three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- 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.

- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- De Cespedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2004;52(3):451-66.
- De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. KCE Reports 267. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2016. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_267_Newborn_blood_screening.pdf.
- Delgado CA, Balbuena Guerreiro GB, Diaz Jacques CE, de Moura Coelho D, Siita A, Manfredini V, et al. Prevention by L-carnitine of DNA damage induced by 3-hydroxy-3-methylglutaric and 3-methylglutaric acids and experimental evidence of lipid and DNA damage in patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Arch Biochem Biophys* 2019;668:16-22.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy Of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem* 2009;55(9):1615-26.
- Dos Santos Mello M, Ribas GS, Wayhs CA, Hammerschmidt T, Guerreiro GB, Favenzani JL, et al. Increased oxidative stress in patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Mol Cell Biochem* 2015;402(1-2):149-55.
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. Paris, France : EURORDIS; 2009. Disponible à : <https://www.eurordis.org/fr/publication/voice-12000-patients> (consulté le 20 novembre 2019).
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.

- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):541-51.
- Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJ, Kennaway NG, Mitchell GA, Spark RP. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1994;17(3):291-4.
- Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr* 1988;148(3):180-6.
- Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, Gemperle-Britschgi C, Mrazova L, Balci MC, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab* 2017;121(3):206-15.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) [Argumentaire]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149177/fr/argumentaire-evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Feuille de route – Dépistage néonatal des erreurs innées métaboliques par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/feuille_de_route_evaluation_a_priori_de_l_extension_du_depistage_neonatal_a_une_ou_plusieurs_erreurs_innees_du_metabolisme_p.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2009. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_895954/fr/spectrometrie-de-masse-note-de-cadrage.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening: New recommendations. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.

- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: On the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport rédigé par Nathalie Laflamme, Marie Fortier, Carmen Lindsay et Jean Turgeon. Québec, Qc : INSPQ; 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(12).
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Lam C, Carter JM, Cederbaum SD, Neidich J, Gallant NM, Lorey F, et al. Analysis of cases of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) in the California newborn screening program reported in the state database. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):477-83.
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston Children's Hospital: Benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):209-18.
- Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karstens FP, de Klerk JB, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(3):419-24.

- Leung AA, Chan AK, Ezekowitz JA, Leung AK. A case of dilated cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG CoA) lyase deficiency. *Case Rep Med* 2009;2009:183125.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases – Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1):A06190341.
- 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.
- Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: The Massachusetts and New England experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):111-4.
- McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *Am Sci* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.

- Mitchell GA, Robert M-F, Fontaine G, Wang S, Lambert M, Cole D, et al. HMG CoA lyase deficiency: Detection of a causal mutation in an affected French-Canadian sibship. *Am J Hum Genet* 1992;51(Suppl):A173 [abstract 679].
- Morris AA. Disorders of ketogenesis and ketolysis. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 215-21.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, Shigematsu Y, Onigata K, Maruyama H, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum Genet* 2000;107(4):320-6.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar. HMGCL. Bethesda, MD : U.S. National Library of Medicine; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=HMGCL%5Bgene%5D>.
- National Library of Medicine (NLM). HMG - 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria [site Web]. *Newborn Screening Coding and Terminology Guide*. Bethesda, MD : NLM; 2011. Disponible à : <https://lhncbc.nlm.nih.gov/newbornscreeningcodes/nb/sc/condition/HMG.html>.
- National Screening Unit (NSU). About the test [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : NSU; 2017. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/pregnancy-newborn-screening/newborn-metabolic-screening-programme-heel-prick-test/about-test>.
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP). 3-hydroxymethylglutaryl-CoA (3-HMG CoA) lyase deficiency [site Web]. Boston, MA: NECMP; 2013. Disponible à : <https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/3-hydroxymethylglutaryl-coa-3-hmg-coa-lyase-deficiency/>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). C5OH-related targets [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2018. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/c5oh-related-targets>.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.

- Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM). 246450 - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency; HMGCLD [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2017. Disponible à : <https://omim.org/entry/246450>.
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 2. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf.
- Orphanet. Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2012. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=20.
- Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med 2013;51(1):157-76.
- Pié J, Lopez-Vinas E, Puisac B, Menao S, Pie A, Casale C, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. Mol Genet Metab 2007;92(3):198-209.
- Pié J, Casals N, Puisac B, Hegardt FG. Molecular basis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. J Physiol Biochem 2003;59(4):311-21.
- Pipitone A, Raval DB, Duis J, Vernon H, Martin R, Hamosh A, et al. The management of pregnancy and delivery in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. Am J Med Genet A 2016;170(6):1600-2.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-17 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2015-16 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2016.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2014-2015 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2015.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2013-2014 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2014.

- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2012-2013 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2013.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2011-2012 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill; 2012.
- Puisac B, Arnedo M, Casale CH, Ribate MP, Castiella T, Ramos FJ, et al. Differential HMG-CoA lyase expression in human tissues provides clues about 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J Inher Metab Dis* 2010;33(4):405-10.
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO). Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. Montréal, Qc : RQMO; 2019. Disponible à : <https://rqmo.org/wp-content/uploads/2019/02/Strat%C3%A9gie-Maladies-Rares-RQMO-f%C3%A9v-2019F.pdf>.
- Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, Lakshmi Kotthuri A, Eaton RB, Akella RR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: Experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2011;78(8):953-60.
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: Early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- 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.
- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems integration: The next frontier in newborn-screening timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2019 [Epub ahead of print].
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée, 3^e édition – Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. Montréal, Qc : Chenelière Éducation; 2017.

- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: Recommendations from Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Silver Spring, MD : Association of Public Health Laboratories (APHL); 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=763.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 years of innovative newborn screening in North Carolina. *N C Med J* 2019;80(1):45-8.
- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programme. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Vargas CR, Sitta A, Schmitt G, Ferreira GC, Cardoso ML, Coelho D, et al. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 3):511-5.
- 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 Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York State. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Executive summary. *Genet Med* 2006;8(Suppl):1S-11S.
- 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.

- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Yilmaz O, Kitchen S, Pinto A, Daly A, Gerrard A, Hoban R, et al. [3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: A case report and literature review]. *Nutr Hosp* 2018;35(1):237-44.
- 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.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: Outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG) au programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation principale

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

Questions d'évaluation spécifiques

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

Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

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

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

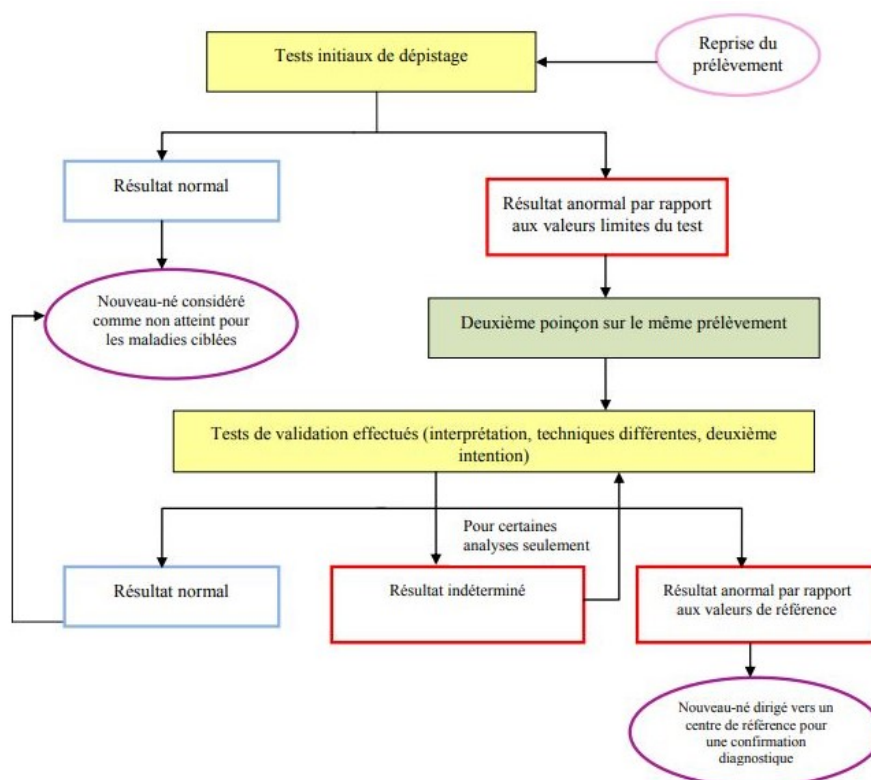


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire, août 2018 [MSSS, 2018].

Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS²⁴ a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

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

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

²⁴ La stratégie de recherche a été appliquée conjointement pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal d'EIM demandés par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des 7 EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des 9 autres EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en 2020.

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

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

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

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, un ouvrage de référence sur les maladies métaboliques [Saudubray *et al.*, 2016], les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints de la HMG.

Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publication ont été recherchés – rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de 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. Les études retenues pour la section sur la performance du dépistage de la HMG devaient porter sur plus de 100 000 participants. Un rapport d'ETMIS en espagnol (AVALIA-T) avec un bon sommaire en anglais a été utilisé pour ses données sur la HMG. 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 résumés ont été validées par un second examinateur et ont été présentées à l'[annexe D](#).

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

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

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

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

Processus d'extraction et d'analyse des données

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

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

Les données ont été validées par un deuxième examinateur.

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

La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par des 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 référés. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne mentionnaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe du projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

Appréciation des limites des publications sélectionnées

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

Collecte et analyse de données médico-administratives

Dans le but d'explorer la problématique de santé liée aux EIM, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les hospitalisations de courte durée et provenaient du fichier MED-ÉCHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2018), et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS.

²⁵ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

Cependant, les codes CIM-10-CA²⁶ utilisés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier la HMG des autres maladies appartenant au même groupe.

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

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts lors des rencontres du comité consultatif. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques, organisationnels et économiques à considérer et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire du dépistage néonatal sanguin afin de recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement de ce laboratoire.

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

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

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations de patients, parents, proches aidants, membres d'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 préciser les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

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) qui permet de rendre compte des données de mortalité et de morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour répondre aux besoins en données canadiennes.

Analyse économique

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

Validation scientifique

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

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

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

Processus de délibération et formulation de la recommandation

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de la HMG 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'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire au besoin. Le cas échéant, ces analyses seraient alors présentées dans un deuxième temps. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration de la recommandation par les membres du CEC.

Cette démarche visait à déterminer et à apprécier la nature et l'ampleur des bénéfices et des risques liés au dépistage néonatal d'une l'EIM via la plateforme sanguine du PQDNSU. Chaque EIM a été évaluée individuellement, et les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister la maladie en temps opportun, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal, la performance du test de

dépistage néonatal sanguin ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques liés au dépistage.

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

Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent avis font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée.

Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

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

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

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 2019

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

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

- CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSP[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficienc*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCBCKDHA[tiab] OR BCKDHB[tiab] OR DBTt[tiab] OR (maple[tiab] AND syrup[tiab] AND (urine[tiab] OR disease*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND ((keto[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR ketoaciduri*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND alpha[tiab] AND ((keto[tiab] AND acid[tiab]) OR ketoacid[tiab]) AND dehydrogenase*[tiab])
- #25 hydroxymethylglutaricaciduri*[tiab] OR (hydroxymethylglutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutaric[tiab] OR methyl glutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR HMGCL[tiab] OR ((hydroxymethylglutar*[tiab] OR HMG[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutar*[tiab] OR (methyl[tiab] AND glutar*[tiab])))) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND lyase*[tiab]))
- #26 galactosemia*[tiab] OR galactosaemia*[tiab] OR (classic[tiab] AND galactosemia*[tiab]) OR GALT[tiab] OR ((galactose[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR UTP*[tiab]) AND hexose[tiab])) AND phosphate[tiab] AND ((uridylyltransferase[tiab] OR uridytransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridy[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

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/
 #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder

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

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

- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*))).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*))).ti,ab
- #22 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #23 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #24 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*))).ti,ab
- #25 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #26 (galactosemia* OR galactosaemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*))).ti,ab
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcblr OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab

- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficient*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficient*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficient* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficient* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridytransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

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

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

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : septembre 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 – : anglais et français

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

Embase (OvidSP)

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

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

PsycINFO (EBSCO)

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

CINAHL Complete (EBSCO)

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

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (new-born* NEAR2 screen*))

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

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

- #1 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #2 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #5 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQP)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne - Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

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

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (UK NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

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

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC - Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

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

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

<http://www.iwk.nshealth.ca/fr/newbornscreening/>

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterhealthforum.org>

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

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

Newborn Screening Ontario (NSO)

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

Perinatal Services BC

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

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

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov/>

Europe

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

<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=376>

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)

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

France - Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

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

Irlande - National Screening Service

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

Portugal - Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni - Newborn bloodspot screening Wales

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

Suisse - Dépistage néonatal

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

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)

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

Australie - Ministry of Health – NSW

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

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

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

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

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

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

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

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

<https://cusm.ca/laboratoires/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

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

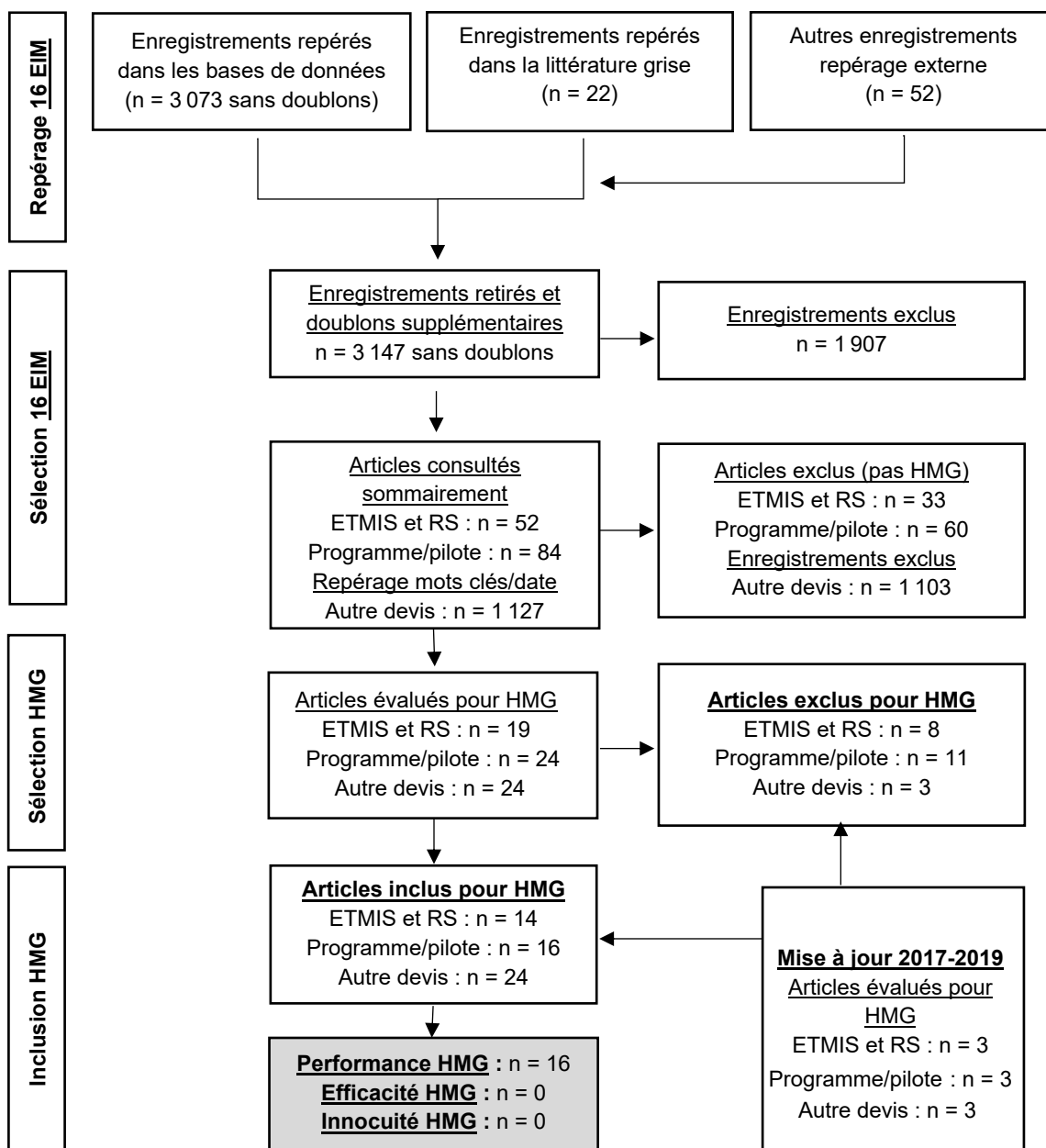
ANNEXE C

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

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE D

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

Tableau D 1 Publications non retenues

Référence	Raison
Rapport d'ETMIS (5)	
HAS, 2018	Feuille de route; aucune recommandation sur la HMG.
De Laet <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la HMG.
HCN, 2015	Aucune recommandation sur la HMG.
HAS, 2009	Note de cadrage; aucune recommandation sur la HMG.
AETMIS, 2009	Aucune donnée sur la HMG.
Revue systématique (3)	
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Revue sur les liens entre les cas de mort subite chez le nouveau-né et les EIM; aucun lien démontré pour HMG.
Ozben, 2013	Aucune donnée sur la performance pour la HMG.
Fernandez-Lainez <i>et al.</i> , 2012	Revue sur les marqueurs et tests diagnostiques utilisés pour les tests de dépistage néonatal par MS/MS sans données sur la performance pour la HMG.
Évaluation de programme ou projet pilote (11)*	
Lund <i>et al.</i> , 2020	Arrêt du dépistage de cette EIM en 2006 : données incomplètes sur la performance pour HMG, ce qui ne permet pas de faire les calculs appropriés.
Chong <i>et al.</i> , 2017	Données incomplètes sur la performance pour la HMG ce qui ne permet pas de faire les calculs appropriés, et un nombre de participants < 35 000.
Alfadhel <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance pour la HMG, incidence seulement et chevauchement des données avec Alfadhel <i>et al.</i> , 2017.
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de la calculer, et un nombre de participants < 35 000.
Al Hosani <i>et al.</i> , 2014	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs, et un nombre de participants < 60 000.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Données incomplètes sur la performance pour la HMG, ce qui ne permet pas de faire les calculs. Incidence approximative.
Sahai <i>et al.</i> , 2011	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs, et un nombre de participants < 5 000.
Loukas <i>et al.</i> , 2010	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs, et un nombre de participants < 50 000.
Yoon <i>et al.</i> , 2005	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs, et un nombre de participants < 80 000.
De Cespedes <i>et al.</i> , 2004	Maladie dépistée depuis 3 mois seulement. Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs.

Référence	Raison
Comeau <i>et al.</i> , 2004	Aucune donnée sur la performance pour la HMG ou permettant de faire les calculs. Incidence de 19 EIM jumelées.
Autre devis d'étude (3)	
Shibata <i>et al.</i> , 2018	Étude comparative, mais sans cas de la HMG pour le programme de dépistage néonatal.
Landau <i>et al.</i> , 2017	Étude comparative, mais sans cas de la HMG pour le programme de dépistage néonatal.
McHugh <i>et al.</i> , 2011	Données incomplètes sur la performance pour la HMG, ce qui ne permet pas de faire les calculs

* Considérant la faible prévalence de cette maladie, tous les programmes de dépistage portant sur moins de 100 000 participants ont été exclus.

Sigles : HMG : acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

*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

