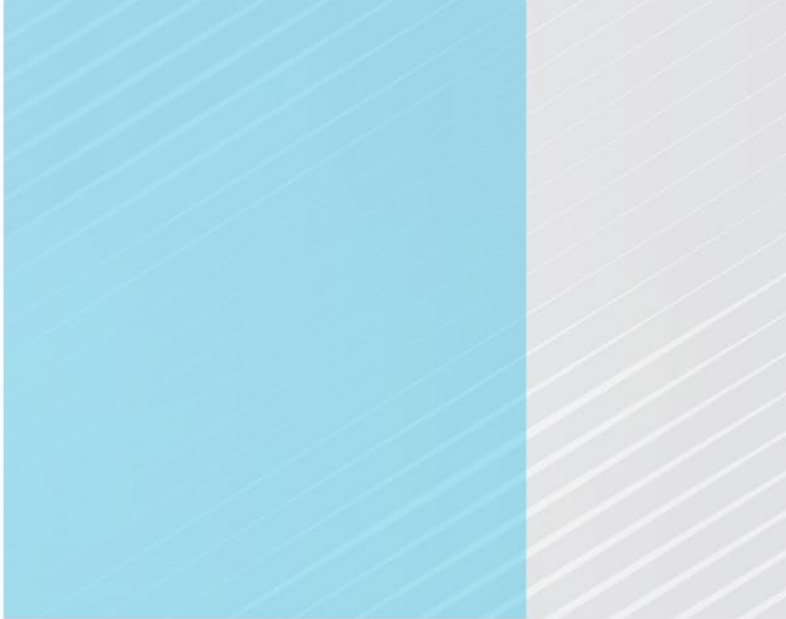


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC)

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

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

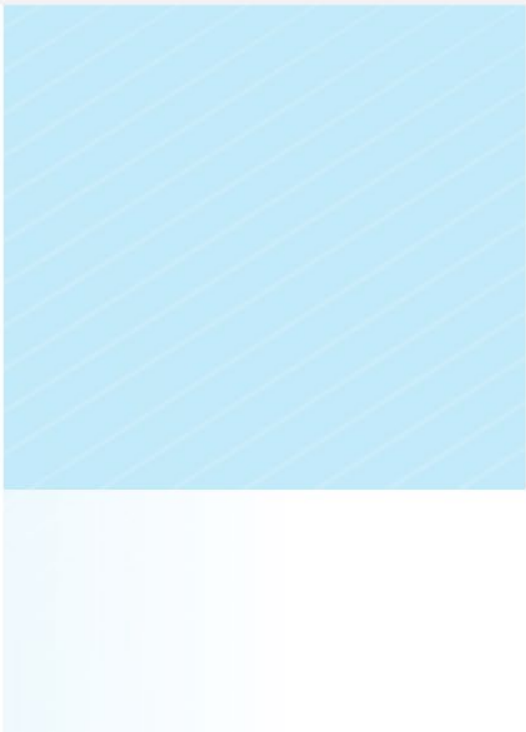


Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC)

Rédigé par
Julie Brunet
Ingeborg Blancquaert
Maryse St-Louis
Valérie Turcot

Coordination scientifique
Mélanie Martin

Sous la direction de
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 sa réunion du 24 janvier 2019.

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 Blancquaert, Ph. D.
Maryse St-Louis, Ph. D.
Valérie Turcot, Dt.P., Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, Traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84957-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC). Rapport rédigé par Julie Brunet, Ingeborg Blancquaert, Maryse St-Louis et Valérie Turcot. Québec, Qc : INESSS; 2019. 67 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, diététiste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

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

D^{re} Rachel Laframboise, médecin généticienne, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r John Mitchell, médecin endocrinologue-pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M. Guillaume Sillon, conseiller en génétique, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecine interne, directrice générale adjointe, Affaires médicales et directrice des services professionnels, Hôpital général de Montréal, CUSM

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Alicia Framarin, M. Sc., scientifique principale, Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

D^r Jean-François Boivin, ScD, médecin-conseil, Direction régionale de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Yun Jen, M.D., M.Sc., FRCPC, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Institut national de santé publique du Québec

Déclaration de conflit d'intérêts

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

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.....	III
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	V
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1. Questions d'évaluation	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.4. Analyse des données scientifiques	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation.....	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	6
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	8
2.1. Étiologie du 3-MCC	8
2.2. Épidémiologie	10
2.3. Présentations cliniques.....	10
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	11
2.5. Pronostic.....	12
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	14
3.1. Sensibilité et spécificité	15
3.2. Taux de référence et taux de détection.....	15
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites.....	16
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	20
4.1. Modalités diagnostiques	20
4.2. Modalités thérapeutiques	21
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	23
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	25
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	28
DISCUSSION.....	31
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	36
RÉFÉRENCES	39
ANNEXE A Stratégie de repérage de la littérature scientifique.....	47
ANNEXE B Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du 3-MCC	62
ANNEXE C Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage du 3-MCC	63
ANNEXE D.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC	4
Tableau 2	Présentation clinique chez des patients atteints de 3-MCC repérés cliniquement ou par antécédent familial entre 1982 et 2005	11
Tableau 3	Moment de l'apparition des symptômes dans des séries de cas.....	12
Tableau 4	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS	15
Tableau 5	Taux de référence et taux de détection du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS.....	16
Tableau 6	Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS..	17
Tableau 7	Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS.....	18
Tableau 8	Recommandations pour établir des critères diagnostiques	21
Tableau 9	Recommandations pour la prise en charge des nourrissons et des mères affectés par le 3-MCC	22
Tableau 10	Principales issues cliniques chez les patients atteints du 3-MCC	24
Tableau 11	Avis publiés qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal populationnel du 3-MCC ..	29
Tableau 12	Avis repérés qui ont recommandé le dépistage néonatal populationnel du 3-MCC	30

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Voies métaboliques du catabolisme des protéines, glucides et lipides pour la production d'énergie	8
Figure 3	Voies métaboliques du catabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées	9

RÉSUMÉ

Le principal objectif du dépistage néonatal populationnel est de repérer les nouveau-nés atteints d'une erreur innée du métabolisme (EIM) au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis de mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) par MS/MS.

Le 3-MCC est une erreur innée du métabolisme des acides organiques qui proviennent de la dégradation de la leucine et qui se transmet de façon autosomique récessive. C'est l'acidurie organique la plus fréquemment observée en Allemagne, en Australie et aux îles Féroé. En Ontario, la prévalence à la naissance a été estimée à 1 cas pour 50 000 naissances et, au Québec, elle serait de 1 cas pour 138 320 participants au test de dépistage urinaire. La présentation et l'évolution cliniques sont variables, allant d'une manifestation néonatale avec des implications neurologiques sévères qui peuvent parfois entraîner le décès à un état asymptomatique à l'âge adulte. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont une hypotonie musculaire, un retard psychomoteur, une hypoglycémie et des crises épileptiques. D'autres manifestations neurologiques ont aussi été décrites, ainsi que des retards de croissance.

Le moment de l'apparition des symptômes varie grandement de la période néonatale à l'âge adulte. Parmi 131 patients atteints de 3-MCC et repérés par le dépistage néonatal dans 9 études, 21 (16 %) étaient asymptomatiques. Parmi 13 patients d'une série de cas repérés cliniquement, 2 patients (15 %) avaient reçu leur diagnostic avant 28 jours de vie, tandis que 11 patients l'ont reçu après la période néonatale.

Le dépistage néonatal du 3-MCC repose principalement sur la mesure du C5-OH par la MS/MS, un marqueur également utilisé pour l'identification d'autres EIM. La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % et la spécificité a varié entre 99,974 % et 99,997 % dans les études retenues pour évaluer la performance du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Toutefois, le faible nombre de patients qui ont reçu ce diagnostic entraîne une imprécision concernant les estimations de la sensibilité. Le taux de référence a varié entre 6,7 et 32,2 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage et le taux de détection a varié entre 1 cas pour 16 115 et 1 cas pour 164 000 nouveau-nés. De 37 à 96 % des patients orientés vers une démarche diagnostique n'étaient

finalement pas atteints de 3-MCC. Parmi les résultats faux positifs, certaines études n'ont repéré aucun nouveau-né avec une élévation du marqueur d'origine maternelle ou seulement quelques-uns, alors que les résultats faux positifs étaient tous des nouveau-nés avec une élévation du marqueur d'origine maternelle d'après une étude. D'autres EIM (déficit multiple en carboxylases, déficit en bêta-cétothiolase, déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase) ont représenté de 0 à 4,5 % des résultats faux positifs.

Les démarches diagnostiques courantes sont l'analyse des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques. La confirmation diagnostique est de plus en plus fréquemment réalisée par tests enzymatiques ou génétiques. Les cliniciens ne peuvent toutefois pas prédire quels enfants atteints du 3-MCC développeront des séquelles graves, car il n'y a pas de corrélation entre le génotype et le phénotype.

Aucune étude n'a effectué d'analyse comparative prospective des issues cliniques chez des patients atteints de 3-MCC repérés par le dépistage néonatal par rapport à ceux repérés sur présentation clinique. Une étude rétrospective a rapporté des données pour des patients repérés par dépistage néonatal et cliniquement, mais sans effectuer d'analyse comparative entre les deux méthodes de repérage. L'extraction des données disponibles révèle davantage de manifestations cliniques dans le groupe repéré cliniquement, mais on ne peut pas savoir si cette différence est explicable par la prise en charge rapide avec le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie, ce qui restreint grandement la portée de ces résultats.

Aucune étude comparative n'a été repérée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC. Des auteurs ont souligné des risques physiques (carence en protéines), psychosociaux (stress) et organisationnels (prise en charge des familles, coûts des traitements). Cette maladie soulève aussi des enjeux éthiques liés au repérage de formes bénignes de la maladie avec possible surtraitement, de porteurs sains et de cas maternels de 3-MCC.

Il ne semble pas y avoir de consensus à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC dans le monde. Quelques avis n'ont pas recommandé le dépistage néonatal du 3-MCC, notamment en raison de sa nature bénigne, du dépistage concomitant de cas maternels, des risques associés au traitement de patients asymptomatiques et du peu de bénéfices cliniques démontrés. D'autres avis ont recommandé le dépistage néonatal du 3-MCC principalement en raison de la possibilité d'un bénéfice pour la santé lié à l'instauration précoce d'un traitement.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3-MCC).

The primary objective of population-based neonatal screening is to identify newborns with an inborn error of metabolism (IEM) at the asymptomatic stage and promptly initiate management in order to improve their prognosis.

Following previous work, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) plans to gradually transfer the screening of IEMs currently screened for on a urine sample to screening on dried blood spots, and will subsequently discontinue urine-based neonatal screening. However, the MSSS questions the relevance of tandem mass spectrometry (MS/MS)-based newborn blood spot screening for the seven IEMs for which urine-based screening is currently used. The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) therefore assessed the relevance of newborn blood spot screening for these IEMs. The criteria that guided this assessment included test performance, the timeliness of newborn screening results, the effectiveness of neonatal screening, and the effectiveness of early treatment. This report examines the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3-MCC).

3-MCC is an inborn error in the metabolism of organic acids that result from leucine degradation and is transmitted in an autosomal recessive manner. It is the organic aciduria most frequently observed in Germany, Australia and the Faroe Islands. In Ontario, the birth prevalence has been estimated at 1 case per 50,000 births. In Québec, it is reported to be 1 case per 138,320 participants, based on neonatal urinary screening. The clinical presentation and course are variable, ranging from an asymptomatic state in adulthood to neonatal manifestations with severe neurological involvement that sometimes lead to death. The most frequently reported symptoms are muscle hypotonia, psychomotor delay, hypoglycemia and seizures. Other neurological manifestations have also been described, as has failure to thrive.

The age at onset of symptoms varies greatly from the neonatal period to adulthood. Of 131 3-MCC patients identified by neonatal screening in 9 studies, 21 (16%) were asymptomatic. Of 13 patients in a series of clinically reported cases, 2 (15%) were diagnosed before 28 days of age, while 11 patients were diagnosed after the neonatal period.

Neonatal 3-MCC screening is based primarily on the measurement of C5-OH by MS/MS, a marker used to identify other IEMs as well. The sensitivity of the screening test was estimated at 100%, and its specificity varied from 99.974% to 99.997% in the studies retrieved to evaluate the performance of MS/MS-based screening. However, because of the small number of patients diagnosed with 3-MCC, the sensitivity estimates are imprecise. The referral rate varied from 6.7 to 32.2 newborns per 100,000 screening participants, and the detection rate varied from 1 case per 16,115 to 1 case per 164,000 newborns. Of the patients referred for diagnostic work-up, 37% to 96% did not, in the

end, have 3-MCC. In one study, all the false positive results were related to abnormal metabolites from placental transfer of maternal metabolites, while such observations were not found, or only rarely, in other studies. Other IEMs (multiple carboxylase deficiency, beta-ketothiolase deficiency and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency) accounted for 0 to 4.5% of the false positive results.

The usual diagnostic procedures include the analysis of urinary organic acids and plasma acylcarnitines. Diagnostic confirmation is increasingly being carried out by enzymatic or genetic tests. However, clinicians cannot predict which children with 3-MCC will develop severe sequelae, since there is no known correlation between the genotype and phenotype.

No study has conducted a prospective comparative analysis of clinical outcomes in 3-MCC patients identified by neonatal screening versus those identified following clinical manifestations. A retrospective study reported data for patients identified clinically and by neonatal screening but did not perform a comparative analysis between the two groups. Mining of the available data revealed more clinical manifestations in the group identified clinically. However, it is not possible to determine whether this difference is explained by prompt management following neonatal screening or by differences in the severity profile of the disease. This greatly limits the significance of these results.

No comparative studies were identified with regard to the safety of neonatal 3-MCC screening. Some authors have called attention to the physical (protein deficiency), psychosocial (stress) and organizational (family management and treatment costs) risks. This disease also raises ethical issues relating to the identification of benign forms, with possible overtreatment, of healthy carriers and of maternal cases of 3-MCC.

Internationally, there seems to be no consensus on the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for 3-MCC. A few reports do not recommend neonatal 3-MCC screening, mainly because of the benign nature of this condition, the concomitant detection of maternal cases, the risks associated with treating asymptomatic patients, and the lack of proven clinical benefit. Other reports recommend neonatal 3-MCC screening, primarily because of the potential health benefit associated with initiating treatment early.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

3-AMG	Déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase
3-MCC	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
3-MCG	3-méthylcrotonyl glycine
3-HIVA	Acide 3-hydroxyisovalérique
AC	Acylcarnitine
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACP	Acylcarnitines plasmatiques
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AOU	Acides organiques urinaires
β KT	Déficit en bêta-cétothiolase
BIOT	Déficit en biotinidase
C0	Carnitine libre
C3	Propionylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine
C5-OH	3-hydroxyisovalérylcarnitine
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
DN+	Dépistage néonatal positif
Dx	Diagnostic
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases</i>
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HCS	Déficit en holocarboxylase synthétase
HCN	Health Council of the Netherlands
HF	Histoire familiale
HMG	Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase
IBEM-IS	<i>Inborn Errors of Metabolism Information System</i>
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MCD	Déficit multiple en carboxylases

MHBD	Déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre
n.d.	Non disponible
n.r.	Non rapporté
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NECMP	New England Consortium of Metabolic Programs
NLM	National Library of Medicine
NNSGRC	National Newborn Screening and Global Resource Center
NSC	UK National Screening Committee
NSO	Programme de dépistage néonatal de l'Ontario (<i>Newborn Screening Ontario</i>)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PCC	Propionyl-CoA carboxylase
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
SACHDNC	Comité consultatif américain sur les maladies héréditaires des nouveau-nés et des enfants (Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children)
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VS	Valeur seuil
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Acidurie organique

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

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'ADN.

Autosome

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

Biais de sélection

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

Génotype

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

Hétérozygote

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

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 parents.

Phénotype

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

Porteur

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

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

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

Taux de référence

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

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 ».

INTRODUCTION

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 un variant génétique dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. La présence de ces variants génétiques peut causer un arrêt ou un ralentissement de la voie métabolique et l'accumulation du substrat ou de ses métabolites toxiques ou encore une carence du produit du métabolisme. Cette conséquence peut être critique pour les fonctions de divers organes et pour la survie de l'individu. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM [Saudubray *et al.*, 2016]. 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, tel que le jeûne [Saudubray *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2013].

Le principal objectif du dépistage des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Therrell *et al.*, 2015]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans les années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin [Mak *et al.*, 2013]. La MS/MS mesure la masse de ces métabolites et de leurs fragments. Après une ionisation, ceux-ci sont séparés, identifiés et quantifiés sur la base du rapport de leur masse moléculaire sur leur charge. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment utilisé est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) inclut huit EIM détectées par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin¹, et sept EIM détectées par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon urinaire [MSSS, 2018; Auray-Blais *et al.*, 2007]. À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui guident cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) par MS/MS.

¹ Deux EIM précédemment détectées sur la plateforme urinaire ont été transférées sur la plateforme sanguine (acidémie argininosuccinique [ASA] et acidémie glutarique [GA1]).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS est pertinent?

Questions spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant le 3-MCC, notamment au Québec?
2. Est-ce possible de repérer précocement les patients atteints de 3-MCC et d'intervenir plus efficacement qu'en l'absence de dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage du 3-MCC est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage du 3-MCC est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage du 3-MCC est sécuritaire et n'entraîne que peu d'effets indésirables?
3. Est-ce qu'on dispose des outils cliniques au Québec pour maximiser les bénéfices et minimiser les risques associés au dépistage du 3-MCC?

1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure 1 présente les activités généralement effectuées dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal des EIM par MS/MS à partir d'échantillons sanguins (adaptée de [MSSS, 2016]).

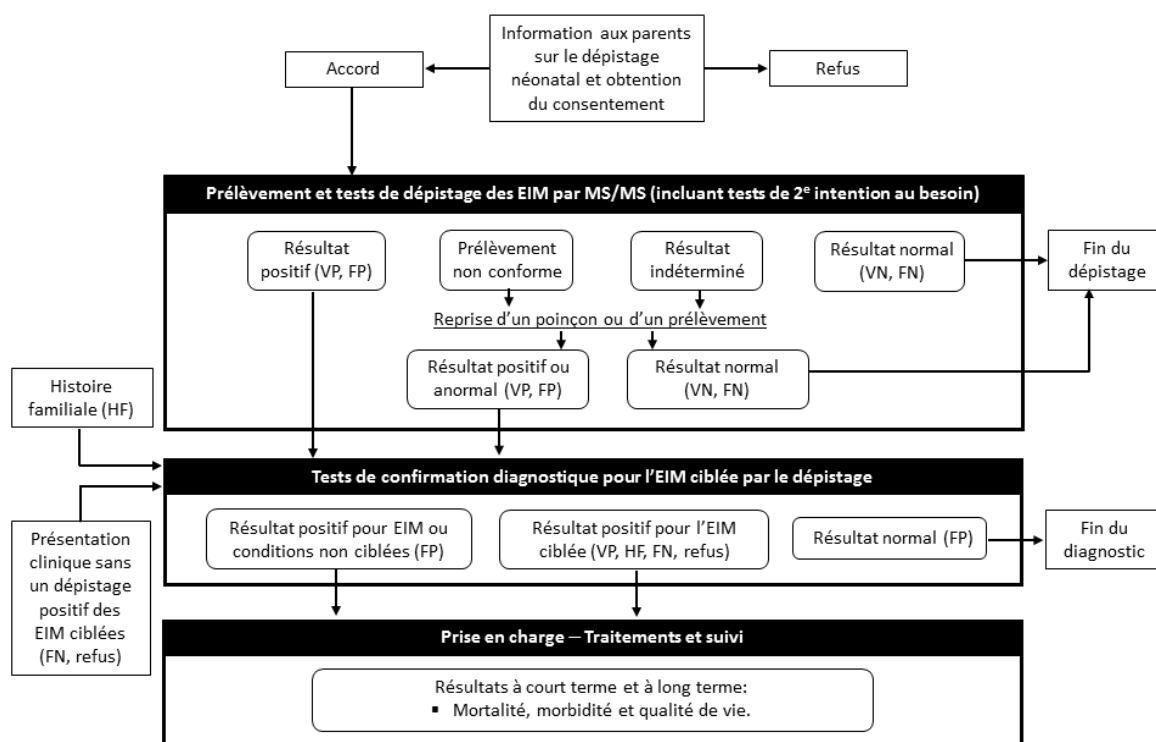
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

Une revue sommaire du livre intitulé *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment* de Saudubray et ses collaborateurs [2016], des revues systématiques, des revues narratives traitant de 3-MCC et des publications québécoises ont servi pour répondre à la question 1 qui porte sur la problématique de santé.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2 qui porte sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC. De plus, une revue sommaire des enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM a été réalisée pour compléter ce dossier.

Figure 1 **Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS**



Ce modèle conceptuel est une adaptation des activités du PQDNSU publiées dans le cadre de référence du MSSS (2016).

Abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; HF : histoire familiale; VN : vrai négatif; VP : vrai positif.

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

Une première recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase* et *EBM Reviews* (période : 2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des EIM visées par la requête du MSSS. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe A](#). Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes.

Une seconde recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase*, *PsycINFO*, *CINAHL Complete*, *Social Sciences Abstracts* et *EBM Reviews* (période : 2013 à août 2017; français ou anglais) pour déterminer les enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM. Cette recherche correspond à une mise à jour de la revue exhaustive de Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2014] concernant les enjeux éthiques et légaux de l'expansion du dépistage néonatal. La seconde stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe A](#).

La dernière mise à jour de ces stratégies de recherche a été effectuée en janvier 2019.

Stratégie de repérage de la littérature grise

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 consultés. Une liste des sites consultés est présentée à l'[annexe A](#).

Critères de sélection de la littérature

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'épidémiologie, l'histoire naturelle, les modalités diagnostiques, de suivi et de traitement et le pronostic. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, le livre de référence de Saudubray et ses collaborateurs [2016] et les données publiées propres au Québec.

Une sélection des publications sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a été réalisée pour repérer les rapports d'ETMIS, les revues systématiques, les rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal, les études primaires liées au dépistage néonatal du 3-MCC ainsi que les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage et la prise en charge des patients atteints du 3-MCC. Les rapports d'ETMIS et les revues systématiques ont été priorisés, ainsi que les études primaires publiées après la période couverte par ces rapports et revues. Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC

Paramètres	Performance test	Efficacité dépistage	Innocuité dépistage
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin		
Intervention	Test de dépistage néonatal pour le 3-MCC par la MS/MS avec sang séché	Démarches de dépistage, de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement pour le 3-MCC	
Comparateur	Tests de confirmation diagnostique pour le 3-MCC	Démarches de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement en l'absence d'un dépistage positif pour le 3-MCC	
Résultats	- Indicateurs de performance - Moment opportun du test de dépistage	- Mortalité - Morbidité - Qualité de vie	- Risques physiques - Risques psychosociaux - Démarches diagnostiques et de prise en charge entreprises pour les cas de faux positifs
Moment	Tests de dépistage et de confirmation diagnostique avec ou sans suivi		
Contexte	Dépistage néonatal du 3-MCC via un programme, un projet pilote ou un projet de recherche		

Une professionnelle scientifique a sélectionné les publications et extrait les données scientifiques en lien avec la problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité. La sélection et l'extraction ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique. Enfin, une professionnelle scientifique a effectué la sélection des publications et l'extraction des données portant sur les enjeux éthiques du dépistage des EIM.

1.4. Analyse des données scientifiques

Devant le peu de publications qui portent sur le 3-MCC, toutes les publications repérées présentant des éléments propres à la maladie, liées au dépistage néonatal et datant de 2000 ou plus ont été consultées. Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du 3-MCC est présenté à l'[annexe B](#). Les raisons de l'exclusion des publications non retenues sont présentées à l'[annexe C](#).

Calcul des indicateurs de performance

L'ensemble des indicateurs rapportés ont été calculés par l'INESSS (présentés en italique dans les tableaux) à partir de l'information disponible dans les études primaires. Les sujets dont les démarches diagnostiques n'ont pas été complétées ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs. En l'absence de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des sujets ayant eu un résultat anormal au dépistage. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson.

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 à l'occasion des rencontres du comité consultatif et du Comité ministériel du PQDNSU et lors de consultations individuelles. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques et organisationnels et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Une entrevue a également été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec (la présidente et directrice générale et l'agent d'information; octobre 2018).

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé d'un médecin généticien, d'un endocrinologue-pédiatre, d'un biochimiste clinique, d'un médecin biochimiste, d'un conseiller en génétique, d'une diététiste et d'une infirmière détenant une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques, à la collecte de données contextuelles et expérientielles ainsi qu'à la formulation de la recommandation.

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

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

Le processus qui a mené à l'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération. Les membres du groupe de travail ont rédigé des résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies pour chaque dimension de l'évaluation et les ont validés avec les membres du comité consultatif. Chacun des membres a eu l'occasion de commenter l'interprétation des données. Les données contextuelles et expérientielles recueillies ont été triangulées avec les données scientifiques.

Cette démarche visait à identifier 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. Avant de porter un jugement sur les bénéfices et les risques, les dimensions suivantes ont systématiquement été discutées : la fréquence et l'histoire naturelle de la maladie, le moment opportun du dépistage, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal ainsi que la performance du dépistage par MS/MS (sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive). Les enjeux éthiques ont également été abordés ainsi que l'impact sur le plan organisationnel.

Des constats et des propositions de recommandation ont été discutés avec les membres du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques. Les membres ont ensuite été invités à se prononcer à tour de rôle à l'occasion d'un tour de table. La formulation finale de la recommandation a été peaufinée à partir des échanges avec les membres du comité consultatif (décembre 2018) et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques (janvier 2019).

1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent avis font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée. Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de

l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel et les conséquences potentielles.

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plus de vingt sources d'information ont été utilisées pour documenter le problème de santé entourant le déficit en 3-méthycrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC), dont le chapitre sur les aciduries organiques à chaînes ramifiées du livre de Saudubray et ses collaborateurs [Schiff *et al.*, 2016], six rapports [Orphanet, 2019; CORD, 2015; HCN, 2015; NNSGRC, 2014; NACB, 2009; Paz Valiñas et Atienza Merino, 2007], le guide de pratique clinique d'Arnold et ses collaborateurs [2008], l'algorithme diagnostique de l'ACMG [2006b] et quatre sites Web [NSO, 2018; OMIM, 2018; Orphanet, 2018; NSU, 2017].

Les données plus spécifiques au Québec ont été extraites de rapports de l'INESSS [2013], de l'AETMIS [2009] et du programme de dépistage néonatal urinaire [Auray-Blais *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie du 3-MCC

Le 3-MCC est un trouble du métabolisme des acides organiques qui proviennent de la dégradation de la leucine, un acide aminé à chaîne ramifiée présent dans les protéines alimentaires (figure 2).

Figure 2 Voies métaboliques du catabolisme des protéines, glucides et lipides pour la production d'énergie

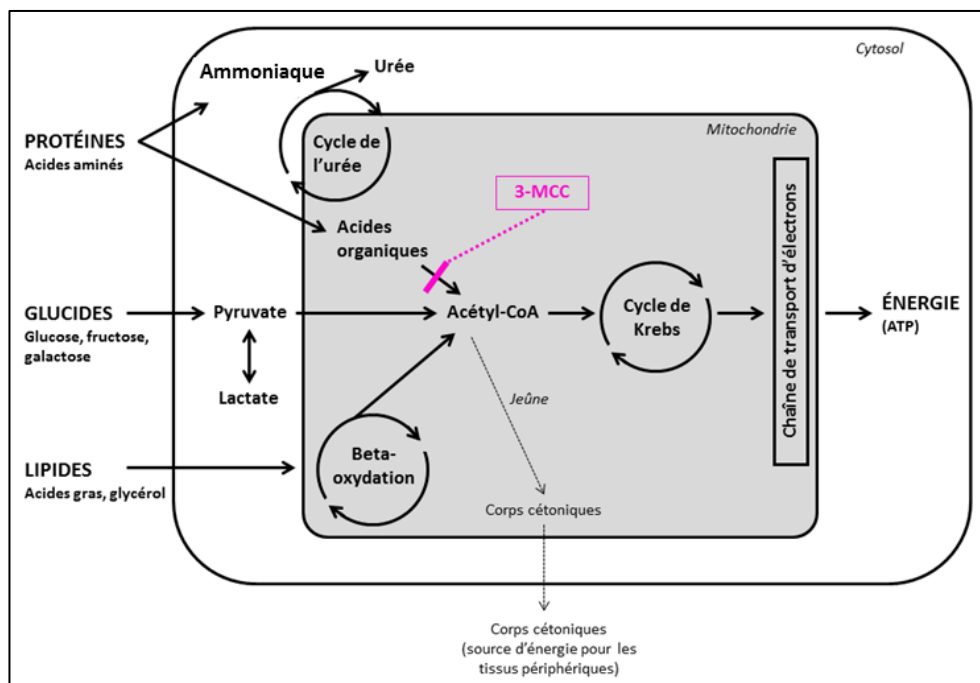


Figure inspirée de Ahrens-Nicklas et ses collaborateurs [2015].

Sigles : ATP : adénosine triphosphate; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase.

Cette maladie, transmise de manière autosomique récessive, est causée par un déficit de l'enzyme 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, une enzyme dépendante de la biotine qui convertit le 3-méthylcrotonyl-CoA en 3-méthylglutaconyl-CoA (figure 3) [Schiff *et al.*, 2016].

Figure 3 Voies métaboliques du catabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées

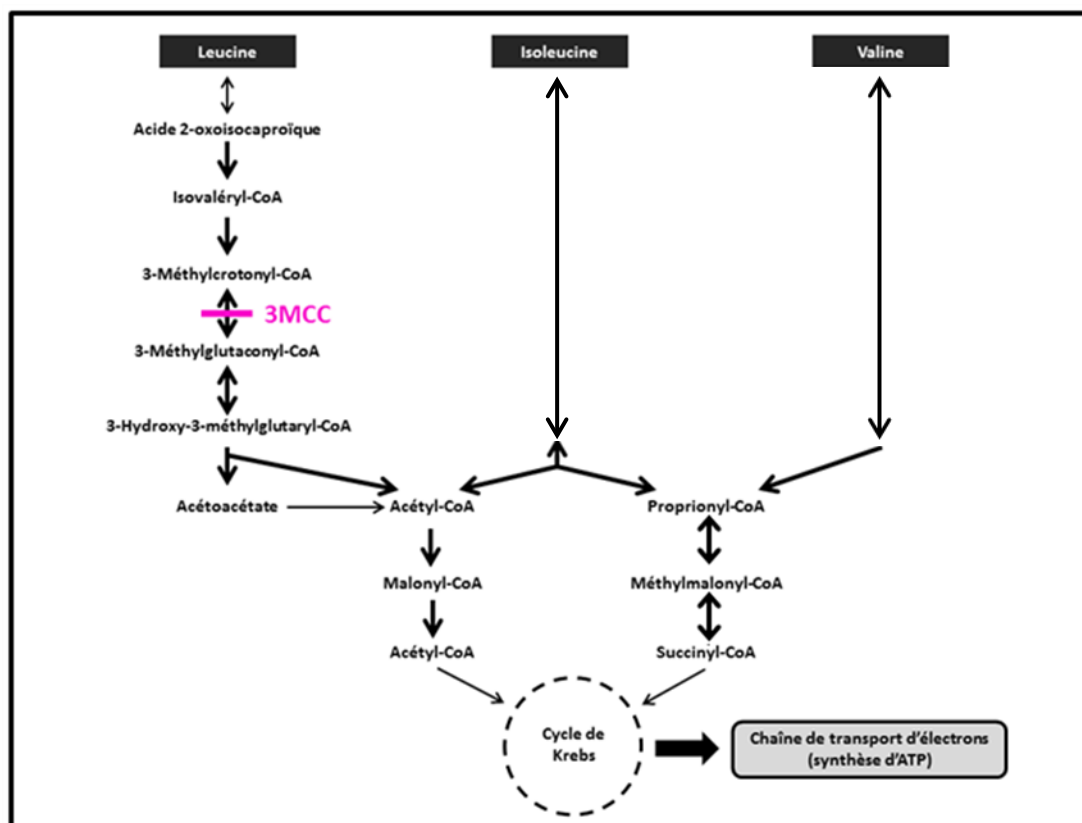


Figure adaptée de Schiff et ses collaborateurs [2016]. Les voies métaboliques de l'isoleucine et de la valine ne sont pas présentées dans leur intégralité.

Le 3-MCC résulte de variants génétiques dans les gènes *MCCC1* ou *MCCC2* qui codent pour les sous-unités alpha et bêta de l'enzyme 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase [OMIM, 2018]². Ces variants génétiques entraînent une perte de fonction de la protéine [Schiff *et al.*, 2016]. Toutefois, la signification clinique demeure inconnue ou incertaine pour plusieurs des quelques 300 variants génétiques [NCBI, 2018]. Concernant les variants pathogènes, la pénétrance serait faible, de sorte qu'il n'y aurait pas d'association entre les variants génétiques et la présence ou non de symptômes, ni avec la sévérité de ceux-ci [Fonseca *et al.*, 2016; Stadler *et al.*, 2006]. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont émis l'hypothèse que, même en l'absence complète d'activité enzymatique, les

² Les identifiants OMIM pour le phénotype sont 210 200 pour *MCCC1* et 210 210 pour *MCCC2* et les identifiants OMIM pour les gènes sont 609 010 et 609 014, respectivement.

symptômes cliniques apparaîtraient seulement en présence de facteurs de risque environnementaux.

2.2. Épidémiologie

L'introduction de programmes de dépistage néonatal du 3-MCC par MS/MS a révélé une prévalence élevée et inattendue de cette erreur innée du métabolisme par rapport aux autres EIM. Le 3-MCC est l'acidurie organique la plus fréquemment observée dans certains pays, notamment en Allemagne, en Australie et aux îles Féroé (Danemark) [Schiff *et al.*, 2016]. Selon le rapport d'Orphanet [2019], la prévalence à la naissance du 3-MCC en Europe est d'environ 1 cas pour 38 000 nouveau-nés. Elle a été estimée à plus de 1 cas pour 75 000 naissances aux États-Unis [NACB, 2009] et à 1 cas pour 50 000 naissances en Ontario [INESSS, 2013].

Au Québec, Auray-Blais et ses collaborateurs [2007] ont repéré 3 cas parmi les 414 961 nouveau-nés qui ont participé au dépistage urinaire entre 2000 et 2006, ce qui correspond à 1 cas pour 138 320 participants au dépistage. Un patient atteint de 3-MCC était inscrit au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires en 2017 [PAQTMMH, 2017]. Toutefois, les experts du comité consultatif ont mentionné qu'un plus grand nombre de patients atteints du 3-MCC seraient actuellement suivis au Québec.

2.3. Présentations cliniques

Les présentations cliniques décrites pour le 3-MCC sont variables, allant d'une manifestation néonatale avec des implications neurologiques sévères pouvant parfois entraîner un décès à un état asymptomatique à l'âge adulte [Orphanet, 2018; Schiff *et al.*, 2016], y compris dans une même famille [Arnold *et al.*, 2008]. Dans un faible nombre de cas, le 3-MCC peut causer une décompensation métabolique sévère qui se manifeste notamment par une déshydratation, une hypoglycémie, une acidose métabolique, une diminution de la vigilance, voire un coma [Schiff *et al.*, 2016]. Dans une série de 37 cas repérés cliniquement ou par antécédent familial entre 1982 et 2005, les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient un retard psychomoteur, une hypotonie musculaire, une hypoglycémie et des crises épileptiques (tableau 2). Parmi ces 37 cas, dont près du tiers étaient asymptomatiques, 4 patients (10,8 %) seraient décédés au cours de l'étude, mais sans preuve de lien avec le 3-MCC [Stadler *et al.*, 2006].

Depuis l'introduction du dépistage néonatal du 3-MCC, des auteurs ont souligné des différences entre les cas détectés par dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Plusieurs cas bénins sont maintenant observés et les cas symptomatiques seraient possiblement moins sévères. Le repérage systématique de tous les cas, qu'ils soient bénins ou sévères, par le dépistage néonatal et l'information communiquée aux parents de patients atteints de 3-MCC pour prévenir les décompensations métaboliques en évitant le jeûne expliqueraient en partie l'incidence moindre des décompensations métaboliques par rapport à celle observée dans l'ère prédépistage [Forsyth *et al.*, 2016; Arnold *et al.*, 2012].

Tableau 2 Présentation clinique chez des patients atteints de 3-MCC repérés cliniquement ou par antécédent familial entre 1982 et 2005

Symptômes	Nombre de patients (n = 37)
Hypoglycémie	7 (18,9 %)
Déséquilibre des gaz sanguins	5 (13,5 %)
Hyperammoniémie	2 (5,4 %)
Retard de croissance	5 (13,5 %)
Hypotonie musculaire	11 (29,7 %)
Retard psychomoteur	12 (32,4 %)
Crises épileptiques	6 (16,2 %)
Autres symptômes neurologiques	18 (48,6 %)
Asymptomatique	10 (27,0 %)

Source : Stadler *et al.*, 2006.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Pour que le dépistage d'une maladie soit pertinent, il est primordial que le résultat du test soit disponible en temps opportun pour éviter des complications et ainsi favoriser un meilleur pronostic.

Grünert et ses collaborateurs [2012] ont publié une série de cas comprenant des patients repérés par le dépistage néonatal et des patients identifiés cliniquement. Parmi 42 patients repérés par le dépistage néonatal, 12 (29 %) ont développé des symptômes entre 5 semaines de vie et 10 ans. Parmi les 13 enfants repérés cliniquement, 2 (15 %) ont développé des symptômes durant la période néonatale (tableau 3). Ils ont présenté une décompensation métabolique à 1 jour et à 1 semaine de vie, alors qu'au moins 6 des 11 patients qui ont présenté des symptômes pendant la période postnéonatale ont eu besoin d'un traitement d'urgence (décompensation métabolique, acidose, hypoglycémie, crise épileptique). Les patients repérés par dépistage néonatal étaient en moyenne plus jeunes que ceux repérés cliniquement. Plus du tiers des patients des deux groupes ont été perdus de vue. Selon les auteurs, il est possible que les raisons des pertes au suivi soient différentes d'un groupe à l'autre, puisqu'il y avait beaucoup d'enfants asymptomatiques perdus de vue dans le groupe de dépistage néonatal.

Dans la série de cas d'Arnold et ses collaborateurs [2012], dont les sujets venaient de onze centres métaboliques établis dans trois pays, 17 % des patients repérés au dépistage néonatal ont développé des symptômes en période néonatale (tableau 3). La proportion totale de patients repérés par dépistage néonatal qui ont développé des symptômes semble élevée dans cette étude, mais des incertitudes existent quant au dénominateur à considérer. De plus, 2 des 8 enfants qui ont développé des symptômes en période postnéonatale souffraient de comorbidités (schizencéphalie et syndrome de Down). Enfin, les auteurs ont émis l'hypothèse que les cliniciens étaient plus enclins à transmettre les données provenant de patients qui avaient eu des complications que celles des patients asymptomatiques [Arnold *et al.*, 2012].

Tableau 3 Moment de l'apparition des symptômes dans des séries de cas

Étude	Mode de repérage	Nombre de patients	Symptomatique n (%)	Âge ou période de l'apparition des symptômes
Grünert <i>et al.</i> , 2012*	Clinique	13	2 (15 %)	à 1 j et à 1 sem.
			11 (85 %)	entre 7 mois et 8 ans
	Dépistage néonatal	42	12 (29 %)	entre 5 sem. et 10 ans
Arnold <i>et al.</i> , 2012	Dépistage néonatal	30	5 (17 %)	période néonatale
		25	8 (32 %)	période post-néonatale

* La série de cas comprenait 53 patients repérés par le dépistage néonatal et 18 patients identifiés cliniquement. Lorsqu'on ne considère que les enfants dont le diagnostic de 3-MCC a été confirmé par une analyse génétique et dont les données sur les issues cliniques étaient disponibles, il reste 42 cas repérés par le dépistage néonatal et 17 cas repérés cliniquement. Les issues cliniques n'étaient pas disponibles pour 1 enfant repéré cliniquement et 4 enfants repérés par dépistage néonatal. Sur les 17 cas repérés cliniquement, 13 avaient de l'information sur l'âge à l'apparition des symptômes et l'âge au diagnostic.

† Sur un total de 35 patients, les données concernant la période néonatale étaient disponibles pour 30 patients et en ce qui a trait à la période postnéonatale, pour 25 patients. Il n'est pas possible de déterminer si les patients qui ont développé des symptômes en période postnéonatale étaient asymptomatiques en période néonatale.

Selon ces deux séries de cas, les résultats du test de dépistage néonatal seraient obtenus en temps opportun pour environ 85 % des patients atteints de 3-MCC. Or, parmi sept évaluations de programmes [Fonseca *et al.*, 2016; Jung *et al.*, 2012; Lund *et al.*, 2012; Couce *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Zytkevicz *et al.*, 2001], 1 patient sur 64 (1,6 %) est devenu symptomatique au cours de la période néonatale. Les symptômes de ce patient et l'âge de l'apparition des symptômes n'ont pas été précisés [Fonseca *et al.*, 2016]. Ces études comportent toutefois certaines limites, dont le manque d'information à l'égard des démarches diagnostiques et thérapeutiques. Les démarches diagnostiques sont parfois incomplètes, de sorte que des doutes persistent quant au nombre de diagnostics valides et au nombre de porteurs et de cas d'élévation de métabolites du 3-MCC d'origine maternelle.

2.5. Pronostic

Les cliniciens ne peuvent pas prédire quels enfants atteints du 3-MCC développeront des séquelles graves [Arnold *et al.*, 2008]. Pour les patients symptomatiques, aucune étude n'a présenté de données longitudinales décrivant l'évolution clinique à long terme. Plusieurs publications ont rapporté des cas de déficit en 3-MCC qui n'ont pas présenté de signes ou de symptômes de la maladie [Lindner *et al.*, 2011; Stadler *et al.*, 2006]. Sur près de 3 millions de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal en Californie, aucun des 71 enfants qui ont reçu le diagnostic de 3-MCC³ n'était décédé à un âge variant entre 1 an et 5 ans [Lam *et al.*, 2013]. En outre, 9 patients repérés par dépistage néonatal qui avaient reçu une supplémentation de L-carnitine et des préparations pour nourrissons restreintes en leucine au moment du diagnostic ont tous eu un développement normal, et aucune décompensation métabolique n'a été rapportée

³ Les auteurs doutent de la fiabilité de tous les diagnostics selon l'information à leur disposition.

à un âge variant entre 0,9 et 6,6 ans [Jung *et al.*, 2012]. À noter que cinq de ces neuf enfants avaient cessé ce traitement à un moment indéterminé sans développer de symptôme. Par ailleurs, les patients asymptomatiques pourraient aussi souffrir de déficience en carnitine, mais la signification clinique à long terme demeure incertaine [Arnold *et al.*, 2012]. Jusqu'à 50 % des nouveau-nés atteints de 3-MCC pourraient présenter une telle carence [Forsyth *et al.*, 2016; Koeberl *et al.*, 2003].

En résumé

Le 3-MCC affecte le métabolisme des acides organiques et se transmet de façon autosomique récessive.

Au Québec, la prévalence a été estimée à 1 cas pour 138 320 participants au dépistage urinaire entre 2000 et 2006, alors qu'en Ontario elle a été estimée à 1 cas pour 50 000 naissances avant le retrait du 3-MCC du Programme de dépistage néonatal sanguin en 2017.

L'histoire naturelle de la maladie est mal documentée, autant en ce qui concerne la proportion de cas asymptomatiques que l'évolution clinique des patients symptomatiques.

La présentation clinique est variable, allant d'une manifestation néonatale potentiellement sévère à un état asymptomatique à l'âge adulte.

Il n'y a pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.

Selon les données provenant de séries de cas, de 15 à 17 % des enfants deviendraient symptomatiques en période néonatale, alors que 1 patient sur 64 a développé des symptômes en période néonatale selon sept études de programme de dépistage néonatal.

Les décès associés au 3-MCC semblent rares.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Les principales caractéristiques des sept études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS sont présentées à l'[annexe D](#). Les études ont été menées auprès d'environ 164 000 à 3 000 000 nouveau-nés aux États-Unis, en Allemagne ou en Asie.

Dans les aciduries organiques, la carnitine se lie aux composés toxiques non métabolisés pour former des acylcarnitines, dont les concentrations sont élevées dans le sang et dans les urines [Hoppel, 2003]. Le dépistage néonatal du 3-MCC consiste principalement à mesurer le niveau de 3-hydroxyisovalérylcarnitine (C5-OH) à partir d'un échantillon de sang séché, prélevé durant les premiers jours de vie. Ce marqueur a été utilisé comme marqueur principal dans toutes les études, sauf une qui a employé un ratio basé sur ce marqueur. Toutefois, une concentration élevée en C5-OH n'est pas spécifique au 3-MCC et elle peut être associée à d'autres EIM⁴ ainsi qu'à des cas de déficit maternel en 3-MCC et à des porteurs d'un seul variant génétique pathogène sur le gène *MCCC1* ou *MCCC2* [INESSS, 2013; Morscher *et al.*, 2012; NACB, 2009; ACMG, 2006b].

Le nombre de tests et de prélèvements utilisés avant d'orienter un patient vers une démarche diagnostique a varié selon les études. Les critères diagnostiques du 3-MCC ont été précisés dans trois études pour les acides organiques urinaires cibles et dans deux études pour l'activité enzymatique dans les fibroblastes ou les lymphocytes. Dans quatre études, des analyses enzymatiques ou génétiques ont pu être effectuées ou non, selon la disponibilité du test ou de la couverture d'assurance. Les démarches diagnostiques n'ont pas été décrites dans une étude. Quatre programmes ont appliqué un protocole diagnostique intégrant des analyses chez les mères pour repérer les cas de 3-MCC maternels qui n'auraient pas été diagnostiqués et qui pourraient être à l'origine de faux positifs reliés au transfert placentaire de métabolites maternels.

Aucun repérage systématique des faux négatifs n'a été rapporté par les auteurs, sauf pour l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003] qui ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et centres métaboliques pour s'informer de la survenue de cas d'EIM non diagnostiqués à la suite du dépistage. L'organisation des services liés aux programmes ou certaines dispositions comme des programmes d'assurance qualité ont pu réduire le risque d'avoir manqué des faux négatifs pour cinq autres études [Lim *et al.*, 2014; Lam *et al.*, 2013; Niu *et al.*, 2010; Feuchtbaum *et al.*, 2006; Frazier *et al.*, 2006].

⁴ Le déficit multiple en carboxylases (MCD) qui combine deux types de déficits (en biotinidase [BIOT] ou en holocarboxylase synthétase [HCS]); le déficit en bêta-cétothiolase (β KT); le déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase (MHBD); le déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase (3-AMG); et le déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (HMG).

3.1. Sensibilité et spécificité

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie.

La sensibilité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage positif parmi les nouveau-nés atteints de la maladie. La sensibilité a été estimée à 100 % pour six études. Le faible nombre de cas diagnostiqués dans la majorité de ces études entraîne toutefois de larges intervalles de confiance (tableau 4).

La sensibilité pourrait être surestimée puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués étant donné l'absence de système de repérage systématique pour cinq études [Lim *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2010; Feuchtbaum *et al.*, 2006; Frazier *et al.*, 2006; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Enfin, pour trois études, la durée du suivi était inférieure ou égale à 2 ans, de sorte qu'il est peu probable que des symptômes aient eu l'occasion de se manifester chez les cas faux négatifs du dépistage néonatal [Feuchtbaum *et al.*, 2006; Frazier *et al.*, 2006; Zytkevicz *et al.*, 2001].

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage négatif parmi les nouveau-nés non atteints de la maladie. La spécificité a été estimée entre 99,974 et 99,997 % pour les sept études (tableau 4).

Tableau 4 Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS

Études	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267*	100 % (74,12 – 100)	99,974 % (99,965 – 99,981)
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	n.d.	99,988 % (99,986 – 99,989)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 715†	100 % (78,47 – 100)	99,979 % (99,975 – 99,983)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	100 % (72,25 – 100)	99,997 % (99,995 – 99,999)
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894*	100 % (43,85 – 100)	99,994 % (99,991 – 99,996)
Schulze <i>et al.</i> , 2003	249 989†	100 % (60,97 – 100)	99,994 % (99,991 – 99,997)
Zytkevicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	100 % (20,66 – 100)	99,986 % (99,979 – 99,991)

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

* Puisque non rapporté dans l'article, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient eu un résultat positif au dépistage avaient complété la démarche diagnostique.

† Les patients pour lesquels la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus des calculs du taux de détection.

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

3.2. Taux de référence et taux de détection

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées et les ressources à mobiliser

pour accomplir les démarches diagnostiques et la prise en charge des patients atteints du 3-MCC.

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données disponibles dans sept études ont permis de calculer un taux de référence qui a varié entre 6,7 et 32,2 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage (tableau 5). En raison du nombre élevé de faux positifs, le taux de référence pour une étude s'approche de la norme établie par le PQDNSU à moins de 35 cas sur 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018].

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de 3-MCC qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données rapportées dans sept études ont permis de calculer un taux de détection qui varie entre 1 cas sur 16 115 et 1 cas sur 164 000 nouveau-nés qui ont participé au dépistage (tableau 5). Quatre des sept études ont rapporté une prévalence de 1 sur 20 000 à 40 000 environ, ce qui est similaire à la prévalence à la naissance du 3-MCC en Europe selon le rapport d'Orphanet [2019]. Les deux études qui se démarquent par un taux de détection plus faible ont la particularité d'être parmi les plus anciennes [Feuchtbaum *et al.*, 2006; Zytковicz *et al.*, 2001], et un de ces programmes a utilisé le ratio C5-OH/d-C8 plutôt que le marqueur C5-OH [Zytковicz *et al.*, 2001].

Tableau 5 Taux de référence et taux de détection du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS

Études	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267*	32,2	1 : 16 115
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	14,9	1 : 41 678
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 715†	23,3	1 : 42 337
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	6,7	1 : 23 942
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894*	7,1	1 : 117 965
Schulze <i>et al.</i> , 2003	249 989†	12,4	1 : 41 665
Zytковicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	14,6	1 : 164 000

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

* Puisque non rapporté dans l'article, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient eu un résultat positif au dépistage avaient complété la démarche diagnostique.

† Les patients pour lesquels la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus des calculs du taux de détection.

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

La valeur prédictive positive, les faux positifs et les découvertes fortuites liées au test de dépistage dressent un portrait des patients référés pour des démarches diagnostiques.

Ces données permettent de mieux informer les familles aux prises avec des résultats positifs au dépistage.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints du 3-MCC. Pour cinq études, l'estimation de la valeur prédictive positive a été inférieure à 20 %, alors qu'elle a été supérieure ou égale à 30,0 % dans deux études qui ont référé les patients après deux essais. L'étude de Frazier et ses collaborateurs [2006], qui a présenté la meilleure valeur prédictive positive, a employé les valeurs seuils les plus élevées (tableau 6).

Tableau 6 Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS

Études	Nombre de participants au dépistage	Patients référés avec un diagnostic complété	Valeur prédictive positive (IC95%)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267*	57*	19,3 (11,1 – 31,3)
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	440	16,1 (13,0 – 19,9)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 715†	136	10,3 (6,2 – 16,5)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	16	62,5 (38,6 – 81,5)
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894*	25*	12,0 (4,2 -30,0)
Schulze <i>et al.</i> , 2003	249 989†	20	30,0 (14,5 – 51,9)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	24*	4,2 (0,7 – 20,2)

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

* Puisque non rapporté dans l'article, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient eu un résultat positif au dépistage avaient complété la démarche diagnostique.

† Les patients pour lesquels la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus des calculs.

Abréviation : IC : intervalle de confiance.

Entre 0 et 4,5 % des faux positifs ont été causés par la découverte de maladies secondaires (HMG, β KT, MCD et HCS) aussi associées à une élévation de C5-OH. De 3,3 à 4,3 % des faux positifs ont été causés par une élévation des marqueurs d'origine maternelle dans deux études [Lim *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2010], alors que tous les faux positifs ont été causés par une élévation des marqueurs d'origine maternelle dans une étude [Frazier *et al.*, 2006] (tableau 7). Au total, dans les quatre études dans lesquelles il était question d'une élévation des marqueurs d'origine maternelle, 12 de ces cas ont été identifiés comparativement à 41 nouveau-nés atteints de 3-MCC [Lim *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003].

Tableau 7 Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS

Études	Nombre de participants	Autres EIM* rapportées/FP totaux (%)	3-MCC maternel/FP totaux (%)	Taux de détection du 3-MCC maternel
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267*	1/46 (2,2 %)‡	2/46 (4,3 %)	1 : 88 634
Lam <i>et al.</i> , 2013	2 959 108	13/369 (3,5 %)§	n.r.	n.d.
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 715†	2/122 (1,6 %)	4/122 (3,3 %)	1 : 148 179
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	0/6 (0 %)	6/6 (100 %)	1 : 39 903
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894*	1/22 (4,5 %)¶	n.r.	n.d.
Schulze <i>et al.</i> , 2003	249 989†	0/14 (0 %)	0	n.d.
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000*	0/23 (0 %)	n.r.	n.d.

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

* Puisque non rapporté dans l'article, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient eu un résultat positif au dépistage avaient complété la démarche diagnostique.

† Les patients pour lesquels la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus des calculs.

‡ L'autre EIM rapportée est un cas de MCD. Ces auteurs ne distinguent pas les deux formes cliniques principales du MCD, soit le BIOT et le HCS [Lim *et al.*, 2014].

§ Les EIM rapportées sont : 2 MCD, 1 βKT, 1 HMG et 9 autres maladies non spécifiées. Ces auteurs ne distinguent pas les deux formes cliniques principales du MCD, soit le BIOT et le HCS [Lam *et al.*, 2013].

|| Les 2 EIM rapportées sont 2 HCS [Niu *et al.*, 2010].

¶ L'EIM rapportée est un cas de MCD. Ces auteurs ne distinguent pas les deux formes cliniques principales du MCD, soit le BIOT et le HCS [Feuchtbaum *et al.*, 2006].

Sigles et abréviations : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; βKT : déficit en bêta-cétothiolase; BIOT : déficit en biotinidase; EIM : erreur innée du métabolisme; HCS : déficit en holocarboxylase synthétase; HMG : déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase; FP : faux positif; MCD : déficit multiple en carboxylases; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté.

En résumé

Le test de dépistage néonatal sanguin du 3-MCC consiste à mesurer le niveau de C5-OH par la MS/MS, marqueur également utilisé pour l'identification d'autres EIM.

Des nouveau-nés ayant une élévation des marqueurs d'origine maternelle et des porteurs d'un seul variant génétique pathogène sur le gène *MCCC1* ou *MCCC2* ont aussi été repérés par des niveaux élevés de C5-OH.

La sensibilité a été estimée à 100 % avec de larges intervalles de confiance et la spécificité a été estimée entre 99,974 % et 99,997 %.

Le taux de référence a varié entre 6,7 et 32,2 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage et le taux de détection a varié entre 1 cas pour 16 115 et 1 cas pour 164 000 nouveau-nés.

La valeur prédictive positive a été estimée de 4,2 à 62,5 %.

De 0 à 4,5 % des faux positifs étaient des découvertes de maladies secondaires, alors que de 0 à 100 % des faux positifs étaient liés à une élévation des marqueurs d'origine maternelle.

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Pour que le dépistage d'une maladie soit jugé pertinent, les tests diagnostiques et les traitements doivent être accessibles, les traitements doivent être acceptables et il doit y avoir un consensus à propos du groupe à traiter.

4.1. Modalités diagnostiques

L'ACMG [2006b], le NACB [2009] et le guide de pratique clinique d'Arnold et ses collaborateurs [2008] ont recommandé que tous les nouveau-nés qui ont eu un résultat positif au test de dépistage visant le C5-OH par MS/MS soient soumis à l'analyse des acides organiques urinaires et d'acylcarnitines plasmatiques comme démarche diagnostique. Selon Schiff et ses collaborateurs [2016], les critères diagnostiques du 3-MCC sont l'excrétion urinaire massive d'acide 3-hydroxyisovalérique (3-HIVA) et de 3-méthylcrotonyl glycine (3-MCG) et la présence de C5-OH dans le plasma. Des cas de 3-MCC ont toutefois été confirmés par tests enzymatiques ou génétiques chez des patients qui avaient un niveau urinaire de 3-MCG faible ou absent [Grünert *et al.*, 2012]. Peu de données scientifiques sont disponibles sur une possible corrélation entre le degré d'élévation des métabolites (3-HIVA et 3-MCG urinaires et C5-OH plasmatique) et le diagnostic [Arnold *et al.*, 2008]. Une élévation légère et persistante de ces métabolites pourrait être le reflet d'un statut de porteur [Arnold *et al.*, 2008].

Dans les cas où le C5-OH plasmatique et les acides organiques urinaires sont normaux, l'ACMG [2006a] recommande de tester la mère pour vérifier si elle est atteinte de 3-MCC. L'ACMG [2006a] a également proposé d'ajouter l'analyse d'ADN ou un essai enzymatique comme tests facultatifs de confirmation diagnostique du 3-MCC. Le recours à ces analyses semble de plus en plus fréquent. Selon les experts du comité consultatif, la pratique clinique au Québec serait variable d'un centre de référence à un autre.

Morscher et ses collaborateurs [2012] ont publié des mises en garde concernant la fiabilité des tests enzymatiques. D'après eux, les tests enzymatiques devraient être réalisés sur des fibroblastes de peau en culture plutôt que sur des lymphocytes, car la 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase est instable dans l'échantillon de sang durant le transport et l'entreposage. De plus, un ratio de la 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase sur la propionyl-CoA carboxylase (PCC) est préférable à une valeur unique pour contrôler la qualité de la lignée cellulaire [Morscher *et al.*, 2012]. Étant donné que la confirmation diagnostique du 3-MCC pose des défis, plusieurs systèmes de classification ont été proposés. L'*Association of Public Health Laboratories*⁵ a élaboré des définitions de cas du 3-MCC dans le but d'uniformiser la classification des patients [APHL, 2015] ([annexe E](#)). Des recommandations sur les critères diagnostiques du 3-MCC ont aussi été élaborées par un groupe d'experts selon un processus Delphi, et ce, en tenant compte

⁵ Des spécialistes des troubles métaboliques, de l'endocrinologie, de la pneumologie, de l'hématologie et des experts des programmes américains de dépistage néonatal.

du mode d'alimentation du nouveau-né [Arnold *et al.*, 2008]. Le tableau 8 résume les recommandations qui ont obtenu les scores de consensus les plus élevés.

Tableau 8 Recommandations pour établir des critères diagnostiques

Contextes	Recommandations
Nouveau-né asymptomatique et métabolites non concluants Mère : métabolites normaux	Envisager de répéter les tests métaboliques chez le nourrisson dans un mois avant de procéder à l'essai enzymatique.
Nouveau-né asymptomatique nourri au lait maternel Mère : métabolites anormaux	Répéter les tests métaboliques chez le nourrisson dans un mois pour vérifier l'élimination des métabolites maternels.
Nouveau-né allaité asymptomatique Mère : métabolites anormaux	Répéter les tests métaboliques du nourrisson après le sevrage pour vérifier l'élimination des métabolites maternels.
Nouveau-né : métabolites clairement élevés	Consultation avec le directeur du laboratoire de diagnostic, et le diagnostic pourra être confirmé selon les niveaux des métabolites spécifiques.
Dans la plupart des cas	Confirmer de préférence le diagnostic avec un essai enzymatique sur des lymphocytes*. Si le test sur les lymphocytes est normal et qu'un doute subsiste, répéter le test enzymatique sur des fibroblastes.

Recommandations tirées d'Arnold et ses collaborateurs [2008].

* Le test sur les lymphocytes est recommandé en premier lieu, car il est moins invasif que le test sur les fibroblastes qui nécessite une biopsie de peau. Cependant, Morscher et ses collaborateurs [2012] ont par la suite publié des mises en garde concernant la fiabilité des tests sur les lymphocytes.

4.2. Modalités thérapeutiques

Traitement en phase symptomatique aigüe

Le New England Consortium of Metabolic Programs [NECMP, 2013] a élaboré une liste de recommandations de soins d'urgence pour les patients atteints de 3-MCC lorsqu'ils souffrent d'une maladie intercurrente (c.-à-d. déshydratation, fièvre, infection ou autres agents stressants) [NECMP, 2013]. Selon ces auteurs, les éléments à surveiller sont les paramètres biochimiques (acidose), le besoin de perfusion intraveineuse de dextrose (si vomissements, hypoglycémie, faible apport calorique *per os*, déshydratation) et l'état de vigilance. La présence de vomissements, de pyrexie ou d'autres facteurs de stress doit être prise au sérieux, et une période d'observation doit être maintenue jusqu'au rétablissement final pour s'assurer que les fluides par voie orale sont fréquemment pris et bien tolérés, avec un suivi périodique du glucose.

Selon Schiff et ses collaborateurs [2016], des thérapies à la glycine et à la carnitine sont des approches complémentaires à la détoxification qui favorisent respectivement l'excrétion de 3-MCG et de 3-HIVA. La thérapie à la carnitine permet également de corriger des taux plasmatiques de carnitine anormalement faibles, le cas échéant.

Traitement à long terme

Le bien-fondé du traitement à long terme des enfants symptomatiques avec une diète modérément restreinte en protéines demeure controversé en raison du manque de preuves scientifiques [Schiff *et al.*, 2016; Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2008]. Arnold et ses collaborateurs [2008] ont mentionné que, compte tenu des carences nutritionnelles qui peuvent être associées à des régimes restreints en protéines et du risque d'augmenter le catabolisme si les réserves énergétiques sont épuisées, des études seraient nécessaires concernant l'application d'un tel régime. Ces auteurs ont aussi souligné le manque de preuves scientifiques démontrant une amélioration des symptômes par l'administration de glycine, de carnitine et de biotine ou la prévention des symptômes par la restriction en leucine. Les principales recommandations de traitement tirées d'Arnold et ses collaborateurs [2008] sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 Recommandations pour la prise en charge des nourrissons et des mères affectés par le 3-MCC

Prise en charge des enfants et des mères affectés	
Application du programme d'urgence métabolique du New England Consortium	Nourrissons symptomatiques
Prévention du stress à jeun	Nourrissons symptomatiques et asymptomatiques
Supplémentation en carnitine	• Mères et nourrissons/enfants déficients en carnitine • Nourrissons/enfants symptomatiques sans déficience • Mères symptomatiques sans déficience
Diète restreinte en leucine ou en protéines	• Non recommandée pour mères et nourrissons/enfants asymptomatiques
Diète restreinte individualisée [†]	Nourrissons/enfants symptomatiques
Supplémentation en glycine	Non indiquée
Supplémentation en biotine	Non indiquée

Information tirée d'Arnold et ses collaborateurs [2008].

† Selon la sévérité des symptômes, la réponse à une diète précédente ou d'autres facteurs.

En résumé

Les démarches diagnostiques les plus fréquentes dans les cas de 3-MCC sont l'analyse des acides organiques urinaires 3-HIVA et 3-MCG et de l'acylcarnitine plasmatique C5-OH.

La confirmation des cas de 3-MCC est de plus en plus réalisée par tests enzymatiques ou génétiques.

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité des traitements de supplémentation en carnitine, glycine et biotine ainsi que de la diète restreinte en leucine.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage consiste à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Aucune étude n'a comparé les issues cliniques des patients repérés par le dépistage néonatal du 3-MCC à celles des patients repérés cliniquement.

Une étude rétrospective a été utilisée pour décrire les issues cliniques chez des patients repérés par le dépistage néonatal du 3-MCC et d'autres repérés cliniquement [Grünert *et al.*, 2012], bien que les auteurs n'aient pas effectué d'analyse comparative des issues cliniques. Les données extraites concernant les issues cliniques chez 42 patients repérés par le dépistage néonatal et 17 cas repérés cliniquement sont présentées dans le tableau 10. Les issues cliniques ont été regroupées en six catégories : décès, décompensations métaboliques, troubles neurologiques, troubles moteurs⁶, retard de développement et problèmes liés à l'alimentation ou à la croissance.

Dans chacun des groupes, un décès a été attribué à une décompensation métabolique sévère associée au 3-MCC. Cinq patients repérés par le dépistage néonatal ont eu au moins une décompensation métabolique par rapport à quatre patients repérés cliniquement (tableau 10). En outre, des troubles de l'attention/hyperactivité ont été rapportés chez 4,9 % des patients repérés par le dépistage néonatal et 12,5 % de ceux repérés cliniquement bien que les auteurs montrent des réserves quant au lien de cause à effet entre ces troubles et le 3-MCC [Grünert *et al.*, 2012].

Des biais de sélection et d'observation limitent l'interprétation de ces données. Le repérage plus systématique des patients qui ont participé au dépistage néonatal comparativement aux patients repérés cliniquement peut entraîner des différences par rapport au profil de sévérité de la maladie et à l'âge des patients d'un groupe à l'autre. De plus, compte tenu du nombre de données manquantes, les résultats présentés devraient être considérés avec circonspection.

⁶ Troubles qui ne sont pas liés à un événement aigu comme une décompensation métabolique ou un accident vasculaire cérébral d'origine métabolique.

Tableau 10 Principales issues cliniques chez les patients atteints du 3-MCC

Issue clinique	Méthode de repérage	
	Dépistage néonatal (n = 42*)	Repérage clinique (n = 17†)
Mortalité	1 décès à 6 sem. (2,4 %)	1 décès à 33 jours (5,9 %)
Au moins une décompensation métabolique	5 (11,9 %)‡	4 (23,5 %)§
Au moins un trouble neurologique : crise épileptique, accident vasculaire cérébral d'origine métabolique	0 (0 %)	6 (37,5 %)
Au moins un trouble moteur : hypotonie ou hypertonie musculaire, faiblesse musculaire ou réduction de la performance physique, tremblements, nystagmus, spasticité	4 (9,5 %)	5 (29,4 %)
Au moins un retard ou déficit : de développement psychomoteur, de langage, cognitif	2 (4,9 %)¶	12 (75,0 %)¶
Au moins un problème lié à l'alimentation ou à la croissance : hypoglycémie, vomissements, retard de croissance	3 (7,1 %)	5 (29,4 %)

Données tirées de Grünert et ses collaborateurs [2012].

* Des 53 patients repérés par le dépistage néonatal, l'INESSS a exclu 4 patients dont les données cliniques n'ont pas été rapportées, 6 porteurs d'un seul variant génétique et 1 patient sans analyse génétique.

† Des 18 patients repérés cliniquement, l'INESSS a exclu 1 patient dont les données cliniques n'ont pas été rapportées.

‡ Quatre patients ont eu plus d'un événement documenté dans l'étude et le cinquième est décédé à l'occasion de la première crise métabolique.

§ Un des cas a eu plus d'un événement documenté dans l'étude et un autre est décédé des conséquences de la première crise métabolique.

|| Un patient repéré cliniquement et atteint de sclérose en plaques n'a pas été inclus, puisqu'une incertitude existe quant au lien entre cette maladie et le 3-MCC.

¶ L'enfant décédé a été exclu de ces calculs, car il n'a pu être évalué pour ce paramètre.

En résumé

Aucune étude repérée n'a comparé les issues cliniques chez des patients repérés par le dépistage néonatal à celles des patients repérés cliniquement.

Une étude a rapporté des données pour des patients repérés par dépistage néonatal et des patients repérés cliniquement, mais sans effectuer d'analyse comparative entre les deux méthodes de repérage.

Plusieurs limites restreignent la portée des résultats. L'extraction des données cliniques révèle davantage de manifestations cliniques dans le groupe repéré cliniquement, mais on ne peut pas savoir si cette différence est explicable par la prise en charge rapide avec le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Plusieurs enjeux éthiques ont été soulevés associés au dépistage néonatal en général [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage néonatal est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles qui reçoivent un résultat anormal suivant le dépistage. Les enjeux principaux du dépistage du 3-MCC seraient liés à la fréquence des résultats faux positifs, à la détection de formes bénignes et à l'identification de porteurs.

Plusieurs auteurs ont soulevé des préoccupations d'ordre éthique liées précisément à ces enjeux pour le 3-MCC ou découlant du manque de connaissances sur l'histoire naturelle du 3-MCC. Stadler et ses collaborateurs [2006] ont rapporté que le 3-MCC se manifeste en grande partie par des phénotypes légers ayant une signification clinique inconnue et que l'évaluation peut mener à l'identification d'autres membres de la famille atteints du 3-MCC ou de porteurs. Cette information additionnelle générée est potentiellement problématique sur les plans psychosocial, éthique (stigmatisation, surtraitement de personnes asymptomatiques) et organisationnel (consultations avec des professionnels). Selon les auteurs, dans l'état actuel des connaissances, le dépistage néonatal créerait des difficultés considérables lors de la prise en charge des familles, en l'absence d'une justification pour prédire le risque individuel ou compte tenu de la nécessité prouvée d'appliquer des mesures préventives [Stadler *et al.*, 2006]. Pour leur part, Lam et ses collaborateurs [2013] sont préoccupés par le fait qu'un certain nombre d'individus reçoivent des traitements médicaux et sont reconnus comme étant atteints de 3-MCC sans processus diagnostic rigoureux et sans condition clinique significative, ce qui entraîne des coûts et des risques possibles pour leur santé. Enfin, dans un éditorial, Wilcken [2016] a rappelé que, même si le guide de pratique clinique publié par Arnold et ses collaborateurs [2008] mentionne qu'une diète n'est pas recommandée chez les enfants asymptomatiques, il semble que plus de la moitié de ceux-ci reçoivent un tel traitement qui peut être astreignant et même dommageable.

Selon la littérature portant sur les conséquences des résultats faux positifs du dépistage néonatal, ceux-ci sont souvent associés à un niveau élevé de stress et d'anxiété chez les parents au moment où ils reçoivent le résultat positif du dépistage néonatal et pendant la période d'incertitude qui s'étend jusqu'à l'obtention du résultat du bilan diagnostique qui confirme que leur enfant n'est pas atteint de l'EIM. L'enfant sera aussi soumis à des examens complémentaires. La fréquence accrue de l'utilisation des services de santé et l'augmentation du nombre d'hospitalisations a également été décrite. La littérature sur les conséquences à plus long terme est moins homogène. Certaines études démontrent que les parents qui ont reçu un résultat faux positif pour leur enfant ont, à moyen terme, un niveau d'anxiété, de détresse et de dépression comparable à celui observé chez les autres parents. Cependant, dans certaines études, l'anxiété et les préoccupations

persistantes concernant la santé de l'enfant et son avenir ont été observées à long terme, ainsi qu'une relation parents-enfant altérée. 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].

L'annonce d'un résultat anormal concernant une maladie qui peut comporter des formes bénignes chez un enfant asymptomatique et qui pourrait le demeurer à moyen ou long terme est parfois comparée à la situation découlant d'un résultat ambigu ou non concluant. Pour les parents, une incertitude importante subsiste à propos de la signification du résultat, du développement éventuel de symptômes et de la gravité de ces symptômes. Cela se produit plus particulièrement lorsque les connaissances sur la corrélation génotype/phénotype sont limitées. La famille doit composer avec un éventail de possibilités s'échelonnant parfois du fait d'avoir un enfant en santé au fait d'avoir un enfant avec une condition grave, incapacitante, voire fatale. Les préoccupations des parents relatives à la santé de l'enfant et à son avenir sont très présentes, et ils peuvent éprouver du stress, de l'anxiété et de la dépression. La relation parents-enfant peut s'en trouver altérée. Peu d'études abordent cette question, mais au moins une étude portant sur les EIM a qualifié de profondes les implications psychosociales, pour la famille, de tels résultats. L'enfant asymptomatique, étiqueté d'emblée comme « malade », est généralement soumis à une surveillance médicale régulière et à des traitements qui pourraient être finalement inutiles. En effet, pour les professionnels, cette situation s'accompagne souvent, dans l'état actuel des connaissances, d'une incertitude quant à la prise en charge optimale des personnes asymptomatiques, ce qui peut les amener à proposer des traitements dont l'utilité n'est pas démontrée pour ces personnes et qui comportent des risques. L'enjeu n'est pas banal lorsque le surtraitement consiste, par exemple, en une diète restrictive suivie à vie, avec risque de carences alimentaires. Le risque de surmédicalisation et de surtraitement est un des enjeux qui préoccupent particulièrement les personnes consultées [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

Lorsqu'à la suite d'un résultat anormal au dépistage néonatal les investigations complémentaires mènent à la suspicion et ensuite à la confirmation d'un diagnostic chez la mère de l'enfant, la famille est confrontée à un résultat inattendu qui peut avoir des répercussions psychosociales et occasionner des incertitudes concernant la prise en charge. En effet, la majorité des cas maternels décrits jusqu'à présent étaient asymptomatiques, et dès lors des questions comparables à celles concernant les enfants asymptomatiques se posent.

Alors que l'information sur le statut de porteur d'un nouveau-né n'a pas d'utilité pour la santé de cet enfant, les études empiriques sur le sujet démontrent qu'elle est fréquemment mal comprise par les parents. Une telle erreur de compréhension du risque génétique ou une incertitude résiduelle quant à la signification clinique du résultat peuvent entraîner de l'anxiété et une préoccupation persistante par rapport à la santé de l'enfant, liées à une possible surmédicalisation. Les conséquences émotionnelles et psychologiques peuvent être importantes pour les parents et pour l'enfant, et elles peuvent même aboutir au syndrome de l'enfant vulnérable. L'identification par le

dépistage d'enfants porteurs d'une seule copie d'un variant génétique associé à une maladie récessive fournit une information sur le risque pour les parents, et à plus long terme pour l'enfant lui-même, de transmettre ce variant génétique à leur descendance. L'enjeu de la divulgation du statut de porteur se traduit par une tension entre le respect de l'autonomie de l'enfant, d'une part, et le bénéfice potentiel pour les parents et la famille élargie sur le plan des choix reproductifs, d'autre part. Le respect de l'autonomie de l'enfant implique qu'on lui permette de faire ses propres choix de vie, par exemple celui de ne pas connaître son statut de porteur. Cela ne peut coexister avec la divulgation de l'information aux parents en vue de leurs décisions reproductives futures. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant de voir que les politiques à cet égard varient selon les pays et les maladies dépistées. D'un point de vue organisationnel, la divulgation systématique du statut de porteur dans le cadre du DN nécessite la mise à niveau de l'information fournie *a priori* aux parents en vue d'une prise de décision éclairée et elle entraîne, en aval, une demande accrue de services de conseil génétique. Au Québec, le Comité d'éthique de santé publique recommandait la conservation de l'information sur le statut de porteur des syndromes drépanocytaires majeurs avec dévoilement systématique à l'enfant devenu « grand ». Dans le contexte du déploiement du dépistage pour les syndromes drépanocytaires majeurs, le MSSS a opté pour la divulgation à la demande des parents ou de l'enfant à partir de 14 ans [MSSS, 2018; Taylor-Phillips *et al.*, 2014; CESP, 2012].

En résumé

Aucune étude comparative n'a été recensée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC.

Les enjeux principaux du dépistage du 3-MCC seraient liés à la fréquence des résultats faux positifs, à la détection de formes bénignes, y compris des cas maternels, et à l'identification de porteurs sains. Plusieurs auteurs ont souligné des risques physiques (carence en protéines, surtraitement de personnes asymptomatiques), éthiques et psychosociaux (stigmatisation, stress) ou organisationnels (prise en charge des familles, coûts des traitements) liés au dépistage du 3-MCC.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Selon un rapport sur le statut du dépistage néonatal aux États-Unis [NNSGRC, 2014], tous les États américains ont intégré le dépistage du 3-MCC dans leur programme, sauf le Massachusetts et Washington qui peuvent tout de même le détecter secondairement au dépistage d'autres maladies. Le Japon, l'Australie et le Portugal offrent également le dépistage néonatal du 3-MCC dans leur programme [SNS, 2018; Fonseca *et al.*, 2016; HCN, 2015], alors qu'il n'est pas inclus dans le programme de dépistage néonatal en Angleterre, en Belgique, en France et en Suisse [KCE, 2018; NGSS, 2018; PHE, 2018; Santé publique France, 2018].

Plusieurs pays ont cessé le dépistage néonatal du 3-MCC. En Allemagne, ce dépistage a fait partie d'un projet pilote de 1999 à 2004, et les autorités ont décidé de ne pas l'inclure dans le programme en raison d'un ratio bénéfices sur risques peu favorable. Les risques énoncés incluaient les conséquences psychologiques potentielles chez des patients asymptomatiques et leur famille, les interventions non nécessaires, la stigmatisation et le fardeau financier pour le système de santé avec l'augmentation du nombre des cas de 3-MCC repérés par le dépistage néonatal [Stadler *et al.*, 2006]. En 2015, des experts de la Nouvelle-Zélande ont pris la décision de cesser le dépistage de toutes les maladies liées à des carences en carboxylases, dont le 3-MCC, car ce dépistage ne présentait pas d'avantage clinique pour l'enfant [NSU, 2017]. Israël a aussi cessé le dépistage du 3-MCC, le considérant comme une condition bénigne [NSO, 2018; Rips *et al.*, 2016]. Le Danemark a également mis fin à ce dépistage en 2006 [Lund *et al.*, 2012].

Parmi les provinces et territoires canadiens, le Québec, le Manitoba, la Saskatchewan et les régions de Kiviliq et Baffin au Nunavut offraient le dépistage néonatal populationnel du 3-MCC en 2015, tandis que l'Alberta, la Colombie-Britannique, les Territoires du Nord-Ouest, la région de Kitimeot au Nunavut et les provinces de l'Atlantique ne faisaient pas ce dépistage [CORD, 2015]. En 2016, un groupe d'experts ontariens a examiné la pertinence du dépistage de quatre maladies liées au C5-OH, soit le 3-MCC, le β KT, le HMG et le MCD (spécifiquement le HCS), en se basant sur le nombre et le type de cas repérés par le dépistage néonatal en Ontario, sur une revue de la littérature ainsi que sur l'expérience d'autres programmes de dépistage néonatal. Le groupe d'experts a conclu de retirer ces quatre maladies du programme de dépistage provincial en 2017, puisque la majorité des cas repérés, principalement des cas de 3-MCC, n'ont pas eu besoin de traitement médical, que les autres maladies sont extrêmement rares en Ontario et que plusieurs spécialistes ont conclu qu'il s'agissait d'une maladie bénigne [NSO, 2018].

Quelques avis publiés depuis 2000, ont été repérés concernant la pertinence du dépistage néonatal du 3-MCC. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. Quelques avis n'ont pas recommandé le dépistage néonatal du 3-MCC, notamment en raison de sa nature bénigne, du nombre élevé de faux positifs, du dépistage concomitant de cas maternels, des risques associés

au traitement de patients asymptomatiques et du peu de bénéfices cliniques démontrés (tableau 11). D'autres avis ont recommandé le dépistage néonatal du 3-MCC, principalement en raison de la possibilité d'un bénéfice pour la santé lié à l'instauration précoce d'un traitement (tableau 12).

En 2006, l'ACMG a inclus le 3-MCC dans la liste des maladies primaires proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006b]. La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations a été critiquée lors d'une consultation publique et après la publication de 2006, notamment en raison du manque de preuves que les bénéfices d'un dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. Or, Dietzen et ses collaborateurs de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [2009] ont affirmé que le 3-MCC était un trouble léger et ils ont évalué le niveau de preuve à C-II⁷ quant au devenir clinique résultant d'un diagnostic précoce par dépistage néonatal.

Tableau 11 Avis publiés qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal populationnel du 3-MCC

Organisme, pays	Argumentaire contre le dépistage néonatal du 3-MCC
Newborn Screening Ontario [NSO, 2018], Canada	• Nombre élevé de faux positifs et faible valeur prédictive positive • Maladie bénigne; repérage de cas asymptomatiques, y compris chez des mères • Majorité des cas repérés n'ont pas eu besoin de traitements médicaux • Inquiétude à propos du fait que des enfants et des mères reçoivent des traitements dont ils n'ont pas besoin
National Screening Unit [NSU, 2017], Nouvelle-Zélande	• Aucun bénéfice clinique
Programme national de dépistage néonatal [Rips <i>et al.</i> , 2016], Israël	• Incidence élevée de cas maternels identifiés depuis l'introduction du dépistage en 2009 • Nature bénigne de la maladie
Avalia-T 2007 [Paz Valiñas et Atienza Merino, 2007], Espagne	• Faible qualité et hétérogénéité des études sur le dépistage des EIM • Comparaison difficile entre les études, qui complique la formulation de conclusions sur différents aspects évalués.

Sigles : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

⁷ Force de la recommandation C : Le NACB ne recommande pas le dépistage néonatal : il existe des preuves qu'il est inefficace ou que les inconvénients l'emportent sur les avantages. Qualité de la preuve II : Les preuves sont suffisantes pour évaluer les effets sur la santé, mais la force de la preuve est limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles, la transférabilité à la pratique clinique ou la nature indirecte de la preuve.

Tableau 12 Avis repérés qui ont recommandé le dépistage néonatal populationnel du 3-MCC

Organisme, pays	Arguments pour un dépistage néonatal du 3-MCC	Enjeux spécifiques au dépistage du 3-MCC
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013], Canada (Québec) Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé [AETMIS, 2009], Canada (Québec)	- Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère via la méthode EVIDEM - Dépistage par MS/MS du 3-MCC recommandé dans la 3^e vague d'implantation - L'équilibre entre les avantages et les inconvénients penche en faveur du dépistage néonatal populationnel du 3-MCC	- Dépistage secondaire possible - Proportion des résultats faux positifs variable selon les algorithmes - Littérature controversée sur l'évolution de la maladie sans traitement - La plupart des patients sont asymptomatiques et ont un développement normal jusqu'à la survenue d'une crise aiguë liée à des infections intercurrentes.
American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2006b], 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	- Plusieurs nouveau-nés asymptomatiques - Détection de déficits en 3-MCC chez des mères - Un suivi à long terme conduira à une meilleure compréhension de cette condition et de sa signification clinique

Sigles et acronyme : 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA-carboxylase; EVIDEM : Evidence and Value : Impact on DEcision Making.

En résumé

En dehors des États-Unis, quelques pays et provinces canadiennes offrent le dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC, et certains pays y ont mis fin.

Quelques avis n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en raison de la nature bénigne du 3-MCC, du nombre élevé de faux positifs, du dépistage concomitant de cas maternels, des risques associés au traitement de patients asymptomatiques et du peu de bénéfices cliniques démontrés, alors que d'autres avis ont recommandé ce dépistage, principalement en raison de la possibilité d'un bénéfice pour la santé lié à l'instauration précoce d'un traitement.

DISCUSSION

Dans le contexte où, à la suite de travaux préalables, le MSSS a pris la décision de mettre fin au dépistage néonatal par voie urinaire, le mandat d'évaluer la pertinence de maintenir ou non le dépistage de sept erreurs innées du métabolisme sur la plateforme sanguine a été confié à l'INESSS. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité du traitement précoce. Aucune comparaison directe n'a été effectuée entre le dépistage néonatal par voie sanguine et le dépistage par voie urinaire. Pour le moment opportun du résultat du dépistage, la pratique actuelle du dépistage néonatal sanguin au Québec a été prise en considération, soit un prélèvement recommandé entre 24 et 48 heures de vie et un résultat généralement obtenu entre 10 et 13 jours de vie du nouveau-né. Cela contraste avec le dépistage néonatal urinaire pour lequel le prélèvement est recommandé autour de 21 jours de vie. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du 3-MCC par MS/MS.

Problématique de santé

Le 3-MCC est un désordre du métabolisme des acides organiques qui proviennent de la dégradation de la leucine, un acide aminé notamment présent dans les protéines alimentaires. Cette maladie, transmise de manière autosomique récessive, est causée par un déficit de l'enzyme 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase. L'analyse des variants génétiques est utile pour établir un diagnostic définitif, mais elle ne permet pas de prédire les issues cliniques chez des individus atteints du 3-MCC [Grünert *et al.*, 2012; Stadler *et al.*, 2006]. Près de 300 variants génétiques ont été décrits dans les gènes *MCCC1* et *MCCC2* [Fonseca *et al.*, 2016], mais les connaissances sur la corrélation entre le génotype et le phénotype évoluent plus lentement. Il ne semble pas y avoir d'association entre les différents variants génétiques et la présence ou non de symptômes chez les patients atteints du 3-MCC, ni avec la sévérité de ceux-ci.

L'introduction du dépistage néonatal du 3-MCC par MS/MS a révélé une prévalence plus élevée et inattendue de cette EIM par rapport aux autres erreurs innées du métabolisme, bien que la prévalence demeure rare. Le 3-MCC est l'acidurie organique la plus fréquente dans certains pays, notamment en Allemagne, en Australie et aux îles Féroé (Danemark) [Schiff *et al.*, 2016]. La prévalence a été estimée à plus de 1 cas sur 75 000 naissances aux États-Unis et à 1 cas sur 50 000 naissances en Ontario. Au Québec, un patient atteint de 3-MCC était inscrit au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires en 2017. Toutefois, selon les experts du comité consultatif, un nombre plus élevé de patients atteints de 3-MCC seraient actuellement suivis au Québec, mais ces patients n'auraient pas tous besoin d'une diète spéciale.

La présentation clinique et le pronostic du 3-MCC sont variables, allant d'un état asymptomatique à une décompensation métabolique néonatale avec des implications

neurologiques sévères pouvant parfois entraîner le décès. Certains symptômes semblent être déclenchés par une condition intercurrente comme le jeûne, une diarrhée ou une chirurgie [Arnold *et al.*, 2012]. Traditionnellement, le diagnostic était posé chez les enfants atteints de 3-MCC à l'occasion de décompensations métaboliques, ou plus tard lors d'une évaluation pour un retard de la fonction cognitive. Maintenant, la plupart des nourrissons repérés par le dépistage néonatal semblent cliniquement normaux, et plusieurs auteurs avancent que la maladie pourrait être bénigne chez une proportion importante des cas repérés par le dépistage néonatal [Rips *et al.*, 2016; Arnold *et al.*, 2008; Stadler *et al.*, 2006]. En se basant sur les prévalences observées avec et sans dépistage néonatal, Stadler et ses collaborateurs [2006] ont émis l'hypothèse que moins de 10 % des patients atteints de 3-MCC pourraient développer des symptômes mineurs et que seulement de 1 à 2 % pourraient souffrir de conséquences sérieuses de la maladie. L'évolution naturelle de la maladie à la suite du dépistage néonatal demeure difficile à circonscrire [Stadler *et al.*, 2006]. Des études prospectives sont nécessaires pour mieux comprendre le 3-MCC.

Le moment de l'apparition des symptômes n'est pas rapporté dans une majorité d'études. À la lumière des études retenues, dont plusieurs comportent des limites, peu de nouveau-nés développent des symptômes liés au 3-MCC en période néonatale. L'obtention du résultat du dépistage néonatal arriverait en temps opportun dans au moins 85 % des cas.

Performance du dépistage néonatal par MS/MS

Les modalités du dépistage néonatal du 3-MCC consistent à mesurer le niveau de C5-OH par la MS/MS. Ce marqueur est non spécifique et il peut entraîner la détection de six autres EIM⁸. Le niveau d'élévation du métabolite C5-OH est corrélé avec l'activité enzymatique résiduelle, mais il n'y a pas de corrélation avec la sévérité de la symptomatologie [Arnold *et al.*, 2012].

Les résultats de performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC sont variables. La sensibilité a été estimée à 100 %, mais le faible nombre de patients qui ont reçu le diagnostic entraîne une imprécision des estimations expliquant les larges intervalles de confiance. La spécificité du test de dépistage du 3-MCC a été estimée entre 99,974 % et 99,997 %. L'emploi d'algorithmes basés sur d'autres marqueurs ou l'usage d'un test de deuxième intention seraient des avenues à explorer pour améliorer la performance du test [Fisher *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2013]. Néanmoins, les estimations de sensibilité et de spécificité du test de dépistage néonatal du 3-MCC ont respecté les normes fixées par le cadre de référence du PQDNSU [MSSS, 2018]. La valeur prédictive positive a été estimée de 4,2 à 62,5 %. Parmi les résultats faux positifs, de 0 à 4,5 % étaient des découvertes de maladies secondaires. Pour le cadre de référence du PQDNSU, le taux de référence vers une démarche diagnostique de chaque maladie découverte fortuitement doit être inférieur à 1 cas pour

⁸ Le déficit en biotinidase [BIOT], en holocarboxylase synthétase [HCS], en bêta-cétothiolase [β KT], en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase [MHBD], en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase [3-AMG] et en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase [HMG].

10 000 participants au dépistage [MSSS, 2018]. Le nombre de maladies découvertes fortuitement dépend de la capacité des marqueurs à les déceler, mais aussi de leur prévalence.

Les protocoles appliqués pour le dépistage néonatal sanguin du 3-MCC peuvent repérer une proportion plus ou moins grande de nouveau-nés porteurs hétérozygotes d'un variant génétique pathogène sur les gènes *MCCC1* ou *MCCC2*, de même qu'un nombre important de nouveau-nés avec une élévation du marqueur de 3-MCC reliés au transfert placentaire de métabolites si la mère est atteinte de 3-MCC. Ces derniers ont représenté de 0 à 100 % des faux positifs. Tous les programmes étudiés n'ont pas rapporté le nombre de nouveau-nés ayant une élévation du marqueur d'origine maternelle, ni les bilans diagnostiques effectués chez les mères. Seules les études plus récentes se sont préoccupées davantage de cette question et utilisent de plus en plus le test enzymatique et l'analyse génétique dans le processus diagnostique. Au total, dans quatre études qui ont fourni des données sur les élévations du marqueur d'origine maternelle, 12 cas maternels ont été repérés comparativement à 41 nouveau-nés atteints.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les démarches diagnostiques incluent l'analyse des acides organiques urinaires (3-HIVA, 3-MCG) et des acylcarnitines plasmatiques. La confirmation des cas est de plus en plus souvent faite par tests enzymatiques ou génétiques. Alors qu'initialement des tests sur le 3-HIVA, le 3-MCG et le C5-OH étaient jugés appropriés pour établir le diagnostic [ACMG, 2006b], la confirmation diagnostique basée uniquement sur ces paramètres biochimiques classiques a démontré son insuffisance [Morscher *et al.*, 2012]. À partir d'un certain seuil d'activité enzymatique, Morscher et ses collaborateurs ont démontré par analyse génétique que certains nouveau-nés atteints de 3-MCC selon le diagnostic étaient en réalité des porteurs sains. De plus, des erreurs ont été constatées lorsque les dosages enzymatiques étaient réalisés sur des lymphocytes plutôt que sur des fibroblastes et sans l'usage d'un ratio [Morscher *et al.*, 2012]. Ces observations remettent en question les résultats de plusieurs études et séries de cas, et l'évaluation de programmes de dépistage dans lesquels le diagnostic n'a pas été confirmé par des tests enzymatiques ou génétiques.

Les problèmes relatifs aux méthodes diagnostiques ont des répercussions sur les études de programmes utilisées pour l'évaluation de la performance du dépistage. Avec l'évolution des connaissances et des pratiques, il devient difficile d'attribuer les différences de performance observées d'une étude à l'autre à des différences en termes de capacité de discrimination seulement. Il peut y avoir une influence simultanée de la classification de la maladie, de la méthode appliquée pour la confirmation diagnostique et du mode de calcul des paramètres de performance.

Le manque d'études rigoureuses sur l'effet bénéfique du traitement du 3-MCC fait en sorte que nombre d'auteurs ont exprimé des doutes à propos du traitement des cas asymptomatiques et de la prise en charge à long terme des cas symptomatiques. Plusieurs patients qui reçoivent un diagnostic de 3-MCC sont traités, bien qu'ils soient asymptomatiques et n'aient pas reçu de confirmation diagnostique fiable [Lam *et al.*,

2013]. Certains vont recevoir un supplément de carnitine, et ce, même en l'absence de carence [Lindner *et al.*, 2011; Koeberl *et al.*, 2003; Schulze *et al.*, 2003]. Un groupe d'experts a formulé des recommandations sur le traitement, sans atteindre un consensus concernant chaque énoncé [Arnold *et al.*, 2008]. Les pratiques semblent toutefois variables. Même chez les patients asymptomatiques, un suivi est généralement offert et environ 50 % recevraient des traitements dès le diagnostic, puisqu'un certain pourcentage d'entre eux pourraient éventuellement développer des symptômes [Arnold *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010].

Efficacité du dépistage néonatal

Aucune étude repérée n'a comparé les issues cliniques chez des patients repérés par le dépistage néonatal du 3-MCC à celles des patients repérés cliniquement. Une étude rétrospective a été utilisée pour décrire les issues cliniques chez des patients repérés par dépistage néonatal et cliniquement, mais sans effectuer d'analyse comparative entre les deux méthodes de repérage. Cette étude comporte plusieurs limites et biais, dont la méthode de collecte des données à partir d'un questionnaire envoyé aux médecins traitants et un nombre non négligeable de données manquantes. Le repérage plus systématique des patients repérés par le dépistage néonatal comparativement aux patients repérés cliniquement peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie et dans l'âge des patients entre les deux groupes, les patients repérés par le dépistage étant généralement plus jeunes. Le fait que seuls les patients avec deux variants génétiques ont été pris en considération limite les problèmes liés aux méthodes diagnostiques. L'extraction des données disponibles révèle davantage de manifestations cliniques dans le groupe repéré cliniquement, mais on ne peut pas savoir si cette différence est explicable par une prise en charge rapide après le dépistage néonatal ou par les différences dans le profil de sévérité de la maladie.

Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal du 3-MCC. Cependant, quelques auteurs ont souligné des risques physiques (carence en protéines, surtraitement de personnes asymptomatiques), psychosociaux (stigmatisation, stress) ou organisationnels (prise en charge des familles, coûts des traitements) liés au dépistage du 3-MCC [Stadler *et al.*, 2006; Waisbren *et al.*, 2003]. L'incertitude quant au pronostic pourrait générer de l'anxiété chez les parents et avoir une répercussion sur la dynamique familiale et le développement de l'enfant. L'identification de formes bénignes de la maladie peut conduire à un surtraitement compte tenu de l'incertitude qui entoure la prise en charge optimale des patients asymptomatiques. Les résultats faux positifs, qui sont nombreux dans le cas du 3-MCC, peuvent aussi augmenter le stress des familles et perturber la relation parents-enfant [Waisbren *et al.*, 2003]. Un débat existe à savoir quelle information devrait être divulguée aux parents des enfants porteurs. Les avis sont également partagés concernant la divulgation des découvertes fortuites et des cas maternels, qui pourrait entraîner des enjeux éthiques et organisationnels [Stadler *et al.*, 2006].

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

Quelques pays et provinces canadiennes offrent le dépistage néonatal sanguin du 3-MCC dans leur programme, alors que plusieurs pays et une province canadienne ont cessé de l'offrir au cours des dernières années. Quelques avis n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en raison de la nature bénigne de la maladie, du dépistage concomitant de cas maternels, des risques associés au traitement de patients asymptomatiques et du peu de bénéfices cliniques démontrés. Le fait qu'il s'agisse d'une maladie à incidence plus élevée que de nombreuses maladies du programme de dépistage néonatal implique des considérations d'ordre organisationnel. En revanche, d'autres avis ont recommandé le dépistage néonatal du 3-MCC, principalement basé sur la possibilité d'un bénéfice pour la santé lié à l'instauration précoce d'un traitement.

Les membres du comité consultatif se sont prononcés unanimement en défaveur du dépistage néonatal de la 3-MCC en raison des effets indésirables liés à l'identification de résultats faux positifs, de porteurs et de cas maternels de 3-MCC et du peu de preuves relatives à l'efficacité d'un traitement précoce pour une majorité de cas qui auraient une forme bénigne de la maladie.

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

Les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont exprimé d'entrée de jeu un malaise relativement au mandat, puisqu'ils n'avaient pas été parties prenantes de la décision de transfert du dépistage néonatal de la plateforme urinaire vers la plateforme sanguine. Le processus de délibération n'a donc été centré que sur la pertinence d'offrir ou non le dépistage sur la plateforme sanguine en tenant compte des critères précédemment décrits. Par ailleurs, les membres ont aussi déploré le peu d'information disponible sur les patients québécois atteints de maladies qui font l'objet du programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme, information qui aurait pu être précieuse pour guider la délibération et la recommandation concernant le maintien ou non des sept maladies ciblées par la première phase de nos travaux.

Sur le plan méthodologique, il avait été convenu de ne pas procéder à une évaluation des retombées organisationnelles et de l'impact économique des analyses qui seraient maintenues sur la plateforme sanguine étant donné qu'il ne s'agit pas de nouvelles maladies. Certains membres du comité d'excellence clinique ont exprimé des réserves quant à ce choix méthodologique.

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont insisté sur le fait que la détection de formes bénignes de 3-MCC doit être évitée dans le cadre du dépistage néonatal. L'histoire naturelle de la maladie, et plus particulièrement, la proportion de formes bénignes de 3-MCC, est mal documentée, alors que ces formes seraient nettement plus souvent observées avec le dépistage néonatal que sans dépistage. Or, les cliniciens ne peuvent pas prédire quels patients atteints de 3-MCC demeureront asymptomatiques. Le bien-fondé du traitement des patients asymptomatiques demeure sujet à débat, ce qui peut entraîner un surtraitement.

Les membres du comité sont préoccupés par les résultats faux positifs du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de 3-MCC, parmi lesquels figurent des nouveau-nés ayant une augmentation du marqueur de 3-MCC d'origine maternelle et des porteurs sains. De plus, la plupart des cas maternels confirmés sont asymptomatiques, et l'annonce de cette découverte a des répercussions psychosociales, en plus de requérir une prise en charge par plusieurs professionnels de la santé pour en réduire les conséquences. La découverte d'un statut de porteur sain chez l'enfant n'entraîne pas de bénéfices à court ou moyen terme pour celui-ci et soulève des enjeux éthiques, notamment par rapport à l'autonomie de l'enfant.

En outre, la performance des protocoles de dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC ne semble pas s'être améliorée au cours des dix dernières années, ce qui ne laisse pas entrevoir de pistes pour réduire les proportions de résultats faux positifs. Les membres du comité sont aussi préoccupés par le manque de preuves scientifiques sur l'efficacité du dépistage néonatal et sur l'efficacité des traitements à long terme. Sur la base de ces enjeux, plusieurs experts et membres du Comité d'excellence clinique en

dépistage des maladies chroniques ont souligné que le dépistage néonatal du 3-MCC pourrait causer plus de tort qu'il n'aurait d'avantages.

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis à l'INESSS de formuler les constats suivants concernant le dépistage néonatal du 3-MCC :

- La prévalence mondiale du 3-MCC se situerait entre 1 cas sur 40 000 et 1 cas sur 140 000 nouveau-nés.
- L'histoire naturelle de la maladie est peu documentée.
- Les manifestations cliniques sont variables, les symptômes ne se manifestent que peu fréquemment, et surtout en période postnéonatale.
- Peu de données sont disponibles sur l'évolution clinique des patients atteints de 3-MCC au Québec.
- Le pronostic est variable et il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.
- Un doute subsiste quant à la fiabilité des diagnostics de 3-MCC d'après plusieurs études dans lesquelles aucune analyse génétique n'a été effectuée pour différencier les porteurs des cas néonataux de 3-MCC.
- Il existe une ligne directrice pour le traitement en phase aiguë des patients atteints de 3-MCC, mais il manque de preuves scientifiques concernant l'efficacité de plusieurs suppléments. De plus, il n'y a pas de consensus sur le bien-fondé du traitement diététique à long terme des enfants symptomatiques.
- Un guide de pratique recommande de ne pas traiter les patients asymptomatiques, mais plusieurs d'entre eux le seraient tout de même, ce qui entraîne une prise en charge non nécessaire.
- Les résultats de performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC sont variables, et les proportions de résultats faux positifs sont généralement élevées.
- Une proportion non négligeable de cas maternels, pour la plupart bénins, seraient repérés avec les méthodes actuelles de dépistage néonatal sanguin par MS/MS, et la divulgation de ces résultats risque d'entraîner des conséquences personnelles et familiales.
- L'identification de porteurs sains soulève également des enjeux éthiques, notamment en ce qui a trait à l'autonomie de l'enfant à l'égard de l'information concernant son statut génétique.
- Aucune étude comparative n'a été repérée qui aurait évalué l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du 3-MCC, principalement en raison de la détection de nombreux cas asymptomatiques, de la détection de cas maternels et de

plusieurs faux positifs, dont des porteurs, ainsi que du manque de preuves scientifiques relatives à l'efficacité du dépistage néonatal et du traitement précoce.

L'INESSS ne recommande pas le dépistage néonatal du déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) par spectrométrie de masse en tandem sur la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation n'équivaut pas à minimiser l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial des maladies rares a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées pour améliorer la compréhension de la maladie et du traitement optimal. Certains membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont suggéré que l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du 3-MCC devrait être mise à jour selon les données colligées et advenant la publication de nouvelles études.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héra 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.
- Ahrens-Nicklas RC, Slap G, Ficicioglu C. Adolescent presentations of inborn errors of metabolism. *J Adolesc Health* 2015;56(5):477-82.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alberta Health Services (AHS). AHS Provincial Newborn Metabolic Screening Program report 2015-2016. Edmonton, AB : AHS; 2016.
- 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.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). C5-OH Elevated. Bethesda, MD : ACMG; 2006a. Disponible à : <https://www.acmg.net/PDFLibrary/C5-OH-Elevated.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006b;8(Suppl 1):1S-252S.
- Arnold GL, Salazar D, Neidich JA, Suwannarat P, Graham BH, Lichter-Konecki U, et al. Outcome of infants diagnosed with 3-methyl-crotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):439-41.
- Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;93(4):363-70.
- Association of Public Health Laboratories (APHL). Case Definitions [site Web]. Silver Spring, MD : APHL; 2015. Disponible à : <https://www.newsteps.org/case-definitions>.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.

- Auray-Blais C, Giguère R, Lemieux B. Newborn urine screening programme in the province of Quebec: An update of 30 years' experience. *J Inher Metab Dis* 2003;26(4):393-402.
- 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.
- 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>.
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Dépistage néonatal (*résultats du module Rechercher*) [site Web]. Bruxelles, Belgique : KCE; 2018. Disponible à : <https://kce.fgov.be/fr/search/D%C3%A9pistage%20n%C3%A9onatal>.
- Chen WH, Hsieh SL, Hsu KP, Chen HP, Su XY, Tseng YJ, et al. Web-based newborn screening system for metabolic diseases: Machine learning versus clinicians. *J Med Internet Res* 2013;15(5):e98.
- Cho SY, Park HD, Lee YW, Ki CS, Lee SY, Sohn YB, et al. Mutational spectrum in eight Korean patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Clin Genet* 2012;81(1):96-8.
- Comité d'éthique de santé publique (CESP). Avis sur le programme québécois de dépistage néonatal sanguin : volets information, consentement et dévoilement du statut de porteur. Québec, Qc : CESP; 2012. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/1551>.
- 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.
- Dantas MF, Suormala T, Randolph A, Coelho D, Fowler B, Valle D, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Hum Mutat* 2005;26(2):164.
- 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.
- Dépistage Néonatal Suisse (NGSS). Les maladies qui font l'objet du dépistage [site Web]. Zürich, Suisse : Neugeborenen-Screening Schweiz (NGSS); 2018. Disponible à : <http://www.neoscreening.ch/fr/pathologies.htm>.
- 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.
- 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.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Fisher L, Davies C, Al-Dirbashi OY, Ten Brink HJ, Chakraborty P, Lepage N. A novel method for quantitation of acylglycines in human dried blood spots by UPLC-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2018;54:131-8.
- Fonseca H, Azevedo L, Serrano C, Sousa C, Marcao A, Vilarinho L. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutational spectrum derived from comprehensive newborn screening. *Gene* 2016;594(2):203-10.
- Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ, Cameron CA, Hiner SJ, Berry SA, et al. Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency - Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System. *Mol Genet Metab* 2016;118(1):15-20.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:31.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- 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>.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 4):S4-12.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <http://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 28 septembre 2018).
- 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.

- Jung CW, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Lee J, Choi JH, Yoo HW. Uneventful clinical courses of Korean patients with methylcrotonylglycinuria and their common mutations. *J Hum Genet* 2012;57(1):62-4.
- 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.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE, et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(1):25-35.
- La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- 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.
- Lee SH et Hong YH. Asymptomatic maternal 3-methylcrotonylglycinuria detected by her unaffected baby's neonatal screening test. *Korean J Pediatr* 2014;57(7):329-32.
- 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.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(3):341-9.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- 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.

- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inher Metab Dis* 2007;30(4):585-92.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- 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>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?id=158258.
- Minkler PE, Stoll MS, Ingalls ST, Kerner J, Hoppel CL. Quantitative acylcarnitine determination by UHPLC-MS/MS – Going beyond tandem MS acylcarnitine "profiles". *Mol Genet Metab* 2015;116(4):231-41.
- Morscher RJ, Grünert SC, Bürer C, Burda P, Suormala T, Fowler B, Baumgartner MR. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;105(4):602-6.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. 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 - MCCC2[gene] [site Web]. Bethesda, MD : NCBI; 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MCCC2%5Bgene%5D> (consulté le 16 novembre 2018).
- National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report. Austin, TX : NNSGRC; 2014. Disponible à : <https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP). Acute Illness Protocols [site Web]. Boston, MA : NECMP; 2013. Disponible à : <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/>.
- New Zealand 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> (consulté le 16 avril 2018).
- Newborn Screening Ontario (NSO). C5OH-related targets [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2018. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/c5oh-related-targets> (consulté le 16 avril 2018).

- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report - Calendar year 2015. Ottawa, ON : NSO; 2016. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2015_nso_annual_report_final_sep_2016_public_version.pdf.
- 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). 3-MCCC (*résultats du module* Search : 201200, 201210, 609010, 609104) [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins Hospital; 2018. Disponible à : <https://www.omim.org/search/?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix+sort+desc&search=3-MCCC>.
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 1. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2018. Disponible à : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>.
- 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.
- Paz Valiñas L et Atienza Merino G. Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Systematic review. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2007. Disponible à : <https://docplayer.es/7846510-Efectividad-clinica-del-cribado-neonatal-de-los-errores-congenitos-del-metabolismo-mediante-espectrometria-de-masas-en-tandem.html>.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Public Health England (PHE). NHS screening programmes: Annual report [site Web]. Londres, Angleterre : PHE; 2018. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/nhs-screening-programmes-annual-report>.
- Quinonez SC, Seeley AH, Lam C, Glover TW, Barshop BA, Keegan CE. Paracentric inversion of chromosome 21 leading to disruption of the HLCS gene in a family with holocarboxylase synthetase deficiency. *JIMD Rep* 2017;34:55-61.
- Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, et al. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Insights from the Israel newborn screening program. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(2):211-7.

- Santé publique France. Dépistage néonatal (*résultats du module Rechercher*). Paris, France : Santé publique France; 2018. Disponible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=D%C3%A9pistage%20n%C3%A9onatal>.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schiff M, De Baulny HO, Dionisi Vici C. Branched-chain organic acidurias/acidemias. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 277-94.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Serviço Nacional de Saude (SNS). Programa Nacional De Diagnostico Precoce [site Web]. Lisbonne, Portugal : SNS; 2018. Disponible à : <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoce/>.
- Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006;27(8):748-59.
- 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 : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
- Wilcken B. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: To screen or not to screen? *J Inher Metab Dis* 2016;39(2):171-2.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.

- Yang L, Yang J, Zhang T, Weng C, Hong F, Tong F, et al. Identification of eight novel mutations and transcript analysis of two splicing mutations in Chinese newborns with MCC deficiency. *Clin Genet* 2015;88(5):484-8.
- 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

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

- #14 triple H syndrome[tiab] OR (HHH[tiab] AND syndrome[tiab]) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[tiab] OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria[tiab] OR (hyperornithin*[tiab] AND hyperammon*[tiab] AND homocitrullin*[tiab]) OR ornithine translocase[tiab] OR ornithine transporter[tiab]
- #15 propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic aciduri*[tiab] OR propionyl-CoA carboxylase*[tiab] OR propionyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (ketotic[tiab] OR (ketoacid*[tiab] AND leukopeni*[tiab]) AND (glycin*[tiab] OR hyperglycin*[tiab])) OR (propionic[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab])) OR (propionyl*[tiab] AND carboxyla*[tiab])
- #16 3-MCC*[tiab] OR MCC[tiab] OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase*[tiab] OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (methylcroton*[tiab] OR (methyl[tiab] AND croton*[tiab]) AND (glycinuri*[tiab] OR carboxyla*[tiab]))
- #17 methylmalonicacidaemi*[tiab] OR methylmalonicaciduri*[tiab] OR (methylmalon*[tiab] OR (methyl[tiab] AND malon*[tiab])) AND ((acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab] OR aciduria*[tiab]) OR ((CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND (mutase*[tiab] OR isomerase*[tiab] OR epimerase*[tiab]))) OR cobalam*[tiab] OR cbl*[tiab] OR mut[tiab] OR transcobalam*[tiab] OR 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 uridylyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites⁹ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

⁹ 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).

- 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 acidemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR MMA OR MCM).ti,ab
- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR

- ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionacidemia* OR propionacidemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*))).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*))).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcb1r OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*))).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab
- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*)) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*))).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*))).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR

- ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*))).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

Stratégie de repérage de la littérature 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 : janvier 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français

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

Embase (OvidSP)

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

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

PsycINFO (EBSCO)

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

CINAHL Complete (EBSCO)

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

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

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

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

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

- #1 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #2 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #3 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports 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

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

<https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care>

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)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

<http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/>

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)

<https://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

https://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

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

<https://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://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.chu-rouen.fr/cismef/>

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

https://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*

<https://www.albertahealthservices.ca/info/Page9014.aspx>

BC – Health

<https://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)

<https://conseilcanadiendelasante.ca/types/publications/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterforum.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.perinatalservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<https://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)

<https://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://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=neoscreen0>

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

<https://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 – Santé publique France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Irlande – Newborn Bloodspot Screening

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

Irlande – National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales

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

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)

<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

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-biologie-medical>

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>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

<https://www.mayocliniclabs.com/index.html>

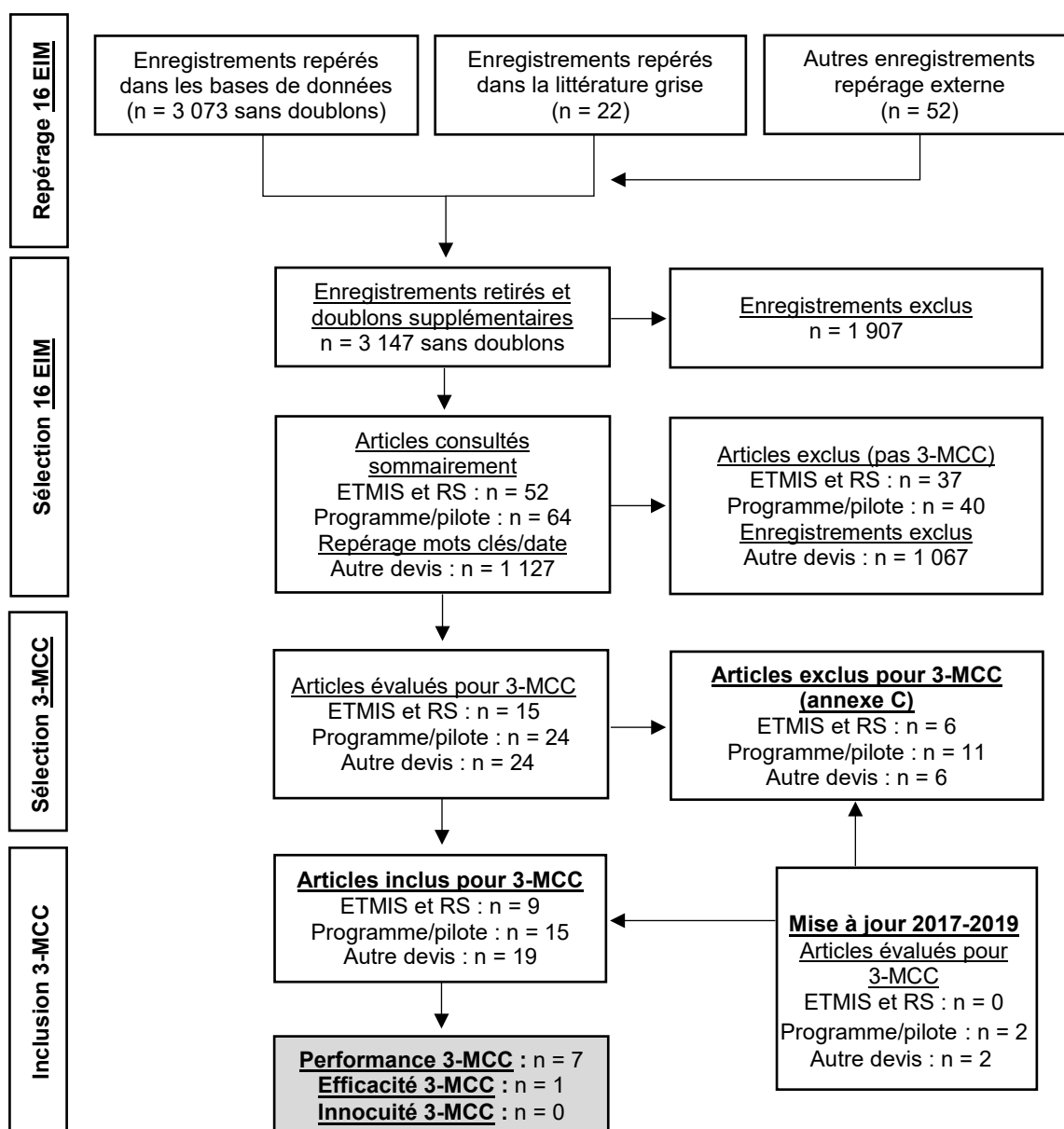
ANNEXE B

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du 3-MCC

Figure B1 Diagramme de flux de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du 3-MCC

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE C

Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage du 3-MCC

Tableau C1 Raisons de l'exclusion des publications non retenues

Références	Raisons
Rapport d'ETMIS (3)	
De Laet <i>et al.</i> , 2016	Rapport scientifique du KCE (Belgique) sur le processus décisionnel pour inclure ou exclure une EIM sans données sur la performance du 3-MCC
Dietzen <i>et al.</i> , 2009	Aucune donnée sur la performance pour le 3-MCC
HCN, 2005	Évaluation non basée sur une RS, mais en partie sur l'opinion d'experts
Revue systématique (3)	
Ozben, 2013	Aucune donnée sur la performance pour le 3-MCC
Fernandez-Lainez <i>et al.</i> , 2012	Revue sur les marqueurs et tests diagnostiques utilisés pour les tests de dépistage néonataux par MS/MS sans données sur la performance pour le 3-MCC ou permettant de les calculer
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité spécifique au dépistage de 3-MCC
Évaluation de programme ou projet pilote (11)	
Quinonez <i>et al.</i> , 2017	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Yang <i>et al.</i> , 2018	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Auray-Blais <i>et al.</i> , 2003	Performance du programme urinaire mais pas sanguin
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Données sur la performance non disponibles pour 3-MCC
Matern <i>et al.</i> , 2007	Repéré par INESSS (2013); traite de tests de seconde intention pour quelques EIM, mais pas de 3-MCC
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance pour le 3-MCC ou permettant de les calculer
Al Hosani <i>et al.</i> , 2014	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
La Marca <i>et al.</i> , 2008	Aucune donnée sur la performance pour le 3-MCC ou permettant de faire les calculs appropriés
Kasper <i>et al.</i> , 2010	Aucune donnée sur la performance pour le 3-MCC ou permettant de faire les calculs appropriés

Références	Raisons
Lund <i>et al.</i> , 2007	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Évaluation de programme (rapport d'activité) (2)	
Alberta Health Services (AHS), 2016	Données sur la performance non disponibles pour 3-MCC
Newborn Screening Ontario (NSO), 2016	Données sur la performance non disponibles pour 3-MCC
Autre devis d'étude (6)	
Minkler <i>et al.</i> , 2015	Aucune donnée sur la performance ou d'efficacité pour le 3-MCC ou permettant de les calculer
Yang <i>et al.</i> , 2015	Données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de les calculer
Lee et Hong, 2014	Rapport de cas avec données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de les calculer
Cho <i>et al.</i> , 2012	Rapport de cas avec données sur la performance incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de les calculer
Dantas <i>et al.</i> , 2005	Données sur l'efficacité incomplètes pour 3-MCC, ne permettant pas de les calculer
Marsden, 2003	Données sur la performance non disponibles pour 3-MCC

ANNEXE D

Tableau D1 Description des études primaires et des résultats du test de dépistage du 3-MCC

Études Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement et conditions particulières	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		Cas référés	VP	FN	FP*
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	2006 – 2010 (Pilote) 2010 – 2014 (Prog.) n = 177 267	rec. : > 24 h [†] moy. : 47,9 h	C5-OH [‡] (> 1,00 µmol/L) et C5-OH/C3 (> 0,02 µmol/L)	≥ VS en 2 essais (2 ^e prélèvement possible)	ACP, AOU, et autres tests possibles : analyse génétique ou enzymatique	DN+ : 57 Dx : n.r.	11	0	46
Lam <i>et al.</i> , 2013 États-Unis	2005 - 2010 n = 2 959 108	n.r.	C5-OH (> 0,9 mmol/L) [§]	≥ VS en 1 essai	Spécifique à chaque centre métabolique (n = 15); ACP, AOU pour 3-HIVA et 3-MCG; analyse enzymatique ou génétique selon la couverture d'assurance	DN+ : 440 Dx : 440	71	n.r	369
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	2000 – 2006 n = 592 717	24 h après le 1 ^{er} boire à 72 h	C5-OH (0,75-1,25 µmol/L ou 0,6-1,5 µmol/L)	≥ VS élevées en 1 essai ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	AOU, ACP (avant et après charge en carnitine), C5-OH chez la mère. Si disponible analyse génétique	DN+ : 138 Dx : 136	14	0	122
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	2003 - 2004 n = 239 415	rec. : ≥ 24 h moy. : 39 h	C5-OH (> 1,37- 2,6 µmol/L) (± C5:1)	≥ VS élevées en 2 essais ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	Reprise MS/MS du dépistage sur nouveau prélèvement; AOU, ACP; C5-OH chez la mère, analyses génétique et d'activité enzymatique si disponibles et remboursées	DN+ : 16 Dx : 16	10	0	6

Études Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement et conditions particulières	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		Cas référés	VP	FN	FP*
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	2002 - 2003 n = 353 894	n.r.	C5-OH (n.r.)	Selon la décision d'un chimiste clinique (nombre d'essais et prélèvement n.r.).	Selon chaque centre; Les résultats sont classifiés en « résolu normal », « résolu anormal » ou « non résolu »	DN+ : 25 Dx : n.r.	3	0	22
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	1998 - 2001 n = 250 000	3 – 7 j	C5-OH (> 1,00 µmol/L)	≥ VS en 2 à 3 essais** et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	Reprise MS/MS du dépistage; activité enzyme dans fibroblastes, AOU (3- HIVA et 3-MCG), test de charge en leucine, C5- OH maternel	DN+ : 31 Dx : 20 ⁺⁺	6	0	14
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	1999 – 2001 n = 164 000	1 – 3 j	C5-OH/d-C8 (> 0,8)	≥ VS très élevées en 1 essai ou ≥ VS élevées en 2 essais	Élévation de 3-HIVA et 3-MCG urinaire et absence d'activité enzymatique dans les lymphocytes	DN+ : 24 Dx : n.r.	1	0	23

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

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

* Inclut les nouveau-nés ayant une élévation de C5-OH d'origine maternelle.

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

‡ Il n'était pas clairement précisé dans l'article si les marqueurs et ratios suivants ont été considérés pour orienter des cas suspects de 3-MCC vers une démarche diagnostique : C5-OH, C5-OH/C8, C5-OH/C3 ou C5-OH/C0 [Lim *et al.*, 2014].

§ 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 [Niu *et al.*, 2010].

¶ Le rapport C5:1 est mentionné dans la méthodologie, mais les auteurs n'ont pas précisé la façon dont il est utilisé dans leur protocole [Frazier *et al.*, 2006].

** 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 asymptomatiques suspectés n'ont pas reçu un diagnostic définitif et ont été exclus pour fins de calculs par l'INESSS [Schulze *et al.*, 2003].

Sigles et abréviations : ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acide organiques urinaires; ≥ : supérieure ou égale; C0 : carnitine libre; C3 : propionylcarnitine; C8 : octanoylcarnitine; C5-OH : 3-hydroxyisovaléryl carnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx : diagnostic complété; FN : faux négatifs; FP : faux positifs; h : heure; moy. : moyenne; n : nombre; n.r. : non rapporté; Prog. : programme; rec : recommandé; VP : vrais positifs; VS : valeur seuil.

ANNEXE E

Classification des cas de 3-MCC selon les résultats d'analyses disponibles

Tableau E1 Définition de cas pour le 3-MCC

Classification	Acides organiques urinaires	Acylcarnitines plasmatiques	Études maternelles	Analyses génétiques	Analyses enzymatiques
Certain	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	2 variants connus provoquant la maladie dans le même gène (<i>MCCC1</i> ou <i>MCCC2</i>)	non testé ou inconnu
Certain	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu	activité enzymatique compatible avec la maladie
Certain	3-HIVA élevé avec ou sans 3-MCG élevé	C5-OH élevé	déficit maternel testé et éliminé	2 variants de signification incertaine dans le même gène, mais prédits pour être pathogènes	non testé ou inconnu
Probable	3-HIVA élevé avec ou sans 3-MCG élevé	C5-OH élevé	déficit maternel testé et éliminé	2 variants de signification incertaine dans le même gène	non testé ou inconnu
Probable	3-HIVA élevé et 3-MCG élevé	C5-OH élevé	déficit maternel testé et éliminé	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu
Possible	3-HIVA élevé et 3-MCG élevé	non testé ou inconnu	déficit maternel testé et éliminé	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu
Possible	non testé ou inconnu	C5-OH élevé	déficit maternel testé et éliminé	non testé ou inconnu	non testé ou inconnu

Données tirées de l'Association of Public Health Laboratories [APHL, 2015].

Sigles : 3-HIVA : acide 3-hydroxyisovalérique; 3-MCG : 3-méthylcrotonyl glycine; C5-OH : 3-hydroxyisovaléryl carnitine.

*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

