

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'homocystinurie classique (HCY)

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

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



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'homocystinurie classique (HCY)

Rédaction

Caroline Turcotte

Coordination scientifique

Julie Lessard

Mélanie Martin

Direction

Michèle de Guise



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

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

Caroline Turcotte, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.
Maryse St-Louis, Ph. D.

Collaborateurs internes

Richard Bisailon, Ph. D.
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.
Rania Saidi, M. Sc.

Coordonnatrices scientifiques

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

Adjoint à la directrice

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

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

Gestion de l'information

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-87224-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis : Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'homocystinurie classique (HCY). Rapport rédigé par Caroline Turcotte. Québec, Qc : INESSS ; 116 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Comité de suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration de conflits 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 (PQDNS).

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SIGLES ET ACRONYMES	V
GLOSSAIRE	X
MANDAT	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	3
1.1. Question décisionnelle	3
1.2. Questions d'évaluation	3
1.2.1. Question d'évaluation principale	3
1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques.....	3
1.3. Démarche d'évaluation.....	3
1.3.1. Données issues de la littérature	3
1.3.2. Analyse économique	4
1.3.3. Données issues de processus de consultation	4
1.4. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	4
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	5
2.1. Étiologie	5
2.1.1. Formes de la maladie	5
2.2. Épidémiologie	6
2.3. Présentation clinique	7
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	10
2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes	10
2.4.2. Âge au diagnostic.....	11
2.4.3. Obtention des résultats du dépistage au moment opportun	12
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	13
3.1. Modalités diagnostiques	13
3.1.1. Évaluation de la sensibilité à la vitamine B ₆	13
3.2. Modalités de traitement et de suivi	14
3.2.1. Suivi à long terme.....	15
3.3. Pronostic.....	16
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	18
4.1. Description des études primaires	18
4.2. Résultats de performance	22
4.2.1. Faux positifs et maladies secondaires détectées	25
4.2.2. Faux négatifs	26
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	27
5.1. Description des études retenues.....	27
5.2. Limites des études retenues.....	29

5.3. Résultats sur l'efficacité	31
5.3.1. Atteintes cardiovasculaires et décès	31
5.3.2. Capacités cognitives	32
5.3.3. Atteintes oculaires	33
5.3.4. Atteintes squelettiques	34
5.3.5. Observance du traitement et qualité de vie	35
5.3.6. Efficacité du dépistage néonatal chez les patients sensibles à la vitamine B ₆	36
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	37
6.1. Faux positifs	37
6.2. Faux négatifs	37
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	39
7.1. Positionnements sur le dépistage néonatal de l'HCY	39
8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	43
8.1. Revue de la littérature sur les enjeux organisationnels du système de santé	43
8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage	43
8.1.2. Collecte de données	43
8.1.3. Trajectoire de soins	44
8.1.4. Délais avant l'obtention du résultat du dépistage	45
8.1.5. Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge	45
8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services	46
8.2. Revue de la littérature économique	46
8.3. Modèle d'efficience	48
8.3.1. Modèle	49
8.3.2. Intrants cliniques et économiques	50
8.3.3. Résultats	50
8.3.4. Analyses de sensibilité	51
8.3.5. Limites du modèle d'efficience et discussion	53
8.4. Analyse d'impact budgétaire	54
8.4.1. Population cible	54
8.4.2. Résultats	55
8.4.3. Analyses de sensibilité	55
8.4.4. Limites de l'analyse d'impact budgétaire	56
9. DISCUSSION	57
9.1. Problématique de santé	57
9.2. Performance du test	57
9.3. Efficacité du dépistage néonatal	59
9.4. Innocuité du dépistage néonatal	60
9.5. Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage	61
9.6. Impact économique du dépistage néonatal de l'HCY	62

9.7. Opinion des experts.....	63
10. PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION	64
RÉFÉRENCES.....	66
ANNEXE A.....	82
Méthodologie	82
ANNEXE B.....	82
Stratégie de repérage de la littérature scientifique	90
ANNEXE C.....	103
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'homocystinurie classique.....	103
ANNEXE D.....	104
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de l'homocystinurie classique.....	104
ANNEXE E.....	105
Modèle d'efficience	105
ANNEXE F.....	116
Analyse d'impact budgétaire.....	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Signes cliniques de l'HCY et leur prévalence dans des séries de cas repérés cliniquement.....	9
Tableau 2	Phénotype des patients résistants et sensibles à la vitamine B6 repérés cliniquement	10
Tableau 3	Âge moyen à l'apparition des premiers symptômes et du diagnostic d'HCY	11
Tableau 4	Modalités de traitement de l'HCY et effets recherchés	15
Tableau 5	Description des protocoles et résultats des tests de dépistage des études retenues pour l'évaluation de la performance.....	20
Tableau 6	Données sur la performance du dépistage de l'HCY obtenues à partir des dix études retenues	24
Tableau 7	Maladies qui peuvent être détectées par le dépistage de l'HCY	25
Tableau 8	Caractéristiques des études comparatives retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY	30
Tableau 9	Atteintes cardiovasculaires et décès rapportés selon le mode de repérage	31
Tableau 10	Capacités cognitives des patients atteints d'HCY selon le mode de repérage	32
Tableau 11	Incidence d'atteintes oculaires chez des patients atteints d'HCY selon le mode de repérage.....	34
Tableau 12	Incidence d'atteintes squelettiques chez des patients atteints d'HCY selon le mode de repérage.....	35
Tableau 13	Paramètres biochimiques, observance du traitement et qualité de vie des patients	35
Tableau 14	Prises de position en faveur du dépistage néonatal de l'HCY	40
Tableau 15	Prises de position en défaveur du dépistage néonatal de l'HCY	41
Tableau 16	Coûts estimés pour le dépistage néonatal et le repérage clinique par type de services et soins offerts	51
Tableau 17	Nombre attendu de tests au regard de la population admissible et participant au dépistage néonatal sanguin de l'HCY au Québec.....	55
Tableau 18	Impact budgétaire de l'introduction du dépistage néonatal de l'HCY	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Métabolisme de la méthionine	6
Figure 2	Équation du ratio de coût-efficacité incrémental.....	49
Figure 3	États modélisés et transitions	49
Figure 4	RCEI en fonction de l'horizon temporel	52
Figure 5	Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	52

RÉSUMÉ

Mandat

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

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

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal de l'homocystinurie classique au programme québécois de dépistage néonatal, une recherche exhaustive de la littérature scientifique, sans limitation quant aux plans d'étude, a été réalisée. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts, de patients et de parents ou de proches aidants de patients atteints d'EIM, et de citoyens.

Un modèle d'efficience du dépistage néonatal de l'HCY a été développé et une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. L'ensemble des données (scientifiques, contextuelles et expérientielles) a été soumis au Comité d'excellence clinique pour que celui-ci puisse délibérer en vue de l'élaboration de la recommandation finale.

Problématique de santé

L'homocystinurie classique est une maladie autosomique récessive causée par un déficit en cystathionine- β -synthase (CBS), une enzyme impliquée dans la voie du métabolisme de la méthionine. La prévalence de l'HCY à la naissance est estimée à environ 1 cas sur 156 000 naissances dans les populations occidentales. Au Québec, 12 patients atteints d'HCY étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) d'après le rapport annuel de 2016-2017.

Il n'y a pas de consensus international concernant la pertinence de dépister l'HCY à la naissance. Certaines organisations ou agences d'évaluation des technologies se sont prononcées en faveur de ce dépistage, notamment en raison de l'efficacité d'un traitement précoce, de l'obtention des résultats du test de dépistage en temps opportun

et du rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage. D'autres se sont prononcées en défaveur en raison de la performance du test de dépistage, qui occasionne inévitablement des résultats faux négatifs.

La maladie se présente sous deux formes. La forme résistante à la vitamine B₆ est plus sévère que la forme sensible à la vitamine B₆. Les deux formes touchent sensiblement le même nombre de patients, mais le dépistage néonatal permet de repérer majoritairement des patients résistants à la vitamine B₆. L'HCY se caractérise par des atteintes oculaires, squelettiques, vasculaires et cognitives et elle se manifeste au cours des deux premières décennies de vie. Les individus atteints peuvent souffrir d'ectopie du cristallin, de malformations squelettiques, d'ostéoporose et d'une déficience intellectuelle qui peut être sévère. Ils sont également à risque élevé d'événements thromboemboliques. Les nouveau-nés atteints d'HCY sont asymptomatiques, et le résultat du test de dépistage néonatal serait disponible en temps opportun.

Le diagnostic d'HCY est confirmé par la mesure de l'homocystéine plasmatique totale et des acides aminés plasmatiques. La mesure du niveau de cystathionine plasmatique peut également être nécessaire pour établir un diagnostic différentiel. Des analyses génétiques peuvent être effectuées parallèlement aux tests biochimiques. Lorsque le diagnostic d'HCY est confirmé, la sensibilité du patient à la vitamine B₆ doit être évaluée pour permettre l'élaboration d'un traitement et assurer un suivi approprié. Les patients sensibles à la vitamine B₆ se verront prescrire de la vitamine B₆ à long terme, tandis que les patients résistants à la vitamine B₆ devront plutôt suivre une diète restreinte en protéines et prendre une supplémentation en acides aminés sans méthionine. La bétaine est prescrite en complément du traitement pour les patients qui présentent un mauvais contrôle biochimique. Le pronostic des patients non traités est défavorable, principalement en raison du risque élevé d'événements thromboemboliques. D'après une étude multicentrique qui a employé le nombre d'événements thromboemboliques chez des témoins historiques comme comparateur, le traitement diminuerait ce risque.

Performance du test de dépistage

Le dépistage néonatal sanguin de l'HCY est fait par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) avec la méthionine comme marqueur principal. Certains programmes de dépistage mesurent l'homocystéine par LC-MS/MS pour augmenter la spécificité du test et possiblement sa sensibilité. La sensibilité et la spécificité rapportées dans les études de programme repérées satisfont aux normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU)¹, mais les faux négatifs sont souvent sous-estimés en raison de l'absence de méthodes qui auraient permis de les repérer systématiquement. Plusieurs facteurs, dont l'élévation insuffisante du niveau de méthionine pendant les 24 à 48 premières heures de vie et le faible apport en méthionine du lait maternel, sont sources de faux négatifs. La découverte de maladies secondaires peut également survenir, notamment le déficit en méthionine adénosyltransférase,

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

maladie dont la prévalence est plus élevée que celle de l'HCY. Quant au taux de référence, il satisfait à la norme du PQDNSU dans sept des dix programmes de dépistage évalués.

Efficacité du dépistage

Huit études permettant d'évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY ont été retenues. Certaines de ces études présentent d'importantes limites, dont un biais de sélection et l'absence d'analyses statistiques ajustées selon l'âge des patients. Ces études suggèrent néanmoins que le dépistage néonatal prévient efficacement les atteintes oculaires et la déficience intellectuelle. Les décès à la suite d'un événement thromboembolique et les malformations squelettiques sont moins fréquemment observés chez les patients repérés par dépistage que chez les patients repérés cliniquement, mais aucune étude comparant statistiquement l'incidence de ces complications entre les deux groupes n'a été repérée. Les données disponibles sur l'efficacité portent surtout sur les patients résistants à la vitamine B₆.

Innocuité du dépistage

Aucune étude comparative n'a été recensée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal de l'HCY, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les principaux enjeux éthiques, organisationnels et psychosociaux du dépistage néonatal de l'HCY découlent du risque de faux positifs et du risque de faux négatifs. Ces effets indésirables pourraient être réduits par l'optimisation de l'algorithme de dépistage.

Aspects organisationnels et économiques

La transposition des données tirées de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'entre 1 et 30 nouveau-nés par an seraient dirigés vers les centres de référence pour investigation diagnostique. Pour le centre fiduciaire, l'achat d'un appareil pour réaliser le test de deuxième intention serait nécessaire. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait s'assurer que le laboratoire et les centres de référence disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

Afin d'évaluer l'impact économique du dépistage néonatal sanguin de l'HCY en comparaison avec le repérage clinique, l'INESSS a employé un modèle de survie partitionné. La prise en charge précoce des personnes atteintes d'HCY permettrait notamment une diminution des coûts associés à la déficience intellectuelle.

Selon un horizon temporel à vie et d'après la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, le dépistage néonatal sanguin de l'HCY est dominant par rapport au repérage clinique. Les résultats de l'analyse probabiliste du modèle d'efficience rapportent une probabilité de 80 % que le dépistage entraîne des économies qui pourraient varier entre 167 000 \$ et 388 000 \$ par année de vie gagnée.

L'ajout de l'HCY à la plateforme de dépistage néonatal sanguin pourrait engendrer des dépenses additionnelles de 594 000 \$ sur 5,2 ans, soit le temps nécessaire estimé pour dépister un cas d'HCY résistant à la vitamine B₆. En faisant varier la prévalence, le

nombre annuel de naissances ainsi que divers intrants, les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les dépenses oscillent entre 541 000 \$ et 978 000 \$ sur 5,2 ans.

Compte tenu de ce qui suit :

- les patients atteints d'HCY développent des complications à long terme qui peuvent être sévères et irréversibles, dont une déficience intellectuelle, une ectopie du cristallin, des malformations squelettiques accompagnées d'ostéoporose et un risque élevé d'événements thromboemboliques;
- les nouveau-nés atteints d'HCY sont asymptomatiques et le dépistage néonatal serait complété en temps opportun;
- le pronostic des patients non traités est défavorable;
- sans dépistage néonatal, les patients atteints d'HCY vivent une errance diagnostique qui peut durer plusieurs années;
- le dépistage néonatal permet de prévenir le développement d'atteintes oculaires et de déficiences intellectuelles, mais il n'y a pas de preuves convaincantes quant à l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir les atteintes squelettiques, les événements thromboemboliques et les décès;
- l'observance du traitement serait meilleure chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement;
- le dépistage néonatal de l'HCY entraîne inévitablement des résultats faux négatifs, notamment chez les patients sensibles à la vitamine B₆ qui sont rarement repérés par dépistage néonatal;
- le nombre de nouveau-nés référés pour une démarche diagnostique peut être élevé et la découverte de maladies secondaires peut survenir, mais l'utilisation d'un test de deuxième intention permettrait de les réduire;
- le modèle d'efficience, basé sur les coûts qui seraient assumés au Québec, démontre que l'option du dépistage néonatal de l'HCY est dominante par rapport au repérage clinique, puisqu'elle est associée à des économies sur le plan financier pour un gain en années de vie.

L'INESSS recommande l'ajout du dépistage de l'homocystinurie classique (HCY) à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

L'utilisation d'un test de deuxième intention permettrait de diminuer le nombre de résultats faux positifs.

La nécessité de créer un registre provincial a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées pour documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. Une meilleure information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

SUMMARY

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

Mandate

Inborn errors of metabolism (IEMs) are hereditary metabolic diseases rarely seen in newborns. They are caused by genetic variants in a gene that encodes an enzyme or transporter involved in a metabolic pathway. The timing of symptom onset and the severity of the clinical manifestations differ among IEMs, but also from patient to patient. Many IEMs can be managed by adjusting the patient's diet, using medications or supplements of the deficient metabolites, and preventing metabolic stress, such as fasting. The primary objective of neonatal IEM screening is to identify newborns with an IEM before symptom onset and to manage them quickly to improve their prognosis.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of adding blood spot screening for nine inborn errors of metabolism to Québec's neonatal screening program. The relevance of screening for classical homocystinuria (HCY) is addressed in this report.

Methodology

To evaluate the advisability of adding neonatal screening for classical homocystinuria to Québec's neonatal screening program, we conducted an exhaustive scientific literature search, with no restrictions on study design. Contextual and experiential data were gathered from experts, patients, parents or caregivers of IEM patients, and members of the general public. We constructed an efficiency model of newborn HCY screening and performed a budget impact analysis. All the data (scientific, contextual and experiential) were submitted to the Comité d'excellence clinique for deliberation with a view to drawing up the final recommendation.

Health problem

Classical homocystinuria is an autosomal recessive disease caused by a deficiency in cystathionine- β -synthase (CBS), an enzyme involved in the methionine metabolic pathway. The birth prevalence of HCY is estimated at approximately 1 case in 156,000 births in Western populations. In Québec, 12 patients with HCY were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) (Québec Dietary Program for the Treatment of Hereditary Metabolic Diseases), according to the 2016-2017 annual report.

There is no international consensus on the relevance of screening for HCY at birth. Certain organizations and technology assessment agencies have expressed support for such screening, mainly because of the effectiveness of early treatment, the timeliness of the test results, and the cost-effectiveness of the screening. Others have argued against

it because of the performance of the screening test, which inevitably yields some false-negative results.

The disease occurs in two forms. The vitamin B₆-resistant form is more severe than the vitamin B₆-responsive form. Both forms affect more or less the same number of individuals, but neonatal screening can mostly identify vitamin B₆-resistant cases. HCY is characterized by ocular, skeletal and vascular complications and cognitive impairment, and occurs during the first two decades of life. Affected individuals may suffer from lens ectopy, skeletal malformations, osteoporosis, and intellectual disability, which can be severe. They are also at high risk for thromboembolic events. Newborns with HCY are asymptomatic, and the result of the neonatal screening test appears to be available in a timely manner.

The diagnosis of HCY is confirmed by measuring the total plasma homocysteine and the plasma amino acids levels. It may also be necessary to measure the plasma cystathionine level in order to establish a differential diagnosis. Genetic analyses may be performed along with the biochemical tests. When the diagnosis of HCY is confirmed, the patient's responsiveness to vitamin B₆ should be determined so that a treatment can be devised and an appropriate follow-up provided. Vitamin B₆-responsive patients will be prescribed this vitamin on a long-term basis, while vitamin B₆-resistant patients will instead need to be on a protein-restricted diet and take methionine-free amino acid supplements. Betaine is prescribed as an adjunct to treatment in patients with poor biochemical control. The prognosis for untreated patients is unfavourable, mainly because of the high risk of thromboembolic events. According to a multicentre study that used the number of thromboembolic events in historical controls as a comparator, treatment lowers this risk.

Screening test's performance

Newborn blood spot screening for HCY is done by tandem mass spectrometry (MS/MS) with methionine as the primary marker. Some screening programs measure homocysteine with LC-MS/MS to increase the test's specificity and, possibly, its sensitivity. The sensitivity and specificity reported in the identified screening program studies meet the standards of Québec's Neonatal Blood and Urine Screening Program (PQDNSU)², but false negatives are often underestimated because there is no method for systematically identifying them. Several factors, including an insufficient rise in the methionine level during the first 24 to 48 hours of life and low methionine intake from breast milk, causes false negatives. In addition, secondary diseases may be discovered, such as methionine adenosyltransferase deficiency, a disorder that is more prevalent than HCY. As for the referral rate, it meets the PQDNSU standard in seven of the ten screening programs examined.

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

Efficacy of screening

Eight studies were selected for the purpose of evaluating the efficacy of neonatal HCY screening. Some of them have important limitations, such as selection bias and no patient age-adjusted statistical analyses. Nevertheless, these studies suggest that neonatal screening is effective in preventing ocular complications and intellectual disability. Thromboembolic event-related deaths and skeletal malformations are observed less frequently in patients identified by screening than in those identified clinically, but no studies that statistically compare the incidence of these complications between the two groups were found. The available efficacy data mainly concern vitamin B₆-resistant patients.

Safety of screening

No comparative studies concerning the safety of neonatal HCY screening, either in terms of the physical or psychosocial risks, were identified. The main ethical, organizational, and psychosocial issues relating to neonatal HCY screening stem from the risk of both false positives and false negatives. These untoward consequences could be reduced by optimizing the screening algorithm.

Organizational and economic aspects

Transposing the literature data to the Québec context yields an estimate of 1 to 30 newborns per year that would be referred to the referral centres for diagnostic investigation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, an instrument for performing the second-tier test would need to be purchased. If tests are added to the program, it should be ensured that the laboratory and the referral centres have the necessary human and financial resources to handle the additional workload involved.

To assess the economic impact of newborn blood spot screening for HCY compared to clinical identification, INESSS used a partitioned survival model. The early management of HCY patients would, among other things, lead to a reduction in the costs associated with intellectual disability.

Over a lifetime time horizon and from a public health care and social services system perspective, newborn blood spot screening for HCY is better than clinical identification. The results of the probabilistic analysis of the efficiency model show an 80% probability that screening would result in savings that could range from \$167,000 to \$388,000 per life-year gained.

Adding HCY to the neonatal blood screening platform could result in an additional \$594,000 in expenditures over 5.2 years, the estimated time required to identify one case of vitamin B₆-resistant HCY. Upon varying the prevalence, the annual number of births, and various inputs, the results of the probabilistic budget impact analysis show that there is an 80% probability that the expenditures would range from \$541,000 to \$978,000 over 5.2 years.

Given the following:

- Patients with HCY develop potentially severe and irreversible long-term complications, including intellectual disability, lens ectopy, skeletal malformations with osteoporosis, and a high risk of thromboembolic events;
- Newborns with HCY are asymptomatic, and neonatal screening would be done in a timely manner;
- The prognosis for untreated patients is unfavourable;
- Without neonatal screening, patients with HCY experience diagnostic wandering, which can last several years;
- Neonatal screening can prevent the development of ocular complications and intellectual disability, but there is no convincing evidence that such screening is effective in preventing skeletal complications, thromboembolic events or deaths;
- Therapeutic compliance appears to be better in patients identified by neonatal screening than in those identified clinically;
- Neonatal HCY screening inevitably yields some false-negative results, especially in vitamin B₆-responsive patients, who are rarely identified by such screening;
- The number of newborns referred for diagnosis may be high, and secondary diseases could be discovered, but the use of a second-tier test would reduce their number;
- The efficiency model, which is based on the costs that would be incurred in Québec, shows that the neonatal HCY screening option is better than clinical identification, since it is associated with financial savings for a gain in life-years.

INESSS recommends adding classical homocystinuria (HCY) screening to the blood platform in Québec's neonatal screening program.

The use of a second-tier test would reduce the number of false-positive results.

The need to create a provincial registry to document and improve the understanding and treatment of these diseases was raised by all those consulted. Better information on the different IEMs should be made available to patients and health professionals.

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
CBS	Cystathionine- β -synthase
CBS	Gène codant pour la cystathionine- β -synthase
CEC	Comité d'excellence clinique
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Cit	Citrulline
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DN	Dépistage néonatal
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
HCY	Homocystinurie classique (déficit en cystathionine- β -synthase)
Hcy	Homocystéine
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LC-MS/MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
MAT	Méthionine adénosyltransférase
Met	Méthionine
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MTHFR	Méthylènetétrahydrofolate réductase
n	Nombre
NICE	National Institute for Health Care Excellence
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
Phe	Phénylalanine
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QI	Quotient intellectuel
RC	Repérage clinique
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RS	Revue systématique
tHcy	Homocystéine plasmatique totale
Tyr	Tyrosine
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Allèles

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

Analyse coût-efficacité

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

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

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

Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes².

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].

Effet fondateur

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

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales².

³ Définition proposée par les auteurs.

Essai

Analyse ou test de laboratoire effectué sur un prélèvement d'un fluide ou d'un tissu du corps, qui vise à déterminer la composition, la concentration ou l'activité biologique d'une substance².

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques².

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné².

Hétérozygote composite

Terme utilisé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène².

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur une paire d'autosomes, soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents².

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques (génotype) et environnementaux².

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 descendance².

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

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

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage².

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 dépistage².

Test de deuxième intention

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

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »².

MANDAT

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique.

L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans les années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment appliqué est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Au Québec, le dépistage néonatal a été mis en application à partir de 1969. Le dépistage néonatal est fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU). Un cadre de référence présente l'offre de service du dépistage néonatal au Québec et certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance⁴ à respecter pour les tests de dépistage et la structure organisationnelle [MSSS, 2018].

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

Un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie et il est déposé sur un papier buvard aux fins du dépistage. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin⁵. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est orienté vers l'un des quatre centres de référence⁶ pour une

⁴ Trois normes sont rapportées dans cet avis, soit la norme 3.1 sur la sensibilité et la spécificité qui doivent atteindre 99 %, la norme 3.5 sur le taux de référence en confirmation diagnostique, qui doit être inférieur à 3,5/10 000 pour les maladies ciblées par le programme, et la norme 3.6 sur le taux de référence des maladies non ciblées, qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

⁵ Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec en plus de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

⁶ Les quatre centres de référence au Québec sont : le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie-CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018]. Dans certains cas de maladies pour lesquelles le traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques prescrits [PAQTMMH, 2019].

En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'élargir l'offre de dépistage néonatal [INESSS, 2013]. L'INESSS avait à ce moment recommandé l'ajout de maladies en trois vagues successives. En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'Institut a d'abord évalué la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁷. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'homocystinurie classique (HCY).

⁷ Ces sept avis sur le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, l'hyperargininémie, le syndrome du triple H, la citrullinémie de type I et de type II, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique ont été publiés en septembre 2019 sur le site Web de l'INESSS (<https://www.inesss.qc.ca/>).

1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1. Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de l'HCY au programme québécois de dépistage néonatal?

1.2. Questions d'évaluation

1.2.1. Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'HCY est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

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

1.3. Démarche d'évaluation

L'évaluation a pris en considération la problématique de santé associée à la maladie, la performance du test de dépistage néonatal sanguin, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que sur des enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au dépistage néonatal sanguin.

1.3.1. Données issues de la littérature

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

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

1.3.2. Analyse économique

- Un modèle économique a été développé par l'INESSS. Une analyse de l'efficacité visant l'évaluation coût-efficacité selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux a été réalisée ([annexe E](#)).
- Une analyse de l'impact budgétaire potentiel ([annexe F](#)) a également été réalisée pour évaluer les répercussions financières de l'implantation du dépistage néonatal de l'HCY.

1.3.3. Données issues de processus de consultation

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

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

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

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

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁸ ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités consultatif et de suivi ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plusieurs sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de l'homocystinurie classique, dont une revue tirée de *GeneReviews* [Sacharow *et al.*, 1993], le site Web d'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [OMIM, 2018], des lignes directrices européennes [Morris *et al.*, 2017], des études primaires et des données spécifiques au Québec [PAQTMMH, 2017].

2.1. Étiologie

L'homocystinurie classique⁹ est une erreur innée du métabolisme transmise de façon autosomique récessive. Elle touche le métabolisme de la méthionine, un acide aminé provenant de la diète. Les patients atteints d'HCY ont deux variants génétiques qui entraînent une perte de fonction de la cystathionine- β -synthase (CBS), l'enzyme qui catalyse l'étape de transformation de l'homocystéine en cystathionine (figure 1). Depuis la découverte de la maladie en 1962, plus de 160 variants pathogéniques du gène *CBS* ont été décrits et répertoriés dans une base de données en ligne¹⁰ [Sacharow *et al.*, 1993].

La diminution ou l'absence d'activité de l'enzyme CBS a plusieurs conséquences biochimiques délétères sur les patients. La maladie se caractérise par une accumulation d'homocystéine, qui est notamment impliquée dans le développement d'anomalies squelettiques, vasculaires et oculaires. L'activité réduite de la CBS conduit également à une diminution du niveau de cystathionine et, par conséquent, à un déficit en cystéine. La diminution des niveaux de cystéine et de cystathionine pourrait contribuer au développement d'anomalies des tissus conjonctifs [Morris *et al.*, 2017]. Finalement, l'augmentation du niveau d'homocystéine favorise sa reméthylation en méthionine, mais cette accumulation de méthionine n'est que rarement associée à des conséquences cliniques chez les patients [Sacharow *et al.*, 1993].

2.1.1. Formes de la maladie

La réaction catalysée par l'enzyme CBS est dépendante de la vitamine B₆ et, chez certains patients, une supplémentation de cette vitamine peut amplifier la réaction et rétablir le profil biochimique. Cette caractéristique permet de séparer la maladie en deux formes : vitamine B₆-sensible et vitamine B₆-résistante [Sacharow *et al.*, 1993]. D'après une étude menée auprès de 629 patients, les deux formes touchent sensiblement le même nombre de personnes [Mudd *et al.*, 1985]. Il y a toutefois des patients qui présentent une sensibilité partielle à la vitamine B₆. D'après les données recueillies dans cette même étude, les individus sensibles à la vitamine B₆ présentent une forme moins sévère de la maladie que ceux qui y sont résistants.

⁹ L'identifiant OMIM de l'homocystinurie classique est 236200 et celui du gène est 613381.

¹⁰ URL : <http://cbs.lf1.cuni.cz/>.

Une étude publiée en 1985 a démontré que la sensibilité à la vitamine B₆ est la même parmi les membres de fratries atteintes d'HCY, ce qui suggère une relation entre le génotype et la forme de la maladie [Mudd *et al.*, 1985]. Depuis, les liens entre le génotype, la sévérité de la maladie et la sensibilité à la vitamine B₆ ont été documentés. Les variants associés à un phénotype résistant à la vitamine B₆ les plus fréquents sont le variant p.T191M et le variant p.G307S. Le variant p.T191M est observé surtout dans la péninsule ibérique, alors que le variant p.G307S est trouvé dans les populations d'Irlande, d'Australie et des États-Unis [Poloni *et al.*, 2018; Sacharow *et al.*, 1993]. Le variant p.I278T est répandu à travers le monde et il est associé à une forme sensible à la vitamine B₆ [Kruger *et al.*, 2003].

Figure 1 Métabolisme de la méthionine

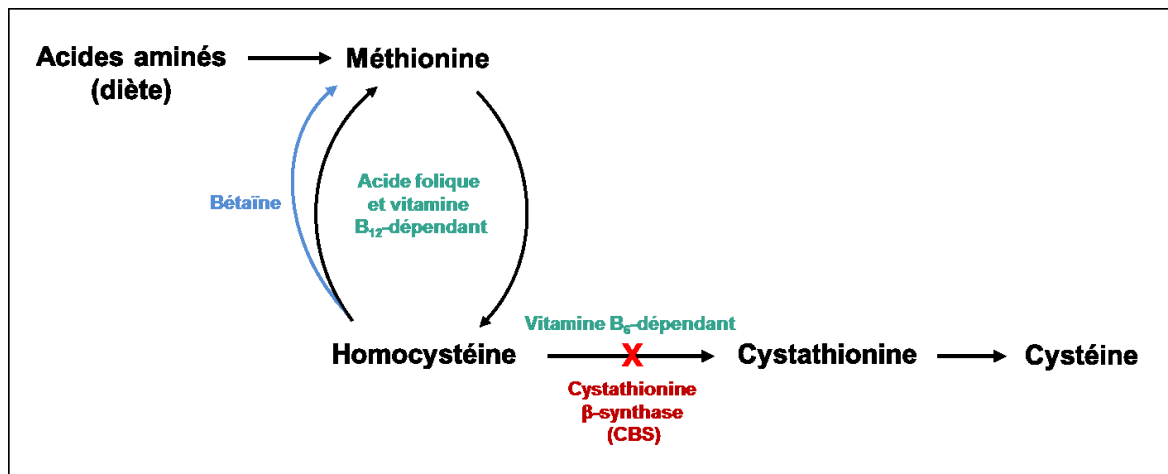


Figure inspirée de *GeneReviews* [Sacharow *et al.*, 1993].

2.2. Épidémiologie

Le rapport 2019 d'Orphanet estime la prévalence de l'HCY à 1 cas sur environ 60 600 naissances en Europe. D'après une revue systématique publiée en 2014, la prévalence dans les populations occidentales serait d'environ 1 cas sur 156 000 naissances [Moorthie *et al.*, 2014]. Ces estimations sont basées sur le nombre de cas repérés cliniquement. La prévalence estimée à partir des cas repérés par MS/MS est d'environ 1 cas sur 189 000 naissances d'après cette étude. Les programmes de dépistage sous-estiment généralement la prévalence de l'HCY, parce qu'ils la détectent principalement chez des patients résistants à la vitamine B₆ [Sacharow *et al.*, 1993; Mudd *et al.*, 1985]. En effet, les marqueurs employés pour dépister l'HCY par MS/MS sont rarement suffisamment élevés au moment du prélèvement sanguin chez les patients sensibles à la vitamine B₆ [Sacharow *et al.*, 1993]. La prévalence aux États-Unis serait plus faible, soit d'environ 1 cas sur 457 000 naissances [Therrell *et al.*, 2014]. Cette estimation est basée sur le nombre de cas repérés par dépistage néonatal à travers le pays entre 2001 et 2010.

Le pays où la prévalence de l'HCY est la plus élevée est le Qatar où un effet fondateur a été observé et où le taux de consanguinité est élevé. On y trouve environ 1 cas d'HCY sur 3 000 naissances [El-Said *et al.*, 2006]. Ce chiffre serait sous-estimé d'après les résultats d'une étude d'épidémiologie moléculaire, et la prévalence de la maladie au Qatar pourrait atteindre 1 cas sur 1 800 naissances [Zschocke *et al.*, 2009].

Peu de données sont disponibles au sujet de la prévalence de l'HCY au Canada. En Colombie-Britannique, six cas ont été repérés cliniquement au cours d'une période de 27 ans, ce qui a permis d'estimer la prévalence à 1 cas sur 190 485 naissances [Applegarth *et al.*, 2000]. Au Québec, 12 patients atteints d'HCY étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires pour l'année 2016-2017, soit cinq enfants et sept adultes [PAQTMMH, 2017]. Le nombre de patients atteints d'HCY actuellement suivis dans les centres de référence en maladies métaboliques ne serait que de huit, dont certains seraient sensibles à la vitamine B₆ et ne seraient pas sous diète spécialisée.

2.3. Présentation clinique

L'HCY se caractérise par des atteintes oculaires, squelettiques, vasculaires et cognitives. La maladie peut affecter chacun de ces systèmes à divers degrés, et ce ne sont pas tous les patients qui présentent des atteintes à chacun de ces quatre systèmes. Sans traitement, les signes cliniques se manifestent pendant la première ou la deuxième décennie de la vie [Sacharow *et al.*, 1993]. Le tableau 1 présente les signes les plus fréquents dans 13 séries de cas d'HCY repérés cliniquement. Ces données suggèrent qu'au moins 50 % des patients développeront des atteintes oculaires et squelettiques, alors qu'une plus faible proportion subiront des événements thromboemboliques. Le nombre d'événements thromboemboliques rapportés au tableau 1 est toutefois tributaire de l'âge des patients au moment de la publication de l'étude, puisque le risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints d'HCY augmente avec l'âge [Mudd *et al.*, 1985]. Quant à la proportion de cas d'HCY qui développent une déficience intellectuelle, elle est variable d'une étude à l'autre, mais peut atteindre 100 %.

Les atteintes oculaires se présentent sous la forme d'une myopie sévère et progressive, généralement causée par une ectopie du cristallin. Les atteintes du système nerveux central se traduisent le plus fréquemment par une déficience intellectuelle ou un retard psychomoteur, alors que les troubles du langage, les troubles de la parole et les convulsions sont plus rarement rapportés. Les patients atteints d'HCY seraient également à risque accru de troubles psychiatriques [Sacharow *et al.*, 1993], mais ces complications n'ont pas été fréquemment rapportées dans les études repérées. Les patients présentent souvent des anomalies squelettiques similaires à celles observées chez les personnes atteintes du syndrome de Marfan, maladie causée par des variants génétiques dans le gène codant pour la fibrilline-1 [Giampietro *et al.*, 2008]. Les individus sont grands et minces et peuvent présenter des malformations comme une scoliose, une arche du palais surélevée, une arachnodactylie¹¹, un *pectus excavatum*¹²

¹¹ Longueur et minceur anormales des doigts et des orteils.

¹² Déformation du thorax caractérisée par un enfoncement de la partie inférieure du sternum.

ou un *pectus carinatum*¹³. Les patients sont susceptibles de développer de l'ostéoporose, et jusqu'à 50 % d'entre eux en sont atteints à l'adolescence [Sacharow *et al.*, 1993; Mudd *et al.*, 1985]. Finalement, les atteintes vasculaires des patients atteints d'HCY se traduisent par un risque élevé d'événements thromboemboliques qui peuvent affecter n'importe quel vaisseau sanguin. La thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'attaque ischémique transitoire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral font partie des complications rapportées chez des patients atteints d'HCY [Yap *et al.*, 2001a; Wilcken et Wilcken, 1997; Mudd *et al.*, 1985].

¹³ Déformation du thorax se traduisant par une proéminence du sternum et un aplatissement des parois latérales.

Tableau 1 Signes cliniques de l'HCY et leur prévalence dans des séries de cas repérés cliniquement

Étude	Nombre de cas	Âge moyen au dernier suivi	Forme de la maladie	Ectopie du cristallin	Atteintes squelettiques*	Événements thromboemboliques	Déficiences intellectuelles
Voskoboeva <i>et al.</i> [2018]	27	n.r.	Vit B ₆ + : 16 Vit B ₆ - : 11	93 %	78 %	33 %	52 %
Karaca <i>et al.</i> [2014]	19	n.r.	Vit B ₆ + : 2 Vit B ₆ - : 8 Vit B ₆ +/- : 7	74 %	68 %	32 %	16 %
Magner <i>et al.</i> [2011]	20	n.r.	Vit B ₆ + : 8 Vit B ₆ - : 8 Vit B ₆ +/- : 4	50 %	50 %	20 %	n.r.
Zaidi <i>et al.</i> [2012]	22	15,1 ans	n.r.	68 %	55 %	n.r.	68 %
Evangelisti <i>et al.</i> [2009]	5	30,4 ans	n.r.	80 %	100 %	60 %	n.r.
Bermudez <i>et al.</i> [2006]	11	n.r.	n.r.	73 %	91 %	18 %	91 %
Lee <i>et al.</i> [2005]	4	n.r.	n.r.	100 %	25 %	25 %	75 %
Gaustadnes <i>et al.</i> [2002]	24	n.r.	Vit B ₆ + : 7 Vit B ₆ - : 15 Vit B ₆ +/- : 2	88 %	67 %	n.r.	58 %
Gat-Yablonski <i>et al.</i> [2000]	10	n.r.	n.r.	90 %	60 %	40 %	100 %
al-Essa <i>et al.</i> [1999]	24	9,3 ans	Vit B ₆ + : 4 Vit B ₆ - : 20	83 %	67 %	29 %	100 %
Walter <i>et al.</i> [1998]	18	30,3 ans	Vit B ₆ + : 8 Vit B ₆ - : 10	72 %	56 %	17 %	n.r.
Cruysberg <i>et al.</i> [1996]	28	n.r.	Vit B ₆ + ou +/- : 25 Vit B ₆ - : 1	71 %	32 %	46 %	7 %
Sebastio <i>et al.</i> [1995]	18	n.r.	Vit B ₆ + : 14 Vit B ₆ - : 3 Vit B ₆ +/- : 1	89 %	72 %	33 %	50 %
Intervalle	s.o.	9,3 – 30,4 ans		50 – 100 %	25 – 100 %	17 – 60 %	7 – 100 %

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

* Inclut les malformations squelettiques, l'ostéopénie et l'ostéoporose.

Signes et abréviations : n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet; Vit B₆ +, sensible à la vitamine B₆; Vit B₆ -, résistant à la vitamine B₆; Vit B₆ +/-, partiellement sensible à la vitamine B₆.

Le profil clinique diffère selon la sensibilité des patients à la vitamine B₆. Une étude menée sous la forme d'un sondage envoyé à des spécialistes à travers le monde a colligé des données au sujet de 629 patients atteints d'HCY [Mudd *et al.*, 1985]. Un des objectifs de cette étude était de documenter l'histoire naturelle de l'HCY en rapportant les issues cliniques à long terme des 472 patients repérés cliniquement. Les auteurs ont divisé les données de ces patients pour obtenir un groupe sensible à la vitamine B₆ et un groupe résistant, et ils ont comparé les issues cliniques entre les deux groupes. Ces issues cliniques sont résumées au tableau 2.

Tableau 2 Phénotype des patients résistants et sensibles à la vitamine B₆ repérés cliniquement*

Issue clinique	Vitamine B ₆ -résistant	Vitamine B ₆ -sensible
QI moyen	57	79
QI supérieur à 90	4 %	22 %
Déficiência intellectuelle (évaluation qualitative)	85 %	38 %
Ectopie du cristallin	50 % à 6 ans	50 % à 10 ans
Ostéoporose spinale	50 % à 12 ans	50 % à 20 ans
Événements thromboemboliques	Fonction de survie sans événement thromboembolique meilleure chez les patients sensibles à la vitamine B ₆ ($p = 0,02$)	
Mortalité	20 % à 20 ans	< 5 % à 20 ans

* D'après Mudd et ses collaborateurs [1985].

Sigle : QI : quotient intellectuel.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes

Six études ont été repérées, qui ont recensé de l'information sur l'âge à l'apparition des premiers symptômes chez des cas d'HCY repérés cliniquement. L'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes a varié entre 2,2 ans et 12,8 ans (tableau 2).

Certaines séries de cas ont précisé l'âge à l'apparition des divers signes, ou rapporté le signe clinique qui s'est présenté en premier chez chacun des cas d'HCY décrits [Karaca *et al.*, 2014; Magner *et al.*, 2011; Bermudez *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2005; al-Essa *et al.*, 1999; Walter *et al.*, 1998; Cruysberg *et al.*, 1996]. Ces données montrent que les signes qui se présentent le plus tôt chez les patients atteints d'HCY sont les atteintes oculaires et développementales. En effet, la moitié des patients décrits dans ces études se sont présentés chez un ophtalmologiste en raison d'une myopie sévère et de l'ectopie du cristallin, alors que le tiers se sont présentés en clinique avec un retard de développement ou une déficience intellectuelle. Ces constats corroborent le sondage de Mudd et ses collaborateurs [1985] qui rapportaient également que les signes motivant le plus souvent l'investigation clinique de l'HCY sont l'ectopie du cristallin et la déficience intellectuelle. Plus rarement, le premier signe de la maladie est un événement thromboembolique. Les séries de cas recensées ont rapporté un total de 14 patients dont

le premier signe clinique était un événement thromboembolique. Sept de ces patients étaient résistants à la vitamine B₆ et sept y étaient au moins partiellement sensibles.

2.4.2. Âge au diagnostic

Douze séries de cas ont été repérées, qui ont recensé de l'information sur l'âge au moment du diagnostic des patients atteints d'HCY repérés cliniquement. Dans ces études, l'âge moyen au diagnostic a varié entre 4,5 ans et 25,6 ans (tableau 3). L'âge moyen au diagnostic est plus élevé que l'âge moyen à l'apparition des symptômes, ce qui souligne un enjeu d'errance diagnostique. Pour les quatre études qui ont fourni les deux données, le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic a varié entre 6,6 et 12,8 années [Evangelisti *et al.*, 2009; Bermudez *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 1998; Cruysberg *et al.*, 1996]. Cette errance pourrait être expliquée par le fait que les patients se présentent chez une grande variété de professionnels de la santé selon la nature des signes cliniques qui surviennent en premier. La myopie et les retards développementaux, qui apparaissent souvent en bas âge, seraient des signes peu spécifiques et pas nécessairement suggestifs de la présence d'une maladie métabolique.

Tableau 3 Âge moyen à l'apparition des premiers symptômes et du diagnostic d'HCY

Étude	Âge à l'apparition des premiers symptômes (années)	Âge au diagnostic (années)	Errance diagnostique (années)
Voskoboeva <i>et al.</i> [2018]	n.r.	10,0	n.d.
Poloni <i>et al.</i> [2018]	5,1	n.r.	n.d.
Karaca <i>et al.</i> [2014]	n.r.	8,7	n.d.
Magner <i>et al.</i> [2011]	n.r.	14,8	n.d.
Zaidi <i>et al.</i> [2012]	n.r.	4,5	n.d.
Evangelisti <i>et al.</i> [2009]	12,8	25,6	12,8
Bermudez <i>et al.</i> [2006]	2,2	10,9	8,7
Lee <i>et al.</i> [2005]	n.r.	10,0	n.d.
Gaustadnes <i>et al.</i> [2002]	n.r.	10,2	n.d.
Gat-Yablonski <i>et al.</i> [2000]	n.r.	6,3	n.d.
al-Essa <i>et al.</i> [1999]	4,3	n.r.	n.d.
Walter <i>et al.</i> [1998]	5,7	12,3	6,6
Cruysberg <i>et al.</i> [1996]	11,9	24,0	12,1
Sebastio <i>et al.</i> [1995]	n.r.	11,9	n.d.

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

Abréviations : n.d. : non déterminé; n.r. non rapporté.

2.4.3. Obtention des résultats du dépistage au moment opportun

Les patients atteints d'HCY sont asymptomatiques pendant la période néonatale. Une revue de la littérature a permis de repérer un seul cas de présentation néonatale de l'HCY, soit un patient qui a souffert d'une thrombose aortique à l'âge de quatre jours [Jasani et Nanavati, 2013]. Les résultats du dépistage seraient donc disponibles en temps opportun pour la quasi-totalité des patients atteints d'HCY.

Points saillants

Au Québec, un patient recevrait un diagnostic d'HCY tous les deux ans environ. Les deux formes de la maladie, soit la forme résistante à la vitamine B₆ et la forme sensible, toucheraient approximativement le même nombre de patients.

Les patients atteints d'HCY présentent des complications à long terme qui peuvent être irréversibles et sévères, dont une déficience intellectuelle, une ectopie du cristallin, des malformations squelettiques accompagnées d'ostéoporose et un risque élevé d'événements thromboemboliques.

Les nouveau-nés atteints d'HCY sont asymptomatiques, et le dépistage néonatal serait complété en temps opportun.

Sans dépistage néonatal, les patients atteints d'HCY vivent une errance diagnostique qui peut durer plusieurs années.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

La source principale de documentation pour les modalités diagnostiques et thérapeutiques est un article publié par Morris et ses collaborateurs [2017], qui contient des lignes directrices européennes élaborées par un groupe d'experts à la suite d'une revue systématique de la littérature selon la méthode SIGN¹⁴.

3.1. Modalités diagnostiques

Le test de référence pour confirmer un diagnostic d'HCY est la mesure de l'homocystéine plasmatique totale (tHcy) [Morris *et al.*, 2017]. La concentration de tHcy chez des patients atteints d'HCY est habituellement supérieure à 100 µM. Un niveau élevé de tHcy n'est toutefois pas spécifique à cette EIM. La méthionine et la cystathionine plasmatiques peuvent être mesurées si d'autres paramètres biochimiques sont nécessaires pour confirmer un diagnostic d'HCY. Un niveau élevé de méthionine combiné à un niveau faible de cystathionine permet d'exclure les autres maladies du métabolisme de la méthionine. L'analyse de l'homocystéine et de la cystathionine est faite par LC-MS/MS [Morris *et al.*, 2017].

Des analyses génétiques peuvent être effectuées parallèlement aux tests biochimiques. Les analyses génétiques sont utiles pour prédire le phénotype du patient s'il est homozygote pour un variant bien connu. Une relation entre le génotype et le phénotype est plus difficile à établir chez les individus hétérozygotes composites [Morris *et al.*, 2017]. Si aucun variant pathogénique connu n'est repéré, l'activité de l'enzyme CBS peut être mesurée dans les fibroblastes du patient pour confirmer le diagnostic.

3.1.1. Évaluation de la sensibilité à la vitamine B₆

Une fois le diagnostic d'HCY confirmé, l'évaluation de la sensibilité à la vitamine B₆ est indispensable à l'élaboration du traitement et du suivi. Cette évaluation est réalisée en administrant de la vitamine B₆ au patient quotidiennement pendant quelques semaines, et en mesurant périodiquement les niveaux de tHcy.

Les patients dont le niveau de tHcy chute sous le seuil des 50 µM en réponse à la vitamine B₆ sont considérés comme y étant sensibles. Si le niveau de tHcy diminue de moins de 20 %, le patient est considéré comme étant résistant à la vitamine B₆ [Morris *et al.*, 2017]. Les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal devraient recevoir une dose élevée de vitamine B₆ et être évalué pendant une période plus courte pour déterminer rapidement leur sensibilité et éviter de retarder l'instauration du traitement [Morris *et al.*, 2017].

¹⁴ Scottish Intercollegiate Guideline Network.

3.2. Modalités de traitement et de suivi

Le traitement de l'HCY varie selon la forme de la maladie. Le tableau 4 présente un résumé des divers éléments du traitement, leurs effets et le groupe de patients ciblé.

La vitamine B₆ est l'élément principal du traitement des patients qui y sont sensibles. Les auteurs des récentes lignes directrices ont souligné qu'il n'existe pas de preuves d'un avantage à l'administration de la vitamine B₆ à un patient qui y est résistant [Morris *et al.*, 2017]. La vitamine B₆ peut avoir des effets secondaires (neuropathie périphérique) chez les patients traités avec des doses élevées pendant une longue période (plus de 900 mg/jour). Chez les nouveau-nés, l'administration d'une dose quotidienne de 500 mg peut mener à une insuffisance respiratoire [Sacharow *et al.*, 1993].

L'acide folique est recommandé pour tous les patients atteints d'HCY, alors que la vitamine B₁₂ devrait être prescrite seulement aux patients qui en présentent un déficit [Morris *et al.*, 2017]. Les deux composés contribuent à réduire le niveau d'homocystéine en optimisant sa reméthylation en méthionine.

La diète restreinte en protéines est recommandée pour tous les patients résistants à la vitamine B₆ [Morris *et al.*, 2017]. Le traitement est instauré au moment du diagnostic et se poursuit pendant toute la vie, mais l'observance de la diète est souvent imparfaite en raison de sa complexité. En plus de restreindre leur consommation de protéines, les patients ont besoin de suppléments d'acides aminés sans méthionine, qui sont conçus pour prévenir la malnutrition entraînée par la diète. Ces suppléments sont également la principale source de cystéine chez ces patients pour qui elle devient un acide aminé essentiel. Le niveau de restriction protéique nécessaire varie d'un patient à l'autre, selon les concentrations plasmatiques de méthionine et d'homocystéine [Morris *et al.*, 2017]. Au Québec, le coût annuel moyen des produits alimentaires fournis par le PAQTMMH à un patient atteint d'HCY a fluctué entre 6 244 \$ et 8 319 \$ de 2012 à 2017¹⁵. Le coût annuel total pour des patients atteints d'HCY inscrits au PAQTMMH a varié entre 71 131 \$ et 99 837 \$, ce qui représentait entre 2 et 3 % du coût annuel total du programme [PAQTMMH, 2017].

La bétaine contribue également à augmenter la conversion de l'homocystéine en méthionine, mais elle agit en activant une voie de reméthylation alternative. Elle devrait être envisagée comme complément de traitement pour tous les patients dont les niveaux d'homocystéine ne sont pas bien contrôlés, notamment en raison d'une mauvaise observance de la diète [Morris *et al.*, 2017]. Son effet secondaire le plus commun est l'apparition d'une odeur corporelle indésirable, ce qui diminue l'observance du traitement [Morris *et al.*, 2017; Manning *et al.*, 2012; Sacharow *et al.*, 1993]. De très rares cas d'œdème cérébral ont été rapportés en réponse au niveau de méthionine élevé engendré par la bétaine. Ces complications se résorbent rapidement lorsque le

¹⁵ La conversion en dollars canadiens de 2018 a été effectuée en prenant en considération l'indice des prix à la consommation (IPC) au Québec pour tenir compte de l'inflation considérée dans le rapport pendant l'année de référence (c.-à-d. 2018). L'outil de la Banque du Canada est disponible à l'adresse <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>.

traitement est interrompu [Devlin *et al.*, 2004; Tada *et al.*, 2004; Yaghmai *et al.*, 2002]. Une étude observationnelle récente a recensé les effets indésirables survenus chez 125 patients traités à la bétaine en France et en Espagne, entre 2007 et 2014 [Valayannopoulos *et al.*, 2019]. Les auteurs ont rapporté deux effets secondaires bénins et un effet secondaire sévère (maladie pulmonaire interstitielle) liés à l'administration de la bétaine. Une autre étude n'a rapporté aucun effet secondaire de la bétaine pour 825 patients-années de traitement [Yap *et al.*, 2001a].

Tableau 4 Modalités de traitement de l'HCY et effets recherchés

Traitement	Patients à traiter	Effets recherchés
Vitamine B ₆	Sensibles à la vitamine B ₆	Diminution des niveaux d'homocystéine et de méthionine plasmatiques en fournissant un cofacteur pour la voie métabolique affectée
Diète restreinte en protéines	Résistants à la vitamine B ₆	Diminution des niveaux d'homocystéine et de méthionine plasmatiques en réduisant l'apport en méthionine par la diète
Supplément d'acides aminés sans méthionine	Résistants à la vitamine B ₆	• Prévention d'une déficience en protéines causée par la diète • Correction du déficit en cystéine, puisqu'elle devient un acide aminé essentiel chez les patients atteints d'HCY
Acide folique	Tous les patients	Diminution du niveau d'homocystéine plasmatique en optimisant sa conversion en méthionine
Vitamine B ₁₂	Tous les patients chez qui le niveau est faible	Diminution du niveau d'homocystéine plasmatique en optimisant sa conversion en méthionine
Bétaine	Tous les patients; en complément de traitement, particulièrement si le contrôle biochimique n'est pas bon	Augmentation de la conversion d'homocystéine en méthionine par une voie alternative

3.2.1. Suivi à long terme

Il est recommandé de surveiller périodiquement les niveaux de tHcy et d'acides aminés plasmatiques [Morris *et al.*, 2017]. La fréquence de ce suivi doit être déterminée en fonction de la sévérité de la maladie, de l'observance du traitement, de l'âge et d'antécédents de complications. Les niveaux d'acide folique et de vitamine B₁₂ devraient être mesurés annuellement et les suppléments devraient être administrés en conséquence.

En plus de surveiller les paramètres biochimiques des patients, il est important d'évaluer divers paramètres cliniques tout au long de leur vie [Morris *et al.*, 2017]. Un suivi diététique est indiqué pour les patients qui suivent une diète restreinte en protéines, en raison des problèmes d'observance entraînés par la complexité de la diète. Des évaluations neurologiques et psychologiques devraient être effectuées

périodiquement pendant toute la vie du patient. Les capacités cognitives devraient être évaluées à quelques reprises pendant l'enfance. Les individus atteints d'Hcy devraient être suivis par un ophtalmologiste puisqu'ils peuvent développer une ectopie du cristallin et sont à risque de complications comme un glaucome, un décollement rétinien et des cataractes, plus particulièrement si leurs niveaux de tHcy ne sont pas bien contrôlés. La densité osseuse devrait être évaluée tous les trois à cinq ans à compter de l'adolescence, sauf si des signes cliniques justifient de commencer ces examens plus tôt.

Finalement, le risque d'événements thromboemboliques devrait être évalué une fois pendant l'enfance, puis annuellement à l'âge adulte. Les patients qui ont souffert d'un événement thromboembolique et ceux qui ont un mauvais contrôle biochimique pourraient avoir besoin d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire, à élaborer en fonction des lignes directrices pour le traitement du risque cardiovasculaire [Morris *et al.*, 2017]. Les contraceptifs contenant de l'œstrogène devraient être évités en raison du risque élevé de thrombose. La grossesse augmente aussi ce risque, et toutes les patientes enceintes devraient recevoir un traitement d'anticoagulants pendant le dernier trimestre et la période postnatale. Certaines situations, comme les interventions chirurgicales et les voyages en avion, augmentent le risque d'événement thromboembolique. Dans ces situations particulières, les patients atteints d'Hcy doivent prendre les mêmes précautions que tout autre individu à risque élevé d'événements thromboemboliques.

3.3. Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'Hcy est principalement déterminé par la sensibilité à la vitamine B₆, l'âge à l'instauration du traitement et le degré de contrôle biochimique atteint avec le traitement. Le pronostic des patients non traités est défavorable, plus particulièrement s'ils sont résistants à la vitamine B₆ [Mudd *et al.*, 1985]. Les patients sensibles à la vitamine B₆ ont généralement moins d'atteintes oculaires, cognitives et squelettiques sévères, mais ils demeurent à risque élevé d'événements thromboemboliques. Certains patients homozygotes pour le variant p.I278T, associé à un phénotype vitamine B₆-sensible, ont à l'adolescence ou à l'âge adulte un événement thromboembolique comme premier signe clinique de la maladie [Magner *et al.*, 2011; Skovby *et al.*, 2010].

La morbidité associée au risque thromboembolique est importante, et une étude a rapporté que ce risque thromboembolique atteint 50 % à l'âge de 29 ans chez les patients repérés cliniquement et qui ne sont pas traités [Mudd *et al.*, 1985]. D'après cette étude, le risque de décès à l'âge de 20 ans était d'environ 5 % dans le groupe sensible à la vitamine B₆, et d'environ 20 % dans le groupe résistant. Plusieurs autres études ont rapporté des décès causés par des événements thromboemboliques chez des patients atteints d'Hcy, et parfois chez des enfants [Al-Dewik *et al.*, 2019; Voskoboeva *et al.*, 2018; Bermudez *et al.*, 2006; Yap *et al.*, 2001a; Wilcken et Wilcken, 1997].

Une étude observationnelle portant sur 158 patients suivis dans cinq centres métaboliques en Irlande, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Australie a rapporté les événements thromboemboliques survenus chez ces patients pendant le traitement [Yap *et al.*, 2001a]. Dans cette cohorte, 88 patients étaient résistants à la vitamine B₆ et 70 patients y étaient sensibles. Les patients avaient un âge moyen de 29,4 ans et avaient été traités pendant une période moyenne de 17,8 ans, pour un total de 2821,6 patients-années de traitement. Les auteurs ont employé les données sur la survenue d'événements thromboemboliques chez des patients atteints d'HCY non traités rapportées par Mudd et ses collaborateurs [1985] comme contrôle historique. Ils ont estimé que 112 événements thromboemboliques auraient été attendus dans leur cohorte pendant la période d'observation de l'étude si les patients n'avaient pas été traités. Le nombre réel d'événements thromboemboliques survenus pendant la période d'observation a été de 17 chez 12 patients, dont 5 ont causé le décès. Parmi les patients qui ont subi ces événements, huit étaient sensibles à la vitamine B₆ et quatre y étaient résistants. La différence entre le nombre d'événements attendus pendant la période d'observation et le nombre d'événements réellement survenus est statistiquement significative¹⁶ (risque relatif de 0,09 [0,036-0,228], $p < 0,0001$). Ces données suggèrent que le traitement diminuerait le risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints d'HCY.

Points saillants

Le traitement des patients atteints d'HCY varie selon la forme de la maladie. Le traitement des patients résistants à la vitamine B₆ est complexe et fréquemment associé à des problèmes d'observance.

Une prise en charge rapide améliore le pronostic des patients et peut prévenir la survenue de complications irréversibles.

Le pronostic des patients non traités est défavorable, principalement en raison du risque élevé d'événements thromboemboliques. D'après une étude multicentrique qui a pris le nombre d'événements thromboemboliques chez des témoins historiques comme comparateur, le traitement diminuerait ce risque.

¹⁶ Le risque relatif calculé par les auteurs vaut pour l'ensemble des patients, et aucune estimation n'a été présentée par sous-groupe, soit pour les patients résistants versus ceux qui sont sensibles à la vitamine B₆.

4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints d'HCY de ceux qui n'en sont pas atteints.

Le dépistage néonatal de l'HCY est effectué par spectrométrie de masse en tandem et le marqueur principal est la méthionine. Certains laboratoires calculent également des ratios entre la méthionine et d'autres acides aminés, comme la phénylalanine. D'autres utilisent l'homocystéine comme marqueur principal ou en test de seconde intention, mais ce métabolite doit être dosé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

4.1. Description des études primaires

Vingt-sept études ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage de l'HCY. Le tableau 5 présente les principales caractéristiques des douze études qui ont fourni les données nécessaires au calcul d'au moins un indicateur de performance.

Le nombre de nouveau-nés qui ont participé au dépistage dans le cadre de ces études a varié entre 26 202 et 1 495 132. Le prélèvement sanguin a été effectué entre un et huit jours de vie dans toutes les études, à l'exception de l'étude de Yang et ses collaborateurs [2018] dans laquelle l'âge moyen au prélèvement était de 5,2 jours avec un intervalle allant jusqu'à 37 jours.

Parmi les douze études, deux ont utilisé la méthionine comme unique marqueur principal [Marcao *et al.*, 2015; Frazier *et al.*, 2006]. Cinq ont aussi employé des ratios entre la méthionine et d'autres acides aminés comme la phénylalanine [Yang *et al.*, 2018; Gramer *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2014; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Quant à l'homocystéine, elle a servi comme marqueur dans cinq études; en combinaison avec la méthionine dans quatre études [David *et al.*, 2019; Gramer *et al.*, 2017; UK NSC, 2013; Matern *et al.*, 2007]; et comme marqueur principal dans une étude [Gan-Schreier *et al.*, 2010]. Dans tous les programmes, sauf celui de Matern et ses collaborateurs [2007] et celui de David et ses collaborateurs [2019], le test de dépistage était répété une seconde fois avant d'orienter le nouveau-né vers une démarche diagnostique. La plupart des études ont répété le test sur le prélèvement initial, mais quatre ont rapporté demander un second prélèvement pour répéter le test [Gramer *et al.*, 2017; Marcao *et al.*, 2015; Gan-Schreier *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003].

Les démarches diagnostiques ont inclus l'analyse des acides aminés et de l'homocystéine plasmatiques, l'analyse des acides aminés urinaires et des analyses génétiques. Trois études n'ont pas fourni d'information sur les tests de confirmation diagnostique employés [Gramer *et al.*, 2017; Matern *et al.*, 2007; Zytkevicz *et al.*, 2001].

Quatre auteurs signalent ne pas avoir eu connaissance de résultats faux négatifs, mais certains émettent des réserves quant à la qualité de ces données. Une seule de ces études a décrit une méthode de repérage systématique des faux négatifs. Schulze et ses collaborateurs [2003] ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour s'informer à propos de diagnostics additionnels d'EIM posés à la suite d'un résultat négatif au dépistage néonatal.

Tableau 5 Description des protocoles et résultats des tests de dépistage des études retenues pour l'évaluation de la performance

Étude Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Conditions de dépistage		Démarches diagnostiques	Résultats			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour référence diagnostique		DN+	VP	FP	FN
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	2010-2017 (181 396)	2 à 3 j	Met (> 33 µmol/L) Met/Phe (> 0,58) Hcy (> 12 µmol/L)	Trois marqueurs > VS en 1 essai	ENZ/ADN	11	1	10	n.r.
Yang <i>et al.</i> [2018] Chine	2014-2015 (100 077)	3 à 37 j (moyenne 5, 2)	Met (> 55 µmol/L) Met/Phe (> 0,95)	> VS en 2 essais	ADN	36	0	36	n.r.
Gramer <i>et al.</i> [2017] Qatar	2015-2016 (26 202)	1,5 à 3 j	Hcy (> 12 µmol/L) Met/Phe (> 0,56)	> VS en 2 essais (2 ^e prélèvement)	n.r.	178	5	173	n.r.
Marco <i>et al.</i> [2015] Portugal	2006-2015 (850 000)	3 à 6 j	Met (> 50 µmol/L)	> VS en 2 essais (2 ^e prélèvement)	HP/AAP/AAU	≥ 33*	2	≥ 31	n.r.
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2014 (177 267)	>1 j	Met (> 55 µmol/L) Met/Phe (> 1,0) Met/Xle (> 0,5) Met/Cit (> 4,0) Met/Tyr (> 0,7)	> VS en 2 essais	AAP/ADN	6	0	6	0
UK NSC [2013] Royaume- Uni	2012-2013 (437 187)	5 à 8 j	Met (> 50 µmol/L) Seconde intention : Hcy (> 10 µmol/L)	Met > VS en 2 essais, puis Hcy > VS en 1 essai	AAP/HP	3	2	1	0
Gan- Schreier <i>et al.</i> [2010] Qatar	2006-2009 (46 406)	1,5 à 3 j	Hcy (> 10 µmol/L)	> VS en 2 essais (2 ^e prélèvement)	HP/ADN	153	14	139	n.r.

Étude Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Conditions de dépistage		Démarches diagnostiques	Résultats			
			Marqueur (valeur seuil)	Critères pour référence diagnostique		DN+	VP	FP	FN
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	2000-2009 (1 495 132)	24 h après premier boire	VS limite : Met (> 50-60 µmol/L selon le centre) VS positive : Met (> 110-120 µmol/L selon le centre)	> VS en 2 essais (ou référence immédiate si >VS positive)	AAP	166 [†]	0	166	n.r.
Matern <i>et al.</i> [2007] États-Unis	2005-2007 (176 819)	n.r.	Met (> 60 µmol/L) Seconde intention : Hcy (> 15 µmol/L)	Deux tests > VS en 1 essai (ou référence immédiate sans mesurer Hcy si Met > 100 µmol/L)	n.r.	1	1	0	n.r.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis	2003-2004 (239 415)	1 j ou plus (moyenne 1, 6)	Met (> 106 µmol/L)	> VS en 2 essais (ou référence immédiate si Met > 300 µmol/L)	AAP/HP	8	1	7	0
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne	1998-2001 (250 000)	3 à 7 j	Met (> 65 µmol/L) Met/Phe (> 3) Met/Leu (Ile) (> 1)	> VS en 2 essais sur 2 prélèvements	HP/ADN/ENZ	8	0	8	0
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis	1999-2001 (257 000)	1 à 3 j	Met (> 67 µmol/L) Met/Phe (> 1)	> VS en 2 essais	n.r.	32	0	32 [‡]	0 [§]

* Le nombre de DN+ et de FP pourrait être sous-estimé, puisqu'il est basé sur le nombre de nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage positif et qui ont reçu un diagnostic pour une autre maladie du métabolisme de la méthionine.

† Les auteurs ont rapporté 166 DN+ dans leur tableau et 163 DN+ dans le texte. La valeur rapportée dans le tableau a été retenue pour le calcul des indicateurs de performance.

‡ Un cas d'hyperméthioninémie et 21 nouveau-nés aux soins intensifs ou de petit poids à la naissance.

§ Les auteurs rapportent ne pas avoir été informés de cas manqués, mais ils se disent réticents à utiliser cette donnée comme une estimation du nombre de faux négatifs.

Sigles et abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; AAU : acides aminés urinaires; ADN : analyses génétiques; Cit : citrulline; DN+ : dépistage néonatal positif; ENZ : essai enzymatique; FN : faux négatif; FP : faux positif; Hcy : homocystéine; HP : homocystéine plasmatique; Ile : isoleucine; Leu : leucine; Met : méthionine; n.r. : non rapporté; Phe : phénylalanine; Tyr : tyrosine; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 5 présente les résultats de performance, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues.

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité, qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie. La sensibilité du test de dépistage de l'HCY est présentée au tableau 6, et ce, pour deux des douze études retenues [UK NSC, 2013; Matern *et al.*, 2007; Frazier *et al.*, 2006]. Dans ces études, la sensibilité a été estimée à 100 %. L'intervalle de confiance à 95 % est toutefois très grand, phénomène expliqué par le faible nombre de cas rapportés. La spécificité a été estimée entre 99,340 % et 100 % pour les 12 études de programme. Le cadre de référence du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoit que la spécificité et la sensibilité d'un test de dépistage doivent être de 99 % ou plus pour satisfaire aux normes établies [MSSS, 2018]. D'après les estimations faites à partir des études de programme de dépistage, les normes en matière de spécificité seraient respectées dans tous les programmes évalués. Dans 3 études sur 12, la spécificité est inférieure ou égale au seuil de 99,975 % considéré comme acceptable par les experts.

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées, et les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et prendre en charge des patients atteints. Le taux de référence a été estimé entre 0,6 et 679,3 nouveau-nés sur 100 000 participants pour l'ensemble des études de programme retenues. Le cadre de référence du MSSS prévoit que le taux de référence pour une maladie métabolique ciblée demeure inférieur à 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018]. Au total, 9 des 12 programmes évalués ont satisfait à cette norme.

Deux programmes rapportent un taux de référence plus de dix fois supérieur à la norme du MSSS, soit ceux du Qatar [Gramer *et al.*, 2017; Gan-Schreier *et al.*, 2010]. Ces programmes utilisent l'homocystéine comme marqueur primaire, marqueur que les auteurs disent plus sensible que la méthionine. Le programme de Gramer et ses collaborateurs [2017] calcule aussi un ratio Met/Phe, mais sa valeur seuil est inférieure à celle employée par les autres programmes de dépistage, ce qui pourrait expliquer le plus grand nombre de résultats positifs.

Le taux de détection a été estimé entre 1 cas sur 3 315 et 1 cas sur 425 000 naissances pour les sept programmes de dépistage qui ont mené à la détection d'au moins un cas d'HCY. Par ailleurs, trois études repérées au moment de la revue de la littérature n'ont pas été retenues pour l'évaluation de la performance en raison d'un trop grand nombre de données manquantes, mais elles permettent tout de même de calculer un taux de détection [Shibata *et al.*, 2018; Lindner *et al.*, 2007; Wilcken *et al.*, 2003]. Ainsi, le taux de détection obtenu dans ces programmes a varié entre 1 cas sur 132 000 et 1 cas sur 1 120 000 participants au dépistage, sauf pour le programme de Lindner et ses collaborateurs [2007]. Les auteurs de cette étude expliquent leur taux de détection de 1 cas sur 8 405 naissances par un taux de consanguinité élevé au Qatar (54 %).

Douze études de programme supplémentaires ont été repérées [Guo *et al.*, 2018; Chong *et al.*, 2017; Al-Jasmi *et al.*, 2016; Hassan *et al.*, 2016; Yunus *et al.*, 2016; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Loukas *et al.*, 2010; la Marca *et al.*, 2008; Yoon *et al.*, 2005; Yoon *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2001]. Ces études ne fournissent pas les données nécessaires au calcul d'au moins un indicateur de performance, et elles n'ont mené à la détection d'aucun cas d'HCY. Le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage dans ces études a varié entre 2 100 et 160 000, à l'exception d'une étude autrichienne et d'une étude allemande menées auprès de, respectivement, 622 489 et 1 084 195 nouveau-nés.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont (réellement) atteints d'HCY. La valeur prédictive positive a varié entre 0 % et 100 % dans les 12 études. Cinq programmes de dépistage rapportent une valeur prédictive positive de 0 %, puisqu'aucun cas n'a été détecté. Le nombre de cas orientés vers une confirmation diagnostique dans ces études a varié entre 6 et 166. Cinq études qui ont repéré des cas d'HCY ont eu une valeur prédictive positive inférieure à 20 %. Seule l'étude de Matern et ses collaborateurs [2007] a rapporté une valeur prédictive positive de 100 %, puisque l'implantation d'un test de seconde intention a permis d'éliminer le volume élevé de résultats faux positifs obtenus lorsque seule la méthionine était mesurée. L'étude pilote de l'UK NSC (National Screening Committee du Royaume-Uni) a également rapporté une valeur prédictive positive (VPP) proportionnellement élevée, soit 66,7 %, en mesurant l'homocystéine en deuxième intention [UK NSC, 2013].

Tableau 6 Données sur la performance du dépistage de l'HCY obtenues à partir des dix études retenues

Étude	Nombre de participants	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection
David <i>et al.</i> [2019]	181 396	n.d.	99,994 % (99,990-99,997)	9,1 % (1,6-37,7)	6,1	1 : 181 396
Yang <i>et al.</i> [2018]	100 077	n.d.	99,964 % (99,950-99,974)	0,0 % (0,0-9,6)	36,0	n.d.
Gramer <i>et al.</i> [2017]	26 202	n.d.	99,340 % (99,234-99,431)	2,8 % (1,2-6,4)	679,3	1 : 5241
Marcao <i>et al.</i> [2015]	850 000	n.d.	99,996 % (99,995-99,997)	6,1 % (1,7-19,6)	3,9	1 : 425 000
Lim <i>et al.</i> [2014]	177 267	n.d.	99,997 % (99,993-99,998)	0 % (0,0-39,0)	3,4	n.d.
UK NSC [2013]	437 187	100 % (34,24-100)	100 % (99,999-100)	66,7 % (20,8-93,9)	0,7	1 : 218 594
Gan-Schreier <i>et al.</i> [2010]	46 406	n.d.	99,700 % (99,646-99,746)	9,2 % (5,5-14,8)	329,7	1 : 3315
Niu <i>et al.</i> [2010]	1 495 132	n.d.	99,989 % (99,987-99,990)	0 % (0,0-2,3)	11,1	n.d.
Matern <i>et al.</i> [2007]	176 819	n.d.	100 % (99,998-100)	100 % (20,7-100)	0,6	1 : 176 819
Frazier <i>et al.</i> [2006]	239 415	100 % (20,66-100)	99,997 % (99,994-99,999)	12,5 % (2,2-47,1)	3,3	1 : 239 415
Schulze <i>et al.</i> [2003]	250 000	n.d.	99,997 % (99,994-99,998)	0 % (0,0-32,4)	3,2	n.d.
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001]	257 000	n.d.	99,988 % (99,982-99,991)	0,0 % (0,0-10,7)	12,5	n.d.

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

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

Sigle et abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé.

4.2.1. Faux positifs et maladies secondaires détectées

Plusieurs autres maladies peuvent être détectées au moment du dépistage de l'HCY (tableau 7). Les défauts de transméthylation de la méthionine causent une accumulation de méthionine qui peut être détectée au moment du dépistage néonatal. La maladie la plus fréquemment détectée appartenant à cette catégorie est le déficit en méthionine adénosyltransférase I/III (MAT I/III). Cette maladie est parfois ciblée par des programmes de dépistage néonatal qui ne dépistent pas l'HCY [Lin *et al.*, 2019]. Outre les défauts de transsulfuration et de reméthylation, des cas d'hyperméthioninémie secondaire peuvent aussi être détectés, comme des cas de dysfonction hépatique associée à d'autres EIM ou des cas où le nourrisson a un apport élevé en protéines [Sacharow *et al.*, 1993]. Certaines de ces maladies sont sévères et nécessitent un traitement, alors que d'autres peuvent être bénignes [Huemer *et al.*, 2015].

Tableau 7 Maladies qui peuvent être détectées par le dépistage de l'HCY

Voie affectée	Maladie	Marqueurs affectés
Transsulfuration de la méthionine	Déficit en cystathionine-β-synthase (HCY)	Homocystéine totale très élevée Méthionine très élevée
	Déficit en cystathionine-γ-lyase	Méthionine très élevée Cystathionine très élevée
Transméthylation de la méthionine	Déficit en MAT I/III	Homocystéine totale normale ou légèrement élevée Méthionine très élevée
	Déficit en GNMT	
	Déficit en S-adénosylhomocystéine hydrolase	
Reméthylation de la méthionine	Déficit en MTHFR	Homocystéine totale très élevée
	Déficit en vitamine B ₁₂	Méthionine très faible (rarement normale)

Tableau adapté du tableau 3 de [Sacharow *et al.*, 1993] (GeneReviews).

Sigles : CBS : cystathionine-β-synthase; GNMT : glycine-n-méthyltransférase; MAT : méthionine adénosyltransférase; MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase.

Certains programmes de dépistage ont rapporté la détection de maladies secondaires au moment du dépistage néonatal de l'HCY. Au Portugal, le dépistage de cette maladie chez 850 000 nouveau-nés a permis de détecter 31 cas de déficit en MAT I/III dans deux cas d'HCY [Marcao *et al.*, 2015]. L'étude de Zytkevich et ses collaborateurs [2001] et celle de Matern et ses collaborateurs [2007] ont rapporté des diagnostics d'hyperméthioninémie non HCY, sans toutefois préciser la voie métabolique affectée. Les études de Gan-Schreier et ses collaborateurs [2010] et de Gramer et ses collaborateurs [2017], qui ont utilisé pour marqueur primaire l'homocystéine, ont rapporté des cas de défauts de reméthylation de la méthionine ou de déficit en vitamine B₁₂ parmi les faux positifs. Un cas de déficit en cystathionine-γ-lyase a été confirmé dans l'étude de Yang et ses collaborateurs [2018].

4.2.2. Faux négatifs

Ce ne sont pas toutes les études présentées aux tableaux 5 et 6 qui mentionnent les faux négatifs, mais cinq programmes ont rapporté n'en avoir repéré aucun [Lim *et al.*, 2014; UK NSC, 2013; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Cependant, la revue de la littérature et la consultation d'études de cohortes ont permis de repérer des patients qui avaient reçu un résultat du dépistage négatif, mais qui ont développé la maladie par la suite. Deux études de cohortes ont rapporté un total de 13 patients qui ont eu un résultat faux négatif au dépistage [Mulvihill *et al.*, 2001; Yap et Naughten, 1998]. Deux patients étaient sensibles à la vitamine B₆, cinq patients avaient été allaités, et aucune explication n'a été fournie pour les six autres patients.

Une étude australienne publiée en 2014 avait pour but de rapporter les faux négatifs repérés par les auteurs après la publication de leur évaluation d'un programme de dépistage [Estrella *et al.*, 2014]. Les auteurs ont rapporté un total de 15 faux négatifs pour l'ensemble des EIM dépistées par MS/MS dans leur programme entre 1998 et 2012, dont deux cas d'HCY. Les deux patients avaient eu leur test de dépistage à deux et trois jours de vie, respectivement. Leur niveau de méthionine était normal au moment du prélèvement, mais les patients présentaient un niveau d'homocystéine très élevé (183 et 163 µmol/L) au moment du diagnostic, soit à l'âge de cinq ans pour le premier patient et à 13 mois pour l'autre. Cette étude constitue un exemple du manque de sensibilité de la méthionine comme marqueur pour le dépistage de l'HCY.

Points saillants

Le principal marqueur utilisé pour le dépistage de l'HCY est la méthionine, mais certains programmes mesurent l'homocystéine comme test de première ou de deuxième intention.

La spécificité et la sensibilité du test respectent les normes du programme, mais les intervalles de confiance sont larges et les taux de références peuvent être élevés.

Le dépistage néonatal de l'HCY entraîne inévitablement des résultats faux négatifs, notamment chez les patients sensibles à la vitamine B₆ qui sont rarement repérés par le dépistage néonatal.

La découverte de maladies secondaires, dont le déficit en MAT I/III et le déficit en MTHFR, peut survenir dans les programmes de dépistage qui ne font pas de test de deuxième intention.

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 des patients repérés par dépistage néonatal et des patients repérés cliniquement. La revue de la littérature a permis de retenir sept études comparatives qui ont permis d'évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY. Une revue systématique visant à évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY a également été repérée [Walter *et al.*, 2015]. Les auteurs ont retenu exclusivement les essais cliniques *randomisés* ou contrôlés dans leur analyse; par conséquent, ils n'ont repéré aucune étude répondant aux critères.

5.1. Description des études retenues

Les caractéristiques des sept études comparatives retenues ainsi que l'âge et le phénotype des patients inclus dans ces études sont présentés au tableau 8.

L'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] rapporte les issues cliniques de 126 patients atteints d'HCY repérés cliniquement ou par dépistage néonatal. L'étude a été menée dans un seul centre pendant une période de deux ans. Les données ont été recueillies selon quatre volets.

1. Une évaluation rétrospective de l'histoire médicale des patients et de leurs données biochimiques. Ces données ont été extraites des dossiers médicaux et, au besoin, complétées au moyen d'entrevues auprès des patients ou de leurs parents.
2. Une évaluation prospective du quotient intellectuel (QI) de tous les patients âgés de trois ans ou plus.
3. Une évaluation prospective de la qualité de vie des patients, mesurée au moyen du questionnaire PedsQL 4.0. Ce questionnaire évalue quatre aspects de la qualité de vie : émotionnelle, physique, sociale et cognitive. La qualité de vie des patients âgés de cinq ans ou moins a été évaluée par leurs parents.
4. Une évaluation prospective de l'observance du traitement à l'aide du questionnaire 9-*item Morisky Medication Adherence Scale*.

Des analyses statistiques avec ajustement selon l'âge des patients ont été effectuées pour toutes les issues cliniques évaluées de façon prospective, mais pas pour les données médicales extraites des dossiers des patients.

El Bashir et ses collaborateurs [2015] ont évalué les capacités cognitives de 32 patients atteints d'HCY repérés cliniquement ou par dépistage néonatal. Pendant une période de deux ans, les patients qui fréquentaient un même centre ont été invités à participer à l'étude. Le QI de tous les patients âgés de trois ans ou plus a été mesuré une seule fois par les auteurs, de façon prospective. Ces derniers ont également consulté les dossiers médicaux des patients pour obtenir des données au sujet d'autres issues cliniques, notamment sur les atteintes oculaires. Les auteurs précisent que ces données ont été

fournies par les patients ou leurs parents dans les cas où elles n'étaient pas présentes dans les dossiers médicaux. Des analyses statistiques avec ajustement selon l'âge au dernier suivi ont été effectuées par les auteurs.

L'étude de Mulvihill et ses collaborateurs [2001] avait pour objectif de comparer les atteintes oculaires de patients atteints d'HCY selon le mode de repérage. Des données sur les atteintes oculaires des patients ont été obtenues de façon rétrospective à partir de leurs dossiers médicaux, et tous les patients ont subi un examen ophtalmologique à la suite de leur recrutement dans l'étude pour évaluer la position du cristallin et l'acuité visuelle. Les auteurs ont effectué des analyses statistiques pour comparer la myopie et l'acuité visuelle entre les groupes, mais ils n'ont pas précisé s'il y a eu des ajustements selon l'âge au dernier suivi.

L'étude de Yap et ses collaborateurs [2001b] visait à comparer les capacités cognitives de 23 patients atteints d'HCY selon le mode de repérage. Les mesures de QI des patients ont été effectuées de façon prospective par les auteurs, et tous les patients ont été évalués par le même psychologue, par souci d'uniformité. Les résultats rapportés sont ceux d'une seule évaluation, c'est-à-dire que les auteurs n'ont pas suivi les patients de façon longitudinale.

L'étude de Taylor et ses collaborateurs [1998] avait pour objectif de comparer les atteintes oculaires de 36 patients atteints d'HCY selon le mode de repérage. Les patients repérés par dépistage néonatal ont été suivis de façon prospective pendant une période allant jusqu'à 20 ans. Quant aux 17 patients repérés cliniquement, 10 d'entre eux ont été évalués par les auteurs au moment de leur recrutement alors que les données sur les 7 autres patients ont été obtenues auprès de leur propre ophtalmologiste. Les auteurs ont également rapporté des données sur des événements thromboemboliques. Les deux groupes n'ont pas été comparés statistiquement.

L'étude de Walter et ses collaborateurs [1998] a rapporté les capacités cognitives des 31 patients atteints d'HCY suivis dans un même centre au cours des 30 années précédentes. Les auteurs ont fourni les données sur le QI moyen de chaque groupe de patients, mais ils n'ont pas précisé la façon dont ces données ont été obtenues ni le moment auquel la dernière évaluation a été faite. Le QI moyen des deux groupes a été comparé par des analyses statistiques, et les patients repérés cliniquement ont été séparés selon leur sensibilité à la vitamine B₆ pour ces analyses. Les auteurs ont aussi rapporté des décès survenus à la suite d'événements thromboemboliques.

L'étude de Yap et ses collaborateurs [1998] est une étude rétrospective comprenant les 25 cas d'HCY détectés en Irlande entre 1971 et 1996. Tous les patients ont été suivis au même centre depuis leur diagnostic. Ce suivi incluait des mesures biochimiques, des examens physiques ainsi que des évaluations radiologiques et cognitives effectuées périodiquement. Les auteurs ont rapporté des données sur la fréquence des complications à long terme, telles qu'extraites des dossiers médicaux des patients. Ils n'ont pas effectué d'analyses statistiques pour comparer les issues cliniques entre les deux groupes.

5.2. Limites des études retenues

Parmi les sept études comparatives retenues, quatre ont été menées en Irlande [Mulvihill *et al.*, 2001; Yap *et al.*, 2001b; Taylor *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. Il est impossible d'exclure la possibilité que certains patients aient été rapportés dans plus d'une étude. Les auteurs n'en font toutefois pas mention, à l'exception de Yap et ses collaborateurs [2001b] qui précisent que les patients qu'ils ont évalué faisaient aussi partie de l'étude de Yap et ses collaborateurs [1998]. Les données rapportées ne sont toutefois pas les mêmes et, par conséquent, les deux études sont présentées. Il pourrait également y avoir des recoupements entre les patients des deux études menées au Qatar, même si les auteurs ne les ont pas mentionnés [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015].

Certains devis sont rétrospectifs, du moins pour certaines des issues cliniques évaluées. Les données en lien avec ces issues cliniques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients plutôt que par des méthodes d'évaluation standardisées. De plus, certaines études ne présentent pas d'analyses statistiques pour comparer les issues cliniques des patients repérés cliniquement à celles des patients repérés par dépistage néonatal [Yap *et al.*, 2001b; Taylor *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. Lorsque des analyses statistiques sont présentes, elles ne comportent pas toujours des ajustements selon l'âge des patients. Considérant que les patients repérés cliniquement sont souvent nés avant l'instauration du programme de dépistage, l'âge moyen des patients ainsi repérés est généralement plus élevé que celui des patients repérés par dépistage néonatal. Cette différence d'âge pourrait expliquer partiellement l'incidence plus élevée de complications dans le groupe repéré cliniquement, puisqu'il a été démontré que le risque de développer certaines complications associées à l'HCY augmente avec l'âge [Mudd *et al.*, 1985]. Ces ajustements ont toutefois été effectués dans l'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] et dans celle d'El Bashir et ses collaborateurs [2015] pour tenir compte de l'âge des patients au moment de l'évaluation.

Les études présentent un biais de sélection inhérent au mode d'inclusion des participants. Étant donné que le dépistage néonatal permet de repérer principalement les patients résistants à la vitamine B₆, le groupe de patients repérés par dépistage pourrait présenter un phénotype plus sévère que le groupe repéré cliniquement, dans lequel il y a également des patients sensibles à la vitamine B₆. Par contre, certaines études ont mitigé les conséquences de ce biais en séparant les patients sensibles des patients résistants à la vitamine B₆ pour leurs analyses, ou en incluant uniquement des patients résistants à la vitamine B₆ dans leur étude (tableau 8).

Finalement, l'étude d'Al-Dewik a inclus uniquement des patients homozygotes pour le variant p.R336C, variant pour lequel il y a un effet fondateur au Qatar, qui se traduit en un phénotype résistant à la vitamine B₆ [Al-Dewik *et al.*, 2019]. Par conséquent, leurs groupes sont homogènes sur le plan du génotype et comparables entre eux, mais ils ne sont pas représentatifs de ce que l'on pourrait observer dans une population comme celle du Québec.

Tableau 8 Caractéristiques des études comparatives retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY

Étude Pays	Issues cliniques évaluées	Dépistage néonatal			Repérage clinique		
		n	Phénotype	Âge moyen (années)	n	Phénotype	Âge moyen (années)
Al-Dewik <i>et al.</i> [2019]* Qatar	Atteintes oculaires, squelettiques, cognitives et cardiovasculaires, qualité de vie, observance du traitement, décès	44	Tous B ₆ -	6,4	69	Tous B ₆ -	24,5
El Bashir <i>et al.</i> [2015] Qatar	Capacités cognitives, atteintes oculaires	9	Tous B ₆ -	4,2	23	Tous B ₆ -	14,0
Mulvihill <i>et al.</i> [2001] Irlande	Atteintes oculaires	21	Tous B ₆ -	18 (médiane)	14	B ₆ - : n = 10 B ₆ + : n = 4	24 (médiane)
Yap <i>et al.</i> [2001b] Irlande	Capacités cognitives	13 [†]	Tous B ₆ -	14,4	4	Tous B ₆ -	17,9
Taylor <i>et al.</i> [1998] Irlande	Atteintes oculaires, décès	19	B ₆ - : n = 10 B ₆ + : n = 9	10,8	17	B ₆ - : n = 12 B ₆ + : n = 5	19,4
Walter <i>et al.</i> [1998] Royaume-Uni	Capacités cognitives, décès	13	Tous B ₆ -	15,8	18	B ₆ - : n = 10 B ₆ + : n = 8	30,3
Yap et Naughten [1998] Irlande	Atteintes oculaires, squelettiques, cognitives et cardiovasculaires	21	Tous B ₆ -	14,4	4	B ₆ - : n = 3 B ₆ + : n = 1	18,3

* Cette étude comportait également un groupe de 13 patients repérés sur la base de leurs antécédents familiaux, qui n'est pas présenté ici.

† Cette étude comprend six patients additionnels repérés par dépistage néonatal, mais qui ne sont pas inclus dans ce groupe en raison d'une mauvaise observance du traitement. Les auteurs les ont placés dans un groupe distinct pour comparer leurs issues cliniques avec celles des patients qui observaient le traitement et celles des patients repérés cliniquement.

Sigles : B₆ + : sensible à la vitamine B₆; B₆ - : résistant à la vitamine B₆. Les patients partiellement sensibles sont comptabilisés parmi les patients résistants.

5.3. Résultats sur l'efficacité

Dans les sept études repérées, les issues cliniques les plus fréquemment évaluées ont été les atteintes cardiovasculaires, les capacités cognitives, les atteintes oculaires et les atteintes squelettiques. Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] ont également mesuré la qualité de vie des patients et leur observance du traitement.

5.3.1. Atteintes cardiovasculaires et décès

Parmi les études retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY, quatre ont rapporté des atteintes cardiovasculaires et/ou des décès à la suite d'événements thromboemboliques [Al-Dewik *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 1998; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998] (tableau 9). L'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] rapporte qu'aucun patient repéré par dépistage ne présente d'anomalies cardiovasculaires en général, alors que c'est le cas pour 20 des 69 patients repérés cliniquement. Une seule étude, celle de Walter et ses collaborateurs [1998], rapporte un événement thromboembolique menant au décès chez un patient repéré par dépistage néonatal. Les autres études n'ont rapporté aucun événement thromboembolique dans leurs groupes de patients repérés par dépistage. Parmi les patients repérés cliniquement qui ont participé à ces études, neuf ont eu un événement thromboembolique, dont sept ont causé la mort. L'incidence de tels événements dans les deux groupes n'a toutefois pas été comparée par des analyses statistiques. Il est difficile d'interpréter ces données en raison de l'âge peu avancé des patients inclus dans ces études. L'âge moyen se situe entre 14 et 30 ans pour les patients repérés cliniquement, tandis que les patients repérés par dépistage néonatal sont âgés de 4 à 18 ans (tableau 9). Il est connu que le risque d'événements thromboemboliques d'un patient atteint d'HCY augmente avec l'âge [Mudd *et al.*, 1985]. Des études qui comporteraient des patients plus âgés et un suivi plus long permettraient de mieux évaluer l'effet du dépistage néonatal sur la survenue d'événements thromboemboliques.

Tableau 9 Atteintes cardiovasculaires et décès rapportés selon le mode de repérage

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage	
			Dépistage néonatal	Clinique
Al-Dewik <i>et al.</i> [2019]	126	Anomalies cardiovasculaires	0/44	20/69
		Décès à la suite d'un événement thromboembolique	0/44	4/69
Walter <i>et al.</i> [1998]	31	Décès à la suite d'un événement thromboembolique	1/13	2/18
Taylor <i>et al.</i> [1998]	36	Événements thromboemboliques	0/19	3/17
		Décès à la suite d'un événement thromboembolique	0/19	1/17
Yap et Naughten [1998]	25	Événements thromboemboliques	0/21	0/4

5.3.2. Capacités cognitives

Cinq études rapportent des données sur les capacités cognitives de patients atteints d'HCY repérés cliniquement et par dépistage néonatal [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Yap *et al.*, 2001b; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998] (tableau 10). L'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] ainsi que celle de Yap et ses collaborateurs [1998] ont rapporté une incidence supérieure de la déficience intellectuelle dans le groupe repéré cliniquement. Ces données provenaient des dossiers médicaux des patients. Toutes les études qui ont évalué de façon prospective le QI de patients atteints d'HCY rapportent un QI moyen plus élevé dans le groupe repéré par dépistage néonatal que dans le groupe repéré cliniquement. Trois études [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Walter *et al.*, 1998] ont rapporté que cette différence est statistiquement significative, alors que celle de Yap et ses collaborateurs [1998] ne présente aucune analyse comparative. Yap et ses collaborateurs [2001b] ont également évalué six patients repérés par dépistage avec une mauvaise observance du traitement. Ces patients avaient un QI moyen de 80,8, ce qui suggère que le dépistage néonatal prévient la déficience intellectuelle uniquement chez les patients qui ont une bonne observance du traitement. L'inclusion de ces patients dans le groupe de patients repérés par dépistage aurait toutefois permis de dresser un meilleur portrait des issues cliniques des cas qui ont fait l'objet du dépistage.

Tableau 10 Capacités cognitives des patients atteints d'HCY selon le mode de repérage

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage		p
			Dépistage néonatal	Clinique	
Al-Dewik <i>et al.</i> [2019]	126	Proportion de patients présentant une déficience intellectuelle	0/44	49/62	n.r.
		Quotient intellectuel moyen*	99,89	80,31	< 0,001†
El Bashir <i>et al.</i> [2015]	32	Quotient intellectuel moyen	101	66	0,002*
Yap <i>et al.</i> [2001b]‡	17	Quotient intellectuel moyen	105,8	71,8	n.r.
Walter <i>et al.</i> [1998]	27	Quotient intellectuel médian	100	B ₆ - : 58	< 0,0001
				B ₆ + : 82	0,02
Yap et Naughten [1998]	22	Proportion de patients présentant une déficience intellectuelle	2/21§	2/4	n.r.

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

* Le QI a été évalué par le test de Stanford-Binet chez 52 des 69 patients repérés cliniquement et chez 28 des 44 patients repérés par dépistage. Les enfants âgés de moins de trois ans n'ont pas été évalués.

† Il y a eu ajustement selon l'âge au dernier suivi des patients.

‡ Les 17 patients évalués par Yap et ses collaborateurs [2001b] avaient été sélectionnés parmi les 22 patients de Yap et ses collaborateurs [1998].

§ Trois patients du groupe de patients repérés par dépistage avaient une mauvaise observance du traitement, telle que définie par les auteurs par une concentration médiane d'homocystéine libre plasmatique en cours de traitement supérieure à 11 µmol/L. Les deux patients qui ont présenté une déficience intellectuelle font partie de ce sous-groupe de patients.

Sigles et abréviation : B₆ + : sensible à la vitamine B₆; B₆ - : résistant à la vitamine B₆; n.r. : non rapporté.

5.3.3. Atteintes oculaires

Cinq études ont rapporté des données sur les atteintes oculaires de patients repérés cliniquement et par dépistage néonatal [Al-Dewik *et al.*, 2019; Mulvihill *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 1998; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. Le tableau 11 présente les proportions de patients de chaque groupe atteints ou non de troubles oculaires observés dans ces études.

Dans quatre des cinq études, le groupe des patients repérés par dépistage néonatal est complètement exempt d'atteintes oculaires si l'on considère uniquement les patients dont l'observance du traitement est bonne. Les études de Yap et ses collaborateurs [1998] et de Mulvihill et ses collaborateurs [2001] rapportent que certains patients repérés par dépistage ont une mauvaise observance de leur traitement, et c'est le cas pour les cinq patients de ces études qui ont présenté une ectopie du cristallin. L'un des 19 patients repérés par dépistage de l'étude de Taylor et ses collaborateurs [1998] a présenté une ectopie du cristallin. Les groupes de patients repérés cliniquement présentent une incidence élevée d'atteintes oculaires (78 à 100 % des patients). Ces données ne sont toutefois pas toujours accompagnées de statistiques comparatives. El Bashir et ses collaborateurs [2015] ont effectué des analyses statistiques pour comparer les deux groupes et ils ont conclu que les atteintes oculaires sont significativement plus fréquentes dans le groupe repéré cliniquement ($p < 0,001$). Ces statistiques ont été ajustées selon l'âge actuel des patients, puisqu'il est significativement différent entre les deux groupes. Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] ont démontré par une courbe de Kaplan-Meier que la fonction de survie sans troubles oculaires est significativement moins favorable dans le groupe de patients repérés cliniquement que dans le groupe de patients repérés par dépistage ($p < 0,001$). Mulvihill et ses collaborateurs [2001] rapportent que les patients repérés par dépistage néonatal avaient une meilleure acuité visuelle que les patients repérés cliniquement ($p = 0,0002$). Les six patients repérés par dépistage néonatal qui ont participé à cette étude et qui avaient une mauvaise observance du traitement avaient une acuité visuelle inférieure à celle des patients repérés par dépistage qui avaient une bonne observance du traitement ($p < 0,01$). Ces données suggèrent que le dépistage néonatal permet de prévenir les atteintes oculaires chez les patients atteints d'HCY.

Tableau 11 Incidence d'atteintes oculaires chez des patients atteints d'HCY selon le mode de repérage

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage		p
			Dépistage néonatal	Clinique	
Mulvihill <i>et al.</i> [2001]	35	Ectopie du cristallin	3/21*	14/14	n.r.
El Bashir <i>et al.</i> [2015]	32	Atteintes oculaires†	0/9	18/23	< 0,001
Al-Dewik <i>et al.</i> [2019]	126	Ectopie du cristallin	0/44	61/69	n.r.
		Interventions chirurgicales pour complications oculaires	0/44	41/69	
		Autres complications oculaires‡	0/44	20/69	
Taylor <i>et al.</i> [1998]	36	Ectopie du cristallin	1/19	14/15	n.r.
		Interventions chirurgicales pour complications oculaires (nombre d'interventions par groupe)	0	11	
Yap et Naughten [1998]	22	Ectopie du cristallin	2/21§	4/4	n.r.

* Six patients du groupe de patients repérés par dépistage avaient une mauvaise observance du traitement, telle que définie par les auteurs par une concentration médiane d'homocystéine libre plasmatique supérieure à 11 µmol/L chez un patient traité. Les trois patients qui ont développé une ectopie du cristallin font partie de ce sous-groupe de patients.

† Données obtenues dans les dossiers médicaux et complétées par les parents si certaines données étaient absentes des dossiers.

‡ Inclut les cataractes et le glaucome.

§ Trois patients du groupe de patients repérés par dépistage avaient une mauvaise observance du traitement, telle que définie par les auteurs par une concentration médiane d'homocystéine libre plasmatique supérieure à 11 µmol/L chez un patient traité. Les deux patients qui ont développé une ectopie du cristallin font partie de ce sous-groupe de patients.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

5.3.4. Atteintes squelettiques

Deux études ont fourni des données sur les atteintes squelettiques de patients repérés cliniquement ou par dépistage néonatal [Al-Dewik *et al.*, 2019; Yap et Naughten, 1998]. Les malformations squelettiques donnant une allure marfanoïde, la scoliose et l'ostéoporose ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe repéré cliniquement que dans le groupe de patients repérés par dépistage (tableau 12). Les auteurs des deux études n'ont toutefois pas effectué d'analyses statistiques pour comparer les deux groupes.

Tableau 12 Incidence d'atteintes squelettiques chez des patients atteints d'Hcy selon le mode de repérage

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage	
			Dépistage néonatal	Clinique
Al-Dewik <i>et al.</i> [2019]	126	Malformations squelettiques (allure marfanoïde)	3/44	68/69
		Scoliose	0/44	35/69
Yap et Naughten [1998]	22	Ostéoporose	1/21*	1/4

* Trois patients repérés par dépistage avaient une mauvaise observance du traitement, telle que définie par les auteurs par une concentration médiane d'homocystéine libre plasmatique supérieure à 11 µmol/L chez un patient traité. Le patient qui a développé de l'ostéoporose fait partie de ce sous-groupe de patients.

5.3.5. Observance du traitement et qualité de vie

Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] ont évalué de façon prospective la qualité de vie et l'observance du traitement chez leurs patients (tableau 13). Les deux groupes ont été comparés à l'aide d'analyses statistiques ajustées selon l'âge des patients au dernier suivi. L'observance du traitement s'est révélée meilleure dans le groupe de patients repérés par dépistage, ce qui s'accompagne d'un meilleur contrôle biochimique dans ce groupe (niveaux de méthionine et d'homocystéine plasmatiques). Le score de qualité de vie moyen du groupe de patients repérés par dépistage a été supérieur à celui du groupe repéré cliniquement. La qualité de vie des enfants âgés de moins de cinq ans a toutefois été évaluée de façon indirecte par les parents, ce qui pourrait entraîner un biais d'observation.

Tableau 13 Paramètres biochimiques, observance du traitement et qualité de vie des patients

Paramètre	Mode de repérage		p
	Dépistage néonatal	Clinique	
n	44	69	n.r.
Méthionine (moyenne)*	388,17 µmol/L	815,93 µmol/L	< 0,001†
tHcy (moyenne)*	61,19 µmol/L	119,76 µmol/L	< 0,001†
Observance du traitement‡	61,4 %	15,6 %	< 0,001†
Score de qualité de vie moyen§	96,52	82,62	< 0,001†

D'après l'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019].

* Les données biochimiques étaient disponibles pour 67 des 69 patients repérés cliniquement et pour tous les patients repérés par dépistage.

† Les analyses statistiques ont été ajustées selon l'âge des patients au dernier suivi.

‡ L'observance du traitement a été évaluée par la *9-item Morisky Medication Adherence Scale* chez 64 des 69 patients repérés cliniquement et chez tous les patients repérés par dépistage. Les données représentent le pourcentage de patients qui ont obtenu un score supérieur à 85 % à ce test, ce qui correspond à une bonne observance.

§ La qualité de vie a été évaluée par un questionnaire chez 60 des 69 patients repérés cliniquement et chez 34 des 44 patients repérés par dépistage. La qualité de vie des enfants âgés de moins de cinq ans a été évaluée de façon indirecte, par les parents.

Sigle et abréviation : n : nombre ; tHcy : homocystéine plasmatique totale.

5.3.6. Efficacité du dépistage néonatal chez les patients sensibles à la vitamine B₆

Les études comparatives repérées fournissent peu de preuves de l'efficacité du dépistage néonatal pour les patients sensibles à la vitamine B₆, principalement en raison de leur sous-représentation dans les groupes de patients repérés par dépistage. Parmi les sept études repérées, seule l'étude de Taylor et ses collaborateurs [1998] a observé des patients sensibles à la vitamine B₆ dans les deux groupes, soit neuf patients repérés par dépistage et cinq patients dans le groupe repéré cliniquement. En termes d'atteintes oculaires, aucun des neuf patients repérés par dépistage n'a développé d'ectopie du cristallin, alors que quatre des cinq patients repérés cliniquement ont eu cette complication. Cette étude rapporte également des événements thromboemboliques chez trois patients repérés cliniquement, dont un était sensible à la vitamine B₆. Aucune comparaison statistique entre les deux groupes n'a été effectuée. L'efficacité du dépistage néonatal pour les patients sensibles à la vitamine B₆ demeure donc incertaine.

Points saillants

Le dépistage néonatal permet de prévenir le développement d'atteintes oculaires et la déficience intellectuelle.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir les atteintes squelettiques, les événements thromboemboliques et les décès.

L'observance du traitement serait meilleure chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

L'évaluation de la performance du test de dépistage de l'HCY souligne que le dépistage peut amener un nombre élevé de faux positifs et des faux négatifs. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

6.1. Faux positifs

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

6.2. Faux négatifs

Plusieurs facteurs contribuent au risque élevé de faux négatifs à la suite du dépistage néonatal de l'HCY, dont l'allaitement maternel, la forme vitamine B₆-sensible de la maladie et le prélèvement sanguin effectué trop tôt pour que l'augmentation du niveau de méthionine soit détectable.

Les faux négatifs comportent des risques sur plusieurs plans. Sur le plan médical, l'établissement d'un diagnostic et l'instauration du traitement pourraient être retardés. Quant à la population, sa confiance envers les programmes de dépistage et le système de santé en général risque d'être compromise par les résultats faux négatifs [Petticrew *et al.*, 2001].

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de l'HCY, autant sur le plan des risques physiques que psychosociaux.

Le dépistage de l'HCY s'accompagne d'un risque de faux positifs et de faux négatifs. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

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

Le dépistage de l'HCY est offert dans plusieurs pays à travers le monde occidental. Aux États-Unis, l'HCY fait partie des cibles primaires du panel de maladies dont le dépistage est recommandé, et il est offert dans tous les États [NNSGRC, 2014]. En Europe, au moins quatorze pays offrent le dépistage néonatal de l'HCY [HAS, 2020]. Le Royaume-Uni l'a ajoutée à son programme de dépistage néonatal en 2014 à la suite d'une évaluation comprenant une étude pilote [HCN, 2015; UK NSC, 2013]. L'Australie et la Nouvelle-Zélande offraient le dépistage de l'HCY dans tous les territoires en 2017 [HGSA, 2017; NSU, 2017].

Plusieurs provinces et territoires canadiens offrent le dépistage néonatal de l'HCY. En 2019, la Colombie-Britannique, le Yukon, l'Ontario, la Saskatchewan, le Manitoba, Terre-Neuve-et-Labrador¹⁷ et certaines régions du Nunavut offraient le dépistage néonatal de l'HCY [Newborn Screening in Manitoba, 2019; Newborn screening in Saskatchewan, 2019; Newborn Screening Ontario (NSO), 2019; Perinatal Service BC, 2019].

7.1. Positionnements sur le dépistage néonatal de l'HCY

Les décisions d'implanter ou non un dépistage ne reposent pas nécessairement sur une décision prise à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; 2000]. Quelques avis se prononçant sur la pertinence du dépistage néonatal de l'HCY ont été retracés. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Les principaux arguments en faveur du dépistage sont les avantages d'un traitement précoce, l'obtention des résultats du dépistage au moment opportun et le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage (tableau 14). Les principaux arguments en défaveur du dépistage de l'HCY sont liés à la performance du test, plus particulièrement à l'existence de faux négatifs (tableau 15).

¹⁷ La liste des maladies dépistées par le programme de dépistage néonatal de Terre-Neuve-et-Labrador a été obtenue par courriel auprès de la personne responsable du programme.

Tableau 14 Prises de position en faveur du dépistage néonatal de l'HCY

Organisme (année)	Pays	Arguments en faveur du dépistage	Enjeux soulevés
HAS [2020]	France	• Évitement de l'errance diagnostique. • Résultats disponibles en temps opportun. • Bénéfices du traitement précoce.	Nombre élevé de faux positifs, qui peut être réduit par l'utilisation d'un test de 2 ^e intention.
HGSA [2017]	Australie et Nouvelle-Zélande	• Bénéfices du traitement précoce. • Équilibre coût-bénéfices favorable. • Il existe un test de dépistage convenable et des services sont en place pour assurer un suivi.	Aucun enjeu présenté.
INESSS [2013]	Canada (Québec)	• Dépistage jugé pertinent à la suite d'une analyse multicritère selon le cadre EVIDEM. • L'INESSS a placé l'HCY dans la première vague des EIM à ajouter au programme de dépistage néonatal.	
UK NSC [2013]	Royaume-Uni	• Une étude pilote menée en 2012-2013 a permis de détecter 2 cas d'HCY et d'obtenir une VPP de 67 %. • Le traitement améliore le pronostic. • Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage serait avantageux.	Il n'y a eu aucun essai clinique <i>randomisé</i> démontrant l'efficacité du dépistage.
ACMG [2006]	États-Unis	• À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	• La disponibilité et le coût du traitement ne sont pas optimaux. • Le test est peu sensible. • Détection de maladies secondaires.
HCN [2005]	Pays-Bas	• Le traitement améliore le pronostic.	• Risque de faux négatifs • Détection de maladies secondaires.

Tableau 15 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal de l'HCY

Organisme (année)	Pays	Enjeux soulevés
IHE [2016]	Canada (Alberta)	Ne recommande pas d'inclure l'HCY dans le groupe de maladies à ajouter au programme de dépistage. • Performance du test insatisfaisante. • Le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage de l'HCY est moins avantageux que celui des autres maladies évaluées.
HCN [2015]	Pays-Bas	• Le dépistage a été suspendu en 2010 en raison du manque de sensibilité du test, qui cause de nombreux faux négatifs. • La réintroduction de l'HCY au programme de dépistage néonatal pourra être reconsidérée lorsque la performance des tests de dépistage sera démontrée.

Deux évaluations de la pertinence du dépistage de l'HCY ont également été repérées, mais le positionnement en faveur ou en défaveur du dépistage n'y est pas clairement indiqué [Einoder-Moreno et Atienza Merino, 2013; Medical Advisory Secretariat, 2003].

L'agence d'évaluation des technologies espagnole Avalia-T a examiné en 2012 la pertinence d'offrir le dépistage néonatal de l'HCY [Einoder-Moreno et Atienza Merino, 2013]. Les auteurs ont souligné que la période présymptomatique est suffisamment longue pour permettre une intervention précoce et ils ont reconnu les effets bénéfiques du traitement sur le pronostic du patient. Toutefois, la mesure de la méthionine par MS/MS ne satisfait pas à leurs critères pour l'implantation du test de dépistage en raison d'un manque de sensibilité et de spécificité. Les auteurs suggèrent l'utilisation d'un test de deuxième intention (homocystéine par LC-MS/MS) qui améliorerait potentiellement la performance. Ils ont également souligné que les données publiées sur l'efficacité du dépistage des EIM évaluées sont de faible qualité. Bien que les auteurs ne se prononcent pas très clairement en défaveur du dépistage, ils concluent que la performance du test de dépistage n'est pas satisfaisante.

Un rapport d'évaluation des technologies ontarien, publié en 2003, a placé l'HCY en dernière position dans sa liste des EIM qu'il est pertinent de dépister. Les critères pour lesquels l'HCY a obtenu des scores plus faibles sont l'incidence de la maladie, les coûts associés à l'ajout de la maladie au programme et le traitement qui améliore partiellement les issues cliniques [Medical Advisory Secretariat, 2003]. Cette évaluation était fondée surtout sur une revue rapide des évaluations des technologies de la santé publiées.

Points saillants

Le dépistage néonatal de l'HCY est implanté dans plusieurs pays et provinces et territoires canadiens.

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

Certains avis, dont un des Pays-Bas et un autre d'Espagne, ont émis des réserves relativement à ce dépistage en raison de la performance du test.

8. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

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

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

8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage

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

8.1.2. Collecte de données

La collecte, dans une base de données centralisée, des données relatives au dépistage et au suivi des maladies rares permettrait de s'assurer que tous les enfants qui ont fait l'objet d'un diagnostic auront accès aux soins et traitements requis selon leur condition. Cela permettrait aussi d'améliorer les connaissances sur ces maladies et d'optimiser les soins et traitements [Sahai *et al.*, 2010]. Dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important. Les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, car ils permettent notamment de suivre l'évolution d'une maladie

dans une population et l'utilisation des services qui en découlent. Un registre requiert cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité [Kemper *et al.*, 2019]. Par ailleurs, Bailey et ses collaborateurs [2019] ont abordé le besoin de partenariat associé aux programmes de dépistage néonatal en recherche et développement. Selon ces auteurs, des études portant sur des milliers d'enfants ayant participé au dépistage ne peuvent être réalisées sans la collaboration de l'organisme qui gère le programme national de dépistage néonatal.

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

8.1.3. Trajectoire de soins

Le rapport des enquêtes EURODISCARE2¹⁸ et EURODISCARE3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe sur l'expérience des patients atteints de maladies rares, dépistées ou non, et sur leurs attentes relativement au diagnostic et aux soins a été publié en 2009. Ce rapport soulignait que l'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints de maladies rares et que ce délai pour obtenir le bon diagnostic est jugé responsable de conséquences graves [EURODIS, 2009]. Les lacunes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et du soutien psychologique dans l'attente du diagnostic ont aussi été soulevées comme des problèmes communs. Ainsi, 87 % des 12 000 participants venant de différents pays européens croient qu'un soutien psychologique devrait être proposé à tous pendant l'attente de la confirmation diagnostique, et plus de 95 % des participants ou leurs proches ont exprimé le besoin de recevoir une meilleure information sur la maladie au moment du diagnostic [EURODIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010¹⁹ auprès de 292 patients atteints de maladies rares et de proches aidants révèle que, selon la majorité des participants, l'éducation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Selon cette enquête, l'accès au

¹⁸ EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) est une alliance d'associations de patients sur les maladies rares, financée en partie par la Commission européenne. Elle a mené un vaste programme d'enquêtes internationales, dont les sondages EURODISCARE2 sur les délais diagnostiques pour huit maladies rares et EURODISCARE3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

¹⁹ Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines () et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

soutien psychologique était difficile pour la majorité des répondants. Selon le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

8.1.4. Délais avant l'obtention du résultat du dépistage

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

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

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

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

8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services

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

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

8.2. Revue de la littérature économique

Aucune étude repérée n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de l'HCY au Québec. Cinq études qui ont évalué le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY ailleurs dans le monde ont été repérées. Deux de ces études sont canadiennes [IHE, 2016; Cipriano *et al.*, 2007], deux ont été effectuées aux États-Unis [Tiwana *et al.*, 2012; Carroll et Downs, 2006] et l'une a été menée au Royaume-Uni [Chilcott *et al.*, 2013].

Étude de l'Institute of Health Economics d'Alberta [2016]

L'Institute of Health Economics d'Alberta a réalisé une analyse coût-efficacité dans le cadre d'une évaluation de la pertinence d'ajouter cinq maladies au programme de dépistage albertain. Lorsque considéré de façon individuelle, le dépistage de l'HCY a présenté un RCEI de 25 452 \$ par année de vie gagnée (ou 27 314 \$ de 2019²⁰). Cela représente une augmentation de la durée de vie de 0,00002 année ou d'environ

²⁰ <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>.

10,5 minutes par participant au dépistage et une augmentation de coût de 0,43 \$ (ou 0,46 \$ de 2019). En contraste, le scénario dans lequel les cinq maladies évaluées sont ajoutées présente un RCEI de 8 155 \$.

La valeur de sensibilité du test employée par les auteurs suggère que le dépistage ciblerait les deux formes de la maladie, alors que la prévalence employée est inférieure à celle rapportée par Moorthie et ses collaborateurs pour la forme résistante à la vitamine B₆ [Moorthie *et al.*, 2014]. Par contre, les probabilités de développer les complications qui ont servi aux auteurs ne distinguent pas les deux formes; elles semblent plutôt refléter la réalité d'un groupe de patients résistants à la vitamine B₆, bien que les auteurs ne le confirment pas.

Étude de Cipriano et ses collaborateurs [2007]

Cipriano et ses collaborateurs ont réalisé une analyse coût-efficacité de l'expansion du programme ontarien de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS. Dans leur modèle décisionnel, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses sur l'incidence, la sévérité de l'atteinte et la trajectoire de soins des patients. En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, le ratio coût-efficacité incrémental du dépistage néonatal sanguin de l'HCY serait de 427 800 \$ CA de 2019 par année de vie gagnée. Selon leur modélisation, seulement 4 des 21 autres EIM évaluées auraient un RCEI supérieur à celui de l'HCY.

L'étude présente des limites importantes. Les auteurs ont notamment supposé que les deux formes de l'HCY se présentent en période néonatale, donnée qui contredit les données recensées par l'INESSS dans la littérature. De plus, d'après les experts consultés, les hypothèses des auteurs concernant la trajectoire de soins des patients diffèrent de la réalité du contexte québécois.

Étude de Chilcott et ses collaborateurs [2013]

Chilcott et ses collaborateurs ont effectué une analyse coût-efficacité de l'ajout éventuel de cinq maladies au programme de dépistage néonatal du Royaume-Uni, dont l'HCY. Les auteurs ont uniquement ciblé la forme résistante à la vitamine B₆ dans leur analyse, telle que reflétée par leurs hypothèses associées à la prévalence de la maladie, à la sensibilité du test et au parcours clinique des patients. L'analyse du coût-efficacité a tenu compte des coûts directs des soins de santé et des services sociaux ainsi que des bénéfices, avec un horizon temporel à vie. Elle exclut toutefois les coûts associés au démarrage de la plateforme. Les résultats ont suggéré que la stratégie de dépistage de l'HCY domine la stratégie qui consiste à ne pas dépister la maladie. Le dépistage néonatal de l'HCY serait associé à un bénéfice incrémental net de 5,94 £ par nouveau-né participant au dépistage (10,63 \$ CA de 2019²¹). L'analyse de sensibilité suggère que les seuls facteurs susceptibles d'influer sur le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage de l'HCY sont la spécificité et la sensibilité du test de dépistage. Le RCEI du

²¹ Les coûts ont été convertis en dollars canadiens à l'aide de cet outil : <https://www.ofx.com/en-ca/forex-news/historical-exchange-rates/yearly-average-rates/>.

dépistage de l'HCY est toutefois peu susceptible d'excéder le seuil d'acceptabilité de 25 000 £ par année de vie ajustée en fonction de la qualité, employé au Royaume-Uni.

Étude de Tiwana et ses collaborateurs [2012]

Tiwana et ses collaborateurs ont réalisé une analyse coût-efficacité de l'expansion du programme de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS au Texas. L'analyse a été réalisée selon la perspective du tiers payeur (qui exclut la portion à la charge du patient) et un horizon temporel à vie. Pour l'HCY, les auteurs ont basé leur hypothèse de prévalence sur les cas détectés au Texas en 2007, soit 1 cas sur 130 000 naissances. Les auteurs rapportent que la stratégie de dépistage de l'HCY domine la stratégie sans dépistage, puisqu'elle représente un gain en années de vie ajustées en fonction de la qualité pour un coût moindre.

Étude de Carroll et ses collaborateurs [2006]

Carroll et ses collaborateurs ont rapporté les résultats d'une analyse coût-efficacité du dépistage de sept EIM aux États-Unis, dont l'HCY. La stratégie de dépistage de l'HCY a dominé la stratégie qui consiste à ne pas la dépister, puisque le scénario dans lequel la maladie est dépistée est associé à une meilleure efficacité pour des coûts moindres. Les auteurs ont examiné plusieurs scénarios et effectué diverses analyses de sensibilité. L'un de ces scénarios était considéré comme pessimiste puisqu'il biaisait l'analyse en défaveur du dépistage. Le dépistage de l'HCY est demeuré dominant par rapport à l'absence de dépistage jusqu'aux seuils suivants : la sensibilité du test de dépistage diminuée jusqu'à 37 %, le coût d'un faux positif augmenté jusqu'à 2 600 USD et l'efficacité du dépistage pour prévenir la perte de la vision diminuée jusqu'à 31 %. À partir de ces seuils, dépister l'HCY coûtait plus cher que ne pas la dépister.

8.3. Modèle d'efficience

L'INESSS a réalisé une analyse coût-efficacité du dépistage néonatal de l'HCY par spectrométrie de masse en tandem en comparaison avec le repérage clinique, soit la pratique actuellement en vigueur au Québec. Cette analyse a été réalisée selon la perspective du système public de santé et de services sociaux, un horizon temporel à vie, des cycles annuels et un taux d'actualisation de 1,5 %. Pour comparer le dépistage néonatal de l'HCY (DN) au repérage clinique de l'HCY (RC), la somme des coûts actualisés et la somme des années de vie gagnées actualisées ont été calculées pour chaque stratégie. La différence de coûts actualisée a été mise en relation avec la différence d'efficacité mesurée en années de vie, et présentée sous forme de ratio de coût-efficacité incrémental (RCEI). La figure 2 montre la façon dont le RCEI est calculé.

Figure 2 Équation du ratio de coût-efficacité incrémental

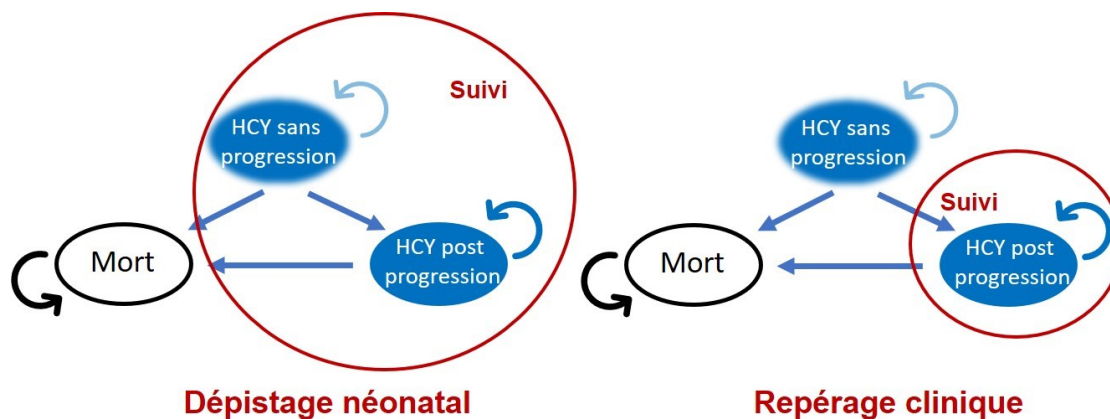
$$RCEI = \frac{Coûts_{DN} - Coûts_{RC}}{Années\ de\ vie_{DN} - Années\ de\ vie_{RC}} = \frac{\Delta Coûts}{\Delta Années\ de\ vie}$$

Abréviations : DN : dépistage néonatal sanguin de l'HCY ; RC : repérage clinique de l'HCY ; Δ : différence.

8.3.1. Modèle

Le modèle d'efficience appliqué est un modèle de survie partitionné semi-markovien. Ce choix de modélisation est basé principalement sur trois raisons : 1) il s'agit d'un modèle validé par une agence d'évaluation des technologies de la santé reconnue (NICE)²², 2) il s'agit d'un modèle adaptable à divers types de pathologies²³ et 3) il s'agit d'un modèle compatible avec les données disponibles. En effet, l'utilisation de ce modèle à trois états de santé est cohérente avec l'évolution clinique de l'HCY où l'accumulation de métabolites arrive graduellement jusqu'à un point de non-retour à partir duquel des complications irréversibles surviennent. À partir de cet état, la survie est compromise. Le modèle englobe trois états : mort, HCY sans progression et HCY postprogression. L'HCY sans progression représente l'état de santé avant l'atteinte du point de non-retour et l'HCY post-progression l'état où la survie est diminuée (figure 3). Dans le cadre du dépistage néonatal de l'HCY, les patients sont suivis pendant toute leur vie alors que dans un contexte de repérage clinique seuls les cas d'HCY qui ont démontré une progression de la maladie sont suivis par le réseau de santé et services sociaux (RSSS).

Figure 3 États modélisés et transitions



²² <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tds/>.

²³ <https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>.

8.3.2. Intrants cliniques et économiques

Les intrants cliniques et économiques employés sont détaillés à l'[annexe E](#).

Le modèle d'efficience inclut les différents tests liés au dépistage tels que le test de première intention, la reprise du test, le test de deuxième intention et les tests de confirmation diagnostique. Les résultats faux positifs et faux négatifs, ainsi que le dépistage familial suivant un résultat positif, sont également inclus dans le modèle. L'errance diagnostique et les tests exploratoires ont aussi été évalués. L'observance du traitement a été prise en considération lors dans la modélisation.

L'analyse tient compte de quatre types de complications de l'HCY : les complications oculaires (ectopie du cristallin), les complications cognitives (déficience intellectuelle), les complications squelettiques (ostéoporose, scoliose) et les complications cardiovasculaires (événements thromboemboliques). Des preuves de l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir la déficience intellectuelle et les atteintes oculaires sont disponibles [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Yap *et al.*, 2001b; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. Cependant, aucune étude n'a démontré de différence statistiquement significative entre les patients repérés cliniquement et par dépistage néonatal en ce qui a trait aux complications cardiovasculaires et squelettiques. À défaut de preuves de l'efficacité, le dépistage néonatal et le repérage clinique suivent la même courbe de survie sans progression.

Seule la forme B₆-résistante de la maladie a été modélisée; les cas B₆-sensibles ont été exclus de la modélisation puisque le dépistage néonatal ne permet pas de les repérer [Sacharow *et al.*, 1993; Mudd *et al.*, 1985]. Conséquemment, le parcours clinique des cas B₆-sensibles serait inchangé avec ou sans le dépistage néonatal de l'HCY. La qualité de vie a été exclue de la modélisation, puisque la pondération de la survie en fonction de la qualité de vie dépend de l'outil utilisé et qu'elle n'est pas indiquée chez une population pédiatrique [Ungar, 2011; Sung *et al.*, 2010; Griebisch *et al.*, 2005; Zekovic et Renwick, 2003; Eiser et Morse, 2001d; Eiser et Morse, 2001c; Eiser et Morse, 2001b; Eiser et Morse, 2001a; Vance *et al.*, 2001; Eiser *et al.*, 2000; Theunissen *et al.*, 1998]. Le *Manuel des médecins spécialistes* a servi à l'estimation du coût des services rémunérés à l'acte [RAMQ].

8.3.3. Résultats

Le tableau 16 présente les coûts associés au dépistage néonatal en comparaison avec le repérage clinique de l'HCY. Ces résultats correspondent à une année de dépistage permettant d'identifier 0,19 cas d'HCY B₆-résistant, valeur calculée à partir des données de prévalence publiées par Moorthie et ses collaborateurs [2014]. Les détails de ces coûts et la classification de ceux-ci sont présentés à l'[annexe E](#).

Les coûts additionnels générés par le dépistage et ceux du PAQTMMH sont moindres que les économies générées sur le plan de l'hébergement. Les dépenses dans le secteur de l'hébergement sont liées à la déficience intellectuelle. Quant à l'efficacité, le dépistage néonatal de l'HCY est associé à 8,04 années de vie gagnées actualisées contre 7,29 pour le repérage clinique, soit une différence de 0,75 année de vie gagnée actualisée.

Le dépistage néonatal de l'HCY est une option dominante par rapport au repérage clinique, puisqu'il entraîne une diminution importante des coûts tout en étant associé à un gain d'espérance de vie.

Tableau 16 Coûts estimés pour le dépistage néonatal et le repérage clinique par type de services et soins offerts

Description	Dépistage néonatal	Repérage clinique	Différence*
Dépistage	105 423 \$	0 \$	105 423 \$
RSSS	9 166 \$	42 319 \$	- 33 152 \$
RAMQ	2 887 \$	3 596 \$	- 708 \$
PAQTMMH	69 495 \$	36 164 \$	33 331 \$
Hébergement	– \$	334 950 \$	- 334 950 \$
Soins palliatifs	3 849 \$	4 462 \$	- 612 \$
Total	190 821 \$	421 490 \$	- 230 669 \$

* Un chiffre négatif dans la colonne « Différence » indique une économie pour le système de santé.

Sigles : PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RSSS : réseau de la santé et des services sociaux.

8.3.4. Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité déterministe univariée suggère que l'horizon temporel et le coût du test de première intention sont des paramètres qui influenceront fortement sur les résultats de l'efficacité. La figure 4 illustre l'effet sur le RCEI d'un l'horizon temporel compris entre 10 et 40 ans plutôt qu'un horizon temporel à vie, qui correspond à l'analyse principale. Toutes choses étant égales par ailleurs, il n'y aurait pas de différence de coût entre les scénarios avec et sans dépistage sur un horizon temporel de 26 à 27 années, les ressources allouées à la déficience intellectuelle étant réallouées au dépistage. Pour un horizon temporel plus court, les coûts du scénario de dépistage seraient supérieurs aux coûts du scénario du repérage clinique. Quant au coût unitaire du test de première intention, il pourrait augmenter de 281 % (4,17 \$ plutôt que 1,09 \$) avant que la différence de coût ne soit nulle si tous les autres paramètres étaient constants.

L'analyse de l'efficacité contient beaucoup de facteurs d'incertitude étant donné le contexte de maladie rare et la rareté des données [Harari, 2016]. Pour mesurer le niveau de robustesse des résultats, une analyse probabiliste du modèle d'efficacité a été réalisée par simulations de Monte-Carlo²⁴. Les paramètres variés, ainsi que leur distribution, sont présentés à l'[annexe E](#), tableau E8. Les résultats de l'analyse indiquent qu'il existe, sur un horizon temporel de 100 ans ou à vie, une probabilité de 80 % que le RCEI oscille entre - 385 000 \$ et - 212 000 \$ par année de vie gagnée. Sur la base de ces analyses de sensibilité, l'intervalle de confiance à 80 % autour du différentiel d'efficacité va de 0,66 à 1,23 année de vie gagnée et il est de - 387 919 \$ à - 167 377 \$

²⁴ Technique de simulation par ordinateur qui sert à générer à plusieurs reprises des résultats probabilistes d'un modèle et qui fournit pour toutes les simulations une valeur choisie au hasard pour chacune des variables à partir de chaque distribution des paramètres d'entrée. Source : <http://htaglossary.net/>.

pour le différentiel de coûts. Le résultat de ces 10 000 simulations est présenté dans la figure 5. La totalité des points est contenue dans le deuxième quadrant où le différentiel de coût est négatif et le différentiel d'efficacité est positif. Le nuage de points permet d'apprécier la robustesse de la dominance du dépistage néonatal de l'HCV par rapport au repérage clinique.

Figure 4 RCEI en fonction de l'horizon temporel

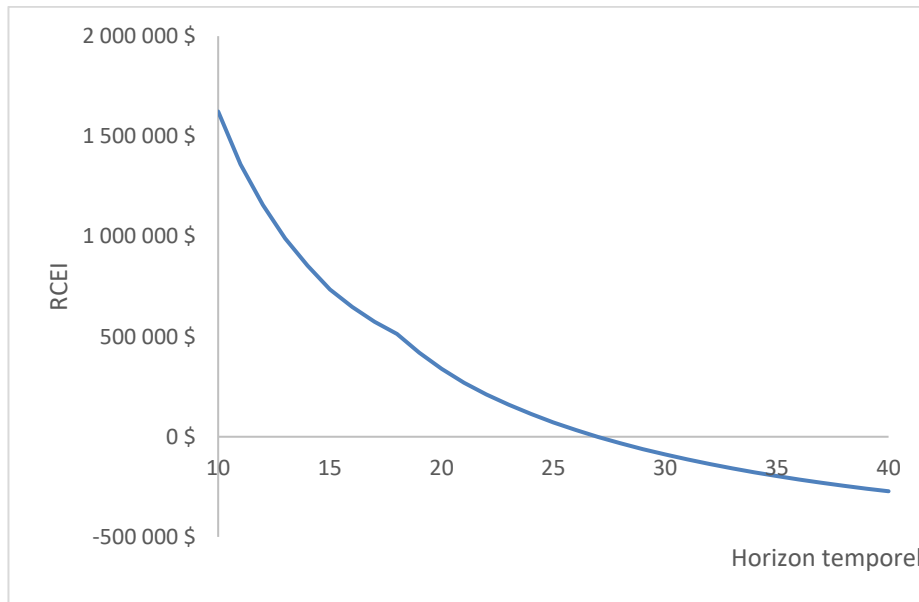
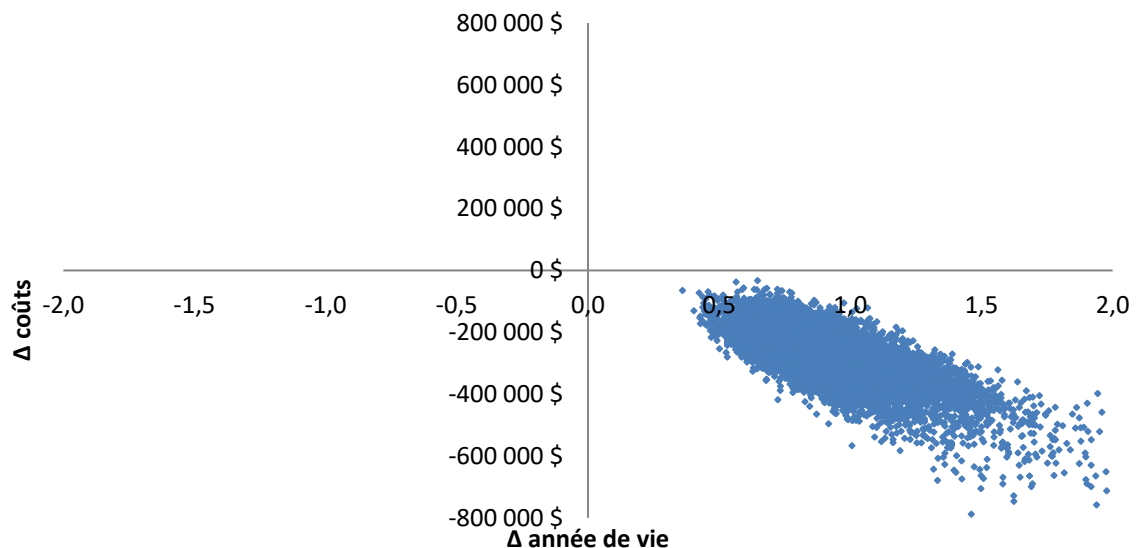


Figure 5 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste



Sur la base des hypothèses retenues, l'analyse de sensibilité probabiliste montre qu'il existe une probabilité de 100 % que le RCEI soit inférieur à tous les seuils.

8.3.5. Limites du modèle d'efficience et discussion

L'analyse de l'efficience comporte plusieurs limites. Tout d'abord, l'efficacité du dépistage est présentée en années de vie gagnées, mais ce gain en années de vie n'est pas ajusté selon la qualité puisque la pondération des années de vie gagnées par la qualité de vie chez les enfants est déconseillée [Ungar, 2011; Sung *et al.*, 2010; Griebisch *et al.*, 2005; Zekovic et Renwick, 2003; Eiser et Morse, 2001d; Eiser et Morse, 2001c; Eiser et Morse, 2001b; Eiser et Morse, 2001a; Vance *et al.*, 2001; Eiser *et al.*, 2000; Theunissen *et al.*, 1998]. Or, le dépistage néonatal sanguin de l'HCY permet non seulement aux personnes atteintes de vivre plus longtemps, mais aussi dans un meilleur état de santé puisqu'il prévient les complications cognitives et oculaires. La différence en années de vie ajustées selon la qualité serait plus importante que celle mesurée en années de vie gagnées et, par conséquent, elle accentuerait la dominance du dépistage sanguin néonatal de l'HCY par rapport au repérage clinique.

Les résultats présentés englobent les coûts générés pour le ministère de la Santé et des Services sociaux. Cependant, les dépenses d'autres ministères, comme le ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur, sont aussi susceptibles d'être tributaires du nombre de personnes atteintes d'une déficience intellectuelle. De plus, si l'analyse avait été réalisée selon une perspective sociétale, la perte de revenu des parents et de l'enfant qui présente des complications liées à l'HCY aurait aussi eu pour effet d'augmenter le différentiel de coût et n'aurait fait qu'accentuer la domination de l'option du dépistage néonatal de l'HCY par rapport au repérage clinique. D'un autre côté, le dépistage néonatal occasionne également des coûts tels que des frais de déplacement pour les familles qui ont reçu un résultat positif, lesquels n'ont pas été pris en considération dans l'analyse.

Une approche conservatrice a été privilégiée tout au long de la modélisation. Il y a notamment eu la décision de ne pas modéliser de différence concernant deux complications pour lesquelles aucune étude n'avait rapporté de résultats d'efficacité statistiquement significatifs, dans le but d'éviter l'introduction d'un biais favorable au dépistage. Ces deux complications sont les atteintes squelettiques et les événements thromboemboliques. La littérature suggère des tendances du dépistage à réduire le risque que ces complications ne surviennent. Il est donc probable que le dépistage mène à des économies liées aux interventions relatives à ces complications, mais celles-ci n'ont pas été « capturées » par l'analyse de l'efficience. Une approche conservatrice a aussi été appliquée pour tenir compte dans l'analyse de l'observance du traitement. Les données employées sont celles d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019], qui rapportent que 15,6 % des patients repérés cliniquement ont une bonne observance du traitement, contre 61,4 % pour les cas dépistés en période néonatale. Les experts du comité consultatif ont confirmé que, même si ces taux d'observance sont bas, ils sont réalistes compte tenu de la complexité du traitement. Ils ont souligné qu'il est plus facile d'acquiescer de nouvelles habitudes en bas âge que de les développer plus tard, ce qui explique que les patients repérés par dépistage néonatal observent mieux le traitement.

Selon le protocole de dépistage et les valeurs seuils choisies, il se peut que le dépistage néonatal permette la détection de cas d'HCY partiellement sensibles à la vitamine B₆.

Étant donné que le parcours clinique de ces patients est mal caractérisé dans la littérature, l'efficacité du dépistage pour cette forme de la maladie n'a pas pu être modélisée. Il est toutefois connu que cette forme est relativement rare et qu'elle ne représente qu'environ 14 % des patients atteints d'HCY [Mudd *et al.*, 1985]. L'analyse de sensibilité a tenu compte de la possibilité d'en repérer quelques cas par dépistage néonatal, des cas qui seraient à traiter et pour lesquels aucune preuve de l'efficacité n'existe. Ces cas seraient potentiellement moins « coût-efficaces » à dépister que les cas B₆-résistants.

Dans l'interprétation des résultats, il importe de garder à l'esprit qu'un haut niveau d'incertitude est inévitable en ce qui a trait aux intrants cliniques dans un contexte de maladies rares. Le modèle d'efficience présenté représente néanmoins une estimation du coût par année de vie gagnée adaptée au contexte québécois et reposant sur les meilleures données disponibles. Certains paramètres ont été validés par des experts consultés et d'autres ont été estimés directement à partir de la revue de la littérature.

8.4. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'introduction éventuelle du dépistage néonatal sanguin de l'HCY par MS/MS. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 5,2 ans, selon la perspective du système de soins québécois. L'horizon temporel a été fixé en se basant sur le temps nécessaire pour dépister un cas entier d'HCY B₆-résistant (0,19 cas de HCY B₆-résistant annuellement). L'analyse d'impact budgétaire repose sur des données épidémiologiques issues de la littérature et des hypothèses appuyées par des experts et par la littérature.

8.4.1. Population cible

Sur la base des données de l'Institut de la statistique du Québec, entre 83 000 et 83 900 naissances sont prévues annuellement au Québec au cours des cinq prochaines années. Compte tenu du taux de participation de 97,6 % au dépistage néonatal sanguin par MS/MS²⁵, environ 82 000 nouveau-nés participeraient au dépistage néonatal chaque année. Sur la base d'une proportion de résultats anormaux de 0,29 % pour le dépistage néonatal de l'HCY, environ 230 à 240 patients auront un test de deuxième intention chaque année. Comme 0,39 % de ceux-ci auront un résultat anormal au test de deuxième intention, moins d'un nouveau-né par année sera orienté vers une confirmation diagnostique. Le tableau 17 présente la population de nouveau-nés qui pourraient participer à chaque étape du processus de dépistage sanguin de l'HCY advenant l'introduction de ce dépistage.

²⁵ <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/m-informer-sur-les-soins-et-services/programme-quebecois-de-depistage-neonatal-sanguin.aspx>.

Tableau 17 Nombre attendu de tests au regard de la population admissible et participant au dépistage néonatal sanguin de l'HCY au Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	TOTAL SUR 5,2 ANS
Nombre de naissances	83 900	83 678	83 457	83 235	83 014	437 108
Test de première intention*	85 981	85 754	85 527	85 300	85 073	447 948
Test de deuxième intention	238	237	236	236	235	1 237
Test de confirmation diagnostique	0,92	0,92	0,92	0,91	0,91	4,8

* Le nombre de tests de première intention effectués inclut les reprises de tests, estimées à 5 %.

8.4.2. Résultats

L'introduction du dépistage néonatal de l'HCY pourrait engendrer des coûts annuels de 111 000 \$ à 115 000 \$. Ainsi, une somme totale d'environ 594 000 \$ serait nécessaire pour dépister un cas d'HCY B₆-résistant sur un horizon temporel de 5,2 ans.

Le tableau 18 présente les coûts qui pourraient être engendrés par cette procédure de dépistage. Les intrants cliniques et économiques employés dans l'analyse sont détaillés à l'[annexe F](#).

Tableau 18 Impact budgétaire de l'introduction du dépistage néonatal de l'HCY

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	Total sur 5,2 ans
Test de première intention	93 982 \$	93 733 \$	93 485 \$	93 237 \$	92 989 \$	489 632 \$
Test de deuxième intention	11 441 \$	11 411 \$	11 381 \$	11 351 \$	11 320 \$	59 608 \$
Test de confirmation	1 128 \$	1 125 \$	1 122 \$	1 119 \$	1 116 \$	5 878 \$
Coûts de prise en charge	2 871 \$	2 863 \$	2 855 \$	2 848 \$	2 840 \$	14 955 \$
Conseils génétiques	539 \$	538 \$	536 \$	535 \$	534 \$	2 809 \$
PAQTMMH	1 542 \$	2 694 \$	3 843 \$	4 990 \$	6 133 \$	20 666 \$
Coût total	111 883 \$	112 744 \$	113 602 \$	114 456 \$	115 308 \$	593 549 \$

Sigle : PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires.

8.4.3. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité de type probabiliste ont été effectuées pour caractériser l'incertitude associée aux intrants cliniques et économiques à l'aide de simulations de Monte-Carlo comprenant 10 000 itérations. Les données démographiques, l'incidence de la maladie et son effet sur l'horizon temporel nécessaire pour dépister un cas entier B₆-

résistant, les coûts des tests, les coûts assumés par le PAQTMH ainsi que les coûts associés aux consultations auprès de professionnels de la santé sont les principaux paramètres variés en analyse de sensibilité. Selon ces analyses, il est estimé que l'augmentation des coûts pourrait se situer, dans plus de 80 % des cas, entre 541 000 \$ et 978 000 \$ pour dépister un cas d'HCY B₆-résistant.

8.4.4. Limites de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire exclut des coûts non spécifiques à l'HCY et, de ce fait, les coûts projetés peuvent être sous-estimés. Par exemple, la tarification par paliers du dépistage par MS/MS, qui coûte 15,14 \$ par test dans la situation actuelle (pour 8 à 15 EIM dépistées), entraînera un coût incrémental qui n'a pas été pris en considération. Cependant, celui-ci ne devrait pas être attribué entièrement à la 16^e maladie qui sera ajoutée. En ce qui a trait à l'impact budgétaire propre à l'introduction éventuelle du dépistage de l'HCY, l'estimation présentée repose sur les meilleures données disponibles dans la littérature et sur les données de coût adaptées au Québec, mais il n'en demeure pas moins qu'elle est tributaire des incertitudes concernant les intrants cliniques étant donné la rareté de la maladie.

Points saillants

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

Les conclusions des études économiques repérées divergent : certaines suggèrent que le rapport entre le coût et l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY serait avantageux, alors que d'autres suggèrent qu'il ne le serait pas.

Le modèle d'efficience, basé sur les coûts qui seraient payés au Québec, démontre que l'option du dépistage néonatal de l'HCY est dominante par rapport au repérage clinique, puisqu'elle est associée à des économies d'ordre financier pour un gain en années de vie.

L'analyse d'impact budgétaire effectuée par l'INESSS suggère que l'ajout de l'HCY à la plateforme de dépistage néonatal sanguin pourrait engendrer des dépenses additionnelles de 594 000 \$ sur un horizon de 5,2 ans, soit le temps estimé nécessaire pour dépister un cas d'HCY B₆-résistant.

9. DISCUSSION

9.1. Problématique de santé

L'homocystinurie classique est une maladie du métabolisme de la méthionine dont les signes cliniques apparaissent au cours des deux premières décennies de vie.

Les patients peuvent présenter des atteintes oculaires, des malformations squelettiques, de l'ostéoporose, une déficience intellectuelle et un risque élevé d'événements thromboemboliques. Puisque les nouveau-nés sont asymptomatiques, il n'y a pas d'enjeu relativement à l'obtention du résultat du dépistage néonatal en temps opportun.

La maladie se présente sous deux formes en fonction de la réponse du patient à la vitamine B₆. La forme résistante à la vitamine B₆ est plus sévère que la forme sensible. L'histoire naturelle des deux formes de la maladie est relativement bien connue en raison d'une étude publiée en 1985, qui a colligé des données sur 629 patients atteints d'HCY à travers le monde, dont la majorité avaient été repérés cliniquement [Mudd et al., 1985]. Les patients sensibles à la vitamine B₆ ont moins d'atteintes oculaires, squelettiques et cognitives que les patients qui y sont résistants, mais ils demeurent à risque élevé d'événements thromboemboliques. Chez certains de ces patients, le premier signe clinique de la maladie est une thrombose [Magner et al., 2011; Skovby et al., 2010]. Pour la forme résistante à la vitamine B₆, le diagnostic clinique de la maladie est associé à une période d'errance qui peut durer plusieurs années. Les premiers signes cliniques à apparaître sont souvent l'ectopie du cristallin ou un retard de développement, des signes qui ne sont pas spécifiques à l'HCY.

Le pronostic des patients non traités est défavorable en raison du risque élevé d'événements thromboemboliques. Le risque de décès est plus élevé chez les patients résistants à la vitamine B₆ que chez les patients qui y sont sensibles [Mudd et al., 1985]. Une étude observationnelle multicentrique suggère que le traitement peut diminuer le risque d'événements thromboemboliques, mais l'étude comporte des limites [Yap et al., 2001a].

9.2. Performance du test

Le marqueur principal du dépistage néonatal de l'HCY par MS/MS est la méthionine. Certains programmes de dépistage calculent des ratios entre la méthionine et d'autres acides aminés comme la phénylalanine pour augmenter la spécificité du test. Il existe un test de deuxième intention, soit la mesure de l'homocystéine par LC-MS/MS.

Trois études de programme rapportent la performance d'un algorithme qui utilise la méthionine comme marqueur primaire, suivi de la mesure de l'homocystéine en deuxième intention [David et al., 2019; UK NSC, 2013; Matern et al., 2007]. Ces études ont obtenu des valeurs prédictives positives de 9,1 %, 67 % et 100 %. Cette variabilité s'explique probablement par la variabilité entre les valeurs seuils employées pour la méthionine, puisque l'étude de David et ses collaborateurs [2019] a fixé une valeur seuil

plus basse que les deux autres. Dans leur étude, Matern et ses collaborateurs [2007] précisent que la mesure de l'homocystéine en deuxième intention a permis d'éviter le rappel de 515 faux positifs. La détection de plusieurs maladies secondaires peut être évitée par l'utilisation des deux marqueurs, ce qui explique cette diminution du nombre de faux positifs. Les études de programme qui ont utilisé un seul des deux marqueurs ont d'ailleurs rapporté la détection de plusieurs maladies secondaires dont les déficits en vitamine B₁₂ et le déficit en MAT I/III.

Certains experts du comité consultatif ont mentionné des facteurs susceptibles d'influer sur les niveaux de méthionine, dont la prématurité et l'insuffisance hépatique. Quant au test de deuxième intention, certains experts ont précisé qu'il était en voie de développement par le centre fiduciaire et qu'il était fait à plusieurs endroits dans le monde; ils se sont dits convaincus de la performance de cet algorithme. D'autres ont exprimé une incertitude quant à son efficacité pour réduire le nombre de faux positifs et ont réitéré les conséquences que peuvent avoir ces résultats.

Plusieurs facteurs peuvent engendrer des résultats faux négatifs au moment du dépistage néonatal de l'HCY. Chez les patients sensibles à la vitamine B₆, le niveau de méthionine n'est pas suffisamment élevé au cours des premiers jours de vie pour permettre la détection de la maladie [Sacharow *et al.*, 1993]. Par conséquent, une grande proportion des patients sensibles à la vitamine B₆ ne sont pas repérés par dépistage [Mudd *et al.*, 1985]. Certains patients résistants à la vitamine B₆ peuvent aussi faire l'objet de résultats faux négatifs si l'accumulation de méthionine est insuffisante, notamment si le prélèvement a été fait trop tôt en raison d'un congé rapide de l'hôpital [Gan-Schreier *et al.*, 2010; Naughten *et al.*, 1998]. Une autre cause possible est l'allaitement maternel, puisque la concentration en méthionine dans le lait maternel serait faible [Naughten *et al.*, 1998]. Aucun faux négatif n'a été rapporté dans les études de programme retenues, mais seulement l'une d'entre elles a mentionné une méthode permettant de les repérer systématiquement. L'absence de résultats faux négatifs dans les études de programme pourrait s'expliquer par l'apparition tardive des signes cliniques, qui surviennent probablement après la fin de l'étude. Par ailleurs, 15 patients atteints d'HCY qui ont obtenu un résultat faux négatif au dépistage ont été recensés dans d'autres types de publications, ce qui suggère que le nombre de faux négatifs rapportés dans les études de programme de dépistage est sous-estimé.

Les experts ont reconnu que la fréquence des faux négatifs pourrait être problématique alors qu'il semble impossible de les éviter complètement. Certains d'entre eux ont confirmé que, étant donné la plus faible quantité de protéines dans le lait maternel, des faux négatifs sont susceptibles de survenir chez les nouveau-nés nourris par allaitement maternel. D'autres ont toutefois souligné que, si un algorithme avec test de deuxième intention était retenu, le nombre des faux négatifs pourrait être réduit par une valeur seuil plus basse au test de première intention.

9.3. Efficacité du dépistage néonatal

Sept études comparatives ont été retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY, mais la plupart d'entre elles comportent des limites. Néanmoins, les données présentées dans ces études permettent de conclure que le dépistage néonatal prévient la déficience intellectuelle et l'ectopie du cristallin. L'évaluation du risque de biais appuie le fait que, pour ces deux issues cliniques, le risque de biais est généralement faible. Dans certaines études, la direction du biais serait en défaveur du dépistage néonatal, et l'effet de ce dépistage serait sous-estimé. Quant aux atteintes squelettiques et événements thromboemboliques, les données suggèrent qu'ils sont moins fréquents chez les patients repérés par dépistage, mais aucune étude qui aurait établi des comparaisons statistiques pour ces issues cliniques n'a été repérée. Cela est possiblement causé par le faible nombre d'événements survenus, explicable par l'âge peu avancé des patients (moyenne entre 18 et 30 ans dans le groupe des patients repérés cliniquement). Considérant que le risque d'événements thromboemboliques augmente avec l'âge, des études avec un suivi plus long seraient souhaitables pour évaluer l'efficacité du dépistage néonatal dans la prévention de cette complication. Une étude comparative a également démontré que l'observance du traitement est meilleure chez les patients repérés par dépistage que chez les patients repérés cliniquement [Al-Dewik *et al.*, 2019]. Certains experts ont souligné que le traitement diététique de l'HCY est complexe et que, pour un enfant plus âgé qui a connu d'autres formes d'alimentation, il est difficile de s'y habituer, ce qui pourrait expliquer que les patients repérés par dépistage néonatal y adhèrent mieux.

Une seule étude a comparé la qualité de vie de patients repérés par dépistage néonatal à celle de patients repérés cliniquement [Al-Dewik *et al.*, 2019]. L'âge moyen des patients qui ont fait l'objet du dépistage néonatal était de 6,4 ans, alors que celui des patients repérés cliniquement était de 24,5 ans. La qualité de vie a été évaluée de façon prospective au moyen du questionnaire PedsQL4.0 qui évalue quatre aspects de la qualité de vie : émotionnelle, physique, sociale et cognitive. La qualité de vie des patients âgés de cinq ans ou moins a été évaluée par leurs parents. La différence d'âge importante entre les deux groupes entraîne donc un biais d'observation, puisque le groupe de patients qui ont eu le dépistage néonatal comprend un plus grand nombre d'enfants âgés de cinq ans ou moins et que la collecte d'information n'a pas été effectuée de manière identique dans les deux groupes. Bien que la conclusion des auteurs soit que la qualité de vie des patients repérés par dépistage est significativement meilleure, le risque de biais est jugé sérieux et ces données doivent être interprétées avec circonspection.

Parmi les limites présentes dans ces études, on observe un biais de sélection entraînant une différence entre les profils de sévérité de la maladie des deux groupes, l'absence d'analyses statistiques ou d'ajustements selon l'âge des patients au dernier suivi, et des devis rétrospectifs dont les données ont été obtenues dans les dossiers médicaux des patients plutôt qu'avec des méthodes d'évaluation standardisées. L'information fournie par les auteurs des études au sujet de la sensibilité des patients à la vitamine B₆ permet d'examiner les conséquences potentielles du biais de sélection et d'en tenir compte dans

l'interprétation des résultats. Trois études ont inclus uniquement des patients résistants à la vitamine B₆, ce qui signifie que les deux groupes sont comparables sur ce point [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Yap *et al.*, 2001b]. Les autres études ont inclus des patients atteints des deux formes de la maladie. Dans trois études, les proportions de patients de chaque forme dans chacun des groupes permettent de conclure que le groupe de patients repérés par dépistage aurait un profil plus sévère que le groupe repéré cliniquement, étant donné qu'une plus grande proportion des patients repérés par dépistage est résistante à la vitamine B₆ [Mulvihill *et al.*, 2001; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. La différence d'âge entre les deux groupes pourrait biaiser les résultats dans l'autre sens, mais certains auteurs ont effectué des ajustements au moment des analyses statistiques pour mitiger les effets de ce facteur. Le groupe de patients repérés par dépistage néonatal a tout de même eu de meilleures issues cliniques que le groupe de ceux repérés cliniquement, et la différence entre les profils de sévérité de la maladie suggère que cet effet pourrait être sous-estimé. Pour ce qui est de l'étude de Taylor et ses collaborateurs [1998], environ 52 % des patients repérés par dépistage sont résistants à la vitamine B₆, pour environ 71 % des patients repérés cliniquement. Ce profil plus sévère des patients repérés cliniquement signifie que l'efficacité du dépistage néonatal pourrait être surestimée dans cette étude qui rapporte principalement la fréquence des atteintes oculaires.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure que le dépistage néonatal est efficace chez les patients sensibles à la vitamine B₆ puisqu'il y a une sous-représentation de cette forme dans les groupes de patients repérés par dépistage néonatal. Une seule étude a porté sur des patients sensibles à la vitamine B₆ dans les deux groupes et, même si un nombre moindre d'atteintes oculaires a été observé chez les patients qui ont participé au dépistage néonatal, aucune comparaison statistique n'a été effectuée.

9.4. Innocuité du dépistage néonatal

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de l'HCY. Cependant, les enjeux éthiques recensés dans le cadre de cette évaluation comportent les faux positifs, les faux négatifs et la détection de maladies secondaires. Les données disponibles sur la performance, ainsi que les données obtenues auprès des experts, suggèrent que l'occurrence de ces résultats peut être réduite par l'application d'un test de deuxième intention, mais que ces scénarios ne peuvent pas être évités complètement.

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

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

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

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

Le coût marginal d'un éventuel ajout du test de dépistage de l'HCY à la plateforme du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire devrait être faible. Le test serait effectué à partir du même échantillon sanguin prélevé chez les nouveau-nés et ne nécessiterait pas de coût additionnel de transport ni de coût d'équipement ou de ressource technique supplémentaire dans le laboratoire. Pour le centre fiduciaire, des coûts seraient toutefois associés à l'achat de la trousse de MS/MS, à la mise en application et à la validation du test de dépistage et au rehaussement informatique, et ce, en plus du temps de lecture additionnel par le médecin biochimiste ou le biochimiste clinique et du suivi nécessaire des résultats anormaux par les infirmières. De plus, un test de deuxième intention (mesure de l'homocystéine) engendrerait des coûts supplémentaires, puisque ce métabolite doit être mesuré par LC-MS/MS. L'achat d'un appareil réservé à ce test de deuxième intention pourrait être nécessaire, d'après les experts consultés.

Pour les centres de référence, le nombre de patients orientés vers une confirmation diagnostique devrait augmenter et pourrait engendrer des besoins additionnels en ressources matérielles, humaines et organisationnelles. L'afflux plus important de nouveaux cas orientés vers la confirmation diagnostique pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. D'après les données de performance disponibles, le dépistage néonatal de l'HCY générerait entre 1 et 30²⁶ cas

²⁶ Le nombre de références est basé sur le taux de référence minimal et maximal obtenu dans les études de programme et corrigé avec la donnée sur les naissances du *Registre des événements démographiques du Québec* tenu par l'Institut de la statistique du Québec. La donnée du nombre de naissances provisoires de 2017 (83 900) a été employée, multipliée par le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %). Les deux études menées au Qatar ont été exclues du calcul, puisque la prévalence y est beaucoup plus élevée que dans le monde occidental.

orientés en urgence vers la confirmation diagnostique sur environ 82 000 nouveau-nés participant au dépistage annuellement au Québec.

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

Certains membres du comité de suivi ont souligné que l'indicateur de performance qui estime la proportion des sujets référés par le dépistage et qui sont vus dans les centres de référence à l'intérieur de délais préétablis ne tient pas compte du déplacement des ressources au détriment d'autres clientèles. Cet indicateur s'avère donc insuffisant pour jauger la capacité du système à faire face à l'ajout de nouvelles maladies au programme québécois de dépistage néonatal.

Des membres du comité de suivi ont aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés résultant d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM qui seront suivis dans ces centres jusqu'à leur 18^e année ou parfois au-delà. L'HCY n'est toutefois pas associée à des formes asymptomatiques ou bénignes, et ce dépistage serait peu susceptible d'augmenter le nombre de patients atteints de la maladie qui seraient suivis. Leur porte d'entrée dans le système de santé, ainsi que l'âge à partir duquel ils seraient suivis et la gravité de leurs atteintes, seraient toutefois différents.

9.6. Impact économique du dépistage néonatal de l'HCY

Dans le but d'évaluer l'impact économique du dépistage néonatal de l'HCY, une revue de la littérature a d'abord été effectuée pour repérer des études qui auraient évalué l'efficacité de ce dépistage. Aucune étude québécoise n'a été repérée, mais deux études canadiennes, deux études américaines et une étude anglaise ont été publiées. Ces études ont des conclusions divergentes et elles présentent certains enjeux associés à la transférabilité. Étant donné la pertinence clinique du dépistage néonatal de l'HCY et la nécessité de connaître l'impact économique de l'implantation de ce dépistage, l'INESSS a réalisé une analyse coût-efficacité du dépistage néonatal de l'HCY au Québec ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire.

Les résultats du modèle d'efficacité de l'INESSS démontrent que, selon la perspective du système public de santé et de services sociaux et un horizon temporel à vie, le dépistage néonatal de l'HCY est une option dominante par rapport au repérage clinique. Cela signifie que le dépistage néonatal de l'HCY entraînerait un avantage clinique, et ce, à un coût moindre que celui du repérage clinique. Cependant, il existe une incertitude

importante relativement à certains intrants cliniques du modèle en raison du contexte de maladie rare qui limite la quantité de données disponibles ainsi que leur qualité. L'opinion d'experts, ainsi que certaines hypothèses, ont parfois été employées pour pallier ce manque de données. L'analyse de sensibilité probabiliste suggère toutefois que les résultats sur l'efficacité sont robustes. L'approche conservatrice de l'INESSS, qui a notamment fait en sorte qu'aucune efficacité du dépistage ne soit modélisée sans données statistiquement significatives, renforce les conclusions selon lesquelles le rapport entre le coût et l'efficacité de ce dépistage serait avantageux.

Les résultats du modèle d'efficacité concordent avec les résultats des deux études américaines et de l'étude anglaise repérées dans la littérature [Chilcott *et al.*, 2013; Tiwana *et al.*, 2012; Carroll et Downs, 2006]. Ces trois études suggèrent que le dépistage néonatal de l'HCY est dominant par rapport au repérage clinique. Les deux études canadiennes rapportent un RCEI positif, c'est-à-dire qu'elles suggèrent que le dépistage néonatal entraînerait un avantage clinique, mais qu'il aurait un coût net. L'étude de l'Institute for Health Economics d'Alberta rapporte un RCEI de 25 453 \$ par année de vie gagnée (27 314 \$ CA de 2019) lorsque l'ajout de l'HCY au programme de dépistage est considéré individuellement [IHE, 2016]. Quant à Cipriano et ses collaborateurs [2007], ils obtiennent un RCEI de 331 200 \$ par année de vie gagnée (427 800 \$ CA de 2019). Des différences importantes entre les intrants cliniques qui ont servi à ces études et ceux employés par l'INESSS peuvent expliquer cette importante divergence de résultats, notamment la modélisation des coûts de santé mentale.

L'acceptabilité de l'offre d'un mode d'intervention en santé, lorsque ce dernier est associé à des différentiels d'efficacité et de coûts positifs, dépend du seuil de coût-efficacité employé. Cependant, lorsque le mode d'intervention est dominant par rapport à la pratique actuellement en vigueur, comme dans le cas du dépistage néonatal de l'HCY selon le modèle d'efficacité de l'INESSS, son implantation est considérée d'emblée comme étant juste et raisonnable sur le plan économique. La courbe d'acceptabilité présentée en figure 6 suggère d'ailleurs que, dans le contexte québécois, le dépistage néonatal de l'HCY serait une option acceptable d'un point de vue économique, et ce, peu importe le seuil de coût-efficacité employé.

9.7. Opinion des experts

Les experts du comité consultatif ont discuté uniquement de la pertinence clinique du dépistage néonatal de l'HCY, et ce, sans avoir accès aux résultats des analyses économiques réalisées par l'INESSS. À cet égard, ils ont soulevé plusieurs arguments en faveur du dépistage, comme l'amélioration du pronostic pour certains résultats cliniques et l'obtention des résultats du dépistage en temps opportun, ainsi que plusieurs arguments en défaveur de celui-ci, comme la faible incidence, la détection d'une fraction seulement des patients avec un HCY qui sont sensibles à la vitamine B₆ et le nombre de résultats faux positifs. Certains d'entre eux étaient initialement hésitants quant à la pertinence d'implanter le dépistage de l'HCY. Toutefois, tous étaient en faveur d'une proposition d'implantation conditionnelle à l'utilisation d'un test de seconde intention, à un monitoring serré et à une réévaluation ultérieure.

10. PROCESSUS DÉLIBÉRATIFS ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de l'homocystinurie classique par MS/MS ont fait l'objet d'échanges avec les experts du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques. Les perspectives des patients, des parents et proches aidants, des responsables ou membres d'associations de patients atteints de maladies rares et des citoyens ont été recueillies concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux qui y sont associés. Ces perspectives et enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC et ont été intégrés à leurs délibérations.

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

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

Les membres du CEC ont souligné l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY, qu'ils ont considérée comme étant relativement bien démontrée compte tenu du contexte de maladie rare. Certains membres se sont dits surpris de constater que le dépistage néonatal demeure efficace pour prévenir certaines complications malgré la présence d'un biais de sévérité en défaveur du groupe de patients repérés par dépistage néonatal. Les membres du comité ont aussi souligné d'autres facteurs qui rendent pertinent le dépistage néonatal de cette EIM, soit l'évitement de l'errance diagnostique et la possibilité de prendre tous les patients en charge avant l'apparition des symptômes. Certains membres du comité ont émis des réserves relativement à l'efficacité du traitement en raison des problèmes d'observance rapportés. Ils ont toutefois été rassurés de constater que l'observance du traitement semble meilleure chez les patients repérés par dépistage néonatal.

La performance du test de dépistage a fait l'objet de discussions, et la plupart des membres du comité considèrent que celle-ci n'est pas parfaite. Quelques personnes se sont dites préoccupées par les faux positifs, mais le taux de référence était généralement considéré comme acceptable puisqu'il ne dépasse pas la norme fixée par le PQDNSU. Les faux négatifs inquiètent également certains membres du comité, mais ils ont souligné que ce sont les cas les moins sévères (patients sensibles à la vitamine B₆) qui ne sont généralement pas détectés par dépistage.

Au terme d'un premier cycle d'échanges, les membres du CEC ont unanimement reconnu la pertinence clinique du dépistage néonatal de l'HCY. Les principaux arguments ont été l'efficacité du dépistage pour prévenir certaines complications, la réduction de l'errance diagnostique et la possibilité de repérer les cas les plus sévères en

temps opportun. En accord avec le comité consultatif, certains membres du CEC croient que la performance du test pourrait être améliorée, du moins en ce qui a trait aux résultats faux positifs, et ils ont insisté sur l'importance d'implanter le test de deuxième intention si l'HCY devait être ajoutée au programme de dépistage.

À la suite de la reconnaissance de la pertinence clinique du dépistage de l'HCY, l'INESSS a réalisé une analyse de l'efficacité et une analyse de l'impact budgétaire afin d'évaluer l'impact économique de l'ajout de l'HCY à la plateforme de dépistage néonatal sanguin. Ces analyses ont été présentées aux membres du CEC lors d'une rencontre subséquente et se sont ajoutées aux éléments à considérer pour la délibération et la prise de position sur la pertinence d'implanter le dépistage néonatal de l'HCY au Québec. Les résultats sans équivoque des analyses économiques, selon lesquelles l'option du dépistage de l'HCY à la naissance est dominante par rapport au repérage clinique, ont renforcé la pertinence du dépistage néonatal de l'HCY aux yeux des membres du CEC. De plus, l'approche conservatrice privilégiée lors de la modélisation a été appréciée par les membres du comité. Il a été souligné que l'ensemble des données considérées, soit les données relatives à la pertinence clinique du dépistage et les données économiques, vont dans le même sens. Par conséquent, les membres du CEC se sont unanimement prononcés en faveur du dépistage néonatal de l'HCY.

Constats et recommandation de l'INESSS

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

- au Québec, un diagnostic d'HCY serait établi tous les deux ans environ;
- les patients atteints d'HCY présentent des complications à long terme potentiellement sévères, dont une déficience intellectuelle, une ectopie du cristallin, des malformations squelettiques accompagnées d'ostéoporose et un risque élevé d'événements thromboemboliques;
- les nouveau-nés atteints d'HCY sont asymptomatiques, et le dépistage néonatal serait réalisé en temps opportun;
- le pronostic des patients non traités est défavorable, principalement en raison du risque élevé d'événements thromboemboliques;
- les patients atteints d'HCY doivent commencer le traitement avant l'apparition des symptômes pour éviter des complications sévères et irréversibles;
- sans dépistage néonatal, les patients atteints d'HCY vivent une errance diagnostique qui peut durer plusieurs années;
- le dépistage néonatal de l'HCY entraîne inévitablement des résultats faux négatifs, notamment chez les patients sensibles à la vitamine B₆ qui sont rarement repérés par le dépistage néonatal;

- le taux de référence peut être élevé, et la découverte de maladies secondaires a été rapportée par les programmes de dépistage qui ne font pas de test de deuxième intention;
- le dépistage néonatal permet de prévenir le développement d'atteintes oculaires et de déficience intellectuelle;
- il n'y a pas de preuves convaincantes quant à l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir les atteintes squelettiques, les événements thromboemboliques et les décès;
- l'observance du traitement serait meilleure chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement;
- le modèle d'efficience, basé sur les coûts qui seraient assumés au Québec, démontre que l'option du dépistage néonatal de l'HCY est dominante par rapport au repérage clinique, puisqu'elle est associée à des économies pour un gain en années de vie.

L'INESSS recommande que le dépistage néonatal de l'homocystinurie classique (HCY) par spectrométrie de masse en tandem soit introduit sur la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

L'utilisation d'un test de deuxième intention permettrait de diminuer le nombre des résultats faux positifs.

La nécessité de créer un registre provincial a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées pour documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. Une meilleure information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

RÉFÉRENCES

- Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. *Med Princ Pract* 2007;16(3):215-21.
- ACMG. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8 Suppl 1:1S-252S.
- Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis* 2019;
- al-Essa MA, Rashed MS, Ozand PT. Classic homocystinuria: clinical, biochemical and radiological observations, and therapeutic outcome of 24 Saudi patients. *East Mediterr Health J* 1999;5(6):1196-203.
- 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.
- Aoki K. Newborn screening in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:80.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105(1):e10.
- ASHG/ACMG. Genetic testing in adoption. The American Society of Human Genetics Social Issues Committee and The American College of Medical Genetics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):761-7.
- Bailey DB et Zimmerman SJ. The Future of Newborn Screening: Why and How Partnerships Will Be Needed for Success. *North Carolina Medical Journal* 2019;80(1):28-31.
- Bermudez M, Frank N, Bernal J, Urreizti R, Briceno I, Merinero B, et al. High prevalence of CBS p.T191M mutation in homocystinuric patients from Colombia. *Hum Mutat* 2006;27(3):296.
- Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):32-40.
- Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(7):M470-2.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Eléments d'épidémiologie*. 2ième édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.

- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. OUP Oxford; 2006.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M, Cruz-Camin H. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4(no pagination)
- Carroll AE et Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-95.
- Chilcott J, Bessey A, Pandor A, Paisley S. Expanded newborn screening for inborn errors of the metabolism, Health economics. School of Health and Related Research, The University of Sheffield; 2013. 13 novembre 2013.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- CORAMH. L'effet fondateur. Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires; 2018. Disponible à : www.coramh.org/heredite-et-genetique/leffet-fondateur.html (consulté le 13 août 2018).
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ* 1996;313(7064):1037-40.
- David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9.
- Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernandes H, Ramesh V, Morris AA. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 2004;144(4):545-8.

- Einoder-Moreno M et Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry: Maple Syrup Urine Disease, Homocystinuria, Glutaric Aciduria Type I, Isovaleric Acidemia, Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency. Health Technology Assessment Database. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2013. Disponible à : https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201203CribadoMetabolopatias.pdf.
- Eiser C, Mohay H, Morse R. The measurement of quality of life in young children. *Child Care Health Dev* 2000;26(5):401-14.
- Eiser C et Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess* 2001a;5(4):1-157.
- Eiser C et Morse R. The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. *J Dev Behav Pediatr* 2001b;22(4):248-56.
- Eiser C et Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001c;10(4):347-57.
- Eiser C et Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001d;84(3):205-11.
- El-Said MF, Badii R, Bessisso MS, Shahbek N, El-Ali MG, El-Marikhie M, et al. A common mutation in the CBS gene explains a high incidence of homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat* 2006;27(7):719.
- El Bashir H, Dekair L, Mahmoud Y, Ben-Omran T. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD Rep* 2015;21:89-95.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):881-7.
- EURODIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
- Evangelisti L, Lucarini L, Attanasio M, Porciani MC, Romano E, Prisco D, et al. Vascular and connective tissue features in 5 Italian patients with homocystinuria. *Int J Cardiol* 2009;134(2):251-4.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.

- Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr* 2010;156(3):427-32.
- Gat-Yablonski G, Mandel H, Fowler B, Taleb O, Sela BA. Homocystinuria in the Arab population of Israel: identification of two novel mutations using DGGE analysis. *Hum Mutat* 2000;16(4):372.
- Gaustadnes M, Wilcken B, Oliveriusova J, McGill J, Fletcher J, Kraus JP, Wilcken DE. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Australian patients: genotype-phenotype correlations and response to treatment. *Hum Mutat* 2002;20(2):117-26.
- Giampietro PF, Peterson M, Raggio CL. Alterations in bone mineral density in Marfan syndrome and homocystinuria. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2008;6 (1-2):46-52.
- Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-43.
- Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klink G, Monostori P, Okun JG, Hoffmann GF. High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018;14(5):470-81.
- Griebsch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 2005;115(5):e600-14.
- Guo K, Zhou X, Chen X, Wu Y, Liu C, Kong Q. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Front Genet* 2018;9:122.
- Han L, Han F, Ye J, Qiu W, Zhang H, Gao X, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry. *J Clin Lab Anal* 2015;29(2):162-8.
- Harari S. Why we should care about ultra-rare disease. *Eur Respir Rev* 2016;25(140):101-3.
- HAS. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) - Argumentaire. Haute Autorité de Santé; 2020. janvier 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc_1_1_1.

- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. J Med Screen 2016;23(3):124-9.
- HCN. Neonatal screening: new recommendations. La Haye : Health Council of the Netherlands; 2015. Disponible à : https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508e_neonatalscreeningnewrecommendations.pdf.
- HCN. Neonatal screening. Presentation of advisory report on Neonatal Screening. La Haye : Health Council of the Netherlands; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- HGSA. Recommendations for screening for specific disorders. Human Genetics society of Australasia; 2017. Août 2017. Disponible à : <https://www.hgsa.org.au/documents/item/8694>.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: on the road to measuring its promise. Mol Genet Metab 2016;118(4):221-9.
- Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. Tandem mass neonatal screening in Taiwan--report from one center. J Formos Med Assoc 2006;105(11):882-6.
- Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. BMC Pediatr 2012;12:18.
- Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inher Metab Dis 2015;38(6):1007-19.
- IHE. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Edmonton : IHE; 2016. Disponible à : http://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf.
- INESSS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- INESSS. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.

- INSPQ. Institut national de santé publique du Québec Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019, Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Ottawa. 2019.
- INSPQ. Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport rédigé par Nathalie Laflamme, Marie Fortier, Carmen Lindsay et Jean Turgeon. Institut national de santé publique du Québec. Québec, Qc : 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- IQVIA. [Internet] Données extraites du module IQVIA Decision Center, Analysis Manager. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <https://www2.imsbi.com/clients/inesss/Pages/IMS-Analysis-Manager.aspx>.
- ISQ. Le bilan démographique du Québec. Édition 2018. Québec : 2018. Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.
- Jasani B et Nanavati R. Neonatal aortic thrombosis as a result of congenital homocystinuria. *Indian Pediatr* 2013;50(11):1054-6.
- Karaca M, Hismi B, Ozgul RK, Karaca S, Yilmaz DY, Coskun T, et al. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands. *Gene* 2014;534(2):197-203.
- Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 2016;11(12):03.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the Life-Span Benefits of Newborn Screening. *Pediatrics* 2019;
- Kruger WD, Wang L, Jhee KH, Singh RH, Elsas LJ, 2nd. Cystathionine beta-synthase deficiency in Georgia (USA): correlation of clinical and biochemical phenotype with genotype. *Hum Mutat* 2003;22(6):434-41.
- 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.

- Lee SJ, Lee DH, Yoo HW, Koo SK, Park ES, Park JW, et al. Identification and functional analysis of cystathionine beta-synthase gene mutations in patients with homocystinuria. *J Hum Genet* 2005;50(12):648-54.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, Niu DM. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42(4):224-30.
- Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;494:106-11.
- Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):522-9.
- Lindner M, Gramer G, Haegel G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S341-8.
- Magner M, Krupkova L, Honzik T, Zeman J, Hyanek J, Kozich V. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):33-7.
- 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.
- Manning NJ, Allen EK, Kirk RJ, Sharrard MJ, Smith EJ. Riboflavin-responsive trimethylaminuria in a patient with homocystinuria on betaine therapy. *JIMD Rep* 2012;5:71-5.
- Marcao A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, et al. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. *JIMD Rep* 2015;20:113-20.

- Martins E, Marcao A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands. *JIMD Rep* 2012;6:107-12.
- 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 Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.
- Medical Advisory Secretariat. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: An evidence-based analysis. Toronto : Ministry of Health and Long-Term Care; 2003.
- Millington DS. Newborn Screening for Metabolic Diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):889-98.
- Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):49-74.
- MSSS. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Circulaire 2019-015 - Tarifs interprovinciaux pour les services externes, les procédures coûteuses ainsi que les prix de journée pour les établissements et les nouveau-nés. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/1c76edd9c8e7ec7185258275006877c4?OpenDocument>. 2019a.
- MSSS. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Circulaire 2019-006 - Les valeurs unitaire, 2019-006 Annexe B - Laboratoire de biologie médicale avril 2019. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/dee82204aaa1d2f6852583cb00505b11?OpenDocument>. 2019b.
- MSSS. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- MSSS APR-DRG. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Performance des hôpitaux Explorateur 2017-2018 APR-DRG v24 avec NIRRU. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <http://www.wdrq.msss.rtss.qc.ca/>. 2017-2018.

- MSSS AS485. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Rapports statistiques annuels des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle (AS-485). [consulté le 14 août 2019] accessible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002143/>. 2017-2018.
- MSSS MED-ÉCHO. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] MED-ÉCHO. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>.
- MSSS RFA. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Rapports financiers annuels des établissements 2017-2018. AS-471 - Base de données du système M30. Page 650-00. [consulté le 14 août 2019] accessible à : : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002116/>. 2017-2018.
- MSSS RSA. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Rapports statistiques annuels. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/rapports-statistiques-annuels/>. 2017-2018.
- MSSS SCA8001. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Manuel de gestion financière, Normes et pratiques de gestion, tome 1, sous-centre d'activités 8001 – Accueil, Évaluation et orientation – DITSA. [consulté le 14 août 2019] accessible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/8ef9ca4db84051708525759a0047bed5/\\$FILE/ATT6HDGD/8001%20\(09-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/8ef9ca4db84051708525759a0047bed5/$FILE/ATT6HDGD/8001%20(09-04-01).pdf).
- MSSS SCA8051. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), [Internet] Manuel de gestion financière, Normes et pratiques de gestion, tome 1, sous-centre d'activités 8051 – Services d'adaptation et de réadaptation à la personne - DI. [consulté le 14 août 2019] accessible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/0286b5be425e09358525759a004839a0/\\$FILE/8051%20\(09-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/0286b5be425e09358525759a004839a0/$FILE/8051%20(09-04-01).pdf).
- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1-31.
- Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard PM, Naughten ER. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS* 2001;5(5):311-5.
- Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 2:S84-7.

- Newborn Screening in Manitoba. Guide to services 2017. Winnipeg, MB : Cadham provincial laboratory; 2019. Disponible à : <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/docs/guide.pdf> (consulté le 19 Septembre 2019).
- Newborn screening in Saskatchewan. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism in Saskatchewan. Regina, SK : Roy Romanow Provincial laboratory (RRPL); 2019. Disponible à : <https://www.saskhealthauthority.ca/Services-Locations/RRPL/Documents/newborn-screening-metabolism.pdf#search=genetics> (consulté le 19 Septembre 2019).
- Newborn Screening Ontario (NSO). Disease Information. Ottawa, ON : Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO); 2019. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease> (consulté le 19 Septembre 2019).
- 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.
- NNSGRC. National newborn screening status report. Austin, TX : National Newborn Screening and Genetics Resource Center; 2014. Disponible à : <https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/nbsdisorders.pdf>.
- Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge AM, Fournier D, et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. J Cyst Fibros 2014;13(3):267-74.
- NSO. Annual report to the newborn screening Ontario advisory council - Calendar year 2017. Ottawa 2017 :. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2017_nso_annual_report_final_public.pdf.
- NSU. New Zealand National Screening Unit (NSU). About the test. 2017. 07 December 2017. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/pregnancy-newborn-screening/newborn-metabolic-screening-programme-heel-prick-test/about-test>.
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man (site Web). Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2018. Disponible à : <https://omim.org/>.
- Padilla CD, Dans LF, Estrada SC, Tamondong MR, Jr., Laceste JJ, Bernal RM. Cost-benefit analysis of newborn screening for galactosemia in the Philippines. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34 Suppl 3:215-20.
- PAQTMH. Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. MSSS; 2019. Mai 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.

- PAQTMMH. Rapport Annuel 2016-17 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2017. 30 septembre 2017.
- Perinatal Service BC. BC Newborn screening program. Vancouver, BC : Newborn Screening Laboratory, BC Children's Hospital & BC Women's Hospital; 2019. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Newborn/NewbornScreeningGuideline.pdf> (consulté le 19 Septembre 2019).
- Petticrew M, Sowden A, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):164-70.
- Poloni S, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Weber Hoss G, Doriqui MJR, Embirucu EK, et al. CBS mutations are good predictors for B6-responsiveness: A study based on the analysis of 35 Brazilian Classical Homocystinuria patients. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(2):160-70.
- RAMQ. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), [Internet] MANUEL DES MÉDECINS SPÉCIALISTES RÉMUNÉRATION À L'ACTE. [consulté le 14 août 2019] accessible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syrsa/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte-RFP.pdf>.
- RQMO. Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. . Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO); 2019.
- Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 1993;
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, Lakshmi Kotthuri A, Eaton RB, Akella RR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2011;78(8):953-60.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment. Berlin-Heidelberg : Springer; 2016.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

- Sebastio G, Sperandeo MP, Panico M, de Franchis R, Kraus JP, Andria G. The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Italian families, and report of four novel mutations. *Am J Hum Genet* 1995;56(6):1324-33.
- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems Integration: The Next Frontier in Newborn-Screening Timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2019;
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliquée*, 3e édition - Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. 3ième édition éd. Montréal, QC : Chenelière éducation; 2017.
- Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):1-3.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Sung L, Petrou S, Ungar W. Measurement of health utilities in children. *Economic evaluation in child health* 2010;77-90.
- Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Yamamoto S, Kohno Y. Reversible white matter lesion in methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(10):1843-5.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: recommendations from advisory committee on heritable disorders in newborn and children. 2015. 19 mai, 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.
- Tanuseputro P, Wodchis WP, Fowler R, Walker P, Bai YQ, Bronskill SE, Manuel D. The health care cost of dying: a population-based retrospective cohort study of the last year of life in Ontario, Canada. *PLoS One* 2015;10(3):e0121759.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : The University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470 (consulté le 20 juin 2017).
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.

- Taylor RH, Burke J, O'Keefe M, Beighi B, Naughton E. Ophthalmic abnormalities in homocystinuria: the value of screening. *Eye (Lond)* 1998;12 (Pt 3a):427-30.
- Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26.
- Theunissen NCM, Vogels TGC, Koopman HM, Verrips GHW, Zwinderman KAH, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. The proxy problem: child report versus parent report in health-related quality of life research. *Quality of Life Research* 1998;7(5):387-97.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health* 2012;15(5):613-21.
- Turner HC, Lauer JA, Tran BX, Teerawattananon Y, Jit M. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. *Value in Health* 2019a;22(9):1026-32.
- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 Years of Innovative Newborn Screening in North Carolina. *North Carolina medical journal* 2019b;80(1):45-8.
- UK NSC. Expanded newborn screening study. Londres : UK National Screening Committee; 2013. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=386.
- Ungar WJ. Challenges in health state valuation in paediatric economic evaluation: are QALYs contraindicated? *Pharmacoeconomics* 2011;29(8):641-52.
- Urgences-Santé. Urgences-Santé, [Internet] Coût d'un transport - Tout transport par ambulance a un coût. [consulté le 4 août 2019] accessible à : <https://www.urgences-sante.qc.ca/information-au-public/combien-coute-un-transport/>.
- Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N, Nadjar Y, Garcia-Cazorla A, Martinez-Pardo Casanova M, et al. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):66.
- Vance YH, Morse RC, Jenney ME, Eiser C. Issues in measuring quality of life in childhood cancer: measures, proxies, and parental mental health. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(5):661-7.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S133-8.
- Voskoboeva E, Semyachkina A, Yablonskaya M, Nikolaeva E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency in Russia: Molecular and clinical characterization. *Mol Genet Metab Rep* 2018;14:47-54.

- Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD008840.
- Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 2:S71-6.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York state. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Wilcken DE et Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis* 1997;20(2):295-300.
- Wiley V, Carpenter K, Bayliss U, Wilcken B. Newborn screening--is it really that simple? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:107-10.
- Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, Okoh J, Pomper M, Tangerman A, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002;108(1):57-63.
- 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.
- Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001a;21(12):2080-5.
- Yap S et Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(7):738-47.
- Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001b;24(4):437-47.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.

- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zaidi SH, Faiyaz-UI-Haque M, Shuaib T, Balobaid A, Rahbeeni Z, Abalkhail H, et al. Clinical and molecular findings of 13 families from Saudi Arabia and a family from Sudan with homocystinuria. *Clin Genet* 2012;81(6):563-70.
- Zekovic B et Renwick R. Quality of Life for Children and Adolescents with Developmental Disabilities: Review of conceptual and methodological issues relevant to public policy. *Disability & Society* 2003;18(1):19-34.
- Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H, Fischer C, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat* 2009;30(6):1021-2.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin de l'HCY au Programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'HCY est pertinent?

Questions d'évaluation spécifiques

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

Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

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

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

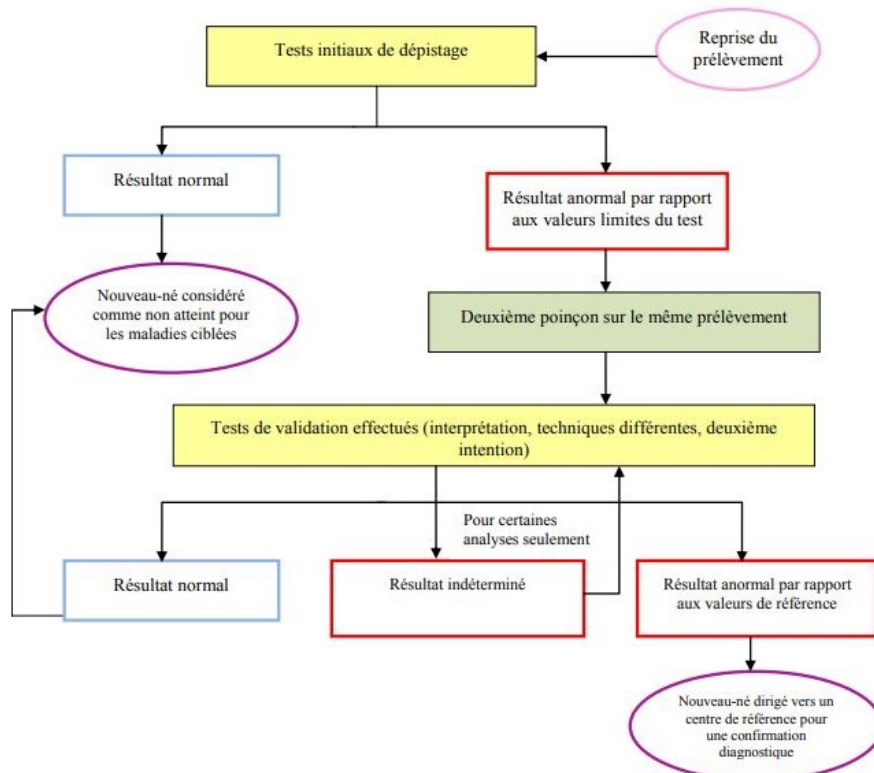


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, mars 2018.

Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS²⁷ a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

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

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

²⁷ La stratégie de recherche a été appliquée concurremment pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM demandés par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des 7 EIM sur lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des 9 autres EIM publiés en 2020.

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

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

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

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

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

Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publications ont été recherchés (rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal, études de cohortes et séries de cas). Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage, ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées, ont également été recensés. Un rapport d'ETMIS en espagnol (AVALIA-T) avec un bon sommaire en anglais a été utilisé pour l'HCY. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). Les critères de sélection des publications sont présentés dans le tableau A 1. La sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM répertoriées par la recherche de l'information scientifique a été effectuée par un examinateur selon les critères de sélection présentés ci-dessus. Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et des résumés ont été validées par un second examinateur et ont été présentées à l'[annexe D](#).

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

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

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

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

Processus d'extraction et d'analyse des données

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

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

La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par les professionnelles de l'INESSS à partir des données provenant des études primaires qui indiquaient le nombre de participants au dépistage et les résultats du dépistage. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs²⁸. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas orientés vers une confirmation. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs n'indiquaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe de projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

Appréciation des limites des publications sélectionnées

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

Collecte et analyse de données médico-administratives

Afin d'explorer la problématique de santé liée aux EIM, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les hospitalisations de courte durée et provenaient du fichier MED-ECHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2018) et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. Cependant, les codes CIM-10-CA²⁹ employés dans MED-ECHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier l'HCY des autres maladies appartenant au même groupe.

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

²⁸ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients qui ont fait l'objet du dépistage.

²⁹ La CIM-10-CA (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle permet de rendre compte des données sur la mortalité et la morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour les besoins en données canadiennes.

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

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

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

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations de patients, parents, proches aidants, membres d'associations et citoyens ont été présentées et discutées au comité consultatif, au CEC en dépistage des maladies chroniques ainsi qu'au comité de suivi. Elles font l'objet d'un document distinct intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*.

Le comité de suivi est composé de représentants de différents organismes et d'associations concernés par le dépistage néonatal. Il contribue à définir les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

Analyse économique

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

Validation scientifique

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

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

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

Processus de délibération et formulation de la recommandation

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

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

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

Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

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

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

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

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : septembre 2019

- #1 neonatal screening[mh]
- #2 mass screening[mh:noexp] OR genetic testing[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp]
- #3 infant, newborn[mh]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)
- #5 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp]
- #6 metabolic diseases[mh:noexp]
- #7 argininosuccinate synthase[mh] OR citrullinemia[mh] OR HHH syndrome[nm] OR ornithine transporter[nm] OR hyperammonemia[mh] OR propionic acidemia[mh] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency[nm] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 2 deficiency[nm] OR (methylcrotonoyl-CoA carboxylase[nm] AND (carbon-carbon ligases[mh:noexp] OR ligases[mh:noexp])) OR methylmalonic acidemia[nm] OR methylmalonyl-CoA mutase[mh] OR isovaleric acidemia[mh] OR isovaleryl-CoA dehydrogenase[mh] OR holocarboxylase synthetase deficiency[mh] OR holocarboxylase synthetases[nm] OR biotinidase[mh] OR acetyl-CoA c-acyltransferase[mh:noexp] OR cystathionine beta-synthase[mh] OR homocystinuria[mh] OR carnitine[mh:noexp] OR maple syrup urine disease[mh] OR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency[nm] OR galactosemia[mh]
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab]
- #11 screen*[tiab]
- #12 (inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR 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 deficient*[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 deficient*[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 uridyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites³⁰ : 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

³⁰ La recherche a été effectuée en trois temps : le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « exclude Medline » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en utilisant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « exclude Medline » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

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

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQP)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

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

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique
<https://kce.fgov.be/fr>

Haute Autorité de Santé (HAS), France
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee

Health Council of the Netherlands (HCN), Pays-Bas
<https://www.healthcouncil.nl/>

NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni
<https://www.nice.org.uk/guidance>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse
<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni
<https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php>

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour
<http://www.ace-hta.gov.sg/>

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)
<http://www.g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française
<http://www.cismef.org/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

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

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

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

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

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

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

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterhealthforum.org>

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

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

Newborn Screening Ontario (NSO)

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

Perinatal Services BC

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

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

US Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention)

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

Europe

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

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

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

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

www.e-imd.org

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

www.newbornscreening.ie

Irlande - National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales

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

Suisse - Dépistage néonatal

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

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)

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

Australie - Ministry of Health – NSW

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

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

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

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

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

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

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

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

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

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

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

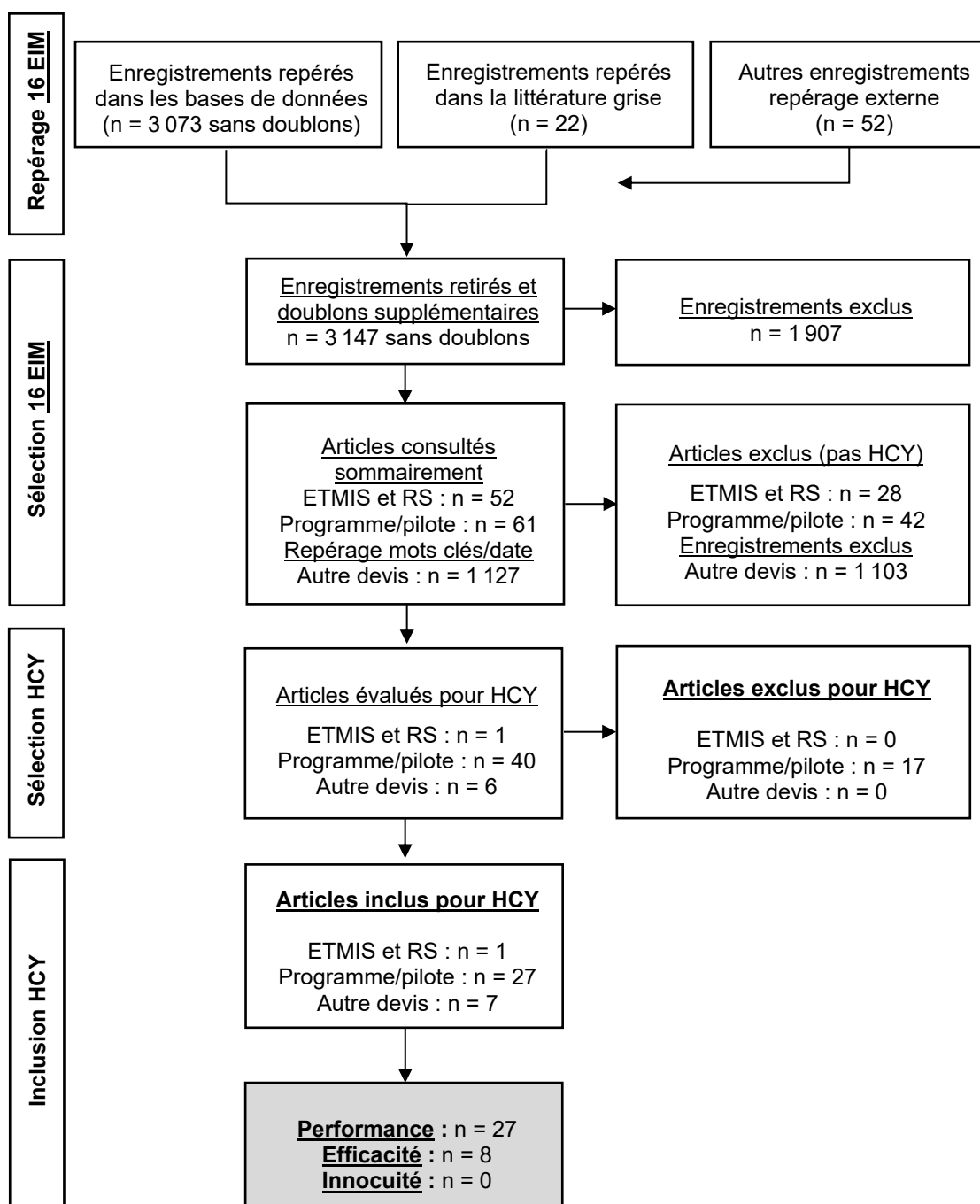
ANNEXE C

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

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE D

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

Étude	Raison
Couce <i>et al.</i> [2011]	Dépistage urinaire en 2 ^e intention.
Feuchtbaum <i>et al.</i> [2012]	Pas d'information sur le test et le marqueur utilisé.
Huang <i>et al.</i> [2012]	Programme de dépistage sélectif (tous les nouveau-nés chez qui on suspecte cliniquement une EIM).
Gramer <i>et al.</i> [2018]	Aucun résultat du dépistage de l'HCY n'est fourni, même si les auteurs l'incluent dans la liste de conditions dépistées.
Huang <i>et al.</i> [2006]	Le même programme de dépistage est évalué dans une autre étude incluse.
Han <i>et al.</i> [2015]	Programme de dépistage sélectif (tous les nouveau-nés chez qui on suspecte cliniquement une EIM).
Padilla <i>et al.</i> [2003]	Le dépistage n'était pas effectué par MS/MS.
Wiley <i>et al.</i> [2003]	Données fournies pour toutes les maladies du métabolisme des acides aminés ensemble.
Sahai <i>et al.</i> [2011]	Seulement 4 946 nouveau-nés ont fait l'objet du dépistage.
Martins <i>et al.</i> [2012]	Le même programme de dépistage est évalué dans une autre étude incluse.
Vilarinho <i>et al.</i> [2010]	Le même programme de dépistage est évalué dans une autre étude incluse.
Abdel-Hamid <i>et al.</i> [2007]	Programme de dépistage sélectif (tous les nouveau-nés chez qui on suspecte cliniquement une EIM). La portion offerte à tous les nouveau-nés compte un nombre trop faible de nouveau-nés (1 158).
NSO [2017]	Pas d'information sur le test de dépistage, le marqueur et la valeur seuil.
Aoki [2003]	Le dépistage n'était pas effectué par MS/MS.
Cantu-Reyna <i>et al.</i> [2016]	Pas d'info sur le test de dépistage, le marqueur et la valeur seuil. Seulement 10 000 nouveau-nés ont participé au dépistage.

ANNEXE E

Modèle d'efficience

Intrants cliniques et économiques

Des courbes de survie ont été estimées pour l'ensemble des patients atteints d'HCY B₆-résistants ainsi que pour les patients avec divers degrés de déficience intellectuelle (figure E1). Les données sont rapportées sous forme de courbes de survie sans progression (SSP) et de courbe de survie globale (SG). Ces courbes ont été extraites et extrapolées de manière conservatrice lorsque nécessaire. Trois courbes de survie associées à la déficience intellectuelle sont issues d'une étude anglaise qui recensait 8 734 individus vivant avec une déficience intellectuelle [Bittles *et al.*, 2002]. L'espérance de vie rapportée pour les personnes avec déficience intellectuelle légère, modérée et sévère est de, respectivement, 74,0, 67,6 et 58,6 années. Une cinquième courbe de survie, associée à l'état d'HCY sans progression de la population générale, provient de Statistique Canada, années 1984 à 1986 et pour la province de Québec³¹. Les données de ces années ont été choisies pour réduire l'introduction d'un biais favorable au dépistage, puisqu'elles correspondent à la période couverte par la publication de Mudd et ses collaborateurs [1985]. Cette étude, menée auprès de 629 patients atteints d'HCY, contient des données qui ont servi à la modélisation, notamment sur les formes de la maladie, l'âge à l'apparition des complications selon la forme de la maladie, l'évolution de ces complications et la mortalité selon la forme.

Les coûts proviennent de données de la littérature scientifique et ont été ajustés en dollars canadiens courants lorsque nécessaire [Turner *et al.*, 2019a]. Par exemple, le coût associé au décès est de 53 661 \$ [Tanuseputro *et al.*, 2015]. La majorité des coûts ont été extraits des rapports financiers annuels des établissements de santé et services sociaux du Québec³² et des circulaires pertinents³³. Les coûts assumés par le PAQTMMH proviennent du rapport annuel de 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. Les rapports statistiques annuels [MSSS RSA, 2017-2018] et en particulier le rapport statistique annuel des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle [MSSS AS485, 2017-2018] ont servi pour quantifier l'utilisation de ressources³⁴. D'autres bases de données médico-administratives ont aussi été utilisées comme l'explorateur APR-DRG v24³⁵ [MSSS APR-DRG, 2017-2018] qui renseigne sur le coût d'une intervention et

³¹ [Table 39-10-0007-01 Life expectancy and other elements of the life table, Canada and provinces.](#)

³² <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/ressources-financieres/>.

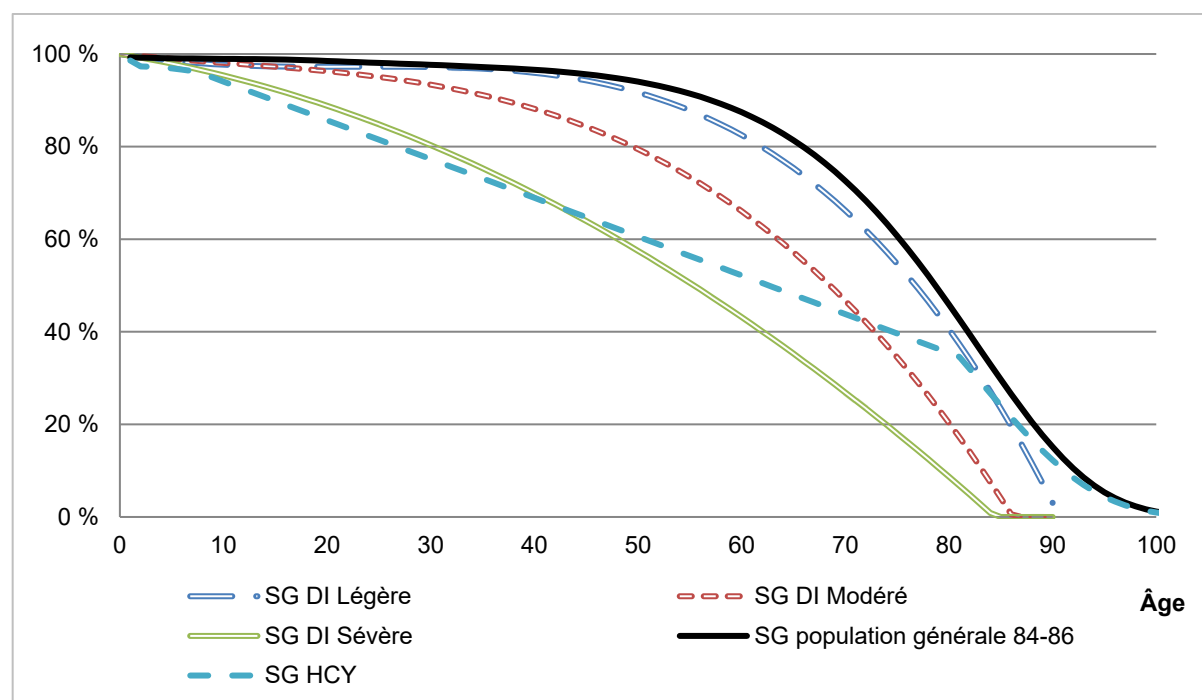
³³ <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/listNum?OpenView>.

³⁴ <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/rapports-statistiques-annuels/>.

³⁵ <http://www.wdrq.msss.rtss.qc.ca/>.

MED-ÉCHO³⁶ [MSSS MED-ÉCHO] qui contient de l'information sur les hospitalisations et les chirurgies. Après l'évaluation des coûts dans le réseau de santé et de services sociaux (RSSS), le même exercice a été fait concernant les actes médicaux facturables auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le *Manuel des médecins spécialistes : rémunération à l'acte*³⁷ [RAMQ] a été utilisé pour estimer l'impact financier auprès de la RAMQ. L'avis d'experts a aussi été sollicité pour compléter et valider certains renseignements, notamment ceux ayant trait à la fréquence du recours à certains services spécialisés.

Figure E 1 Courbes de survie de la population générale et des patients atteints d'HCY selon la sévérité de l'atteinte cognitive



Dépistage

En 2017, il y a eu 83 900 naissances au Québec³⁸. La même année, on a observé un taux de participation de 97,6 % au programme de dépistage néonatal³⁹. La prévalence de l'HCY en Occident, lorsqu'il y a dépistage par MS/MS, est évaluée à 1 cas sur 189 000 naissances [Moorthie *et al.*, 2014]. Par ailleurs, 43 % des cas seraient B₆-sensibles, 14 % partiellement sensibles et 43 % B₆-résistants [Mudd *et al.*, 1985].

³⁶ <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/med-echo-hospitalisations-et-chirurgies-d-un-jour-dans-les-centres-hospitaliers-du-quebec/>.

³⁷ <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte.html>.

³⁸ <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

³⁹ <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/m-informer-sur-les-soins-et-services/programme-quebecois-de-depistage-neonatal-sanguin.aspx>.

Le dépistage néonatal permet de repérer principalement les patients résistants à la vitamine B₆, soit les cas atteints de la forme la plus sévère de la maladie.

Le coût de l'ajout du dépistage de l'HCY à une plateforme MS/MS existante a été évalué à 1,09 \$ par nouveau-né qui participe au dépistage, soit le coût médian actualisé recensé dans cinq études [IHE, 2016; Chilcott *et al.*, 2013; Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007; Carroll et Downs, 2006]. En réalité, ces coûts dépendent du nombre de maladies dépistées⁴⁰, mais cette dimension n'a pas été prise en considération dans l'analyse. Environ 5 % des tests de première intention nécessitent une reprise⁴¹. Selon l'étude de Matern et ses collaborateurs [2007], 0,29 % de ces tests s'avèreraient positifs, ce qui entraînera le recours à un test de deuxième intention. Le coût de celui-ci a été évalué à 48,18 \$ pour une mesure de l'homocystéine [MSSS, 2019b; MSSS RFA, 2017-2018]. Parmi les tests de deuxième intention, 0,39 % seraient positifs et mèneraient à l'orientation du patient vers une confirmation diagnostique [Matern *et al.*, 2007]. Le test moléculaire pour la confirmation diagnostique reviendrait à 1 223,48 \$ [MSSS, 2019b; MSSS RFA, 2017-2018]. À la suite de la confirmation diagnostique, l'évaluation de la sensibilité à la vitamine B₆ est requise, ce qui coûterait 195 \$ par patient [INSPQ, 2019; MSSS, 2019b; MSSS RFA, 2017-2018; Morris *et al.*, 2017; IQVIA]. Après la confirmation de la présence de la maladie, deux personnes (2 à 9 personnes) additionnelles, soit des membres de la famille de l'enfant atteint, rencontreraient un conseiller en génétique.

Sans de dépistage, la période d'errance diagnostique peut s'étendre de 6,6 à 12,8 années [Evangelisti *et al.*, 2009; Bermudez *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 1998; Cruysberg *et al.*, 1996]. La valeur médiane de 10,4 ans a été retenue lors de la modélisation. En d'autres termes, cela signifie que, dans le cas du repérage clinique de l'HCY, il s'écoule environ 10,4 ans entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic. Au cours de cette période, une série de tests pourraient être réalisés pour tenter d'établir un diagnostic. Leurs coûts ont été estimés à 37,58 \$ annuellement [Tiwana *et al.*, 2012].

Les démarches diagnostiques et thérapeutiques entreprises lorsque des résultats sont anormaux au dépistage néonatal sont détaillées au tableau E1.

L'observance des traitements serait meilleure pour les patients qui ont été repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement selon une étude [Al-Dewik *et al.*, 2019]. Les données qui ont servi au modèle sont une observance de 100 % pendant la période de l'enfance, qui diminue graduellement autour de la puberté pour s'établir à 15,6 % dans le cas du repérage clinique, et de 61,4 % pour les cas repérés par dépistage néonatal. Ces données ont été extraites de l'étude d'Al-Dewik et ses collaborateurs [2019] et validées par les experts du comité consultatif.

⁴⁰ Selon les conditions et paliers négociés par le laboratoire fiduciaire avec le fournisseur de la trousse de dépistage des EIM par MS/MS, la redevance annuelle serait majorée d'environ 25 à 30 % si le nombre d'EIM dépistées au Québec, qui est actuellement de 8, devait dépasser 15.

⁴¹ Donnée obtenue auprès des experts du comité consultatif.

Tableau E 1 Démarches diagnostiques et thérapeutiques entreprises dans le cas de résultats anormaux du dépistage néonatal sanguin par MS/MS au Québec

	Financement	Durée totale
Traitement	PAQTMMH	3 mois
Consultations		
Infirmière	RSSS	1,5 à 5,5 heures de service
Nutritionniste	RSSS	4,5 à 6 heures de service
Après confirmation diagnostique		
Conseiller génétique	RAMQ	3 à 5 consultations

Source : experts du comité consultatif.

Complications cardiovasculaires

Aucune preuve n'a été repérée concernant l'efficacité du dépistage néonatal de l'HCY pour prévenir les complications cardiovasculaires. À défaut de preuve de l'efficacité, la même courbe de survie sans progression a été employée pour les patients repérés cliniquement ou par dépistage néonatal. Cette courbe de survie sans progression a été extraite de l'étude de Mudd et ses collaborateurs [1985] et extrapolée sur une plus longue période.

Les détails des coûts associés à la complication cardiovasculaire sont présentés au tableau E 2. Plusieurs complications cardiovasculaires ont été décrites dans la littérature. Leur fréquence relative a été extraite des documents examinés et, après consultation d'experts, l'utilisation des ressources a été estimée sur la base des interventions et des services les plus importants.

Tableau E 2 Coûts associés à la complication cardiovasculaire

Diagnostic	Poids	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Infarctus aigu du myocarde	5,1 %	5 036 \$	3 890 \$	DRG 190, DMS = 5,9 JP	1 146 \$	Hospitalisation et coronarographie (00294)
Thrombophlébite	40,4 %	1 893 \$	1 237 \$	DRG 197, DMS ≤ 1 JP	656 \$	Hospitalisation et doppler membres inférieurs (20086)
Embolie pulmonaire	12,1 %	4 579 \$	3 532 \$	DRG 134, DMS = 5,7 JP	1 047 \$	Hospitalisation et « angioscanner » pulmonaire (08439)
Accident cardiovasculaire	32,3 %	7 567 \$	5 946 \$	DRG 045, DMS = 9,1 JP	1 621 \$	Hospitalisation et évaluation à la suite de l'AVC (15792)
Thromboses artérielles	10,1 %	5 960 \$	4 491 \$	DRG 197, DMS > 1 JP	1 469 \$	Hospitalisation et angiocardographie (00488)
Total pondéré	s.o.	4 622 \$	3 500 \$		1 122 \$	

Diagnostic	Poids	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Urgence	s.o.	490 \$	353 \$	Visite à l'urgence et transport ambulancier [Urgences-Santé]	137 \$	Visite principale urgente (09150) et supplément (15703)
Contrôle postintervention	s.o.	48 \$	0 \$		48 \$	Visite de contrôle (09152)
Total intervention	s.o.	5 160 \$	3 853 \$		1 306 \$	
Suivi (année subséquente)	s.o.	854 \$	718 \$	2 consultations externes spécialisées en cardiologie [Morris <i>et al.</i> , 2017]	136 \$	Visites externes cardiologie (09162)

Sigles et abréviations : AVC : accident cardiovasculaire; DM : durée moyenne du séjour; DRG : *diagnosis related group* accessible via Explorateur 2017-2018 APR-DRG v24 [MSSS APR-DRG, 2017-2018]; JP : jour-présence; s.o. : sans objet.

* [MSSS, 2019a; MSSS APR-DRG, 2017-2018; MSSS RFA, 2017-2018; MSSS MED-ÉCHO].

† [RAMQ].

Complication cognitive

Selon des données de la littérature, le dépistage néonatal de l'HCY permet de prévenir la déficience intellectuelle [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Yap *et al.*, 2001b; Walter *et al.*, 1998; Yap et Naughten, 1998]. Sans dépistage néonatal, les cas d'HCY B₆-résistants auraient une probabilité de 82 % d'avoir une déficience intellectuelle; celle-ci serait légère dans 34 % des cas, modérée dans 33 % des cas et sévère dans 15 % des cas [Mudd *et al.*, 1985]. L'âge médian à l'apparition des symptômes est de 5,4 ans (intervalle de 2,2 ans à 12,8 ans; tableau 3). Avec cette information, des courbes de survie sans progression ont été estimées pour le repérage clinique de l'HCY et le dépistage néonatal.

Les coûts liés à l'évaluation et à la confirmation du diagnostic de la déficience intellectuelle ont été estimés à 790 \$, dont 489 \$ sont assumés par le RSSS et 301 \$ par la RAMQ. Les coûts assumés par la RAMQ ont été calculés à partir du tarif des consultations pédopsychiatriques (code d'acte 08936) et de l'hypothèse voulant que 75 % des cas de déficience intellectuelle aient recours à un diagnostic médical. Les coûts assumés par le RSSS sont calculés à partir des heures de prestation de services rapportées dans les rapports statistiques annuels [MSSS AS485, 2017-2018] et les coûts unitaires rapportés dans les rapports financiers annuels du sous-centre d'activités 8001 [MSSS RFA, 2017-2018; MSSS SCA8001]. Les coûts subséquents sont divisés en deux catégories : hébergement et suivi.

Les rapports statistiques annuels des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle [MSSS AS485, 2017-2018] ont été examinés pour quantifier l'utilisation des ressources en santé, notamment sur le plan du suivi offert. Les services dispensés aux personnes souffrant de déficience intellectuelle sont l'accueil, l'évaluation et

l'orientation (AEO), identifié par le sous-centre d'activités 8001 [MSSS SCA8001], et les services d'adaptation et de réadaptation offerts à la personne atteinte d'une déficience intellectuelle, identifiés par le sous-centre d'activités 8051 [MSSS SCA8051]. Les heures de prestation de services (HPS) dispensées par tranches d'âge sont présentées au tableau E 3. Le coût par HPS est évalué à 206 \$ pour l'AEO et à 75 \$ pour les services d'adaptation et de réadaptation [MSSS RFA, 2017-2018]. À l'apparition des signes de retard cognitif, le service d'AEO serait consulté une première fois, et ensuite tous les 3 ans : hypothèse retenue pour tenir compte de l'évolution du cas et de l'ajustement des services offerts aux personnes qui ont une déficience intellectuelle. Après l'âge de 21 ans, les heures de prestation ont été divisées par 3 pour tenir en compte d'une diminution des services à l'âge adulte. Les services offerts diffèrent selon le niveau de gravité de la déficience intellectuelle.

Tableau E 3 Heures de prestation de services offertes annuellement par personne ayant une déficience intellectuelle et par tranche d'âge

Tranche d'âge	SCA8001- Accueil, évaluation et orientation DITSA	SCA8051 – Services d'adaptation et réadaptation
0 à 4 ans	1,7	146,9
5 à 11 ans	2,9	93,6
12 à 17 ans	2,5	117,0
18 à 21 ans	2,1	113,3
22 à 44 ans	2,0	138,1
45 à 64 ans	2,4	104,3
65 à 74 ans	1,1	73,6
75 ans et plus	0,9	57,2

Sigles : DITSA : déficience intellectuelle et trouble du spectre de l'autisme; SCA : sous-centre d'activités.

Source : [MSSS AS485, 2017-2018].

Les enfants avec déficience intellectuelle légère reçoivent des heures de prestation de services et les familles bénéficient de soutien et d'aide à domicile. Les personnes qui ont une déficience intellectuelle légère sont rarement hébergées et, conséquemment, aucun coût d'hébergement n'a été associé à cette complication. Ces personnes reçoivent également les heures de prestation de services décrites au tableau E 3, de l'aide à domicile avant 18 ans et du répit avant 18 ans, correspondant à 21 jours par année dans des ressources intermédiaires ou des ressources de type familial spécialisées pour une clientèle atteinte de déficience intellectuelle. De plus, après 18 ans, les personnes avec une déficience intellectuelle modérée sont hébergées toute l'année. Quant aux personnes avec déficience intellectuelle sévère, elles reçoivent également, comme les cas légers et modérés, les heures de prestation de services décrites plus haut, participent aux ateliers de travail adaptés et sont hébergées dans des résidences d'assistance continue (RAC). Avant 18 ans, l'hypothèse voulant que 50 % des cas de déficience intellectuelle sévère soient hébergés a été retenue. Les experts consultés rapportent la présence de troubles

graves du comportement comme l'agressivité chez cette clientèle. Certaines personnes avec déficience intellectuelle sévère pourraient être violentes, et des ressources additionnelles seraient alors requises pour assurer la sécurité. Celles-ci ont été incluses dans le calcul des coûts associés à l'hébergement. L'hypothèse voulant qu'un employé soit responsable de la sécurité pour quatre résidents avec déficience intellectuelle sévère a été retenue pour modéliser le ratio de ressources disponibles par usager hébergé en RAC et la taille de ces RAC. Les coûts associés à la déficience intellectuelle, selon la sévérité de l'atteinte, sont présentés au tableau E4.

Tableau E 4 Coûts annuels associés à la complication cognitive, selon la sévérité de l'atteinte

Description	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*
Déficience intellectuelle légère			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (÷ 3) après 21 ans
Soutien aux familles des personnes présentant une DI	1 592 \$	1 592 \$	SCA7082 avant 21 ans seulement
Aide à domicile	4 754 \$	4 754 \$	SCA6531, hypothèse d'intensité de service moindre (÷ 3) après 21 ans
Hébergement	0 \$	0 \$	Avis d'expert
Déficience intellectuelle modérée			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, hypothèse de réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (÷ 3) après 21 ans
Aide à domicile	4 754 \$	4 754 \$	SCA6531 avant 21 ans
Atelier de travail	364 \$	364 \$	SCA7011 après 18 ans, 1 présence toutes les 3 semaines
Hébergement avant 18 ans	7 952 \$	7 952 \$	SCA5516 et SCA5526, répit de 21 jours par année avant 18 ans
Hébergement après 18 ans	138 213 \$	138 213 \$	SCA5516 et SCA5526
Déficience intellectuelle sévère			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (÷ 3) après 21 ans
Atelier de travail	1 091 \$	1 091 \$	SCA7011, 1 présence par semaine dès l'adolescence
Hébergement avant 18 ans	91 073 \$	91 073 \$	SCA7041, hypothèse que 50 % sont hébergés avant 18 ans et 1 employé responsable de la sécurité pour 4 usagers
Hébergement après 18 ans	182 146 \$	182 146 \$	SCA7041, hypothèse de 1 employé responsable de la sécurité pour 4 usagers

Sigles : DI : déficience intellectuelle; SCA : sous-centre d'activités.

* [MSSS AS485, 2017-2018; MSSS RFA, 2017-2018].

Complication oculaire

Quatre études sur cinq rapportent que les patients atteints d'HCY repérés par le dépistage néonatal sont exempts de complications oculaires lorsqu'on tient compte uniquement des patients qui ont une bonne observance du traitement [Al-Dewik *et al.*, 2019; El Bashir *et al.*, 2015; Mulvihill *et al.*, 2001; Yap et Naughten, 1998]. Dans les cinq études décrites, parmi 114 cas d'HCY repérés par dépistage et sans tenir compte de l'observance du traitement, 6 patients auraient eu des atteintes oculaires. La valeur médiane, soit 2,63 % de patients repérés par dépistage qui développent des atteintes oculaires, a été retenue pour l'analyse. Pour le repérage clinique, la courbe de survie sans progression pour les atteintes oculaires a été extraite de l'étude de Mudd et ses collaborateurs [1985] et extrapolée sur une plus longue période. L'âge médian à l'apparition de la complication est de 5 ans, avec un intervalle entre 1 et 10 ans [Yap et Naughten, 1998; Mudd *et al.*, 1985]. Avec cette information, une courbe de survie sans progression a été construite pour le dépistage néonatal de l'HCY.

Les atteintes oculaires les plus fréquemment rapportées chez des patients atteints d'HCY sont une myopie sévère et une ectopie du cristallin, condition qui peut nécessiter une intervention chirurgicale. Les coûts associés à la complication oculaire sont présentés au tableau E 5.

Tableau E 5 Coûts associés à la complication oculaire

Description	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Intervention chirurgicale	3 966 \$	3 509 \$	DRG 073, 080 et 082	457 \$	Corectopie (07814) et visite ophtalmologie (09150)
Suivi (année subséquente)	476 \$	359 \$	Consultation externe spécialisée en ophtalmologie	117 \$	Visite ophtalmologie (09150) et lecture examen (07059)

* [MSSS, 2019a; MSSS APR-DRG, 2017-2018].

† [RAMQ].

Complication squelettique

Il n'y a pas de données sur l'efficacité du dépistage avec analyses statistiques pour la complication squelettique. À défaut de preuve de l'efficacité, la même courbe de survie sans progression a été utilisée pour les patients repérés cliniquement et par dépistage néonatal. La complication squelettique englobe l'ostéoporose et la scoliose, qui ont été modélisées séparément. Pour l'ostéoporose, l'âge médian à l'apparition est de 6 ans, avec un intervalle entre 1 an et 16 ans [Yap et Naughten, 1998; Mudd *et al.*, 1985]. À 12 ans, 50 % des patients B₆-résistants auraient développé cette complication et à 16 ans cette proportion serait de 70 % [Mudd *et al.*, 1985]. Pour la scoliose, l'âge médian à l'apparition est de 18 ans, avec un intervalle entre 12 ans et 40 ans [Al-Dewik *et al.*, 2019]. Avec cette information, une courbe de survie sans progression pour chaque sous-complication a été construite à partir de la courbe de survie sans progression de Mudd et ses collaborateurs [1985] concernant l'ostéoporose et extrapolée à l'ensemble de l'horizon temporel.

Les coûts associés aux complications squelettiques sont présentés aux tableaux E 6 et E 7.

Tableau E 6 Coûts associés à l'ostéoporose

Description	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Traitement et consultation	937 \$	718 \$	2 consultations spécialisées en physiatrie	219 \$	Apo-Risédrone ⁴² sodique 35 mg par semaine pendant 2 mois ⁴³ , 1 visite physiatre (09150) et 1 visite de contrôle physiatre (09152) [Bishop <i>et al.</i> , 2010]
Suivi (année subséquente)	160 \$	120 \$	Consultation spécialisée en physiatrie tous les 3 ans [Morris <i>et al.</i> , 2017]	40 \$	Visite physiatre (09150) tous les 3 ans [Morris <i>et al.</i> , 2017]

* [MSSS, 2019a]

† [RAMQ]

Tableau E 7 Coûts associés à la scoliose

Description	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Intervention et consultation	9 812 \$	8 703 \$	DRG 303 et 321, 1 consultation spécialisée en physiatrie	1 110 \$	Intervention lombaire (02755) et visite physiatre (09150)
Suivi (année subséquente)	160 \$	120 \$	Consultation spécialisée en physiatrie tous les 3 ans [Morris <i>et al.</i> , 2017]	40 \$	Visite physiatre (09150) tous les 3 ans [Morris <i>et al.</i> , 2017]

* [MSSS, 2019a; MSSS APR-DRG, 2017-2018].

† [RAMQ].

Analyses de sensibilité

Les paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés au tableau E 8.

Tableau E 8 Paramètres pour l'analyse de sensibilité probabiliste

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Références
Nombre de naissances	83 900	Normale	Institut de la statistique du Québec†

⁴² http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_08_15_fr.pdf.

⁴³ https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040080.PDF.

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Références
Taux de participation	97,6 %	Uniforme entre 97,6 % et 99 %	[Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014; Cipriano <i>et al.</i> , 2007], avis d'expert
Prévalence de l'HCY	1 cas sur 189 000 naissances	Normale entre 112 000 et 322 000	[Moorthie <i>et al.</i> , 2014]
Coût test de 1 ^{re} intention	1,09 \$	Gamma	[IHE, 2016; Chilcott <i>et al.</i> , 2013; Tiwana <i>et al.</i> , 2012; Cipriano <i>et al.</i> , 2007; Carroll et Downs, 2006]
Coût test de 2 ^e intention	48,18 \$	Gamma	AS471 17-18, annexe B 2019-006 code 30234
Coût test de confirmation	1223,48 \$	Gamma	AS471 17-18, annexe B 2019-006, code 55266, avis d'expert
Proportion de patients HCY repérée par dépistage MS/MS	43 %	Uniforme entre 43 % et 57 %	[Mudd <i>et al.</i> , 1985]
Coût du test d'investigation diagnostique	37,58 \$	Gamma	[Tiwana <i>et al.</i> , 2012]
Errance diagnostique	10,4 ans	Normale	[Evangelisti <i>et al.</i> , 2009; Bermudez <i>et al.</i> , 2006; Walter <i>et al.</i> , 1998; Cruysberg <i>et al.</i> , 1996]
Dépistage en cascade des membres de la famille du patient	2 personnes	Uniforme entre 2 et 9 personnes	Avis d'expert
Coût RSSS interventions (complication cardiovasculaire)	3 500 \$	Gamma	APRDRG [‡]
Coût RAMQ interventions (complication cardiovasculaire)	1 122 \$	Gamma	Code acte RAMQ, APRDRG [‡]
Âge médian à l'apparition (DI)	5,4 ans	Normale	[Al-Dewik <i>et al.</i> , 2019; Mudd <i>et al.</i> , 1985]
Proportion de DI (dépistage MS/MS)	0 %	Log normale, de 0 % à 9,5 %	[Yap et Naughten, 1998]
Fréquence suivi AEO (DI)	3 ans	Uniforme entre 1 an et 5 ans	Hypothèse
Hébergement DI modéré avant 18 ans	21 jours	Uniforme entre 7 et 24 jours	Avis d'expert

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Références
Proportion DI sévère nécessitant ressources en sécurité	25 %	Uniforme entre 16 % et 33 %	Hypothèse
Coût RSSS interventions (complication oculaire)	3 150 \$	Gamma	APRDRG [†]
Coût RAMQ interventions (complication oculaire)	385 \$	Gamma	Code acte RAMQ, APRDRG [‡]
Proportion de complication oculaire (dépistage MSMS)	2,63 %	Normale	[Mulvihill <i>et al.</i> , 2001; Yap et Naughten, 1998]
Âge médian à l'apparition (complication oculaire)	5,0 ans	Normale	[Yap et Naughten, 1998; Mudd <i>et al.</i> , 1985]
Proportion de sous-complication ostéoporose	53 %	Normale	[Morris <i>et al.</i> , 2017; Mulvihill <i>et al.</i> , 2001; Yap et Naughten, 1998]
Âge médian à l'apparition (ostéoporose)	5,0 ans	Normale	[Morris <i>et al.</i> , 2017; Mulvihill <i>et al.</i> , 2001; Yap et Naughten, 1998]
Proportion de sous-complication scoliose	50,72 %	Normale	[Al-Dewik <i>et al.</i> , 2019]
Âge médian à l'apparition (complication oculaire)	18,0 ans	Normale	[Al-Dewik <i>et al.</i> , 2019]
Coût du décès	53 661 \$	Gamma	[Tanuseputro <i>et al.</i> , 2015]

* Fonctions de distribution déterminées à partir de [Briggs *et al.*, 2006].

† Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

‡ Disponible à : <http://www.wdrg.msss.rtss.qc.ca/>.

Sigles : APRDRG : *All Patients Refined Diagnosis Related Group*; DI : déficience intellectuelle.

ANNEXE F

Analyse d'impact budgétaire

Tableau F 1 Intrants cliniques et économiques

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Références
Nombre de naissances	83 900	Bêta-PERT (Min : 82 000, Max : 88 000)	Institut de la statistique du Québec [†]
Prévalence de l'HCY	1 cas sur 189 000 naissances	Bêta-PERT ($\pm$ 25 %)	[Moorthie <i>et al.</i> , 2014]
Taux de participation			
Test de première intention	97,6 %	Bêta-PERT (Min. : 97,2 %, Max. : 99 %)	Avis d'experts [Cipriano <i>et al.</i> , 2007]
Taux de reprise du test de première intention	5 %	Bêta-PERT (Min. : 3,75 %, Max. : 6,25 %)	Avis d'experts
Test de deuxième intention	0,29 %	Bêta-PERT (Min. : 0,22 %, Max. : 0,36 %)	[Matern <i>et al.</i> , 2007]
Test de confirmation	0,39 %	Bêta-PERT (Min. : 0,29 %, Max. : 0,49 %)	[Matern <i>et al.</i> , 2007]
Coûts			
Test de première intention	1,09 \$	Gamma	[IHE, 2016; Chilcott <i>et al.</i> , 2013; Tiwana <i>et al.</i> , 2012; Cipriano <i>et al.</i> , 2007; Carroll et Downs, 2006]
Test de deuxième intention	48,18 \$	Gamma	[MSSS, 2019b; MSSS RFA, 2017-2018]
Test de confirmation	1 223,48 \$	Gamma	[MSSS, 2019b; MSSS RFA, 2017-2018]
Traitement préventif	2 019,54 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
PAQTMMH			
Âge de 0 à 1 an	8 078,16 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
Âge de 1 à 4 ans	6 057,80 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
Âge de 5 à 11 ans	2 126,77 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
Consultation			
Généticien	604,00 \$	Gamma	[MSSS RFA, 2017-2018]
Infirmière	215,60 \$	Gamma	[MSSS RFA, 2017-2018]
Nutritionniste	273,58 \$	Gamma	MSSS RFA, 2017-2018]

[†] Fonctions de distributions déterminées à partir de [Briggs *et al.*, 2006].

* Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

Sigle : PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires.

*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

