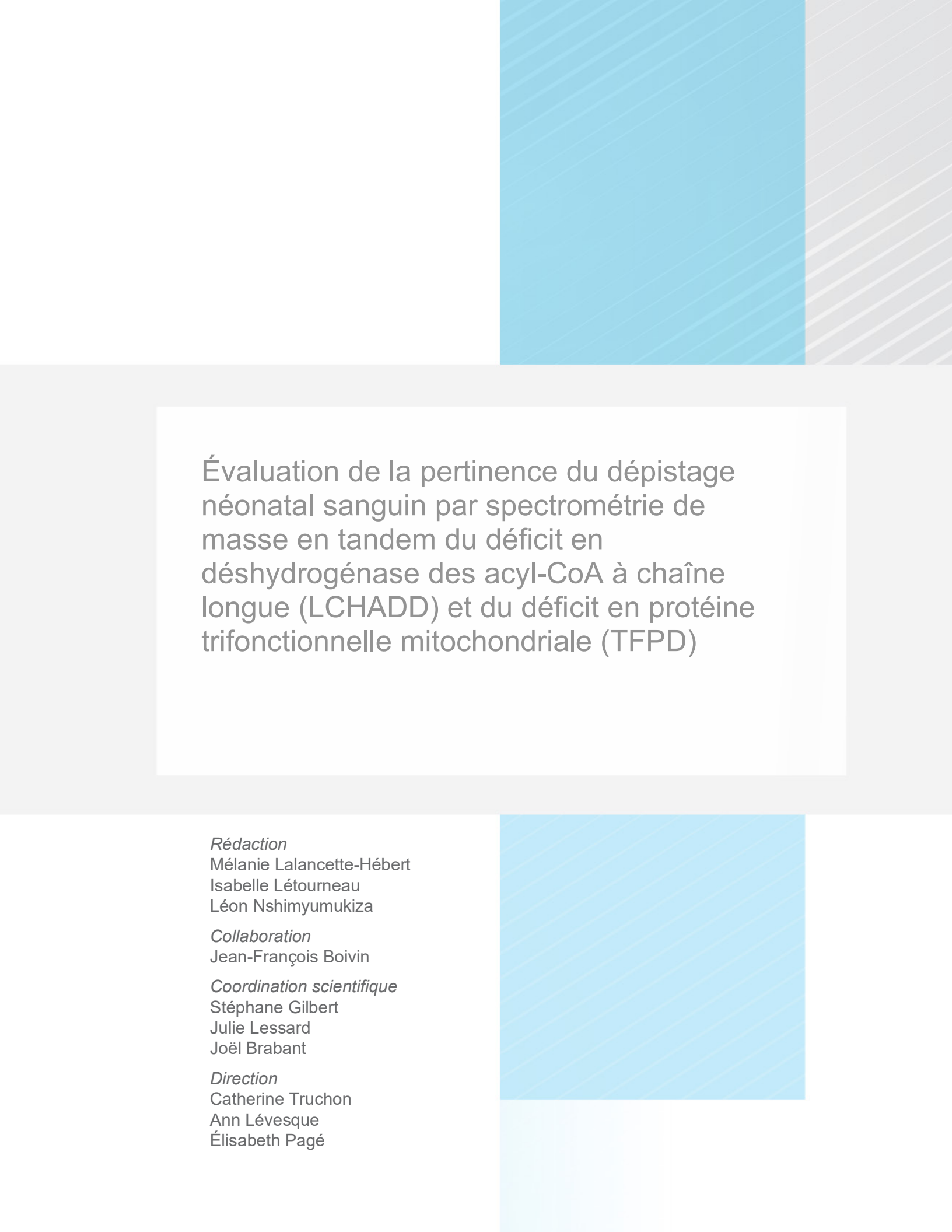


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD)

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 du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD)

Rédaction

Mélanie Lalancette-Hébert
Isabelle Létourneau
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

Jean-François Boivin

Coordination scientifique

Stéphane Gilbert
Julie Lessard
Joël Brabant

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque
Élisabeth Pagé

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à ses réunions du 7 avril 2022 et du 22 septembre 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteures principaux

Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.
Isabelle Létourneau, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Collaborateur interne

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Coordonnateurs et coordonnatrice scientifiques

Stéphane Gilbert, Ph. D.
Julie Lessard, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.

Adjointe à la directrice

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, *tech.doc*.

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau
Sonia Morisset
Jean Talbot

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Alain Gélinas, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94139-2 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteurs spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Toute autre utilisation de cette publication, incluant sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD). Avis rédigé par Mélanie Lalancette-Hébert, Isabelle Létourneau et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2021. 96 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 consultatif sont :

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

M^{me} Marie-Hélène Bourdages, nutritionniste clinique, 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, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M^{me} Suzie Tremblay, infirmière clinicienne CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, Médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Nathalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, Chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, Professeure agrégée de clinique, départements de neurosciences et pédiatrie, Université de Montréal

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, Service de biochimie, département clinique de médecine de laboratoire au CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Professeur associé, département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

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

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, Directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont agi à titre de lectrices externes :

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

M^{me} Marie Lefrançois, nutritionniste retraitée

Déclaration 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).

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 de cet avis.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
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 Revue de la littérature et synthèse	3
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels.....	4
1.4 Délibération et formulation de la recommandation.....	4
1.5 Gestion des conflits d'intérêts	5
2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	6
2.1 Étiologie	6
2.2 Épidémiologie.....	8
2.3 Présentation clinique	9
2.3.1 LCHADD.....	9
2.3.2 TFPD.....	10
2.4 Apparition des premiers symptômes, moment opportun et âge au diagnostic.....	11
2.4.1 Âge à l'apparition des premiers symptômes.....	11
2.4.2 Âge au diagnostic et errance diagnostique	12
2.4.3 Moment opportun.....	13
3 MODALITÉS DE TRAITEMENT ET DE SUIVI	15
3.1 Modalités diagnostiques	15
3.1.1 Situation au Québec.....	15
3.2 Modalités de traitement et de suivi.....	15
3.2.1 Traitement des patients atteints de LCHADD/TFPD.....	16
3.2.2 Suppléments et thérapies.....	17
3.2.3 Suivi des patients atteints de LCHADD/TFPD.....	17
3.3 Efficacité du traitement et pronostic	17
4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	20
4.1 Performance du dépistage au Québec.....	20
4.2 Description des études primaires	20
4.2.1 Test de dépistage.....	20

4.2.2	Faux négatifs et faux positifs	21
4.3	Résultats sur la performance	21
4.3.1	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive	21
4.3.2	Taux de référence et taux de détection.....	22
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	25
5.1	Description des études primaires	25
5.2	Issues cliniques	27
5.2.1	Mortalité.....	27
5.2.2	Problèmes cardiaques.....	28
5.2.3	Problèmes hépatiques et syndrome de Reye.....	30
5.2.4	Problèmes visuels	31
5.2.5	Problèmes neurologiques.....	33
5.2.6	Problèmes moteurs et musculaires.....	34
5.2.7	Hypoglycémie	36
5.2.8	Autres complications	37
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	38
7	STATUT INTERNATIONAL	39
8	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	41
8.1	Trajectoire de soins au Québec	41
8.2	Aspects organisationnels	44
8.3	Revue de la littérature économique sur le dépistage de LCHADD/TFPD	45
8.3.1	Caractéristiques des études	46
8.3.2	Principaux résultats des études sur l'efficience	47
8.3.3	Limites des études économiques.....	50
8.4	Analyse d'impact budgétaire	50
	DISCUSSION.....	52
	CONSTATS FINAUX.....	56
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF	58
	RECOMMANDATION.....	59
	RÉFÉRENCES.....	60
	ANNEXE A.....	71
	Méthodologie.....	71
	Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels	75
	ANNEXE B.....	79
	Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise	79
	ANNEXE C.....	90
	Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de LCHADD/TFPD	90

ANNEXE D.....	91
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de LCHADD/TFPD.....	91
ANNEXE E.....	92
Description des études primaires et des résultats sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de LCHADD/TFPD pour l'évaluation de la performance	92
ANNEXE F	95
Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence mondiale de LCHADD/TFPD	8
Tableau 2	Signes et symptômes de LCHADD avant ou au diagnostic	10
Tableau 3	Âge au moment de l'apparition des symptômes chez des patients atteints de LCHADD/TFPD	12
Tableau 4	Errance diagnostique chez les patients atteints de LCHADD.....	13
Tableau 5	Moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage pour les individus atteints de LCHADD/TFPD	13
Tableau 6	Modalités du traitement nutritionnel initial chez les patients atteints de LCHADD/TFPD symptomatiques ou asymptomatiques.....	16
Tableau 7	Signes et symptômes durant le suivi de patients atteints de LCHADD.....	18
Tableau 8	Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin de LCHADD/TFPD par MS/MS.....	23
Tableau 9	Mortalité observée dans la comparaison 1	27
Tableau 10	Mortalité observée dans la comparaison 2	28
Tableau 11	Mortalité observée dans la comparaison 3.....	28
Tableau 12	Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 1	29
Tableau 13	Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 2	30
Tableau 14	Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 3.....	30
Tableau 15	Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 1	31
Tableau 16	Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 2	31
Tableau 17	Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 3.....	31
Tableau 18	Problèmes visuels observés dans la comparaison 1	32
Tableau 19	Problèmes visuels observés dans la comparaison 2	32
Tableau 20	Problèmes visuels observés dans la comparaison 3	33
Tableau 21	Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 1	34
Tableau 22	Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 2	34
Tableau 23	Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 3	34
Tableau 24	Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 1	35
Tableau 25	Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 2	35
Tableau 26	Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 3	35

Tableau 27	Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 1	36
Tableau 28	Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 2	36
Tableau 29	Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 3	36
Tableau 30	Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de LCHADD/TFPD	39
Tableau 31	Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de LCHADD/TFPD	40
Tableau 32	Caractéristiques et résultats des études économiques	48
Tableau A-1	Critères de sélection des études qui ont évalué la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des cinq EIM ciblées	73
Tableau D-1	Raisons de l'exclusion des publications non retenues	91
Tableau E-1	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de LCHADD/TFPD	92
Tableau F-1	Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD (outil AMSTAR-2).....	95
Tableau F-2	Évaluation de la qualité de l'évaluation de l'efficacité du dépistage de LCHADD/TFPD selon la grille CASP	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Bêta-oxydation des acides gras.....	7
Figure 2	Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin	42
Figure 3	Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique d'un déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et d'un déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD)	43
Figure C-1	Diagramme de flux	90

RÉSUMÉ

Introduction

Le complexe protéique trifonctionnel mitochondrial (TFP) est un complexe comprenant trois enzymes qui participent à la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue. Un déficit des trois enzymes du complexe cause une maladie métabolique appelée déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD), alors qu'un déficit de l'enzyme déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHAD), membre du complexe, cause une maladie métabolique appelée déficit en LCHAD (LCHADD).

Ces deux maladies sont transmises de façon autosomale récessive et causées par des mutations dans l'un ou l'autre, ou les deux, gènes *HADHA* et *HADHB*. LCHADD est une entité biochimiquement indissociable de TFPD, et seule une confirmation par biologie moléculaire permet de les discriminer. L'absence ou le mauvais fonctionnement de ces enzymes pourra entraîner le dysfonctionnement de multiples organes à fort besoin énergétique comme le cœur, le foie, les reins et les muscles, et provoquer divers symptômes cliniques. La prévalence de LCHADD/TFPD oscille entre 1 cas sur 60 000 à 1 cas sur 500 000 naissances et varie selon les régions du monde et le mode d'identification. Au Québec, la prévalence à la naissance reste incertaine.

LCHADD/TFPD peuvent se manifester par une hypoglycémie hypocétoïque pouvant causer des décompensations métaboliques. De la rhabdomyolyse, des troubles cardiaques et hépatiques graves, souvent mortels, sont également observés. Des neuropathies périphériques, des pathologies ophtalmiques dégénératives et progressives pouvant mener à la cécité sont aussi trouvées chez certains patients. Tous les individus atteints de LCHADD/TFPD développeraient des signes et symptômes au cours de leur vie, et plus de la moitié des enfants en présenteraient au cours des six premiers mois de leur vie.

Bien qu'il n'y ait jamais eu d'évaluation de la pertinence du dépistage de LCHADD/TFPD au Québec, celui-ci est réalisé depuis 2018 par spectrométrie de masse en tandem sur un échantillon de sang séché. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux afin qu'il évalue la pertinence de maintenir ou non le dépistage néonatal de LCHADD/TFP dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Méthodologie

Une revue rapide, soit une synthèse de littérature rigoureuse et transparente, a été menée pour documenter les paramètres à l'étude, dont la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage. De plus, une recherche approfondie de la littérature scientifique ainsi que de la littérature grise a été effectuée dans plusieurs bases de données sans limitation quant aux devis d'étude pour les autres aspects évalués.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'un comité consultatif dont les membres exercent dans le domaine des maladies génétiques – biochimiste clinique, nutritionniste, généticien, médecin biochimiste et infirmières.

La mise en commun de l'ensemble de ces renseignements a ainsi permis de dégager des constats sur les différents paramètres à l'étude. Après avoir pris connaissance de ces constats, le Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS a tenu des délibérations visant à formuler la recommandation finale.

Principaux constats

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Pronostic sombre chez les enfants non traités

- Un taux de mortalité variant entre 20 et 80 % a été observé sans le dépistage néonatal.
- LCHADD est responsable d'une certaine proportion de cas de mort subite du nourrisson.

Un traitement précoce améliorerait le pronostic

- Le traitement consiste à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse en évitant les périodes de jeûne prolongées et en offrant une alimentation fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à chaîne longue ainsi qu'un supplément d'huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM).
- Le traitement précoce réduirait la mortalité et la morbidité lorsque l'adhésion au traitement est bonne. Cependant, le traitement nutritionnel n'empêcherait pas l'apparition de complications neurologiques ou oculaires, mais pourrait les ralentir.

Un test de dépistage fiable et valide existe

- La performance du test calculée dans les différentes études de programmes respecte les normes du MSSS pour les valeurs de sensibilité et de spécificité ainsi que pour le taux de référence.
- Très peu de résultats faux positifs ou faux négatifs ont été observés dans les différents programmes de dépistage.
- Au Québec, LCHADD/TFPD sont dépistés depuis 2018 et aucun nouveau-né n'a depuis reçu de diagnostic positif de LCHADD/TFPD, alors que 17 ont eu un résultat faux positif.
- Pour la grande majorité des nouveau-nés atteints, le résultat du test de dépistage néonatal est obtenu en temps opportun.

Le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD semble efficace

- Le dépistage néonatal semble être plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire la mortalité et les problèmes cardiaques chez les patients atteints de LCHADD/TFPD.
- Les problèmes hépatiques, visuels, musculaires et les épisodes d'hypoglycémie pourraient aussi être moins courants chez les patients soumis au dépistage ou asymptomatiques.
- Le dépistage néonatal ne semble pas avoir un effet positif sur les problèmes neurologiques.
- De nombreuses limites sont présentes dans les études retenues par la revue systématique, ce qui incite à une certaine vigilance dans l'interprétation des résultats.

Le fardeau économique du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD demeure incertain

- La revue de la littérature ne permet pas de statuer sur l'efficacité du dépistage étant donné que les résultats sont contradictoires. Les résultats des études disponibles dans la littérature sont difficilement comparables et transposables au contexte québécois.
- Bien que difficilement estimable dans le contexte actuel, l'impact budgétaire concernant le maintien ou le retrait du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD serait très limité compte tenu de la très faible prévalence, de la performance élevée du test de dépistage ainsi que de l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS.

Délibération et recommandation

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné que les avantages cliniques ont été démontrés dans la littérature. Ils ont aussi évoqué que le test semblait performant et que le dépistage semblait efficace. Les membres de ce comité se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du dépistage de LCHADD/TFPD au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

L'INESSS recommande le maintien du dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir le dépistage de LCHADD/TFPD pourrait être réévaluée ultérieurement, comme pour toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si ce dépistage demeure pertinent dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données nécessaires à une telle réévaluation [MSSS, 2022b].

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD) and mitochondrial trifunctional protein deficiency (TFPD)

Introduction

The mitochondrial trifunctional protein complex (TFP) is a complex comprised of three enzymes involved in the beta-oxidation of long-chain fatty acids. A deficiency of all three enzymes in the complex causes a metabolic disease called mitochondrial trifunctional protein deficiency (TFPD), while a deficiency of the enzyme long-chain acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), a member of the complex, causes a metabolic disease called LCHAD deficiency (LCHADD).

Both diseases are inherited in an autosomal recessive fashion and caused by mutations in one or both of the *HADHA* and *HADHB* genes. LCHADD is a biochemically indistinguishable entity from TFPD, and only molecular biological confirmation can discriminate between them. The absence or malfunction of these enzymes can lead to the dysfunction of multiple energy-intensive organs such as the heart, liver, kidneys, and muscles, and cause various clinical symptoms. The prevalence of LCHADD/TFPD ranges from 1 in 60,000 to 1 in 500,000 births and varies around the world depending on how it is identified. In Québec, birth prevalence remains uncertain.

LCHADD/TFPD can manifest as hypoketotic hypoglycemia that can cause metabolic decompensation. Rhabdomyolysis, severe cardiac, and hepatic disorders, often fatal, are also observed. Peripheral neuropathies, degenerative and progressive ophthalmic pathologies that can lead to blindness are also found in some patients. All individuals with LCHADD/TFPD will develop signs and symptoms during their lifetime, and more than half of children will develop them during the first six months of life.

Although there has never been an LCHADD/TFPD screening relevance assessment in Quebec, it has been performed since 2018 by tandem mass spectrometry on a dried blood sample. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the relevance of maintaining, or not, newborn screening for LCHADD/TFPD in the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program.

Methodology

A rigorous and transparent synthesis of the literature, in the form of a quick review, was conducted to document the parameters under study, including test performance, and screening efficacy and safety. In addition, an extensive search of the scientific literature as well as grey literature was conducted across multiple databases without limitation to study designs for the other aspects assessed.

Contextual and experiential data were collected from an advisory committee with members practicing in the field of genetic diseases - clinical biochemist, nutritionist, geneticist, medical biochemist, and nurses.

The compilation of this information allowed us to identify findings on the various parameters under study. After reviewing these findings, the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage* held discussions to formulate the final recommendation.

Major Findings

The integration of all the scientific, contextual and experiential data led to the following findings.

Poor prognosis for untreated children

- Mortality rates ranging from 20% to 80% have been observed in absence of newborn screening.
- LCHADD is responsible for a proportion of sudden infant death syndrome cases.

Early treatment would improve prognosis

- Treatment consists of preventing hypoglycemic episodes and rhabdomyolysis by avoiding prolonged periods of fasting and providing a frequent diet high in carbohydrates and very low in long-chain fatty acids and supplementing with medium-chain triglyceride (MCT) oil.
- Early treatment would reduce mortality and morbidity when adherence to treatment is good. However, nutritional treatment would not prevent the development of neurological or ocular complications but could slow them down.

A reliable and valid screening test exists

- The test performance calculated in various program studies meets MSSS standards for sensitivity and specificity values as well as reference rate.
- Very few false-positive or false-negative results were observed in various screening programs.
- In Québec, LCHADD/TFPD have been screened since 2018 and no newborns have since received a positive LCHADD/TFPD diagnosis, while 17 have received a false positive result.
- For the vast majority of affected newborns, the result of the newborn screening test is obtained in a timely manner.

Newborn screening for LCHADD/TFPD appears to be effective

- Newborn screening appears to be more effective than identification by clinical signs in reducing mortality and cardiac problems in patients with LCHADD/TFPD.
- Liver, vision, muscle problems, and hypoglycemic episodes may also be less common in screened or asymptomatic patients.
- Newborn screening does not appear to have a positive effect on neurological problems.
- Many limitations are present in studies included in the systematic review, requiring caution in interpreting the results.

The economic impact of newborn LCHADD/TFPD screening remains unclear

- The literature review does not allow us to determine screening efficiency because the results are contradictory. The results of studies available in the literature are difficult to compare and apply to Québec context.
- Although difficult to estimate in the current context, the budgetary impact of maintaining or withdrawing newborn screening for LCHADD/TFPD would be very limited, given the very low prevalence, the high performance of the screening test, and the absence of additional costs on the MS/MS platform.

Discussion and Recommendation

At the end of the discussions, members of the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage* noted that the clinical benefits have been demonstrated in the literature. They also noted that the test appears to be effective, and that screening appears to be efficient. Members of this committee were unanimously in favour of maintaining LCHADD/TFPD screening within the Québec newborn blood screening program.

The INESSS recommends maintaining screening for long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD) and mitochondrial trifunctional protein deficiency (TFPD) by tandem mass spectrometry in the blood platform of the Quebec newborn screening program.

The relevance of maintaining LCHADD/TFPD screening could be reassessed at a later date, as for all other screened diseases, in order to prioritize them and determine whether this screening remains relevant in Québec. In the event of a reassessment, however, it would be necessary for Québec data to be available (both Québec Neonatal Blood and Urine Program data and health status and follow-up data of affected individual). A rare disease directory, as mentioned in the *Politique québécoise pour les maladies rares*, could make it possible to collect the data required for such a reassessment [MSSS, 2022b].

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACADVL	<i>Acyl-CoA dehydrogenase very long chain</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGCL	Acide gras à chaîne longue
ATP	Adénosine triphosphate
AVG	Année de vie gagnée
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist</i>
CDP	Comité délibératif permanent
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CK	Créatine kinase
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EIQ	Écart interquartile
EIM	Erreur innée du métabolisme
ECG	Électrocardiogramme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HADHA	<i>Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Alpha</i>
HADHB	<i>Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Beta</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>
HGSA	Human genetics society of Australasia
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LCHAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue
LCHADD	Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue ou déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
LCEH	hydratase d'énoyl-CoA à chaîne longue
LCKAT	<i>Long-chain 3-ketoacylCoA thiolase</i>

LC-FAO	Oxydation des acides gras à longue chaîne
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OHIP	Assurance-santé de l'Ontario (<i>Ontario Health Insurance Plan</i>)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QALY	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
SHAG	Stéatose hépatique aiguë de la grossesse
TCM	Triglycérides à chaîne moyenne sous forme d'huile
TFP	Complexe protéique trifonctionnel mitochondrial
TFPD	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
VLCADD	Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue
VP	Vrai positif
VPP	Valeur predictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

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

Analyse coût-efficacité

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

Année de vie ajusté 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 qui reçoit une intervention spécifique 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 de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²

Autosome

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

Décompensation métabolique

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

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales¹.

Faux négatif

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif, alors que le patient est réellement atteint de la maladie¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

² <https://www.nice.org.uk/Glossary>.

Faux positif

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique infirment cette information par un résultat négatif, et le patient est considéré comme non atteint¹.

Génotype

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

Hétérozygote

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

Hétérozygote composite

Terme employé 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 gène¹.

Mode de transmission autosomique récessif

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

Phénotype

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

Porteur

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

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

Indice d'efficience 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].

¹ Définition proposée par les auteurs.

Spécificité

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

Taux de détection

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage¹.

Taux de référence

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

Test de deuxième intention

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement effectué sur le même prélèvement dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique¹.

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

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

¹ Définition proposée par les auteurs.

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 nouveau-nés) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800 nouveau-nés) [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 en métabolites qui en résulte peut entraîner 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 d'identifier les nouveau-nés atteints avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au cours des années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment appliqué est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Au Québec, le dépistage néonatal 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 programme ainsi que les normes de performance³ à respecter pour les tests de dépistage [MSSS, 2018a].

Tous les enfants qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Un prélèvement sanguin est réalisé 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 sanguin⁴. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est référé à l'un des quatre centres de référence⁵ pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018a]. Lorsqu'un apport nutritionnel restreint en protéines, en lipides ou en glucides est nécessaire, le Programme

³ 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 associé aux maladies non ciblées qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

⁴ 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 et de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

⁵ 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).

alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui sont prescrits [MSSS, 2022a].

En 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'INESSS afin qu'il évalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'INESSS a d'abord publié, en 2019, le résultat des évaluations de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁶, suivi en 2020 des résultats de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM⁷. Dans le cadre du mandat actuel, l'INESSS analyse la pertinence du dépistage de cinq erreurs innées du métabolisme (EIM) déjà incluses au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ces maladies ont été introduites dans le programme de dépistage néonatal sanguin en 2018, mais elles n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation individuelle. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD)⁸ et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD), deux maladies biochimiquement indissociables. Seule une confirmation moléculaire permet de les différencier.

⁶ 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/publications/repertoire-des-publications/publication/depistage-des-erreurs-innees-du-metabolisme.html>)

⁷ Ces neuf avis sur l'homocystinurie, le déficit en β -cétotiolase, la galactosémie, l'acidémie isovalérique, le déficit en biotinidase, le défaut de captation de la carnitine cellulaire, la leucinoase, l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique, le déficit en holocarboxylase ont été publiés en juillet 2020 sur site Web de l'INESSS (Dépistage des erreurs innées du métabolisme, disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-sanguin-de-neuf-erreurs-innees-du-metabolisme.html>).

⁸ LCHADD est aussi nommé déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue.

1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1 Question décisionnelle

Est-ce que le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) du Programme québécois de dépistage néonatal?

1.2 Questions d'évaluation

1.2.1 Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) est pertinent?

1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant LCHADD/TFPD?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de LCHADD/TFPD?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de LCHADD/TFPD du Programme québécois de dépistage néonatal?

1.3 Démarche d'évaluation

L'évaluation a tenu compte de la problématique de la maladie, de la performance du test de dépistage néonatal sanguin, de l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que les enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au dépistage néonatal de LCHADD/TFPD.

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue rapide⁹ de la littérature sur les paramètres de performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe B](#)).

⁹ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

- Revue sommaire de la littérature relative à la problématique de santé, aux modalités de diagnostic et de traitement et aux enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels.
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document.
- Synthèse narrative des données et calcul des indicateurs de performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, taux de référence, taux de détection) à partir des données fournies dans la littérature portant sur l'évaluation de programmes de dépistage.
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter le statut du dépistage à l'international.
- Revue de la littérature concernant l'efficacité du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD.

1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus auprès des parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif auquel a été présentée une synthèse des données scientifiques recueillies ([annexe A](#)).

1.4 Délibération et formulation de la recommandation

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage.

Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée. Les cinq dimensions dont on a tenu compte sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

La délibération relative au maintien ou au retrait de LCHADD/TFPD du programme du dépistage néonatal s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Dans une seconde rencontre, le comité a pu analyser les enjeux organisationnels et économiques du maintien ou du retrait du programme du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD.

1.5 Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités¹⁰ 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 du comité consultatif et du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage 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.

¹⁰ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

L'étiologie, l'épidémiologie et la présentation clinique de la maladie ainsi que le moment de l'apparition des premiers symptômes sont des aspects essentiels pour permettre de bien cerner la problématique de santé entourant le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD).

2.1 Étiologie

Les organes à fort besoin énergétique comme le cœur, les muscles, le foie et les reins utilisent la bêta-oxydation des acides gras pour générer l'énergie dont ils ont besoin. Cette voie métabolique agit dans la mitochondrie et implique une séquence de quatre réactions enzymatiques, appelée hélice de Lynen (1 à 4 en gris, [figure 1](#)), permettant la conversion des acides gras en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA entre ensuite dans le cycle de Krebs afin de produire des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) ([figure 1](#)) [Bastin et Djouadi, 2019].

Le complexe TFP est un complexe multienzymatique qui catalyse les étapes finales de la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue [Bastin et Djouadi, 2019]. Dans ce complexe, trois types d'enzymes sont présentes : une hydratase (LCEH), une déshydrogénase (LCHAD) et une thiolase (LCKAT) [Olpin *et al.*, 2005]. Les sous-unités de ces enzymes sont codées par les gènes *HADHA* (*Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Alpha*) et *HADHB* (*Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Beta*). La sous-unité alpha (HADHA) est impliquée dans les activités hydratase et déshydrogénase, tandis que la sous-unité bêta (HADHB) est impliquée dans l'activité thiolase.

Un déficit des trois enzymes du complexe TFP cause une maladie métabolique appelée déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD). Un déficit en enzyme LCHAD cause une maladie métabolique appelée déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD).

The diagram illustrates the metabolic pathways of fatty acids, categorized by chain length, and their transport across the mitochondrial membrane.

- Acide gras à chaîne longue (Long-chain fatty acids):**
 - Activated in the cytoplasm by ACS (Acyl-CoA Synthetase) using CoA to form Acyl-CoA.
 - Transported across the external membrane (Membrane externe) by CPT I (Carnitine Palmitoyltransferase I) using carnitine to form Acyl-carnitine.
 - Transported across the internal membrane (Membrane interne) by CACT (Carnitine Acylcarnitine Translocase).
 - In the mitochondrial matrix (Matrice mitochondriale), Acyl-carnitine is converted back to Acyl-CoA by CPT II, releasing carnitine.
- Complexes TFP (Fatty Acid Oxidation Complexes):**
 - For long-chain fatty acids (>C12), the pathway involves VLCAD (Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase), LCEH (Long-chain Enoyl-CoA Hydratase), LCHAD (Long-chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase), and LCKAT (Long-chain 3-ketoacyl-CoA Thiolase).
 - For medium-chain fatty acids (<C12), the pathway involves MCAD (Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase), SCAD (Short-chain Acyl-CoA Dehydrogenase), Crotonase, SCHAD (Short-chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase), MCKAT (Medium-chain 3-ketoacyl-CoA Thiolase), and T2 (Thiolase 2).
- Final Fate:** The resulting Acetyl-CoA enters the Cycle de Krebs (Krebs Cycle).

Sigles et acronymes : ACS : synthétase acyl-CoA; CACT : carnitine-acylcarnitine translocase; CPT1 : carnitine palmitoyl transférase 1; CPT2 : carnitine palmitoyl transférase 2; LCEH : hydratase d'énoyl-CoA à chaîne longue; LCHAD : déshydrogénase de 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue; LCKAT : *Long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase*; MCAD : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne; MCKAT : *medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase*; SCAD : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte; SCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte; TFP : protéine trifonctionnelle mitochondriale; VLCAD : déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue; T2 : thiolase acétoacétyl-CoA.

Le déficit en TFP (TFPD) est causé par des mutations hétérogènes dans les gènes *HADHA* et/ou *HADHB* [Olpin *et al.*, 2005]. Les patients atteints de TFPD vont présenter un phénotype variable. Des mutations dans le gène *HADHB* mèneraient plus souvent à des déficits concernant les trois enzymes du complexe TFP ([figure 1](#)), puisque ces mutations toucheraient des résidus d'acides aminés impliqués dans la dimérisation de *HADHA* et *HADHB* [Dagher *et al.*, 2021; OMIM, 2018]. Une activité thiolase réduite serait corrélée avec un phénotype plus sévère [Spiekerkoetter *et al.*, 2003], tandis que les

individus atteints de TFPD causé par des mutations de l'exon 9 du gène *HADHA* auraient un phénotype plus léger [OMIM, 2018; Ibdah *et al.*, 1999].

2.2 Épidémiologie

Une revue systématique estime la prévalence de LCHADD/TFPD après dépistage néonatal à 1 cas sur 153 846 naissances en Occident et à 1 cas sur 109 890 naissances dans le monde [Moorthie *et al.*, 2014]. Une prévalence plus basse est observée lorsque les cas sont reconnus sur la base des symptômes : 1 sur 243 390 naissances en Occident à 1 cas sur 232 558 naissances dans le monde [Moorthie *et al.*, 2014]. La prévalence est plus élevée au Moyen-Orient et en Pologne du Nord [Fraser *et al.*, 2019a]. TFPD seul aurait une prévalence plus faible autour de 1 cas sur 750 000 naissances [Lindner *et al.*, 2011]. Le [tableau 1](#) rassemble les prévalences observées selon le mode de repérage.

Tableau 1 Prévalence mondiale de LCHADD/TFPD

Population	Prévalence à la naissance (dépistage néonatal)	Référence	Prévalence à la naissance (clinique)	Référence
Autriche	1 : 69 165	Kasper <i>et al.</i> [2010]	-	-
Australie	1 : 532 857	Moorthie <i>et al.</i> [2014]	1 : 517 067	Wilcken [2010]
Allemagne	1 : 141 824	Luders <i>et al.</i> [2021]	-	-
Danemark, Îles Féroé et Groenland	1 : 168 016	Lund <i>et al.</i> [2020]	1 : 117 396	Lund <i>et al.</i> [2020]
États-Unis	1 : 303 030*	Marsden <i>et al.</i> [2021]	-	-
Japon	1 : 833 333	Shibata <i>et al.</i> [2018]	-	-
Pologne	1 : 109 890†	Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011]	1 : 114 942	Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011]
Portugal et Espagne	1 : 138 888	Marsden <i>et al.</i> [2021]	-	-
République tchèque	1 : 142 857	Marsden <i>et al.</i> [2021]	1 : 66 666	Marsden <i>et al.</i> [2021]
Corée du Sud	1 : 1 148 000	Shibata <i>et al.</i> [2018]	-	-
Koweït	1 : 1 158	Abdel-Hamid <i>et al.</i> [2007]	-	-

* Prévalence variable entre les États.

† La région poméranienne a une prévalence à la naissance de 1 : 16 949.

Sigles : LCHADD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue; TFPD : déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale.

Au Canada, l'estimation de la prévalence de la maladie n'est pas connue. Seule la Colombie-Britannique a une estimation de la prévalence qui se situe à 1 cas sur 80 000 naissances. Au Québec, depuis que cette maladie a été dépistée pour la première fois à l'automne 2018, aucun nouveau-né n'a eu un résultat positif au dépistage de LCHADD/TFPD¹¹. Moins de cinq patients atteints de LCHADD/TFPD sont inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires, et sept patients se sont désinscrits [PAQTMMH, 2019].

2.3 Présentation clinique

LCHADD et TFPD sont des maladies autosomiques récessives liées au métabolisme (bêta-oxydation) des acides gras à chaîne longue. LCHAD est une entité biochimiquement indissociable de TFPD, et seule une étape de confirmation par biologie moléculaire permet de les différencier [HAS, 2020].

2.3.1 LCHADD

Généralement, les patients atteints de LCHADD vont présenter, entre deux et six mois de vie, des symptômes non spécifiques comme des difficultés à s'alimenter, des vomissements, de l'irritabilité et de l'hypotonie ainsi que des troubles métaboliques aigus comme l'hypoglycémie hypocétosique et de l'acidose lactique [Morris et Spiekerkoetter, 2016] [Jones et Bennett, 2017; Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter, 2010; Wilcken, 2010]. Chez certains nouveau-nés ces symptômes peuvent parfois apparaître plus tôt [Sykut-Cegielska *et al.*, 2011].

Les patients deviendraient tous symptomatiques avec le temps [Baruteau *et al.*, 2013; Wilcken, 2010; den Boer *et al.*, 2002; Tyni et Pihko, 1999]. Les individus atteints de LCHADD peuvent aussi développer une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, de l'arythmie, des problèmes hépatiques chroniques et de la rhabdomyolyse. Il est également possible que ces patients présentent des symptômes d'hypoparathyroïdie ou un syndrome de détresse respiratoire [Jones et Bennett, 2017; Morris et Spiekerkoetter, 2016]. Par rapport aux autres maladies de la famille des troubles de la bêta-oxydation des acides gras, les patients atteints de LCHADD peuvent en plus développer des problèmes neuropathiques et ophtalmiques dégénératifs [Jones et Bennett, 2017; Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter, 2010; Wilcken, 2010]. D'ailleurs, les rétinopathies progressives peuvent conduire à la cécité [Jones et Bennett, 2017; Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter, 2010; Wilcken, 2010].

Un taux de mortalité variant entre 20 et 80 % a été observé sans le dépistage néonatal [HAS, 2020; Immonen *et al.*, 2016; Baruteau *et al.*, 2013; Sykut-Cegielska *et al.*, 2011; Spiekerkoetter, 2010; Spiekerkoetter *et al.*, 2009; den Boer *et al.*, 2002; Tyni et Pihko, 1999]. De plus, LCHADD pourrait être responsable d'une certaine proportion de cas de mort subite du nourrisson [Knottnerus *et al.*, 2018; Jones et Bennett, 2017; Joost *et al.*, 2012; den Boer *et al.*, 2002; Duran *et al.*, 1991]. Dans une série de cas publiés par den

¹¹ Données fournies par le directeur de la plateforme du PQDSN, le Dr Yves Giguère.

Boer et ses collaborateurs [2002], les signes et symptômes de 50 patients qui avaient un diagnostic confirmé de LCHADD ont été répertoriés ([tableau 2](#)). Ces signes et symptômes sont apparus avant ou au moment du diagnostic. Un taux de mortalité de 38 % a été rapporté dans cette étude.

Tableau 2 Signes et symptômes de LCHADD avant ou au diagnostic

Signes, symptômes ou condition clinique	Présentation clinique avant ou au diagnostic	
	n/tot*	Pourcentage
Hépatomégalie	34/46	74 %
Insuffisance hépatique	39/49	80 %
Cholestase	9/44	20 %
Cardiomyopathie	21/46	46 %
Retard de croissance	22/46	48 %
Difficulté à s'alimenter	22/46	48 %
Vomissements	18/44	41 %
Hypotonie	29/47	62 %
Léthargie	13/45	29 %
Retard psychomoteur	12/47	26 %
Neuropathie périphérique	2/44	5 %
Microcéphalie	5/44	11 %

* Nombre de patients pour qui l'information était disponible.

Sigle : LCHADD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue.

Source : [den Boer *et al.*, 2002]

Les membres du comité consultatif ont indiqué qu'ils suivaient, au moment de la rencontre, moins de cinq patients atteints de LCHADD qui présentaient une large étendue de signes et de symptômes. Toutefois, la majorité de ces patients présentaient des symptômes légers avec, pour certains d'entre eux, des décompensations métaboliques jugées de mineures à modérées. Les signes et symptômes les plus sévères observés chez une minorité de ces patients incluent des décompensations, de l'hypoglycémie non cétonique, de la rhabdomyolyse sévère ou des problèmes oculaires.

2.3.2 TFPD

Les symptômes de TFPD peuvent apparaître à tout âge, même si la plupart des patients vont développer des symptômes entre 3 et 15 mois. Parmi les enfants atteints de TFPD, 15 % vont présenter une forme néonatale sévère et précoce de la maladie [HAS, 2020]. Les manifestations cliniques seraient plus graves que celles observées pour LCHADD, et plus de nouveau-nés auraient une présentation précoce [Fraser *et al.*, 2019b].

Trois présentations cliniques peuvent être observées chez les individus atteints de TFPD : une forme sévère, une forme hépatique d'apparition précoce et une forme neurologique plus tardive [HAS, 2020; Jones et Bennett, 2017; Spiekerkoetter, 2010] :

- La forme sévère se caractérise par une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée sévère, de l'acidose lactique, une encéphalopathie hépatique, un syndrome de Reye et le décès en période néonatale [Jones et Bennett, 2017; Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter *et al.*, 2009; den Boer *et al.*, 2002; Wanders *et al.*, 1992]. Le taux de mortalité associé à cette forme de TFPD est très élevé et serait à l'origine de cas de mort subite du nourrisson [Knottnerus *et al.*, 2018; Jones et Bennett, 2017; Joost *et al.*, 2012; den Boer *et al.*, 2002; Duran *et al.*, 1991].
- La forme hépatique peut être provoquée par une infection ou un jeûne prolongé et provoque de l'hypoglycémie hypocétosique, de l'hypotonie, de la léthargie ainsi qu'une acidose lactique avec ou sans hépatomégalie [HAS, 2020; Spiekerkoetter, 2010].
- La forme neurologique est plus tardive et se caractérise principalement par une neuropathie périphérique, des troubles visuels ainsi que des épisodes de myoglobininurie/rhabdomyolyse progressifs et épisodiques suivant l'exercice ou une infection [HAS, 2020].

Les membres du comité consultatif ont mentionné n'avoir jamais suivi de patients atteints de TFPD au cours des 40 dernières années.

2.4 Apparition des premiers symptômes, moment opportun et âge au diagnostic

2.4.1 Âge à l'apparition des premiers symptômes

Trois études publiées présentant des données sur l'âge de l'apparition des symptômes ont été repérées dans la littérature, ce qui a permis d'estimer plus précisément ce moment chez les enfants atteints de LCHADD/TFPD ([tableau 3](#)) [Sykut-Cegielska *et al.*, 2011; Olpin *et al.*, 2005; den Boer *et al.*, 2002].

L'ensemble des trois études incluent 100 individus atteints de LCHADD/TFPD ([tableau 3](#)). Seuls les individus identifiés sur la base de leurs symptômes cliniques ont été inclus dans le [tableau 3](#). Au total, plus de 60 % des enfants ont présenté des symptômes au cours des six premiers mois de leur vie, dont 13 % au cours du premier mois. Dans les deux études où il a été possible de le calculer, l'âge médian à l'apparition des symptômes est de 5 mois (EIQ = 3,0 - 8,5) dans l'étude de Sykut-Cegielska et ses collaborateurs [2011] et de 7,7 mois (EIQ = 0,1 - 12,0) dans l'étude d'Olpin et ses collaborateurs [2005].

Tableau 3 Âge au moment de l'apparition des symptômes chez des patients atteints de LCHADD/TFPD

Étude (Pays)	Âge à l'apparition des symptômes				
	0 à < 1 mois	1 à < 6 mois	≥ 6 à < 12 mois	≥ 1 an à < 3 ans	≥ 3 ans
Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011] (Pologne)	2/41* (5 %)	20/41 (49 %)	11/41 (27 %)	5/41 (12 %)	3/41 (7 %)
Olpin <i>et al.</i> [2005] (Royaume-Uni)	4/9 (44 %)	1/9 (11 %)	2/9 (22 %)	1/9 (22 %)	1/9 (0 %)
den Boer <i>et al.</i> [2002] (Pays-Bas)	7/50 (14 %)	28/50 (56 %)	12/50 (24 %)	3/50 (6 %)	0/50 (0 %)
Total	13/100 (13 %)	49/100 (49 %)	25/100 (25 %)	9/100 (9 %)	4/100 (4 %)

* Nombre de patients qui ont été repérés d'après leurs signes cliniques chez qui l'âge à l'apparition des symptômes était connu.
Abréviation : n : nombre.

2.4.2 Âge au diagnostic et errance diagnostique

L'âge au diagnostic des individus atteints de LCHADD est mentionné dans l'étude de Sykut-Cegielska et ses collaborateurs [2011] pour 41 individus qui ont été repérés d'après leurs signes cliniques et dans l'étude de Karall et ses collaborateurs [2015] pour cinq individus repérés d'après leurs signes cliniques. La médiane de l'âge au diagnostic est de 6 mois (EIQ = 4,0 - 13,5) dans l'étude de Sykut-Cegielska et ses collaborateurs [2011] et de 5 mois (EIQ = 3,5 – 14,0) dans l'étude de Karall et ses collaborateurs [2015].

Seules les données de l'étude de Sykut-Cegielska et ses collaborateurs [2011] ont permis de calculer la période d'errance diagnostique¹² vécue par les personnes atteintes de LCHADD, puisqu'elles incluaient à la fois l'âge à l'apparition des symptômes et celui au diagnostic. Dans cette étude, 59 % des individus atteints de LCHADD ont vécu une période d'errance diagnostique. Lorsque séparés selon l'âge d'apparition de leurs symptômes, les enfants qui présentaient des symptômes après six mois semblaient vivre, en moyenne, une période d'errance diagnostique plus longue ([tableau 4](#)). Il est impossible de conclure à propos de la période d'errance diagnostique pour les nouveau-nés, puisque des données ne sont disponibles que pour un seul enfant.

¹² Période qui sépare le moment entre l'apparition des symptômes et celui du diagnostic.

Tableau 4 Errance diagnostique chez les patients atteints de LCHADD

Période d'apparition des symptômes (n)	Âge moyen au diagnostic [min.-max.]	Errance diagnostique moyenne [min.-max.]
0 à < 1 mois (n = 1)	12 mois*	11,5 mois*
1 à < 6 mois (n = 19)	5 mois [2;19]	1,4 mois [0;14]
≥ 6 à < 12 mois (n = 9)	20,4 mois [6;91]	18,1 mois [0;90]
≥ 1 an à < 3 ans (n = 5)	15,8 mois [12;24]	0,2 mois [0;1]
≥ 3 ans (n = 3)	128,3 mois [66;217]	10,7 mois [1;25]

* Un deuxième patient a obtenu un diagnostic post-mortem et n'est pas inclus dans le calcul.

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

Source : Sykut-Cegielska et ses collaborateurs [2011]

2.4.3 Moment opportun

Trois publications où l'âge d'apparition des symptômes pour LCHADD était mentionné ont été utilisées [Sykut-Cegielska *et al.*, 2011; Olpin *et al.*, 2005; den Boer *et al.*, 2002]. Sur les 100 nouveau-nés inclus dans l'ensemble des études ([tableau 5](#)), 13 (13 %) ont présenté des symptômes au cours de leurs deux premières semaines de vie.

Dans l'état actuel du dépistage sanguin au Québec où les résultats du dépistage sont connus entre 10 et 13 jours après la naissance, environ 87 % des enfants seraient encore asymptomatiques au moment de recevoir le résultat du dépistage.

Tableau 5 Moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage pour les individus atteints de LCHADD/TFPD

Étude (Pays)	Âge au moment de l'apparition des symptômes (%) < 15 jours	Nouveau-nés qui seraient soumis au dépistage au moment opportun au Québec ¹³ (%)
Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011] (Pologne)	2/41* (4 %)	96 %
Olpin <i>et al.</i> [2005] (Royaume-Uni)	4/9 (44 %)	56 %
den Boer <i>et al.</i> [2002] (Pays-Bas)	7/50 [†] (14 %)	86 %
Total	13/100 (13 %)	87 %

* Nombre de patients qui ont été repérés d'après leurs signes cliniques chez qui l'âge à l'apparition des symptômes était connu.

[†] Les sept nouveau-nés ont présenté des symptômes entre 0 et 1 mois.

Abréviation : DN : dépistage néonatal.

¹³ Afin de déterminer le moment opportun pour le Québec, un délai de 15 jours a été fixé dans les calculs.

POINTS SAILLANTS

La prévalence mondiale de LCHADD est estimée à 1 cas sur 100 000 à 1 cas sur 230 000 environ. Le TFPD aurait une prévalence plus faible.

LCHADD/TFPD peut se manifester par une hypoglycémie hypocétosique pouvant causer de la décompensation métabolique. Des troubles cardiaques et hépatiques graves, souvent mortels, sont également observés.

Des neuropathies périphériques ainsi que des pathologies ophtalmiques dégénératives et progressives pouvant mener à la cécité sont aussi observées chez les patients atteints de LCHADD/TFPD.

Toutes les personnes atteintes de LCHADD/TFPD développeraient des signes et symptômes au cours de leur vie, et plus de 60 % des enfants en présenteraient au cours de leurs six premiers mois de vie.

Plus de la moitié des individus atteints de LCHADD vivent une période d'errance diagnostique selon les études recensées. Cette période varie entre 1 mois et demi et 18 mois. De plus, la période d'errance diagnostique semble plus longue lorsqu'un enfant présente des symptômes après l'âge de 6 mois.

Au Québec, environ 87 % des nouveau-nés obtiendraient le résultat du dépistage avant l'apparition de symptômes.

3 MODALITÉS DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

3.1 Modalités diagnostiques

Un déficit en LCHAD/TFP doit être suspecté lorsque le résultat d'un test est anormal au dépistage néonatal, lorsqu'un enfant présente une décompensation métabolique, de la léthargie, une hypotonie ou une hypoglycémie hypocétosique. Des troubles hépatiques, des rétinopathies, une cardiomyopathie, de l'arythmie, une myopathie ou de la rhabdomyolyse sont aussi des signes évocateurs de LCHADD/TFPD. Le diagnostic peut être établi par des tests biochimiques et moléculaires. Biochimiquement, LCHAD et TFP sont indissociables, et seule une confirmation par biologie moléculaire permettra de les différencier.

Plusieurs métabolites clés sont anormaux dans le déficit en LCHAD/TFP, principalement les acylcarnitines C16OH, C16OH:1, C18OH et C18OH:1. Un échantillon de plasma frais ou de sang séché peut être utilisé pour le dosage des acylcarnitines par spectrométrie de masse en tandem. Si un diagnostic doit être posé post-mortem, un échantillon de sang ou de bile est utilisé, suivi de l'analyse moléculaire. L'approche moléculaire inclut une analyse de mutations présentes des gènes *HADHA* et *HADHB*¹⁴.

3.1.1 Situation au Québec

Le diagnostic est établi par la quantification des acylcarnitines plasmatiques et des acides organiques urinaires, une consultation en cardiologie (échographie et électrocardiogramme – ECG), des tests de laboratoire de routine – glycémie, gaz sanguins, électrolytes, créatine kinase (CK), tests de fonction hépatique – et l'analyse moléculaire des gènes *HADHA* et *HADHB*. Bien que rares au Québec selon les membres du comité consultatif, des analyses enzymatiques ou cellulaires peuvent être effectuées au cas par cas selon le profil du patient. L'algorithme de prise en charge et de confirmation diagnostique, adapté d'Arnold et ses collaborateurs [2009], peut être consulté sur le site du MSSS¹⁵.

3.2 Modalités de traitement et de suivi

Aucune ligne directrice ou aucun guide de prise en charge n'a été publié sur le traitement des patients atteints de LCHADD/TFPD. Un consensus d'experts a toutefois été publié en 2009 par Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009].

¹⁴ *Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Alpha et Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Trifunctional Multienzyme Complex Subunit Beta.*

¹⁵ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002131>.

3.2.1 Traitement des patients atteints de LCHADD/TFPD

Le traitement consiste en premier à éviter les périodes de jeûne grâce à une consommation fréquente de nourriture afin de prévenir les épisodes d'hypoglycémie et, par le fait même, éviter les décompensations métaboliques qui pourraient être fatales [Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. En cas d'infection ou de maladie intercurrente, un apport supplémentaire en glucose toutes les 2 à 3 heures par voie orale pourrait être envisagé. En présence de vomissements ou lorsque l'état du patient se détériore, une perfusion intraveineuse de glucose lors de ces décompensations métaboliques pourrait être nécessaire. Les périodes de jeûne sont adaptées en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge du patient : durant la première année de vie, la période de jeûne ne devrait pas dépasser 4 à 8 heures et pourrait être prolongée à 10 heures vers l'âge de 2 ans. Dans les cas les plus sévères, un tube d'alimentation en continu, surtout la nuit, pourrait être nécessaire [Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter *et al.*, 2009].

La consommation d'acides gras à chaîne longue devrait être restreinte en tenant compte de l'âge et des symptômes, autant chez les patients symptomatiques que chez ceux asymptomatiques ou en attente d'une confirmation diagnostique [Morris et Spiekerkoetter, 2016; Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Les modalités du traitement nutritionnel sont présentées au [tableau 6](#).

Tableau 6 Modalités du traitement nutritionnel initial chez les patients atteints de LCHADD/TFPD symptomatiques ou asymptomatiques

Âge	Lipides	Glucides	Énergie
0-4 mois	- Pas de lait maternel ou de formule pour nourrissons*; - Formule à faible teneur en AGCL S'il n'y a pas de symptômes - L'allaitement est permis avec ou sans mélange avec TCM et/ou une formule à teneur réduite en AGLC	Pas d'apport additionnel en carbohydrates (sauf si besoin clinique)	Pas d'apport additionnel en calories, sauf en cas d'une croissance sous-optimale
Après 4 mois (nourriture solide)	- Réduction du gras autour de 25 à 30 % de l'énergie totale 20 à 25 % de l'énergie provenant du gras doit être du TCM 3 à 4 % de l'énergie provenant des acides gras essentiels - La consommation en AGCL doit être la plus faible possible		

* Les membres du comité consultatif ont mentionné que certains nouveau-nés peuvent être mis au sein.

Sigles : AGCL : acides gras à chaîne longue; g : gramme; TCM : triglycérides à chaîne moyenne sous forme d'huile.

Source : Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009].

3.2.2 Suppléments et thérapies

L'utilisation de triheptanoïne (semblable aux huiles de triglycérides à chaîne moyenne) peut être appropriée chez certains patients [Vockley *et al.*, 2019; 2017].

La supplémentation en carnitine est très controversée, car elle pourrait provoquer des troubles cardiaques chez les patients en état de décompensation métabolique [Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Une supplémentation en acides gras essentiels est recommandée [Spiekerkoetter *et al.*, 2009; Gillingham *et al.*, 2005]. Les patients pourraient aussi avoir besoin de suppléments de vitamines liposolubles (A, D, E et K) et de minéraux [Gillingham *et al.*, 2003].

3.2.3 Suivi des patients atteints de LCHADD/TFPD

Un suivi est nécessaire, même pour les patients en période asymptomatique, afin, notamment, de connaître leur seuil de tolérance ainsi que la progression des dommages au foie, au cœur et aux muscles. Des échographies du foie et du cœur peuvent servir à suivre la progression de la cardiomyopathie et de la stéatose hépatique. Les patients atteints de LCHADD/TFPD devront aussi subir des examens ophtalmologiques et neuropsychologiques [Morris et Spiekerkoetter, 2016].

3.3 Efficacité du traitement et pronostic

Le pronostic des personnes atteintes de LCHADD/TFPD varie d'un individu à l'autre, mais il est généralement bon si un traitement nutritionnel est suivi. D'ailleurs, un traitement précoce et agressif semble améliorer le pronostic et diminuer la morbidité et la mortalité, selon les membres du comité consultatif. Le traitement ainsi que le suivi pourraient permettre de diminuer ou même d'éliminer les retards de croissance et les cas de cardiomyopathie [Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. En effet, la croissance des enfants semble se normaliser après l'instauration de la thérapie, d'après deux études [Morris et Spiekerkoetter, 2016; Haglind *et al.*, 2013]. Le traitement ne préviendrait pas toutes les décompensations métaboliques, puisque les maladies, le jeûne ou l'exercice peuvent provoquer des crises [Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. L'utilisation de triheptanoïne (semblable au TCM) semble toutefois avoir un effet positif sur la tolérance à l'exercice et l'amélioration de la qualité de vie [Vockley *et al.*, 2019; 2017]. De plus, même avec une bonne adhésion au traitement, les patients pourraient quand même développer des complications neurologiques et oculaires. Par contre, le traitement précoce semble ralentir la progression de ces complications [Dulz *et al.*, 2021; Grünert *et al.*, 2021; Kang *et al.*, 2018; Immonen *et al.*, 2016; Joost *et al.*, 2012].

Dans une série de cas publiés par den Boer et ses collaborateurs [2002], les conditions cliniques de 31 patients qui avaient un diagnostic confirmé de LCHADD ont été répertoriées. Tous ces patients suivaient un traitement nutritionnel pauvre en lipides et riche en glucides ([tableau 7](#)) et ils ont été suivis entre 6 mois de vie et 11 ans (durée de suivi médiane : 3,4 ans). Les douleurs musculaires et les problèmes visuels sont les conditions cliniques les plus souvent rapportées durant le suivi et touchent environ un individu sur trois.

Tableau 7 Signes et symptômes durant le suivi de patients atteints de LCHADD

Conditions cliniques	n/tot	Pourcentage
Troubles métaboliques récurrents	8/31	26 %
Douleurs musculaires récurrentes avec niveau de CK élevé	10/31	32 %
Cardiomyopathie	0/31	0 %
Retard de croissance	7/31	23 %
Difficultés à s'alimenter	8/31	26 %
Hypotonie	4/31	13 %
Retards de langage	3/31	10 %
Retards moteurs	6/31	19 %
Neuropathie périphérique	3/31	10 %
Problèmes visuels/rétinopathie	9/31	29 %

Sigles : CK : créatine kinase; LCHADD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue.

Source : [den Boer *et al.*, 2002].

Le fait de se savoir atteint de LCHADD/TFPD est associé à certaines particularités préventives. En effet, la sédation par des gaz anesthésiants volatils contenant de fortes doses d'AGCL (p. ex. propofol et étomidate) lors de chirurgies doit être ajustée en dosage et en durée pour éviter de provoquer l'apparition de symptômes [Martin *et al.*, 2014], tout comme la période de jeûne qui entoure ces interventions [Scalais *et al.*, 2015; Vellekoop *et al.*, 2011].

Les femmes enceintes d'un fœtus atteint de LCHADD/TFPD sont susceptibles de souffrir du syndrome HELLP (hémolyse intravasculaire, hypertransaminasémie et thrombopénie) ou d'un syndrome plus grave nommé SHAG (stéatoses hépatiques aiguës gravidiques) et sont à risque d'accoucher prématurément d'un bébé de faible poids [Karall *et al.*, 2015; Wilcken, 2010; Gutierrez Junquera *et al.*, 2009; Ibdah *et al.*, 1999; Tyni et Pihko, 1999]. Cette complication grave de la grossesse peut mener au décès de la mère. Un syndrome HELLP ou AFLP pourrait survenir dans 15 à 30 % des grossesses lorsque le fœtus est atteint d'un trouble de l'oxydation des acides gras. Ce pourcentage peut atteindre entre 20 et 70 % lorsque l'enfant à naître est atteint de LCHADD ou de TFPD [Karall *et al.*, 2015; Browning *et al.*, 2006; Shekhawat *et al.*, 2005; den Boer *et al.*, 2002]. De plus, moins de 40 % de ces grossesses se déroulent sans complication pour la mère ou l'enfant [Karall *et al.*, 2015; Gutierrez Junquera *et al.*, 2009; Ibdah *et al.*, 1999; Strauss *et al.*, 1999; Tyni et Pihko, 1999; Wilcken *et al.*, 1993].

POINTS SAILLANTS

Le diagnostic de LCHADD/TFPD peut être établi par dépistage néonatal ou par repérage d'après les signes cliniques à l'aide de tests biochimiques et moléculaires à la suite de l'apparition de symptômes.

Le traitement consiste d'abord à prévenir les épisodes d'hypoglycémie par une alimentation très fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à chaîne longue.

Un suivi (métabolique, hépatologique, neurologique et ophtalmologique) régulier devra être fait chez les individus atteints de LCHADD/TFPD, même en phase asymptomatique, en fonction de leur âge et de leurs symptômes.

Le traitement précoce réduirait la mortalité et la morbidité lorsque l'adhésion au traitement est bonne. Cependant, le traitement nutritionnel n'empêcherait pas l'apparition de complications neurologiques ou oculaires, mais il pourrait la ralentir.

La femme enceinte d'un fœtus atteint de LCHADD/TFP est susceptible de souffrir de graves complications de grossesse.

4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints de LCHADD ou de TFPD de ceux non atteints.

4.1 Performance du dépistage au Québec

Au Québec, le prélèvement de sang du nouveau-né est fait entre 24 et 48 heures de vie. Différents marqueurs sont utilisés afin de dépister LCHADD/TFPD, mais le ratio C16OH/C16 est employé comme marqueur primaire. Les marqueurs secondaires sont le C18OH, le C16OH ainsi que le C18:1OH. LCHADD/TFPD est dépisté au Québec depuis le quatrième trimestre de 2018. Depuis trois ans, aucun nouveau-né n'a eu un diagnostic positif de LCHADD/TFPD. Le nombre de résultats faux positifs s'élève à 17. Parmi ces nouveau-nés, moins de cinq avaient un statut de porteur, déterminé à l'étape de la confirmation diagnostique. Un peu plus de 245 000 nouveau-nés ont été soumis au dépistage néonatal.

4.2 Description des études primaires

Onze études provenant de programmes de dépistage ont été retenues pour l'évaluation de la performance du dépistage. Une revue systématique sur le sujet a aussi été répertoriée [Stinton *et al.*, 2021]. L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires. Une étude a été réalisée en Asie, sept en Europe et deux en Amérique du Nord. Ces onze études ont été menées auprès de 164 000 à 9 210 067 nouveau-nés soumis au dépistage néonatal entre 1998 et 2019 ([tableau 8](#), [tableau E-1](#)).

4.2.1 Test de dépistage

La concentration de plusieurs acylcarnitines est analysée dans les différents programmes de dépistage afin d'y déceler des élévations des métabolites spécifiques d'un patient atteint de LCHADD/TFPD. Dans les différents articles de programme, le marqueur principal le plus courant est le C16OH. D'autres marqueurs secondaires sont couramment utilisés comme le C18-OH et C18:1OH, et le ratio C16OH/C16. Aucun programme n'inclut de test de deuxième intention. La plupart des programmes de dépistage utilisent les mêmes marqueurs que le Québec dans leurs analyses, seuls ou en combinaison. Toutefois, le C16OH/C16 n'est utilisé que par deux programmes [Vilarinho *et al.*, 2010; Zytkevicz *et al.*, 2001]. La différence de marqueur principal entre les différents programmes de dépistage répertoriés et celui utilisé par le programme québécois limite donc la comparaison des paramètres sur la performance. La valeur seuil employée pour le ratio C16OH/C16 dans les études de programme se situe entre 0,04 et 0,1 ([tableau 8](#)). La valeur seuil pour le C16OH employée dans les études de programme se situe entre 0,048 et 0,6 $\mu\text{mol/l}$ ([tableau 8](#)). Les marqueurs C18OH (entre 0,031 et 0,12 $\mu\text{mol/l}$) ainsi que le C18:1OH (valeur seuil entre 0,042 et 0,14 $\mu\text{mol/l}$) sont aussi utilisés par les différents programmes de dépistage.

4.2.2 Faux négatifs et faux positifs

Pour l'ensemble de ces études, 103 résultats vrais positifs ont été repérés parmi 15,35 millions de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal, ce qui correspond à environ 1 cas sur 146 195 participants.

En prenant en considération les huit études qui ont rapporté le nombre de vrais (31) et de faux positifs (31), 50 % des nouveau-nés orientés vers un bilan diagnostique ont eu un résultat faux positif ([tableau 8](#)).

Un résultat faux négatif a été observé dans l'étude du UK NSC [UK NSC, 2013]. Toutefois, le nombre de faux négatifs pourrait être plus élevé, car le suivi systématique des faux négatifs ne semble pas avoir été effectué dans l'ensemble des différents programmes de dépistage décrits dans les études retenues. De plus, un résultat faux négatif a été trouvé dans une étude non retenue pour les analyses de performance [Feuchtbaum *et al.*, 2006]. Les valeurs seuils ont été révisées par les deux programmes de dépistage qui ont repéré des faux négatifs.

4.3 Résultats sur la performance

Le [tableau 8](#) présente les résultats sur la 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. Pour les onze études retenues, le nombre de patients atteints de LCHADD/TFPD a varié entre 0 et 65.

4.3.1 Sensibilité, spécificité et valeur prédictive

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. Les données disponibles dans sept des onze études ont permis de calculer une sensibilité de 100 %, ce qui respecte la norme du PQDNSU (sensibilité > 99 % [MSSS, 2018a]) [Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 2005; Schulze *et al.*, 2003]. La sensibilité n'a pas été calculée dans deux études, puisque les auteurs n'ont obtenu aucun vrai résultat positif ([tableau 8](#)), et dans une dernière par manque de données [Luders *et al.*, 2021]. La sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs n'aient pas été captés dans les études retenues. Le faible nombre de patients repérés dans certaines études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la sensibilité, ce qui pourrait expliquer les larges intervalles de confiance.

D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une spécificité supérieure à 99 % [MSSS, 2018a]. Toutefois, les membres du comité consultatif en dépistage des EIM de l'INESSS ont établi à 99,975 % la spécificité minimale pour un test de dépistage. La spécificité a été estimée entre 99,996 % et 100 % pour les huit études pour lesquelles il a été possible de la calculer ([tableau 8](#)) [Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; UK NSC, 2013; Niu *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 2005; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Il a été impossible de calculer la spécificité dans trois

études, puisque le nombre de faux positifs n'a pas été précisé [Luders *et al.*, 2021; Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010].

La faible détection de cas positifs entraîne de grandes variations entre les valeurs prédictives positives (VPP) observées par les différents programmes de dépistage (entre 9,1 % et 100 %) ([tableau 8](#)). L'étude de Zytковicz et ses collaborateurs [2001] n'a repéré aucun nouveau-né atteint de LCHADD/TFPD et trouvé cinq faux positifs, ce qui explique la valeur prédictive positive de 0 %. Le faible nombre de patients soumis au diagnostic dans certaines études entraîne une imprécision concernant les estimations de la valeur prédictive positive et pourrait être responsable des larges intervalles de confiance observés.

4.3.2 Taux de référence et taux de détection

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées ainsi que les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et prendre en charge les patients atteints.

Les données disponibles dans sept études sur les onze études retenues ont permis de calculer un taux de référence de 0,69 à 4,8 nouveau-nés sur 100 000 participants [Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; UK NSC, 2013; Frazier *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 2005; Schulze *et al.*, 2003; Zytковicz *et al.*, 2001], ce qui satisfait à la norme établie par le PQDNSU qui vise un taux de référence inférieur à 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018a]) ([tableau 8](#)).

Un taux de détection a été calculé entre 1 cas sur 47 883 et 1 cas sur 437 187 participants au dépistage pour 9 des 11 études ([tableau 8](#)) [Luders *et al.*, 2021; Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; UK NSC, 2013; Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 2005; Schulze *et al.*, 2003]. Deux études n'avaient pas repéré de nouveau-né atteint de LCHADD/TFPD [Niu *et al.*, 2010; Zytковicz *et al.*, 2001].

Tableau 8 Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin de LCHADD/TFPD par MS/MS

Étude Pays (région)	Type : période (n)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection	VPP (IC à 95 %)
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (Madrid)	2011-2019 (n = 592 822)	2	0	n.r.	100 % (34,238-100)	n.d.	n.d.	1 : 296 411	n.d.
Luders <i>et al.</i> [2021]* Allemagne	Prog. : 2006-2018 (n = 9 210 067)	65	0	n.r.	n.d.	n.d.	0,40	1 : 141 824	15,6 %
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002-2009 Prog : 2009-2019 (n = 967 780)	5	0	0	100 % (56,552-100)	100 % (100)	0,52	1 : 193 556	100 % (56,55-100)
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	Prog. : 2010-2017 (n = 888 891)	11	0	4	100 % (74,117-100)	100 % (99,999-100)	1,69	1 : 80 808	73,3 % (48,05-89,10)
UK NSC [2013] Royaume-Uni	Pilote : 2012-2013 (n = 437 187)	1	1	2	50 % (9,453-90,547)	100 % (99,998-100)	0,69	1 : 437 187	33,3 % (6,15-79,23)
Lindner <i>et al.</i> [2011]* Allemagne	Prog. : 1999-2009 (n = 1 084 195)	5†	0	n.r.	100 % (56,552-100)	n.d.	n.d.	1 : 216 839	n.d.
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	Pilote : 2000-2006 (n = 592 717)	0	0	0	n.d.	100 % (99,999-100)	0	0 : 592 717	n.d.
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	Prog. : 2004-2008 (n = 316 243)	3	0	n.r.	100 % (43,850-100)	n.d.	n.d.	1 : 105 415	n.d.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis	Prog. : 2003-2004 (n = 239 415)	2	0	0	100 % (34,238-100)	100 % (99,998-100)	0,84	1 : 119 708	100 % (34,24-100)
Sander <i>et al.</i> [2005] Allemagne	Prog. : 1999-2005 (n = 1 200 000)	11	0	10	100 % (74,117-100)	99,999 % (99,998-100)	1,75	1 : 109 091	52,4 % (32,37-71,66)
Schulze <i>et al.</i> [2003]* Allemagne	Prog. : 1998-2001 (n = 250 000)	1	0	10	100 % (20,655-100)	99,996 % (99,993-99,998)	4,80	1 : 250 000	9,1 % (1,62-37,74)
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis	Pilote : 1999-2001 (n = 164 000)	0	0	5	n.d.	99,997 % (99,993-99,999)	3,05	0 : 257 000	0 % (0-43,45)

Abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; n.d. : non disponible; n.r. : non rapporté; VP : vrai positif; VPP : valeur prédictive positive.

* Possibilité de duplicata des patients en raison des chevauchements géographiques et temporels entre l'étude de Luders et ses collaborateurs [2021], de Lindner et ses collaborateurs [2011] et l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003].

† Un nouveau-né additionnel a été repéré dans le groupe de patients à haut risque.

POINTS SAILLANTS

Au Québec, LCHADD/TFPD est dépisté depuis 2018 et aucun nouveau-né n'a depuis reçu de diagnostic positif de LCHADD/TFPD, alors que 17 ont eu un résultat faux positif ou ont le statut de porteur.

Le dépistage est fait par MS/MS. Le marqueur principal employé au Québec est le ratio C16OH/C16 et les marqueurs secondaires sont le C18OH, le C16OH ainsi que le C18:1OH. Ces marqueurs servent aussi dans les divers programmes de dépistage décrits dans les études retenues. Toutefois, des marqueurs principaux sont différents.

Peu de résultats faux positifs ou faux négatifs ont été observés dans les différents programmes de dépistage.

La performance du test de dépistage calculée dans les différentes études de programmes respecte les normes du MSSS pour les valeurs de sensibilité, de spécificité ainsi que pour le taux de référence.

5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

5.1 Description des études primaires

La revue de la littérature a permis de repérer une revue systématique qui a analysé les issues cliniques de patients soumis au dépistage comparativement à ceux sans dépistage et effectué une comparaison entre patients asymptomatiques et symptomatiques [Fraser *et al.*, 2019b]. Les études retenues par la revue systématique ont été publiées avant mai 2018. Une recherche de la littérature scientifique a permis de trouver une autre étude concernant l'efficacité du dépistage néonatal publiée après cette date [Rücklová *et al.*, 2021].

L'étude de Rücklová et ses collaborateurs [2021] est une étude rétrospective sur les issues cliniques d'individus soumis au dépistage et repérés d'après leurs signes cliniques en République tchèque, repérés entre 1984 et 2020. Un total de 28 individus atteints de LCHADD ou de TFPD, 16 soumis au dépistage et 12 repérés par leurs signes cliniques, ont été inclus dans l'étude. Les individus soumis au dépistage et au repérage clinique ont suivi les mêmes recommandations nutritionnelles, selon les auteurs. La période de suivi est plus courte chez les individus soumis au dépistage (entre 0,7 et 15,02 ans; médiane 7,01 ans) comparativement aux individus repérés cliniquement (entre 0 et 27,4 ans; médiane 9,3 ans). Aucun individu atteint de TFPD n'est présent dans le groupe repéré cliniquement, tandis que deux individus atteints de la même maladie sont présents dans le groupe dépistage. Des limites importantes de l'étude sont le manque de précision en raison de la petite taille des groupes et la qualité de l'information trouvée dans les dossiers médicaux des patients repérés d'après leurs signes cliniques. En effet, les dossiers médicaux étaient souvent incomplets. De plus, tous les patients n'avaient pas les mêmes mutations et les patients avec des mutations correspondantes n'ont pas été comparés entre eux.

La revue systématique de Fraser et ses collaborateurs [2019b] porte sur 13 articles. Les études incluent entre 5 à 59 individus pour un total de 174 patients atteints de LCHADD, 18 patients atteints de TFPD et 12 patients avec un diagnostic de LCHADD/TFPD non précisé pour l'ensemble des études. Le nombre de patients dans la majorité des études est faible. Sept études sont rétrospectives, tandis que cinq sont prospectives et une étude était un essai clinique randomisé. La période de suivi des individus atteints de LCHADD/TFPD se situe entre 3 et 17 ans; cependant, une étude ne rapporte pas la durée du suivi. Le traitement nutritionnel, qui consiste en un régime faible en acides gras à chaîne longue et une supplémentation en acides gras essentiels, était suivi par les individus inclus dans 8 des 11 études alors que, dans les trois autres études, aucune information n'a été fournie sur le type de traitement ou son niveau d'adhésion.

Seulement cinq articles mentionnent le niveau d'adhésion au traitement. La majorité des études retenues dans la revue systématique n'ont pas effectué d'analyse statistique.

Cette revue systématique présente certaines limites. La qualité méthodologique des articles inclus dans la revue systématique est faible. En effet, un manque de précision attribuable à la petite taille des groupes rend les conclusions des analyses incertaines. De plus, certains biais sont présents dans ces articles, dont des biais de classification – forme de LCHADD/TPFD, le génotype, l'adhésion au traitement, la présence de plusieurs traitements, etc. –, peuvent avoir un impact sur les analyses statistiques présentées dans la revue systématique étant donné qu'aucun ajustement selon les facteurs de confondants n'a été effectué. Finalement, aucune méta-analyse n'a été réalisée.

Les auteurs ont d'abord fait une revue narrative des différentes issues cliniques incluses dans les articles. Ils ont comparé des patients traités précocement et tardivement, selon la définition donnée par les auteurs de ce qu'ils estiment être un traitement précoce ou tardif. Les patients traités précocement sont majoritairement asymptomatiques ou identifiés par le dépistage néonatal tandis que les patients traités tardivement ont été repérés cliniquement. Les auteurs ont ensuite séparé les individus en trois groupes distincts afin de procéder à des analyses par sous-groupes des différentes issues cliniques.

Comparaison 1 : patients asymptomatiques vs symptomatiques – Les individus ont été affectés au groupe asymptomatique s'ils ne présentaient pas de symptômes au moment qui aurait correspondu au dépistage néonatal ou s'ils avaient été repérés parce qu'un membre de la famille était atteint. Les individus ont été classés dans le groupe symptomatique s'ils ont présenté des symptômes quelques jours après la naissance, au moment qui aurait correspondu au dépistage néonatal. Dans cette comparaison, un biais en faveur du groupe asymptomatique pourrait être présent, puisque les nouveau-nés qui développent des symptômes très tôt sont généralement atteints d'une forme plus sévère de la maladie.

Comparaison 2 : patients soumis au dépistage vs sans dépistage – Les individus inclus dans le groupe dépistage sont ceux qui ont reçu un résultat positif au dépistage néonatal, qu'ils aient été symptomatiques ou non à ce moment ou qu'ils aient été identifiés parce qu'un membre de la famille était atteint. Les individus du groupe sans dépistage sont majoritairement des patients identifiés avant l'introduction du dépistage, par repérage d'après les signes cliniques. Dans cette comparaison, la présence de cas sévères symptomatiques dans le groupe dépistage pourrait amener un biais en défaveur du dépistage, puisque les nouveau-nés symptomatiques auraient subi une série de tests diagnostiques, qu'il y ait eu présence de dépistage ou non. À l'opposé, un biais en faveur du dépistage pourrait être présent, puisque les patients sans dépistage font partie d'une cohorte historique (accès différent aux soins, identification plus difficile), qu'ils sont plus âgés que les patients soumis au dépistage et ont généralement un phénotype plus sévère que les patients repérés par le dépistage.

Comparaison 3 : patients asymptomatiques soumis au dépistage vs patients symptomatiques soumis au dépistage vs patients repérés d'après leurs signes cliniques

– La troisième comparaison inclut des patients soumis au dépistage non symptomatiques, des patients symptomatiques avant l'obtention de leur résultat de dépistage et des patients repérés d'après leurs signes cliniques, y compris des patients qui ont reçu un résultat faux négatif. Cette comparaison pourrait réduire certains biais associés à l'effet défavorable des cas sévères présents dans le groupe dépistage.

5.2 Issues cliniques

5.2.1 Mortalité

Des données sur la mortalité ont été répertoriées dans six des études incluses dans la revue systématique [Kang *et al.*, 2018; Immonen *et al.*, 2016; Lund *et al.*, 2012; Sykut-Cegielska *et al.*, 2011; Sperk *et al.*, 2010; Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Toutes études confondues, la mortalité est passée de 10 % (3/30) dans le groupe traité précocement à 36 % (n = 30/83) dans le groupe traité tardivement. L'âge médian au décès est de 28 jours dans le groupe traité précocement (min.-max. = 3 jours-3 mois) et de 4 mois dans le groupe traité tardivement (min.-max. = 2 jours-10 ans).

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée dans cinq des six études incluses dans la comparaison 1 ([tableau 9](#)). Toutefois, dans l'étude de Sykut-Cegielska *et al.* [2011], une différence statistiquement significative a été observée concernant le nombre de décès dans le groupe de patients symptomatiques comparativement à celui des patients asymptomatiques.

Tableau 9 Mortalité observée dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Kang <i>et al.</i> [2018]	7	1/1 (100 %)†	2/6 (33 %)	1	-
Immonen <i>et al.</i> [2016]	16	0/1 (0 %)	6/15 (40 %)	1	+
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	0,4	+
Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011]	59	1/15 (7 %)	19/44(43 %)	< 0,05	+
Sperk <i>et al.</i> [2010]	6	1/3 (33 %)‡	0/3 (0 %)	1	-
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	2/10 (20 %)	6/17 (35 %)	0,17	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

† forme familiale sévère.

‡enfant symptomatique à 3 mois.

Abréviation : n : nombre.

Aucune différence significative concernant le nombre de décès n'a été observée dans quatre des études incluses dans la comparaison 2 ([tableau 10](#)). Une étude a toutefois montré une augmentation statistiquement significative du nombre des décès dans le groupe de patients repérés cliniquement comparativement aux patients soumis au dépistage [Sykut-Cegielska *et al.*, 2011]. Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], sept décès ont été enregistrés, cinq chez les patients repérés cliniquement et deux chez les patients soumis au dépistage. Aucune différence significative n'a été trouvée. L'âge médian au décès des patients repérés cliniquement est de sept mois, tandis que l'âge médian des patients soumis au dépistage est de 31 mois ([tableau 10](#)).

Tableau 10 Mortalité observée dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Kang <i>et al.</i> [2018]	7	1/1 (100 %) [†]	2/6 (33 %)	1	-
Immonen <i>et al.</i> [2016]	16	0/1 (0 %)	6/15 (40 %)	1	+
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	0,4	+
Sykut-Cegielska <i>et al.</i> [2011]	52	1/15 (7 %)	13/37 (43 %)	0,04	+
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	25	2/10 (20 %)	6/15 (40 %)	0,67	+
Rücklová <i>et al.</i> [2021]	28	2/16 (13 %)	5/12 (42 %)	0,1	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe dépistage, un « + » est employé alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

[†] forme familiale sévère.

Abréviation : n : nombre.

Lorsque les comparaisons ont été effectuées entre les trois groupes de patients de la comparaison 3, aucune différence significative n'a été trouvée concernant la mortalité ([tableau 11](#)).

Tableau 11 Mortalité observée dans la comparaison 3

Étude	N	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	0/4 (0 %)	2/6 (33 %)	6/17 (35 %)	0,42

Abréviation : n : nombre

5.2.2 Problèmes cardiaques

Sept articles ont traité des problèmes cardiaques [De Biase *et al.*, 2017; Gillingham *et al.*, 2017; Immonen *et al.*, 2016; Karall *et al.*, 2015; Lund *et al.*, 2012; Sperk *et al.*, 2010]. Dans toutes les études, moins de problèmes cardiaques ont été observés dans le groupe traité précocement (0-40 %, 5/31) que dans le groupe traité tardivement (25-100 %, 20/32).

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée dans cinq des six études incluses dans la comparaison 1 ([tableau 12](#)). Significativement plus de problèmes cardiaques ont été observés dans le groupe de patients symptomatiques que dans celui des patients asymptomatiques [Gillingham *et al.*, 2017]. L'âge médian des individus à la fin de l'étude était de neuf ans pour les personnes asymptomatiques au début du traitement contre 17 ans pour les personnes symptomatiques.

Tableau 12 Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Immonen <i>et al.</i> [2016]	11	0/1 (0 %)	6/10 (60 %)	0,46	+
Gillingham <i>et al.</i> [2017]	12	0/7 (0 %)	3/5 (60 %)	< 0,05	+
Sperk <i>et al.</i> [2010]	6	0/3 (0 %)	2/3 (67 %)	0,4	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (20 %)	1/4 (25 %)	1	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/6 (17 %)	6/8 (75 %)	1	+
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	2/2(100 %)	1	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre

Aucune différence statistique dans le nombre de problèmes cardiaques n'a été observée dans quatre des six études incluses dans l'analyse de la comparaison 2 ([tableau 13](#)). Une diminution statistiquement significative du nombre des cardiomyopathies dans le groupe de patients soumis au dépistage a été observée comparativement aux patients soumis au repérés cliniquement dans deux études [Karall *et al.*, 2015] [Gillingham *et al.*, 2017]. Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], sept individus ont vécu des épisodes d'insuffisance cardiaque aigüe, quatre patients repérés cliniquement et trois patients soumis au dépistage. Aucune différence significative n'a été trouvée. Aucune différence dans l'intensité des symptômes n'a été observée entre les deux groupes ([tableau 13](#)). Tous les patients ont été examinés pour déceler la présence d'une cardiomyopathie pendant leur suivi. Huit des douze patients repérés cliniquement (67 %) et six des seize patients soumis au dépistage (38 %) ont présenté cette complication.

Tableau 13 Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Immonen <i>et al.</i> [2016]	11	0/1 (0 %)	6/10 (60 %)	0,46	+
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	4/10 (40 %)	8/17 (47 %)	1	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	2/9 (22 %)	5/5 (100 %)	0,02	+
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	2/2 (100 %)	1	+
Gillingham <i>et al.</i> [2017]	12	0/7 (0 %)	3/5 (60 %)	0,0465	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	0,4	+
Rücklová <i>et al.</i> [2021]	28	3/16 (19 %)	4/12 (33 %)	0,22	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire. Abréviation : n : nombre.

Lorsque les comparaisons ont été effectuées entre les groupes de patients de la comparaison 3, une différence statistiquement significative concernant le nombre de cardiomyopathies a été observée dans le groupe dépistage asymptomatique ([tableau 14](#)) [Karall *et al.*, 2015]. Cette différence est causée par une fréquence élevée de cardiomyopathies dans le groupe repéré cliniquement en comparaison avec le groupe dépistage asymptomatique. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes concernant l'arythmie dans la seconde étude [De Biase *et al.*, 2017].

Tableau 14 Problèmes cardiaques observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/6 (22 %)	1/3 (100 %)	5/5 (100 %)	< 0,05
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (0 %)	0/2 (0 %)	1/2 (50 %)	1

Abréviation : n : nombre.

5.2.3 Problèmes hépatiques et syndrome de Reye

Deux études ont rapporté l'incidence de problèmes hépatiques entre les groupes traités précocement et ceux traités tardivement [Karall *et al.*, 2015; Lund *et al.*, 2012]. Moins de problèmes hépatiques ont été observés dans le groupe traité précocement pour les deux études. Une légère diminution du nombre de cas du syndrome de Reye a été observée dans le groupe traité précocement (n = 3/10, 30 %) comparativement au groupe traité tardivement (n = 6/17, 35,3 %).

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de patients asymptomatiques et symptomatiques en ce qui concerne la présence de problèmes hépatiques ([tableau 15](#)). Toutefois, une différence statistiquement significative dans le nombre de problèmes hépatiques en faveur du

dépistage a été observée dans une des trois études incluses dans l'analyse de la comparaison 2 ([tableau 16](#)). Aucune différence significative dans le nombre de problèmes hépatiques n'a été observée entre les groupes de patients de la comparaison 3 ([tableau 17](#)).

Tableau 15 Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	0,4	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/6 (7 %)	4/8 (50 %)	0,4	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 16 Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	3/10 (30 %)	6/17 (35 %)	0,69	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/9 (11 %)	4/5 (80 %)	0,02	+
Lund <i>et al.</i> [2012]	5	0/3 (0 %)	2/2 (100 %)	0,4	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 17 Problèmes hépatiques observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/6 (17 %)	0/3 (80 %)	4/5 (80 %)	0,06

Abréviation : n : nombre.

5.2.4 Problèmes visuels

La présence de problèmes visuels a été analysée dans sept articles [De Biase *et al.*, 2017; Boese *et al.*, 2016; Fahnehjelm *et al.*, 2016; Immonen *et al.*, 2016; Karall *et al.*, 2015; Haglind *et al.*, 2013; Fahnehjelm *et al.*, 2008]. Des résultats anormaux à l'électrorétinographie, des changements dans l'acuité visuelle, le fond de l'œil et les rétinopathies sont les issues cliniques rapportées dans les études.

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de patients en ce qui concerne la présence de problèmes visuels dans la comparaison 1 ([tableau 18](#)).

Tableau 18 Problèmes visuels observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Immonen <i>et al.</i> [2016]	20	0/1 (0 %)	9/19 (47 %)	0,22	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	2/6 (33 %)	6/8 (75 %)	0,28	+
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2008]	9	1/1 [†] (100 %)	7/8 (88 %)	1	-
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	12	2/3 (66 %)	9/9 (100 %)	0,25	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	1/1 [‡] (100 %)	3/4 (75 %)	1	-

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

[†] Historique familial de cas sévère.

[‡] Développement de symptômes après le diagnostic.

Abréviation : n : nombre.

De plus, aucune différence statistique concernant le nombre de problèmes visuels n'a été observée dans cinq des six études incluses dans l'analyse de la comparaison 2 ([tableau 19](#)), alors que, dans la sixième étude, l'apparition de rétinopathies était statistiquement moins commune chez les individus soumis au dépistage que chez les individus repérés cliniquement [Karall *et al.*, 2015]. Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], 21 individus ont été examinés afin de détecter d'éventuels problèmes de rétinopathie. Six patients repérés cliniquement et onze patients soumis au dépistage présentaient des signes de rétinopathie. Parmi ces individus, la majorité présentait une rétinopathie légère, sauf deux repérés par le dépistage, chez qui la condition a évolué pour atteindre le stade modéré (n = 1) et sévère (n = 1). Aucune comparaison n'a été effectuée entre les groupes ([tableau 19](#)).

Tableau 19 Problèmes visuels observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Immonen <i>et al.</i> [2016]	11	0/1 (0 %)	9/10 (90 %)	0,22	+
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	3/9 (33 %)	5/5 (100 %)	0,03	+
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2008]	9	1/1 [†] (100 %)	7/8 (88 %)	1	-
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	12	2/3 (67 %)	9/9 (100 %)	0,25	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	2/3 (67 %)	2/2 (100 %)	0	+
Boese <i>et al.</i> [2016]	21	7/7 (100 %)	12/14 (86 %)	0,53	-
Rücklová <i>et al.</i> [2021]	21	11/13 (85 %)	6/8 (75 %)	-	-

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe dépistage, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

[†] Historique familial de cas sévère.

Abréviation : n : nombre.

Les problèmes visuels ont été rapportés dans les trois groupes de patients de la comparaison 3 ([tableau 20](#)). Aucune différence significative n'a été trouvée dans deux études. Cependant, une étude a montré une différence statistiquement significative dans le nombre de rétinopathies en faveur des patients asymptomatiques du groupe dépistage [Karall *et al.*, 2015].

Tableau 20 Problèmes visuels observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	1/6 (17 %)	1/3 (33 %)	4/5 (80 %)	0,05
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	1/1 (100 %)	1/2 (50 %)	2/2 (100 %)	1
Boese <i>et al.</i> [2016]	21	0/6 (0 %)	0/1 (0 %)	2/14 (14 %)	1

Abréviation : n : nombre.

5.2.5 Problèmes neurologiques

La présence de problèmes neurologiques a été analysée dans quatre études [De Biase *et al.*, 2017; Fahnehjelm *et al.*, 2016; Karall *et al.*, 2015; Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Les issues cliniques rapportées dans les études sont l'épilepsie, les neuropathies et les symptômes neurologiques. Dans toutes les études qui ont observé ces complications, aucun problème neurologique n'a été observé chez les individus qui ont été traités précocement (0 % n = 0/15) en comparaison avec les individus traités tardivement (n = 10/36, 27,7 %, entre 17,7 et 33,3 % selon les études).

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence significative concernant la présence de problèmes neurologiques n'a été observée dans la comparaison 1 ([tableau 21](#)), la comparaison 2 ([tableau 22](#)) et la comparaison 3 ([tableau 23](#)).

Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], 23 individus ont été examinés afin de détecter d'éventuels problèmes de neuropathie. Parmi eux, 10 patients soumis au dépistage et 7 patients repérés cliniquement étaient atteints d'une neuropathie.

La plupart présentaient une neuropathie légère, à l'exception de six patients chez qui la progression était modérée (n = 2, repéré cliniquement et 4 soumis au dépistage) et un patient repéré cliniquement avec une progression sévère. Aucune comparaison n'a été effectuée entre les groupes ([tableau 22](#)).

Tableau 21 Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Karall <i>et al.</i> [2015]	14	0/6 (0 %)	0/8 (0 %)	n.r.	=
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	11	0/3 (0 %)	3/8 (38 %)	0,51	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (0 %)	1/4 (25 %)	1	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire. Un « = » signifie qu'aucun effet n'a été observé.

Abréviations : n : nombre ; n.r. : non rapporté.

Tableau 22 Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	11	0/3 (0 %)	3/8 (38 %)	n.s.	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	n.s.	+
Rücklová <i>et al.</i> [2021]	23	10/16 (63 %)	7/7 (100 %)	-	-

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe dépistage, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire

Abréviation : n : nombre , n.s. : non significatif

Tableau 23 Problèmes neurologiques observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1(0 %)	0/2 (0 %)	1/2 (50 %)	1

Abréviation : n : nombre.

5.2.6 Problèmes moteurs et musculaires

Les issues cliniques rapportées dans les études retenues sont des retards dans le développement psychomoteur, des myopathies, des épisodes de rhabdomyolyse et de la myoglobulinurie [De Biase *et al.*, 2017; Boese *et al.*, 2016; Karall *et al.*, 2015; Sperk *et al.*, 2010; Spiekerkoetter *et al.*, 2009; Fahnehjelm *et al.*, 2008]. Dans les six études qui ont reconnu des problèmes moteurs et musculaires, ces problèmes ont été observés en moindre quantité dans le groupe de patients traités précocement (0-40 %) en comparaison avec le groupe de patients traités tardivement (25-82 %).

Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée dans les trois études incluses dans l'analyse de la comparaison 1 ([tableau 24](#)) en ce qui concerne la présence de problèmes moteurs ou musculaires. Aucune différence statistique dans le nombre de ces complications n'a été observée dans deux des trois études utilisées dans l'analyse de la comparaison 2 ([tableau 25](#)). Moins de cas d'hypotonie/myopathie ont cependant été observés, de manière statistiquement significative, dans le groupe de patients soumis au dépistage comparativement au groupe de patients sans dépistage dans l'étude de Spiekerkotter et ses collaborateurs

[2009]. Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], 21 individus ont vécu des épisodes de rhabdomyolyse, huit patients repérés cliniquement et treize patients soumis au dépistage ([tableau 25](#)). Aucune différence significative n'a été trouvée. Toutefois, les épisodes de rhabdomyolyse ont été plus sévères dans le groupe de patients soumis au dépistage (score de sévérité/patient-années $p < 0,0001$).

Aucune différence statistique n'a été observée entre les patients du sous-groupe d'analyse de la comparaison 3 en ce qui concerne la présence de problèmes moteurs ou musculaires ([tableau 26](#)).

Tableau 24 Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Sperk <i>et al.</i> [2010]	6	0/3 (0 %)	1/3 (33 %)	1	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (0 %)	1/4 (25 %)	1	+
Boese <i>et al.</i> [2016]	20	5/6 (83 %)	14/14 (100 %)	0,3	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 25 Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	4/10 (40 %)	14/17 (82 %)	0,03	+
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	0,4	+
Boese <i>et al.</i> [2016]	20	5/6 (83 %)	14/14 (100 %)	0,3	+
Rücklová <i>et al.</i> [2021]	28	13/16 (81 %)	8/12 (67 %)	0,053	-

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe soumis au dépistage, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 26 Problèmes moteurs et musculaires observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (0 %)	2/2 (100 %)	1/2 (50 %)	1

Abréviation : n : nombre.

5.2.7 Hypoglycémie

Trois études rapportent l'hypoglycémie comme complication [Fahnehjelm *et al.*, 2016; Sperk *et al.*, 2010; Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Lors des analyses par sous-groupes, aucune différence statistique dans le nombre de ces complications n'a été observée dans les deux études qui ont servi à l'analyse de la comparaison 1 ([tableau 27](#)). Lors de l'analyse de la comparaison 2, une des deux études a rapporté une diminution statistiquement significative du nombre des cas d'hypoglycémie dans le groupe des patients soumis au dépistage comparativement à ceux repérés cliniquement ([tableau 28](#)) [Spiekerkoetter *et al.*, 2009]. Aucune différence significative entre les patients de la comparaison 3 n'a été observée concernant cette complication ([tableau 29](#)).

Tableau 27 Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 1

Étude	n	Comparaison 1			
		Asymptomatique	Symptomatique	p	Effet*
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	12	1/3 (33 %)	7/9 (78 %)	0,27	+
Sperk <i>et al.</i> [2010]	6	1/3 (33 %)	3/3 (100 %)	0,4	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe asymptomatique, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 28 Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 2

Étude	n	Comparaison 2			
		Dépistage	Repérage clinique	p	Effet*
Fahnehjelm <i>et al.</i> [2016]	12	1/3 (33 %)	7/9 (78 %)	0,27	+
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009]	27	4/10 (40 %)	15/17 (88 %)	0,02	+

* Si les résultats observés semblent être en faveur du groupe soumis au dépistage, un « + » est employé, alors qu'un « - » est employé en situation contraire.

Abréviation : n : nombre.

Tableau 29 Cas d'hypoglycémie observés dans la comparaison 3

Étude	n	Comparaison 3			
		Dépistage (asympto.)	Dépistage (sympto.)	Repérage clinique	p
De Biase <i>et al.</i> [2017]	5	0/1 (0 %)	2/2 (100 %)	1/2 (50 %)	0,6

Abréviation : n : nombre.

5.2.8 Autres complications

Dans l'étude de Rucklova et ses collaborateurs [2021], 10 individus ont vécu des épisodes de perte de conscience, sept patients repérés cliniquement et trois patients repérés par dépistage. Une différence significative entre les deux groupes a été trouvée ($p = 0,006$). De plus, 5 des 28 individus chez qui les troubles intellectuels ont été analysés ont présenté des retards, le quart des patients repérés cliniquement ($n = 3/12$) et le huitième des patients soumis au dépistage ($n = 2/16$).

POINTS SAILLANTS

Le dépistage néonatal semble être plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire la mortalité et les problèmes cardiaques chez les patients atteints de LCHADD/TFPD.

Les problèmes hépatiques, visuels, musculaires et les cas d'hypoglycémie pourraient aussi être moins courants chez les patients soumis au dépistage ou qui sont asymptomatiques.

Le dépistage néonatal ne semble pas avoir un effet positif sur les problèmes neurologiques.

De nombreuses limites sont présentes dans les études retenues par la revue systématique, incitant à une certaine vigilance dans l'interprétation des résultats.

6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et des citoyens à propos de ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. Compte tenu de 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*, consultable sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif et délibératif permanent ont souligné divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

POINTS SAILLANTS

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

Le dépistage de LCHADD/TFPD ne s'accompagne pas d'enjeux spécifiques, outre ceux associés au dépistage néonatal de façon générale.

7 STATUT INTERNATIONAL

La description de la situation actuelle du dépistage est basée sur la revue de la littérature et sur un survol de la littérature grise. Elle est fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage. Aucune appréciation de la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position n'a été effectuée.

Plusieurs programmes de dépistage néonatal offrent le dépistage de LCHADD/TFPD par MS/MS sur un échantillon sanguin. Aux États-Unis, tous les États font ce dépistage. De plus, 15 pays d'Europe, l'Argentine, le Costa Rica, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, Singapour, la Chine, Taiwan, la Corée du Sud le Japon et quelques pays du Moyen-Orient dépistent aussi LCHADD [HAS, 2020; Castineras *et al.*, 2019; Therrell *et al.*, 2015]. Au Canada, cette erreur innée du métabolisme est soumise au dépistage dans toutes les provinces et les territoires.

La décision d'implanter ou non le dépistage dans les différentes autorités ne repose pas nécessairement sur une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert, 2006]. Quelques avis se prononçant sur la pertinence du dépistage néonatal du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) ont été retracés. Certains ont recommandé le dépistage néonatal de la VLCADD ([tableau 30](#)), alors qu'une organisation n'a pas recommandé ce dépistage ([tableau 31](#)).

Tableau 30 Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de LCHADD/TFPD

Organisme	Pays	Argumentaire
HAS [2020]	France	▪ Réduirait la mortalité, les retards de croissance, les cardiomyopathies et la mort subite ▪ Réduit l'errance diagnostique
HGSA [2019]	Australasie	▪ L'avantage du diagnostic précoce justifie les coûts ▪ Un diagnostic précoce a démontré des avantages ▪ Un test de dépistage approprié existe, et les modalités de prise en charge sont connues
Einoder-Moreno et Atienza Merino [2016]	Espagne (Galicie)	▪ Traitement précoce efficace pour prévenir les cas d'hypoglycémie, la mort subite et les cardiopathies ▪ Traitement précoce ralentit les troubles neurologiques et oculaires ▪ Test performant
American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert [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.

Tableau 31 Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de LCHADD/TFPD

Organisme	Pays	Argumentaire
Fraser <i>et al.</i> [2019a]	Royaume-Uni	▪ Prévalence inconnue de la maladie ▪ Manque de corrélation génotype-phénotype ▪ Manque de données sur les faux négatifs

POINTS SAILLANTS

Le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD est implanté dans plus de 25 pays, y compris les États-Unis, et dans toutes les provinces canadiennes.

Sur le plan international, des organisations ou autorités responsables du dépistage néonatal, associations professionnelles ou agences d'évaluation des technologies se sont prononcées en faveur et une en défaveur du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD.

8 ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

8.1 Trajectoire de soins au Québec

Le programme de dépistage est offert à tous les bébés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec. La trajectoire de soins pour le dépistage néonatal est décrit en détail dans le cadre de référence du PQDNSU [MSSS, 2018a]. Les échantillons sanguins sont prélevés, dans la majorité des cas, au cours des 24 à 48 premières heures de vie du nouveau-né. Les parents doivent donner verbalement un consentement explicite avant que l'échantillon ne soit prélevé chez le nouveau-né.

Ensuite, les échantillons sont acheminés par la poste au centre fiduciaire (laboratoire d'analyse) au cours des 5 à 7 jours ouvrables suivant le prélèvement. Le centre fiduciaire analysera et établira un résultat pour chacun des échantillons en moins de trois jours ouvrables suivant leur réception. Il est estimé que le résultat du test de dépistage néonatal sera établi entre 10 et 13 jours après la naissance.

Un résultat au test de dépistage est considéré comme anormal s'il est difficile à interpréter, si les données paraissent aberrantes, s'il est positif selon les valeurs seuils établies ou si les données suggèrent une maladie significative sur le plan clinique, mais qui n'est pas dépistée par le programme de dépistage. L'algorithme général du programme de dépistage sanguin est présenté dans la [figure 2](#).

Figure 2 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin

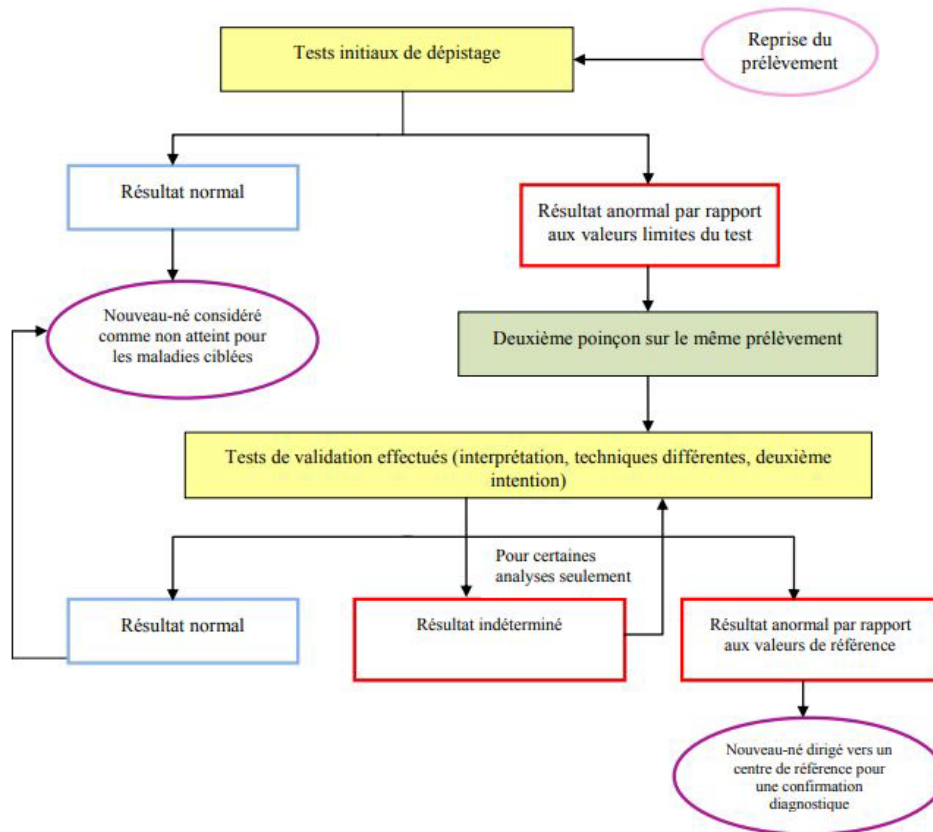
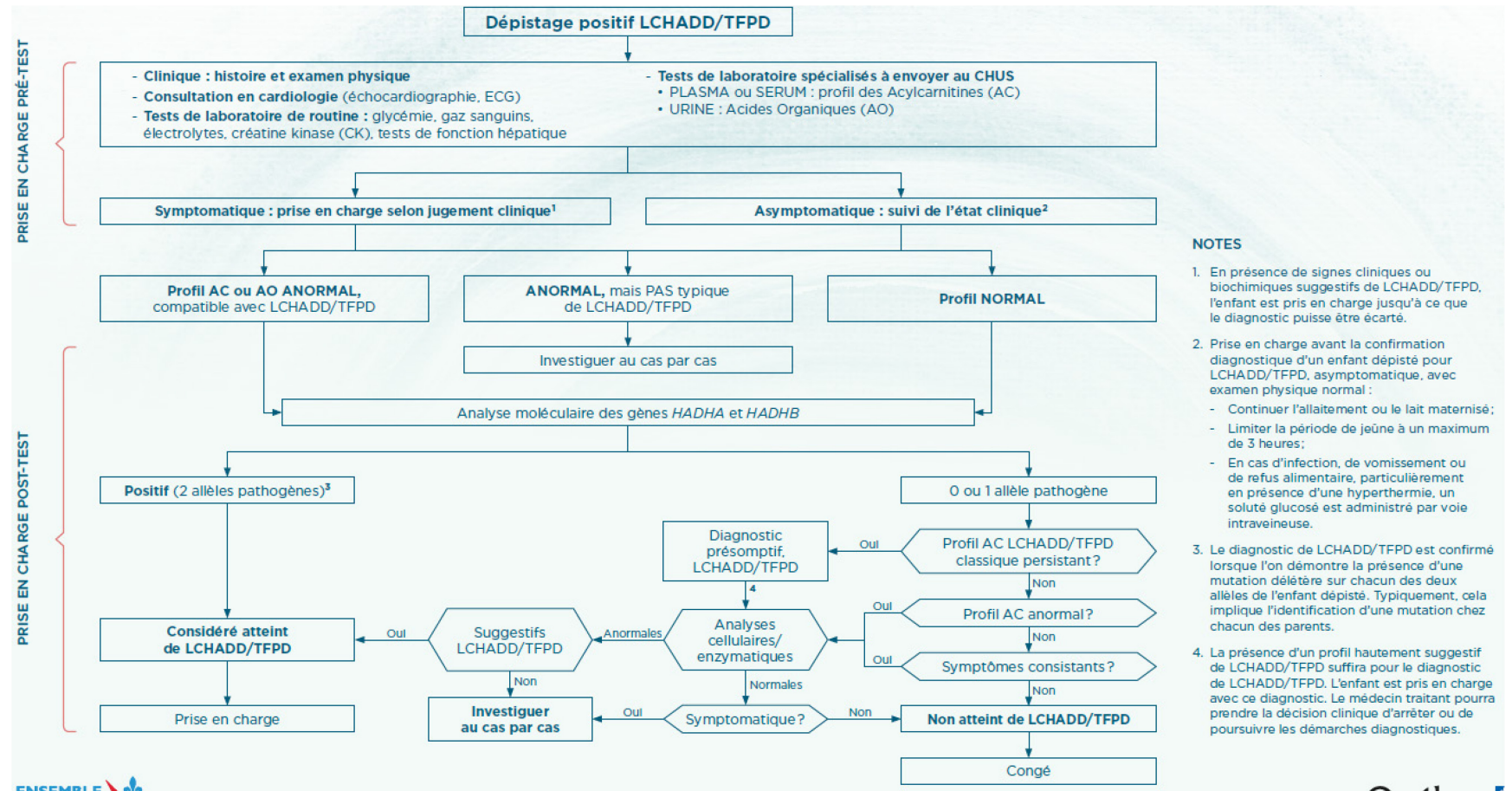


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, août 2018 [MSSS, 2018a].

Pour le dépistage de LCHADD/TFPD, l'algorithme est présenté à la [figure 3](#). Il explique le protocole de prise en charge initiale et la confirmation diagnostique et il est inspiré des lignes directrices d'Arnold et ses collaborateurs [MSSS, 2018b; Arnold *et al.*, 2009].

Figure 3 Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique d'un déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et d'un déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD)



Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2018b]

Sommairement, les parents d'un nouveau-né dont le résultat de dépistage est positif sont contactés par téléphone par le centre fiduciaire en premier lieu pour les informer d'un résultat positif au test de dépistage et ils sont référés sans tarder vers l'un des quatre centres de référence pour une confirmation diagnostique. Le centre fiduciaire communique aussi les résultats au centre de référence et demande une confirmation diagnostique et une prise en charge de l'enfant. Les professionnels du centre de référence contacteront les parents et rencontreront les patients dans un délai de 24 heures suivant le résultat du protocole de dépistage complété. Au besoin, un traitement sera amorcé immédiatement. La confirmation diagnostique doit être établie au cours des trois mois suivant la prise en charge.

Les centres de référence sont le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie – CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Une fois le diagnostic établi, une équipe multidisciplinaire d'un centre de référence prend en charge le nouveau-né et sa famille. Cette équipe multidisciplinaire se compose d'un médecin spécialisé en maladies métaboliques, d'un nutritionniste, d'une infirmière, d'un conseiller en génétique et de tout autre spécialiste selon les manifestations cliniques et complications de la maladie.

Le traitement de LCHADD/TFPD consiste en un traitement nutritionnel. Au Québec, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir des aliments adaptés à la diète prescrite. Le coût annuel moyen par patient atteint de LCHADD/TFPD varie considérablement avec les années et l'âge des patients, soit entre 50 \$ et 4 800 \$. [PAQTMMH, 2020; 2019; 2017; 2016; 2015; 2014; 2013; 2012].

8.2 Aspects organisationnels

Les enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares ont préalablement été décrits en 2020, lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter le dépistage de neuf EIM¹⁶. Ces enjeux avaient été colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les membres du comité consultatif ainsi que par un survol de la littérature scientifique et grise.

Brièvement, dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important afin que les enfants reçoivent rapidement leur diagnostic et aient accès aux soins et traitements requis selon leur condition. En effet, la formation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. La collecte de données est également une façon d'obtenir de l'information sur les maladies rares. En effet, les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, car ils permettent notamment

¹⁶ <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-sanguin-de-neuf-erreurs-innees-du-metabolisme.html>.

de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et l'utilisation des services qui en découle [Kemper *et al.*, 2019; Sahai *et al.*, 2010]. L'implantation d'un registre nécessite cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité.

L'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare, et l'établissement du diagnostic est un des premiers facteurs responsables de cette errance. Ce retard avant d'obtenir le bon diagnostic pourrait occasionner de graves conséquences [EURODIS, 2009], tout comme les lacunes présentes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic ou du soutien psychologique en attente du diagnostic.

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 pour les maladies qui peuvent se manifester précocement. Les facteurs les plus importants qui occasionne des retards sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons, et enfin la production du rapport des résultats. Ensuite, une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge à la suite d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements.

Finalement, l'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage a pour conséquence d'augmenter le besoin en services spécialisés. L'offre de services devrait 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 des maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

8.3 Revue de la littérature économique sur le dépistage de LCHADD/TFPD

Trois études traitant des conséquences économiques du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue¹⁷ (LCHADD) ont été retenues lors de la recherche de la littérature [Bessey *et al.*, 2020; Chilcott *et al.*, 2013; Cipriano *et al.*, 2007].

L'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-2](#) de l'annexe F. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique des trois études a été jugée bonne. Il faut noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité du dépistage du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD). Comme il sera détaillé plus loin, la généralisabilité des résultats de ces études au contexte québécois est toutefois limitée.

¹⁷ Aussi appelé déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue.

8.3.1 Caractéristiques des études

Les principales caractéristiques des études sont présentées au [tableau 32](#). Parmi les études sélectionnées, une est d'origine canadienne [Cipriano *et al.*, 2007], alors que les deux autres proviennent du Royaume-Uni [Bessey *et al.*, 2020; Chilcott *et al.*, 2013]. L'étude canadienne avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour élargir le programme ontarien de dépistage néonatal afin de découvrir chaque EIM indépendamment ou un ensemble jusqu'à 21 EIM. Parmi celles incluses au programme se trouvait LCHADD qui a occupé la douzième place de la séquence des EIM à dépister et analysé pour une cohorte de 130 000 nouveau-nés. Les intrants cliniques du modèle décisionnel comme la performance des tests, la prévalence des maladies, l'efficacité des traitements, la progression de la maladie et les taux de mortalité ont été estimés à partir des données de la littérature et de l'opinion d'experts. Les coûts des services de santé consommés ont été estimés à partir de la *London Centre Case Costing Initiative*, de l'Assurance-santé de l'Ontario (OHIP) et du Programme d'accès aux médicaments de l'Ontario. Les coûts des appareils MS/MS et ceux de leur maintenance ont été estimés à partir des données de deux fabricants de ces appareils. Les avantages cliniques ont été exprimés en termes d'années de survie associées à une option de dépistage. Ces données sur la survie ont été évaluées à partir de la table de mortalité de l'an 2000 de l'Organisation mondiale de la santé pour le Canada et à partir des données de la littérature ainsi que de l'opinion des membres du comité consultatif concernant la survie des personnes atteintes de maladies métaboliques.

Pour les études provenant du Royaume-Uni, tout d'abord Chilcott et ses collaborateurs [2013] ont effectué une évaluation de l'efficacité préalable à l'ajout de chacune des cinq EIM (MSUD, HCU, IVA, GA1, LCHADD) qui ont, par la suite, été intégrées au programme de dépistage néonatal anglais en 2014, à l'exception de LCHADD [UK NSC, 2013]. Les intrants cliniques du modèle décisionnel de cette étude ont été tirés d'une revue systématique de la littérature, et les coûts ont été estimés à partir des données clinico-administratives du système national de santé et services sociaux (NHS/PSS-UK). Les avantages cliniques ont été évalués en termes d'années de vie pondérées en fonction de la qualité (QALY). Quant à l'étude de Bessey et ses collaborateurs [2020], elle est une continuité de la précédente étude dans laquelle les auteurs ont employé les données sur l'incidence des maladies issues du dépistage entre 2014 et 2018 en analyse de sensibilité. Comme le LCHADD n'était pas dépisté, les caractéristiques et les résultats qui le concernent sont demeurés inchangés hormis la présentation des intervalles de crédibilité des résultats sur l'efficacité dans l'étude de Bessey et ses collaborateurs [2020].

8.3.2 Principaux résultats des études sur l'efficience

Selon les études provenant du Royaume-Uni [Bessey *et al.*, 2020; Chilcott *et al.*, 2013], le dépistage néonatal du LCHADD semble dominer par rapport à l'absence de son dépistage et il serait 100 % efficient selon les seuils d'efficience anglais : 20 000 et 30 000 £ par QALY ou 36 000 à 54 000 en dollars canadiens équivalents (CAD). Il faut cependant préciser que les avantages en termes de QALY seraient également minimes : 0,000114 année ou environ 1 heure. De plus, les auteurs ont estimé que cette conclusion était empreinte d'une grande incertitude liée, notamment, au fait que le portrait du déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHADD) lui-même ne pouvait être dissocié du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD), ce qui rendait difficile le paramétrage du modèle économique.

Tableau 32 Caractéristiques et résultats des études économiques

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Ontario, CANADA)	Bessey <i>et al.</i> [2020] (ROYAUME-UNI)	Chilcott <i>et al.</i> [2013] (ROYAUME-UNI)
Type d'analyse	Analyse coût-efficacité	Analyse coût-utilité	Analyse coût-utilité
Perspective	Système de santé, système social et scolaire (Ontario, CANADA)	Système de santé et services sociaux (NHS/PSS-UK)	Système de santé et services sociaux (NHS/PSS-UK)
Population	Cohorte de 130 000 nouveau-nés en Ontario au cours d'une année.	Cohorte de nouveau-nés au Royaume-Uni	Cohorte de nouveau-nés au Royaume-Uni
Intervention	Dépistage néonatal du LCHADD évalué isolément ou en ajout aux 11 autres EIM.	Ajout de 5 EIM (MSUD, HCY, IVA, GA1, LCHADD) au programme de dépistage néonatal.	Ajout de 5 EIM (MSUD, HCY, IVA, GA1, LCHADD) au programme de dépistage néonatal.
Comparateur	Absence de dépistage néonatal du LCHADD	Absence de dépistage néonatal de ces 5 EIM	Absence de dépistage néonatal de ces 5 EIM
Horizon temporel	À vie	À vie	À vie
Type de modèle	Arbre décisionnel	Arbre décisionnel	Arbre décisionnel
Principaux intrants	▶ Incidence du LCHADD : 1/250 000 ▶ Performance de la SMMET pour LCHADD : sensibilité 100 %; spécificité 99,95 % ▶ Participation au dépistage : 98 % ▶ Bénéfices : ils ont été estimés en termes d'années de vie gagnées (AVG). ▶ Coûts : les coûts de diagnostic, de traitement et de suivi.	▶ Incidence des cas non dépistés 0,55 (IC 95 % : 0,40; 0,68); dépistés 0,65 (IC 95 % : 0,52; 0,79) sur 100 000 naissances: ▶ Performance de la SMMET pour LCHADD : sensibilité 89,35 % (IC 95 % : 38,34 %-100 %); spécificité 100 % ▶ Participation au dépistage : non précisée ▶ Bénéfices : ils ont été estimés en termes d'années de vie gagnées ajustées selon la qualité (QALY gagnée). ▶ Coûts : les coûts de diagnostic, de traitement et de suivi.	▶ Incidence : cas non dépistés 0,55 (IC 95 % : 0,40; 0,68); dépistés 0,65 (IC 95 % : 0,52; 0,79) sur 100 000 naissances ▶ Performance de la SMMET pour LCHADD : sensibilité 89,35 % (IC 95 % : 38,34 %, 99,89 %); spécificité 100 % (IC 95 % : 99,98 %, 100 %) ▶ Participation au dépistage : non précisée ▶ Bénéfices : ils ont été estimés en termes d'années de vie gagnées ajustées selon la qualité (QALY gagnée). ▶ Coûts : les coûts de diagnostic, de traitement et de suivi.
Année financière (monnaie)	▶ 2004 (CAD)	▶ 2011-2012 (GBP £)	▶ 2011-2012 (GBP £)
Taux d'actualisation	▶ 3 % (coûts et QALY)	▶ 1,5 % (coûts et QALY)	▶ 1,5 % (Coûts et QALY)

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Ontario, CANADA)	Bessey <i>et al.</i> [2020] (ROYAUME-UNI)	Chilcott <i>et al.</i> [2013] (ROYAUME-UNI)
Résultats	1) LCHADD évalué isolément vs absence de dépistage : ▶ En incluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS) - Δ Coûts : 20 CAD (28,66 CAD 2022) par nouveau-né dépisté - Δ AVG : 0,0000188 AVG - RCEI : 1 063 830 CAD /AVG (1 524 584 CAD 2022/AVG) ▶ En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS : - 1,63 CAD (2,34 CAD 2022) par nouveau-né dépisté - Δ AVG : 0,0000188 AVG - RCEI : 86 702 CAD/AVG (124 253 CAD 2022/AVG) 2) LCHADD en ajout au dépistage de 11 autres EIM : - Δ Coûts : 43,68 CAD (62,60 CAD 2022) par nouveau-né dépisté - Δ AVG : 0,000653 AVG ▶ RCEI : 66 384 CAD/AVG (95 135 CAD 2022/AVG)	Dépistage de LCHADD vs absence de dépistage - Δ Coûts : - £2,40 (IC 95 % : - £4,04; - £0,76) (- 4,18 CAD 2022 (IC 95 % : - 7,04 CAD 2022; 1,32 CAD 2022) - Δ QALY : 0,000114 (IC 95 % : 0,000046; 0,000158) - RCUI : le dépistage de LCHADD domine par rapport à l'absence de dépistage ▶ La probabilité de l'efficacité du dépistage de LCHADD au seuil du NICE (entre 20 000 et 30 000 £) est de 100 %.	Dépistage de LCHADD vs absence de dépistage - Δ Coûts : - £2,40 (- 4,18 CAD 2022) - Δ Bénéfices : 0,000114 - RCUI : le dépistage de LCHADD domine par rapport à l'absence de dépistage.

Sigles et acronymes : AVG : année de vie gagnée; CAD: dollars canadiens; EIM : erreur innée du métabolisme; GBP £: *British pound sterling*; GA1 : acidémie glutarique de type 1; HCY : homocystinurie; IVA : acidémie isovalérique; LCHADD : déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longue chaîne; LY : *life-year*; MSUD : leucinoïse (maladie des urines à odeur de sirop d'érable); NHS/PSS : National Health Service/Personal social services; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; UK : United Kingdom.

8.3.3 Limites des études économiques

La limite principale des études sélectionnées concerne la validité externe, c'est-à-dire la généralisation et la transférabilité des résultats au contexte québécois. En effet, certains paramètres cliniques (incidence et participation au dépistage) et les coûts associés aux appareils et à leur maintenance, au diagnostic, aux traitements et au suivi varient d'un système de santé à un autre. Bien qu'une étude en contexte canadien (Ontario) ait été repérée [Cipriano *et al.*, 2007] et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, les données employées reposent sur des coûts de 2004 et pourraient avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance. De plus, certaines hypothèses des auteurs concernant, notamment, la séquence d'ajout des EIM au dépistage néonatal et la trajectoire de prise en charge des nouveau-nés atteints ou suspectés d'être atteints pourraient différer de la réalité du contexte québécois. Enfin, les hypothèses sur l'évolution clinique de LCHADD proposées par les auteurs ne semblent pas refléter ce qui a été observé dans la littérature et par les membres du comité consultatif.

8.4 Analyse d'impact budgétaire

Dans le contexte actuel au Québec, une analyse d'impact budgétaire du dépistage du LCHADD et du TFPD devrait mesurer la différence de coûts (dépenses supplémentaires ou économies réalisées) entre le maintien de leur dépistage et leur retrait du PQDNS. Cependant, cette analyse ne peut être faite de façon suffisamment juste, précise et rigoureuse, et ce, principalement pour les raisons suivantes :

- Depuis l'ajout du LCHADD et du TFPD au PQDNS en 2018, aucun cas n'a été détecté au cours des trois dernières années selon les données actuellement disponibles;
- La difficulté de différencier le dépistage de l'absence de dépistage du LCHADD/TFPD :
 - le dépistage est fait sur la plateforme MS/MS dont la tarification par palier est actuellement au niveau de 8 à 15 EIM (la valeur pondérée est de 11,8). Le maintien ou le retrait du LCHADD/TFPD ne changerait pas le palier. Bref, selon ce mode de tarification, aucune dépense supplémentaire ou économie ne serait réalisée sur la plateforme MS/MS;
 - même si le dépistage du LCHADD/TFPD génère des faux positifs qui sont orientés dans le système de santé pour confirmation diagnostique selon l'algorithme présenté à la [figure 3](#) de la [section 8.1](#), il est difficile d'affirmer que le nombre de références serait différent de celui sans le dépistage (repérage d'après les signes cliniques). En effet, même si les volumétries peuvent être sous-estimées considérant l'hétérogénéité des noms, symboles, codes et autres moyens employés par les établissements du réseau de la santé du Québec pour désigner une analyse ou un même type d'analyse (par exemple panels multigéniques, voire l'analyse du génome

entier), l'analyse des données concernant les tests de confirmation diagnostique du LCHADD/TFPD (analyse moléculaire des gènes *HADHA* et *HADHB*) envoyés hors Québec avant (2014-2017) et après l'ajout du dépistage du LCHADD/TFPD (2018-2020) montre que les volumétries ne seraient pas différentes. Il est donc difficile de quantifier l'effet du dépistage sur la référence des cas suspects de LCHADD/TFPD vers une démarche diagnostique.

En conclusion, même si l'impact budgétaire associé au maintien ou au retrait du dépistage du LCHADD/TFPD ne peut être rigoureusement estimé, les éléments tels que la très faible prévalence et la performance élevée du test de dépistage du LCHADD/TFPD ainsi que l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS liés au dépistage du LCHADD/TFPD suggèrent que cet impact budgétaire serait très limité.

POINTS SAILLANTS

Aspects organisationnels

Au Québec, le résultat du test de dépistage est obtenu entre 10 et 13 jours de vie du nouveau-né, ce qui pourrait être un enjeu pour une minorité (13 %) des patients atteint de LCHADD/TFPD

Les principaux enjeux organisationnels associés au dépistage sont le peu de connaissances sur les maladies rares chez les professionnels de la santé et, pour les parents, l'errance diagnostique en absence de dépistage, le soutien psychologique souvent limité pendant l'attente d'une confirmation diagnostique et la disponibilité restreinte des services en soins spécialisés, particulièrement en région.

Aspects économiques

Sur la base des trois études incluses dans la revue économique, il est difficile de se prononcer sur l'efficacité du dépistage de LCHADD/TFPD et sur la transférabilité des résultats au contexte québécois. Le dépistage n'est pas efficace selon une étude canadienne (Ontario), mais dominant d'après deux études du Royaume-Uni. Les gains cliniques sont également minimes selon les trois études.

Bien que l'impact budgétaire associé au maintien ou au retrait du dépistage du LCHADD/TFPD du programme dans le contexte québécois soit difficilement estimable, notamment à cause du court délai depuis le début du dépistage en 2018, de la faible prévalence et de la performance élevée du test de dépistage, l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS suggère que cet impact budgétaire ne serait pas significatif.

DISCUSSION

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue¹⁸ (LCHADD) et le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) sont des maladies génétiques autosomiques récessives associées à une anomalie dans la bêta-oxydation des acides gras. Les deux maladies sont indissociables du point de vue du test de dépistage néonatal et elles sont donc dépistées conjointement. Le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD, accompagné de l'adhésion au traitement nutritionnel, peut réduire la mortalité, les problèmes cardiaques, les problèmes hépatiques, visuels, musculaires et les épisodes d'hypoglycémie. Cependant, un repérage précoce des patients par le dépistage néonatal n'aurait pas d'impact sur le développement des problèmes neurologiques.

Très faible prévalence au Québec

Au cours des trois années suivant la mise en application du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD, aucun cas de l'une ou l'autre des maladies n'a été repéré par le programme de dépistage québécois. Lors de discussions avec les membres du comité délibératif permanent, la pertinence de maintenir le dépistage d'une maladie pour laquelle il n'y a aucun cas détecté a été abordée. Cependant, grâce au PAQTMMH, il est possible de savoir que des cas ont été diagnostiqués préalablement au Québec puisque, entre 2011 et 2020, un maximum de sept patients étaient inscrits annuellement au programme et qu'il serait donc probable qu'il y en ait encore d'autres [PAQTMMH, 2020; 2019; 2017; 2016; 2015; 2014; 2013; 2012]. De plus, l'inscription au PAQTMMH n'est pas nécessaire pour suivre le traitement nutritionnel. Un expert ontarien a mentionné, lors de l'évaluation d'un autre dépistage néonatal, qu'une période de cinq ans devrait s'écouler avant de réévaluer la pertinence d'un programme de dépistage de maladies rares. Il est fort probable que, au cours des prochaines années, au moins un cas de LCHADD/TFPD sera dépisté.

L'identification éventuelle de cas dépistés par l'actuel programme québécois permettra de voir si les résultats du dépistage sont disponibles en temps opportun. Selon les études consultées, si on se fie à l'âge à l'apparition des symptômes et au moment de l'obtention du résultat, il est possible que la grande majorité des nouveau-nés atteints obtiendront leur résultat en temps opportun au Québec. Cependant, le Royaume-Uni aurait décidé de ne pas implanter le dépistage de LCHADD/TFPD, puisque les deux patients dépistés durant leur projet pilote s'échelonnant sur un an ont reçu leur diagnostic après l'apparition de symptômes et qu'ils étaient même décédés [UK NSC, 2013].

¹⁸ Aussi appelé déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue.

Identification de porteurs

Le statut de porteur d'une EIM est impossible à déterminer directement par le test de dépistage basé sur la détection de variations dans le métabolisme et il n'est pas lié à l'objectif du programme de dépistage sanguin, c'est-à-dire offrir un traitement avant l'apparition des premiers symptômes pour limiter le risque de séquelles occasionnées par la maladie [MSSS, 2018a]. Cependant, dans les cas présentés ici, une fois reconnus au dépistage comme potentiellement atteints, les nouveau-nés subissent plusieurs tests biochimiques et moléculaires dans le but de confirmer le diagnostic. Le résultat de ces analyses est présenté aux parents, y compris le statut de porteur de l'enfant. Advenant un résultat de porteur ou un diagnostic positif, une évaluation génétique est aussi proposée aux parents pour déterminer leur statut de porteur de la maladie.

Durant les trois premières années suivant la mise en place du dépistage de LCHADD/TFPD au Québec, aucun nouveau-né n'a reçu un diagnostic de LCHADD/TFPD à la suite du dépistage néonatal. Cependant, moins de cinq nouveau-nés dont le test de dépistage était positif ont été identifiés comme porteurs à l'étape de la confirmation diagnostique. Dans cette situation, le statut de porteur est mentionné aux parents. Une évaluation génétique est aussi proposée aux parents pour déterminer leur statut de porteur de la maladie.

En 2012, le Comité d'éthique de la santé publique a publié un avis traitant du statut de porteur à la suite du dépistage néonatal sanguin. Selon les auteurs, le dévoilement du statut de porteur à un moment opportun apparaît comme l'option la plus raisonnable lorsque les valeurs de non-malfaisance envers l'enfant, d'autonomie de celui-ci et de transparence sont considérées, et qu'il n'y a pas de risque pour la santé de l'enfant à court ou moyen terme [CESP, 2012]. L'enjeu de la divulgation du statut de porteur se traduit par une tension entre le respect de l'autonomie de l'enfant, d'une part, et l'avantage potentiel pour les parents et la famille élargie sur le plan des choix reproductifs, d'autre part. Dans le cas de LCHADD/TFPD, la mère enceinte d'un enfant atteint, et qui est donc par le fait même porteuse, pourrait être à risque de complications graves durant la grossesse [Browning *et al.*, 2006; Shekhawat *et al.*, 2005]. Dans le cas où un nouveau-né aurait un statut de porteur de LCHADD/TFPD, il est opportun d'évaluer les parents pour connaître leur statut de porteur et déterminer leur risque d'avoir un enfant atteint, ainsi que les risques courus par la mère lors d'une future grossesse.

D'un autre côté, le test de dépistage néonatal sanguin est optimisé pour identifier les enfants atteints de LCHADD/TFPD en tentant de réduire le plus possible les faux négatifs et les faux positifs, y compris le statut de porteur. Donc, dans le cas du dépistage de LCHADD/TFPD, des porteurs seront identifiés, mais pas de façon systématique. Il est donc impossible de présumer que tous les enfants porteurs d'une mutation responsable de LCHADD/TFPD seront identifiés par le processus de dépistage.

Triheptanoïne : non remboursé

Le traitement de LCHADD/TFPD est principalement nutritionnel : alimentation fréquente, riche en glucides et pauvre en acides gras à chaîne longue ainsi qu'une supplémentation en huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Le triheptanoïne, une huile de TCM synthétique (principalement des C7) utilisée pour le traitement de soutien sans effet curatif, a été récemment développé et approuvé aux États-Unis (juin 2020) pour le traitement des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne [Shirley, 2020]. En 2021, l'INESSS a procédé à une évaluation aux fins d'inscription pour remboursement du triheptanoïne (Dojolvi^{MC}). Étant donné que les données sur l'efficacité et l'innocuité reposaient sur des études de trop faible qualité, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de ce traitement, et celui-ci n'a pas obtenu de recommandation de remboursement par le régime d'assurance médicaments du Québec [INESSS, 2021].

Aspects économiques

La revue de la littérature économique n'a pas permis de trouver une étude dont l'efficacité serait transposable au contexte québécois. Certains paramètres cliniques (prévalence et participation au dépistage) et les coûts associés aux appareils MS/MS et à leur maintenance, au diagnostic, aux traitements ainsi qu'au suivi varient d'un système de santé à un autre. Bien qu'une étude en contexte canadien (Ontario) ait été repérée [Cipriano *et al.*, 2007] et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, les données employées reposent sur des intrants cliniques et de coûts anciens, ce qui pourrait avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance. De plus, la prise en charge des patients peut avoir évolué, ce qui touche leur pronostic, les professionnels de la santé concernés et le suivi de ces patients.

Concernant l'impact budgétaire associé au maintien ou au retrait du dépistage du LCHADD/TFPD, le contexte actuel ne permet pas de l'estimer rigoureusement, notamment à cause du court délai depuis le début de leur dépistage en 2018 et du fait qu'aucun cas n'a été repéré au Québec. Compte tenu du niveau d'incertitude qui entoure l'efficacité du dépistage néonatal dans le contexte québécois et dans les études consultées, l'évaluation du différentiel d'efficacité entre le dépistage néonatal et le repérage d'après les signes cliniques est impossible. Ces incertitudes sont reflétées par la variation entre les conclusions des études sur l'efficacité du dépistage présentée dans la [section 5](#) et les avantages du dépistage présentés dans les publications économiques. Elles peuvent être expliquées en partie par l'évolution de la prise en charge au cours des différentes périodes d'observation rapportées dans la littérature et par la grande variation dans l'évolution de la maladie selon la forme qui atteint les patients.

Le manque de données propres au contexte québécois découle principalement du fait que les données clinico-administratives spécifiques aux patients qui ont reçu un diagnostic de LCHADD/TFPD ne sont pas disponibles. Il est donc impossible de connaître l'impact que l'implantation de ce dépistage pourrait avoir, de même que le pronostic des personnes atteintes. Un registre des maladies rares pourrait éventuellement corriger cette situation. Dans le présent contexte, il a donc été impossible

de mener une analyse coût-efficacité. Une analyse d'impact budgétaire du dépistage de LCHADD/TFPD n'a pas pu non plus être réalisée en raison de plusieurs contraintes, dont des incertitudes entourant la prévalence et la performance du test de dépistage, l'absence des coûts additionnels de la plateforme MS/MS liés au maintien ou au retrait du dépistage de LCHADD/TFPD de même que l'impossibilité d'effectuer une comparaison avant et après la mise en place du dépistage. Cependant, les éléments tels que la très faible prévalence et la performance élevée du test de dépistage du LCHADD/TFPD ainsi que l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS laissent penser que cet impact budgétaire serait limité.

Limites

Le présent avis présente quelques limites dont on devra tenir compte. D'abord, la littérature sur les maladies rares est limitée, et chaque publication traite d'un nombre restreint de patients. Compte tenu du peu de littérature disponible, toutes les études repérées ont donc été analysées, sans évaluation de leur qualité. Cependant, une revue systématique a été publiée et utilisée dans l'évaluation de l'efficacité du dépistage de LCHADD/TFPD, et une évaluation de la qualité a été menée pour cette revue systématique. Sur le plan de la sélection des études et de l'extraction des données, elles ont été validées par un deuxième professionnel uniquement pour les sections sur la performance et l'efficacité du test de dépistage. Des variations génétiques entre les différentes populations étudiées pourraient également constituer une limite importante lorsque les données sont appliquées au Québec. D'ailleurs, les données québécoises reposent sur les communications avec les différents membres du comité consultatif. Il a été impossible d'extraire des données clinico-administratives sur les patients québécois atteints de LCHADD/TFPD en raison de l'absence de code spécifique à cette maladie¹⁹.

¹⁹ Répertoire des diagnostics - CIM-10. Site Web : https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/facturation/repertoire-diagnostics/Pages/CIM-10_par-code.aspx.

CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Pronostic sombre chez les enfants non traités

- Un taux de mortalité variant entre 20 et 80 % a été observé sans le dépistage néonatal.
- LCHADD est responsable d'une certaine proportion de cas de mort subite du nourrisson.

Un traitement précoce améliorerait le pronostic

- Le traitement consiste à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse en évitant les périodes de jeûne prolongées et en offrant une alimentation fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à chaîne longue ainsi qu'un supplément d'huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM).
- Le traitement précoce réduirait la mortalité et la morbidité lorsque l'adhésion au traitement est bonne. Cependant, le traitement nutritionnel n'empêcherait pas l'apparition de complications neurologiques ou oculaires, mais pourrait les ralentir.

Un test de dépistage fiable et valide existe

- La performance du test calculée dans les différentes études de programmes respecte les normes du MSSS pour les valeurs de sensibilité et de spécificité ainsi que pour le taux de référence.
- Très peu de résultats faux positifs ou faux négatifs ont été observés dans les différents programmes de dépistage.
- Au Québec, LCHADD/TFPD sont dépistés depuis 2018 et aucun nouveau-né n'a depuis reçu de diagnostic positif de LCHADD/TFPD, alors que 17 ont eu un résultat faux positif.
- Pour la grande majorité des nouveau-nés atteints, le résultat du test de dépistage néonatal est obtenu en temps opportun.

Le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD semble efficace

- Le dépistage néonatal semble être plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire la mortalité et les problèmes cardiaques chez les patients atteints de LCHADD/TFPD
- Les problèmes hépatiques, visuels, musculaires et les épisodes d'hypoglycémie pourraient aussi être moins courants chez les patients soumis au dépistage ou asymptomatiques.
- Le dépistage néonatal ne semble pas avoir un effet positif sur les problèmes neurologiques.
- De nombreuses limites sont présentes dans les études retenues par la revue systématique, ce qui incite à une certaine vigilance dans l'interprétation des résultats.

Le fardeau économique du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD demeure incertain

- La revue de la littérature ne permet pas de statuer sur l'efficacité du dépistage étant donné que les résultats sont contradictoires. Les résultats des études disponibles dans la littérature sont difficilement comparables et transposables au contexte québécois.
- Bien que difficilement estimable dans le contexte actuel, l'impact budgétaire concernant le maintien ou le retrait du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD serait très limité compte tenu de la très faible prévalence, de la performance élevée du test de dépistage ainsi que de l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et les membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage. Les perspectives et enjeux soulevés lors de la rencontre avec le comité consultatif ont été partagés avec les membres du CDP. Les constats issus des analyses économiques, soit la revue de la littérature économique et l'analyse d'impact budgétaire, ont aussi été présentés et intégrés à leur délibération.

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

À la lumière des données disponibles, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné qu'il y avait des avantages cliniques indéniables au dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD). Ils ont aussi reconnu que le test semblait performant et que le dépistage semblait efficace selon l'information extraite de la littérature.

Les membres du CDP ont souligné qu'aucun cas n'a pu être identifié par le PQDNS depuis l'implantation du dépistage en 2018. Des nouveau-nés ont reçu un résultat de dépistage de LCHADD/TFPD positif, mais la confirmation diagnostique a conclu à un résultat faux positif, ce qui n'est pas une situation optimale dans un contexte de rareté des ressources. Il semble cependant qu'une période de trois ans de dépistage de LCHADD/TFPD soit insuffisante pour repérer des nouveau-nés atteints de cette maladie rare. Ainsi, il faudrait collecter des données sur une plus longue période afin de voir si des patients atteints de LCHADD/TFPD seraient découverts. Le cas échéant, il serait possible de réévaluer la pertinence de maintenir le dépistage de ces maladies au PQDNSU en incorporant des données du contexte québécois dans l'analyse de la pertinence.

Bien que l'analyse de l'efficacité ainsi que de l'impact budgétaire associé au maintien ou au retrait du dépistage ait été très limitée par l'absence de données, l'information disponible a amené les membres du CDP à conclure qu'il semble y avoir peu d'avantages au fait de retirer ces maladies du PQDNSU. Le coût du test de dépistage par palier a été discuté dans le contexte où il pourrait y avoir, éventuellement, l'ajout de maladies supplémentaires. Advenant une telle situation, la pertinence de maintenir le dépistage de LCHADD/TFPD pourrait être réévaluée, et celle de toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si elles demeurent toutes pertinentes dans le contexte québécois.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du dépistage de LCHADD/TFPD au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande le maintien du dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir le dépistage de LCHADD/TFPD pourrait être réévaluée ultérieurement, comme pour toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si ce dépistage demeure pertinent dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données nécessaires à une telle réévaluation [MSSS, 2022b].

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.
- AETMIS La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert Québec, Qc : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/EETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the eastern and north-western Jawf provinces of Saudi Arabia: Four years data from the newborn screening department, ministry of health, Dammam. *Current Pediatric Research* 2017;21(4):665-73.
- American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert G. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;96(3):85-90.
- Baruteau J, Sachs P, Broue P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, Ogier de Baulny H. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inher Metab Dis* 2013;36(5):795-803.
- Bastin J et Djouadi F. Anomalies de la B-oxydation mitochondriale des acides gras. *Medecine/Sciences* 2019;10(35):779-86.
- Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(4)

- Boese EA, Jain N, Jia Y, Schlechter CL, Harding CO, Gao SS, et al. Characterization of Chorioretinopathy Associated with Mitochondrial Trifunctional Protein Disorders: Long-Term Follow-up of 21 Cases. *Ophthalmology* 2016;123(10):2183-95.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2ième édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.
- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):115-20.
- 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.
- Castineras DE, Couce M, Marin JL, Gonzalez-Lamuno D, Rocha H. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 2019;91(2):128e.1-1-e.14.
- CESP Avis sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin : volets information, consentement et dévoilement du statut de porteur. Comité d'éthique de santé publique; 2012. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/1551>.
- 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.
- 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*. Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Dagher R, Massie R, Gentil BJ. MTP deficiency caused by HADHB mutations: Pathophysiology and clinical manifestations. *Mol Genet Metab* 2021;133(1):1-7.
- 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.
- De Biase I, Viau KS, Liu A, Yuzyuk T, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Diagnosis, Treatment, and Clinical Outcome of Patients with Mitochondrial Trifunctional Protein/Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep* 2017;31:63-71.

- den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, L IJ, Heymans HS, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109(1):99-104.
- Dulz S, Atiskova Y, Engel P, Wildner J, Tsiakas K, Santer R. Retained visual function in a subset of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). *Ophthalmic Genetics* 2021;42(1)(1):23-7.
- Duran M, Wanders RJ, de Jager JP, Dorland L, Bruinvis L, Ketting D, et al. 3-Hydroxydicarboxylic aciduria due to long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency associated with sudden neonatal death: protective effect of medium-chain triglyceride treatment. *Eur J Pediatr* 1991;150(3):190-5.
- 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 (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2016;(4)
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inher 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.
- Expanded newborn screening study [site Web]. Londres : UK National Screening Committee. 2013. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=386.
- Fahnehjelm KT, Holmstrom G, Ying L, Haglind CB, Nordenstrom A, Halldin M, et al. Ocular characteristics in 10 children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cross-sectional study with long-term follow-up. *Acta Ophthalmol* 2008;86(3):329-37.
- Fahnehjelm KT, Liu Y, Olsson D, Amren U, Haglind CB, Holmstrom G, et al. Most patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency develop pathological or subnormal retinal function. *Acta Paediatr* 2016;105(12):1451-60.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Fraser H, Geppert J, Johnson R, Clarke A, Johnson S, Connock M, et al. Screening for mitochondrial trifunctional protein disorders, including long-chain 3-hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiency. London : UK National Screening Committee 2019a.
- Fraser H, Geppert J, Johnson R, Johnson S, Connock M, Clarke A, et al. Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2019b;14(1):258.

- 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.
- Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, Harding CO. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003;79(2):114-23.
- Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2017;40(6):831-43.
- Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, van Calcar S, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):124-33.
- Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, Lindner M, Tsiakas K, Santer R, et al. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(4):893-902.
- Gutierrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, Martinez A, Sorli M, Cuartero I, et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr* 2009;168(1):103-6.
- Haglund CB, Stenlid MH, Ask S, Alm J, Nemeth A, Dobeln U, Nordenstrom A. Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep* 2013;8:81-90.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, Garritty C. Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;129:74-85.
- 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.
- HGSA Recommendations for Screening for Specific Disorders. Human Genetics Society of Australasia; 2019.

- 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.
- Ibdah JA, Dasouki MJ, Strauss AW. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypocalcaemia. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(7):811-4.
- Immonen T, Turanlahti M, Paganus A, Keskinen P, Tyni T, Lapatto R. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 2016;105(5):549-54.
- INESSS DOJOLV^{MC} - Troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne - Avis transmis au ministre en novembre 2021. Québec : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_20212/Dojolvi_2021_11.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- Jones PM et Bennett MJ. Disorders of mitochondrial fatty acid β -oxydation. Dans : Elsevier, réd. *Biomarkers in Inborn Error of Metabolism*. 2017.
- Joost K, Ounap K, Zordania R, Uudelepp ML, Olsen RK, Kall K, et al. Prevalence of Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Estonia. *JIMD Rep* 2012;2:79-85.
- Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* 2018;18(1):103.
- Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Moslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:21.
- 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;
- Khan AR, Alothaim A, Alfares A, Jowed A, Enazi SMA, Ghamdi SMA, et al. Cut-off values in newborn screening for inborn errors of metabolism in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2022;42(2):107-18.

- Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19(1):93-106.
- L IJ, Ruiter JP, Hoovers JM, Jakobs ME, Wanders RJ. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein alpha subunit gene. *J Clin Invest* 1996;98(4):1028-33.
- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Luders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A, Nennstiel U. Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders-Results From Germany for the Years 2006-2018. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(Forthcoming)
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1)
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genetics in Medicine* 2021;23(5):816-29.
- Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep* 2022;63(2):146-61.
- Martin JM, Gillingham MB, Harding CO. Use of propofol for short duration procedures in children with long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2014;112(2):139-42.
- Millington DS. Newborn Screening for Metabolic Diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Mohamed S, Elsheikh W, Al-Aqeel AI, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, et al. Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi Med J* 2020;41(7):703-8.
- Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis* 2014;37(6):889-98.

- Morris A et Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Riboflavin Metabolism. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6 éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 201-12 :.
- MSSS Liste de produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. 2022a.
- MSSS Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares - Politique québécoise pour les maladies rares. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf>.
- MSSS Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018a. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- MSSS Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique - Déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longue chaîne (Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, LCHADD) / Protéine trifonctionnelle mitochondriale (mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency, TFPD). 2018b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-918-02W.pdf>.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Olpin SE, Clark S, Andresen BS, Bischoff C, Olsen RK, Gregersen N, et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. J Inherit Metab Dis 2005;28(4):533-44.
- OMIM Online Mendelian Inheritance in Man (site Web). Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2018. Disponible à : <https://omim.org/>.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2019-20 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2020. 30 septembre 2020.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2018-19 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2019. 30 septembre 2019.
- 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.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2015-16 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2016. 30 septembre 2016.

- PAQTMMH Rapport Annuel 2014-15 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2015. 30 septembre 2015.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2013-14 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre universitaire de santé McGill; 2014. 16 septembre 2014.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2012-13 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2013. 18 octobre 2013.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2011-12 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2012. 20 septembre 2012.
- Remec ZI, Groselj U, Drole Torkar A, Zerjav Tansek M, Cuk V, Perko D, et al. Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: High Incidence of Detected Patients With Expanded Newborn Screening Program. *Frontiers in Genetics* 2021;12:648493.
- Rücklová K, Hrubá E, Pavlíková M, Hanák P, Farolfi M, Chrastina P, et al. Impact of Newborn Screening and Early Dietary Management on Clinical Outcome of Patients with Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency and Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency-A Retrospective Nationwide Study. *Nutrients* 2021;13(9)
- 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.
- Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab* 2005;85(2):108-14.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg : Springer; 2016.
- Scalais E, Bottu J, Wanders RJ, Ferdinandusse S, Waterham HR, De Meirleir L. Familial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of neonatal sudden infant death: improved survival by prompt diagnosis. *Am J Med Genet A* 2015;167a(1):211-4.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57(5 Pt 2):78R-86R.

- 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.
- Shirley M. Triheptanoin: First Approval. *Drugs* 2020;80(15):1595-600.
- 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.
- Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;101(2-3):205-7.
- Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):527-32.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):488-97.
- Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21(6):598-607.
- 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.
- Stinton C, Fraser H, Geppert J, Johnson R, Connock M, Johnson S, et al. Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots-A Systematic Review of Test Accuracy. *Frontiers in Pediatrics* 2021;9:606194.
- Strauss AW, Bennett MJ, Rinaldo P, Sims HF, O'Brien LK, Zhao Y, et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. *Semin Perinatol* 1999;23(2):100-12.
- Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RK, Oltarzewski M, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):185-95.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.

- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Tyni T et Pihko H. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 1999;88(3):237-45.
- Vellekoop P, Diekman EF, van Tuijl I, de Vries MM, van Hasselt PM, Visser G. Perioperative measures in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2011;103(1):96-7.
- 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.
- Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):169-77.
- Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. *Mol Genet Metab* 2017;120(4):370-7.
- Wanders RJ, L IJ, Poggi F, Bonnefont JP, Munnich A, Brivet M, et al. Human trifunctional protein deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188(3):1139-45.
- Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.
- Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341(8842):407-8.
- Yang N, Gong LF, Zhao JQ, Yang HH, Ma ZJ, Liu W, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;
- Yoon HR. Screening newborns for metabolic disorders based on targeted metabolomics using tandem mass spectrometry. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20(3):119-24.
- 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.

- Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, et al. Evaluation of Metabolic Defects in Fatty Acid Oxidation Using Peripheral Blood Mononuclear Cells Loaded with Deuterium-Labeled Fatty Acids. *Dis Markers* 2019;2019:2984747.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) du Programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue (LCHADD) et du déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFPD) est pertinent ?

Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant LCHADD/TFPD?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de LCHADD/TFPD est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de LCHADD/TFPD?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de LCHADD/TFPD du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin?

Type de revue de la littérature

Une revue rapide²⁰ de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée pour répondre aux questions d'évaluation. Pour la question 2 (performance, efficacité et innocuité), le processus de sélection des études est rapporté à l'aide de l'outil PRISMA ([annexe C](#)) et les raisons de l'exclusion des études non retenues sont documentées ([annexe D](#)).

²⁰ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information scientifique ([annexe B](#)) a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire).

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews (avril 2010 à avril 2020; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité et 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, y compris la problématique de santé. Une recherche manuelle complémentaire a été effectuée dans la base de données PubMed pour repérer les publications concernant la problématique de santé ainsi que les enjeux éthiques et organisationnels associés à l'EIM évalués.

Des mises à jour des stratégies de recherche ont été effectuées en novembre 2021 et avril 2022, et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été réalisée 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. Une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, les ouvrages de référence sur les maladies métaboliques, les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints de LCHADD/TFPD.

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, aucun type de publication n'a été exclu. 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. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). La sélection des

publications a été faite par un professionnel scientifique selon des critères de sélection préétablis ([tableau A-1](#)). Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second professionnel scientifique ([annexe D](#)).

Tableau A-1 Critères de sélection des études qui ont évalué la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des cinq 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 cinq EIM (GA1, ASA, VLCADD, LCHADD, TFPD), ou programme de dépistage néonatal ciblant l'une des cinq EIM considérées.
Comparateur	Démarches diagnostiques pour l'EIM considérée, ou absence d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM considérée.
Résultats d'intérêt (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 cinq EIM considérées.
Types de publication	Tous
Période de recherche	De la création de la base de données à mai 2022
Langue	Français ou anglais

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

Les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal ont fait l'objet d'une publication par l'unité de dépistage de l'INESSS en 2020²¹. Cette revue de la littérature n'a pas été reprise, mais plutôt bonifiée pour recenser les enjeux éthiques et socioculturels qui s'appliquent plus spécifiquement à l'EIM à l'étude. Cependant, une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique pour recenser les enjeux organisationnels et économiques. Les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour une ou plusieurs des EIM considérées.

²¹ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

Gestion des références

La gestion des publications a été effectuée à l'aide du logiciel EndNote. Les professionnels du service d'information scientifique ont fourni à l'équipe de projet un fichier EndNote contenant les résultats du repérage de l'information, auquel l'équipe de projet a ajouté toute publication repérée manuellement. Ce fichier a été utilisé pour la sélection initiale des études et pour consigner les décisions relatives à l'exclusion sur la base des titres et résumés.

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 par une professionnelle scientifique. Des tableaux d'extraction, préalablement testés sur quelques études, ont été utilisés afin d'extraire les données et, au besoin, de calculer certains indicateurs de performance du test de dépistage. L'extraction des données a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

L'extraction des données sur la problématique de santé ainsi que les enjeux éthiques et organisationnels a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données ont été décrites de façon narrative ou ont été présentées dans des tableaux.

Pour l'évaluation de la performance, lorsque nécessaire, les paramètres sur la sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive sont été calculés par un professionnel scientifique à partir des données provenant des études primaires, et les calculs ont été validés par un second professionnel. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétées ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs²². À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés pour une confirmation diagnostique. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas, alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne faisaient pas mention 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 ».

²² Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

Appréciation des limites des publications sélectionnées

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

Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Collecte de données québécoises

Afin d'explorer le nombre des patients québécois atteints des EIM ciblées, des données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) ont été partagées avec l'équipe de projet, de même que les rapports annuels du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH).

Consultation des parties prenantes

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

Une consultation de parents, patients et proches aidants touchés par des maladies rares ciblées par le dépistage néonatal a été menée en 2019 par les professionnels de l'unité de dépistage des maladies chroniques²³. Puisque les enjeux relatifs au dépistage néonatal sont similaires pour l'ensemble des maladies ciblées, ces travaux de consultation n'ont pas été dupliqués pour le présent projet.

²³ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

Analyse économique

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur LCHADD/TFPD. L'évaluation de la qualité méthodologique a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-2](#) de l'annexe F. Une discussion sur la faisabilité de l'analyse d'impact budgétaire concernant le maintien ou le retrait du LCHADD/TFPD au PQDNSU a également été réalisée.

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes, des médecins-conseils, deux lecteurs externes 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 diététiste et d'une infirmière qui détient une expertise en maladies rares. 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 CDP – Approches diagnostiques et dépistage 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 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 LCHADD/TFPD s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux d'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été intégrées à l'aide d'une grille délibérative multidimensionnelle, développée à partir de l'*Énoncé de principes et fondements éthiques du cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et services sociaux*²⁴. Les cinq dimensions de l'évaluation sur lesquelles repose l'intégration de la preuve scientifique sont les dimensions clinique, organisationnelle, populationnelle, socioculturelle et économique.

²⁴ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

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

Le CDP a eu l'occasion de tenir compte de l'ensemble des enjeux éthiques, organisationnels et économiques qui ont émergé lors des revues de la littérature ciblée et des consultations, et de rediscuter des recommandations relatives à la pertinence du dépistage néonatal des cinq EIM lors d'une rencontre supplémentaire.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en considération. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, y compris une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activité pertinents au présent travail.
- Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a dû également déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.
- Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la direction de l'INESSS concernée. Cette évaluation permet de déterminer les modalités de gestion qui seront appliquées, variables selon les situations déclarées.
- Les collaborateurs pour lesquels il a été jugé que le niveau de risque éthique est trop élevé ne seront pas invités à participer aux travaux à titre de membre du CDP, puisque ce comité est responsable de délibérer au sujet des recommandations. Ils pourraient toutefois être invités à participer aux travaux à titre de membre du comité consultatif.

- L'intégration des différentes sources de connaissances, y compris celles issues de la documentation scientifique, fondent les bases des délibérations des groupes de travail.
- Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations sont structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents, qui permettent d'objectiver les positions prises par leurs membres.
- Par souci de transparence, les intérêts et les situations de conflit d'intérêts pour lesquels il a été jugé qu'ils ne constituaient pas un empêchement de participer aux travaux ont été systématiquement divulgués à tous les membres et ont permis à chacun de moduler les propos des intervenants en fonction de ces situations.
- L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise

PubMed (NLM) Date du repérage : 20 avril 2020 Limites : 2010-; anglais, français Dernière mise à jour : 25 avril 2022	
#1	Infant, Newborn[mh]
#2	full term infant[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new born*[tiab] OR newly born*[tiab] OR newborn*[tiab]
#3	full term infant[ot] OR neo nat*[ot] OR neonat*[ot] OR new born*[ot] OR newly born*[ot] OR newborn*[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Genetic Testing[mh:noexp] OR Mass Screening[mh:noexp] OR Multiphasic Screening[mh] OR Tandem Mass Spectrometry[mh]
#6	genetic predisposition test*[tiab] OR mass spectrometry mass spectrometry[tiab] OR predictive genetic test*[tiab] OR (tandem[tiab] AND mass[tiab] AND (spectra*[tiab] OR spectrom*[tiab] OR spectru*[tiab])) OR ms ms[tiab] OR msms[tiab] OR ms2[tiab] OR tms[tiab]
#7	genetic predisposition test*[ot] OR mass spectrometry mass spectrometry[ot] OR predictive genetic test*[ot] OR (tandem[ot] AND mass[ot] AND (spectra*[ot] OR spectro*[ot] OR spectru*[ot])) OR ms ms[ot] OR msms[ot] OR ms2 [ot] OR tms[tiab]
#8	second-tier analysis[tiab] OR second-tier approach[tiab] OR second-tier assay*[tiab] OR second-tier diagnostic[tiab] OR second-tier method[tiab] OR second-tier test*[tiab]
#9	second-tier analysis[ot] OR second-tier approach[ot] OR second-tier assay*[ot] OR second-tier diagnostic[ot] OR second-tier method[ot] OR second-tier test*[ot]
#10	screen*[tiab] OR screen*[ot]
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#4 AND #11
#13	Neonatal Screening[mh]
#14	#12 OR #13
#15	((inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR fatty acid[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR diseas*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
#16	((inborn[ot] OR inherit*[ot]) AND (error*[ot] OR ((metabol*[ot] OR genet*[ot] OR amino acid*[ot] OR fatty acid[ot] OR urea cycle*[ot] OR organic acid*[ot]) AND (disord*[ot] OR diseas*[ot] OR defect*[ot]))) OR IEM[ot]
#17	#15 OR #16
#18	((very long chain[tiab] AND (Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/deficiency[mh] OR (dehydrogena*[tiab] AND deficien*[tw]))) OR VLCAD deficiency[nm]
#19	decanoyl CoA dehydrogenase[tiab] OR pearson marrow pancreas syndrome[tiab] OR pearson syndrome[tiab] OR "pearson's marrow pancreas syndrome"[tiab]
#20	((acadvl[tiab] OR vlcd[tiab]) AND deficien*[tw]
#21	very long chain[ot] AND (dehydrogena*[ot] OR (acadvl[ot] OR vlcd[ot])) AND deficien*[ot]
#22	decanoyl CoA dehydrogenase[tiab] OR pearson marrow pancreas syndrome[ot] OR pearson syndrome[ot] OR "pearson's marrow pancreas syndrome"[ot]
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	Long-Chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase[mh]
#25	((hydroxydicarboxylic[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND dicarboxylic[tiab])) AND aciduri*[tiab]
#26	long chain[tiab] AND ((hydroxyacyl*[tiab] OR hydroxy acyl*[tiab]) AND dehydrogena*[tiab]) AND deficien*[tw]

#27	((hadh[tiab] OR lchad[tiab] OR l-chad[tiab]) OR (trifunctional[tiab] AND protein[tiab])) AND deficien*[tw]
#28	(hydroxydicarboxylic[ot] OR (hydroxy[ot] AND dicarboxylic[ot])) AND aciduri*[ot]
#29	long chain[ot] AND ((hydroxyacyl*[ot] OR hydroxy acyl*[ot]) AND dehydrogena*[ot]) AND deficien*[ot]
#30	((hadh[ot] OR lchad[ot] OR l-chad[ot]) OR (trifunctional[ot] AND protein[ot])) AND deficien*[ot]
#31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	Glutaryl-Coa Dehydrogenase[mh]
#33	glutaricacidaemi*[tiab] OR glutaricacide*[tiab] OR glutaricaciduri*[tiab] OR (glutaric[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acide*[tiab] OR aciduri*[tiab]))
#34	multiple[tiab] AND ((Acyl-Coa Dehydrogenases/deficiency[mh:noexp] OR Acyl-Coa Dehydrogenase/deficiency[mh:noexp] OR (Acyl-Coa Dehydrogenase[mh] AND Fatty Acid Desaturases/deficiency[mh:noexp]) OR ((acyl co a[tiab] OR acylco*[tiab] OR acyl coa[tiab] OR acyl coenzyme[tiab]) AND dehydrogena*[tw] AND deficien*[tiab]))
#35	((glutaryl*[tw] AND dehydrogena*[tw]) OR gcdh[tiab] OR mad[tiab]) AND deficien*[tiab]
#36	(ga1[tiab] OR gai[tiab] OR ga 1[tiab] OR ga i[tiab]) AND glutaryl*[tw] AND dehydrogena*[tw]
#37	glutaricacidaemi*[ot] OR glutaricacide*[ot] OR glutaricaciduri*[ot] OR (glutaric[ot] AND (acidaemi*[ot] OR acide*[ot] OR aciduri*[ot]))
#38	multiple[ot] AND (acyl co a[ot] OR acylco*[ot] OR acyl coa[ot] OR acyl coenzyme[ot]) AND dehydrogena*[ot] AND deficien*[ot]
#39	((glutaryl*[ot] AND dehydrogena*[ot]) OR gcdh[ot] OR mad[ot]) AND deficien*[ot]
#40	(ga1[ot] OR gai[ot] OR ga 1[ot] OR ga i[ot]) AND glutaryl*[ot] AND dehydrogena*[ot]
#41	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
#42	Argininosuccinic Aciduria[mh]
#43	argininosuccinicaciduri*[tiab] OR asa deficien*[tiab] OR asl deficien*[tiab] OR asauria[tiab] OR mckusick 20790[tiab]
#44	(asa[tiab] OR asal[tiab] OR argininosuccinase*[tiab] OR arginosuccinase*[tiab]) AND deficien*[tiab]
#45	(argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab] OR ((arginine[tiab] OR arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (aciduri*[tiab] OR acidaemi*[tiab] OR acide*[tiab] OR (lyase*[tiab] AND deficien*[tiab]))
#46	argininosuccinicaciduri*[ot] OR asa deficien*[ot] OR asl deficien*[ot] OR asauria[ot] OR mckusick 20790[ot]
#47	(asa[ot] OR asal[ot] OR argininosuccinase*[ot] OR arginosuccinase*[ot]) AND deficien*[ot]
#48	(argininosuccin*[ot] OR arginosuccin*[ot] OR ((arginine[ot] OR arginino[ot] OR argino[ot]) AND succin*[ot])) AND (aciduri*[ot] OR acidaemi*[ot] OR acide*[ot] OR (lyase*[ot] AND deficien*[ot]))
#49	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48
#50	Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy[mh] OR Mitochondrial Trifunctional Protein/deficiency[mh:noexp]
#51	((mitochondrial[tiab] OR trifunctional protein[tiab]) AND deficienc*[tiab]) OR MTP deficienc*[tiab] OR TFP deficienc*[tiab]
#52	((mitochondrial[ot] OR trifunctional protein[ot]) AND deficienc*[ot]) OR MTP deficienc*[ot] OR TFP deficienc*[ot]
#53	#50 OR #51 OR #52
#54	#14 AND (#17 OR #23 OR #31 OR #41 OR #49 OR #53)
#55	Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Clinical Protocols[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Practice Guideline[pt] OR Practice Guidelines as Topic[mh]
#56	algorithm*[tiab] OR best evidence[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR guidance*[tiab] OR guide line*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR guideline*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR

	research evidence*[tiab] OR standard*[ti] OR standard care*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of care[tiab] OR standard of practice*[tiab] OR standards of care[tiab]
#57	#55 OR #56
#58	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#59	HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR met analy*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR metareview*[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR umbrella review*[tiab]
#60	review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])
#61	#58 OR #59 OR #60
#62	Double-Blind Method[mh] OR Placebos[mh] OR Random Allocation[mh] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mh] OR Single-Blind Method[mh]
#63	comparison group*[tiab] OR comparison studies[tiab] OR comparison study[tiab] OR control group*[tiab] OR placebo*[tiab] OR random*[tiab] OR rct[tiab] OR rcts[tiab] OR rct's[tiab] OR sham[tiab] OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab] OR trebl*[tiab] OR tripl*[tiab]) AND (mask*[tiab] OR blind*[tiab] OR dumm*[tiab]))
#64	#62 OR #63
#65	Observational Study[pt]
#66	non experimental stud*[tiab] OR nonexperimental stud*[tiab] OR observation stud*[tiab] OR observational stud*[tiab]
#67	#65 OR #66
#68	#57 OR #61 OR #64 OR #67
#69	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#70	#68 NOT #69
#71	#54 AND #70

Embase (Ovid)

Date du repérage : 20 avril 2020

Limites : 2010-; anglais, français; Embase

Dernière mise à jour : 25 avril 2022

1	Newborn/
2	(full term infant OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newly born* OR newborn*).ti,ab,kw.
3	OR/1-2
4	Genetic Screening/ OR Mass Screening/ OR Multiphasic Screening/ OR Tandem Mass Spectrometry/
5	(genetic predisposition test* OR mass spectrometry mass spectrometry OR predictive genetic test* OR (tandem AND mass AND (spectra* OR spectrom* OR spectru*)) OR ms ms OR msms OR ms2 OR tms).ti,ab,kw.
6	(second-tier analysis OR second-tier approach OR second-tier assay* OR second-tier diagnostic OR second-tier method OR second-tier test*).ti,ab,kw.
7	screen*.ti,ab,kw.
8	OR/4-7
9	3 AND 8
10	Newborn Screening/
11	OR/9-10
12	((inborn OR inherit*) AND (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR fatty acid OR urea cycle* OR organic acid*) AND (disord* OR diseas* OR defect*))) OR IEM).ti,ab,kw.

13	(very long chain.ti,ab,kw. AND (Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase/ OR dehydrogena*.ti,ab,kw.) AND deficien*.ti,ab,kw.) OR VLCAD deficiency.ti,ab,kw.
14	(decanoyl CoA dehydrogenase OR pearson marrow pancreas syndrome OR pearson syndrome OR "pearson's marrow pancreas syndrome").ti,ab,kw.
15	(acadvl OR vlcad).ti,ab,kw. AND deficien*.tw.
16	OR/13-15
17	Long Chain 3 Hydroxyacyl Coenzyme A Dehydrogenase/
18	((hydroxydicarboxylic OR (hydroxy AND dicarboxylic)) AND aciduri*).ti,ab,kw.
19	(long chain AND (hydroxyacyl* OR hydroxy acyl*) AND dehydrogena* AND deficien*).ti,ab,kw.
20	((hadh OR lchad OR l-chad) OR (trifunctional AND protein)) AND deficien*).ti,ab,kw.
21	OR/17-20
22	Glutaryl Coenzyme A Dehydrogenase/
23	(glutaricacidaemi* OR glutaricacidemi* OR glutaricaciduri* OR (glutaric AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*))).ti,ab,kw.
24	(multiple AND deficien*).ti,ab,kw. AND Acyl Coenzyme A Dehydrogenase/
25	(multiple AND ((acyl co a OR acylco* OR acyl coa OR acyl coenzyme) AND dehydrogena* AND deficien*).ti,ab,kw.
26	((glutaryl* AND dehydrogena*) OR gcdh OR mad) AND deficien*).ti,ab,kw.
27	((ga1 OR gai OR ga 1 OR ga i) AND glutaryl* AND dehydrogena*).ti,ab,kw.
28	OR/22-27
29	Argininosuccinic Aciduria/
30	(argininosuccinicaciduri* OR asa deficien* OR asl deficien* OR asauria OR mckusick 20790).ti,ab,kw.
31	((asa OR asal OR argininosuccinase* OR arginosuccinase*) AND deficien*).ti,ab,kw.
32	((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginine OR arginino OR argino) AND succin*)) AND (aciduri* OR acidaemi* OR acidemi* OR (lyase* AND deficien*))).ti,ab,kw.
33	OR/29-32
34	Mitochondrial Trifunctional Protein/ AND deficien*.ti,ab,kw.
35	((mitochondrial OR trifunctional protein) AND deficienc*) OR MTP deficienc* OR TFP deficienc*).ti,ab,kw.
36	OR/34-35
37	11 AND (12 OR 16 OR 21 OR 28 OR 33 OR 36)
38	Algorithm/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Health Care Planning/ OR exp Practice Guideline/
39	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,ab. OR standard*.ti.
40	OR/38-39
41	Biomedical Technology Assessment/ OR Meta Analysis/ OR "Meta Analysis (topic)"/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (topic)"/
42	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,ab.
43	review.tw AND (medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo).ti,ab.
44	OR/41-43
45	Double-Blind Procedure/ OR Placebo/ OR Randomization/ OR randomized controlled trial/ OR "randomized controlled trial (topic)"/ OR Single-Blind Procedure/

46	(comparison group* OR comparison studies OR comparison study OR control group* OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) ADJ3 (mask* OR blind* OR dumm*))) .ti,ab.
47	OR/45-46
48	Observational Study/
49	(non experimental stud* OR nonexperimental stud* OR observation stud* OR observational stud*) .ti,ab.
50	OR/48-49
51	40 OR 44 OR 47 OR 50
52	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*) .ti.
53	51 NOT 52
54	37 AND 53

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database
Date du repérage : 20 avril 2020
Limites : 2010-; anglais, français
Dernière mise à jour : 25 avril 2022

1	(full term infant OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newly born* OR newborn*) .mp.
2	(genetic predisposition test* OR mass spectrometry mass spectrometry OR predictive genetic test* OR (tandem AND mass AND (spectra* OR spectrom* OR spectru*)) OR ms ms OR msms OR ms2 OR tms) .mp.
3	(second-tier analysis OR second-tier approach OR second-tier assay* OR second-tier diagnostic OR second-tier method OR second-tier test*) .mp.
4	screen* .mp.
5	OR/2-4
6	1 AND 4
7	((inborn OR inherit*) AND (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR fatty acid OR urea cycle* OR organic acid*) AND (disord* OR diseas* OR defect*))) OR IEM) .mp
8	((very long chain AND dehydrogena* AND deficien*) OR VLCAD deficiency) .mp.
9	(decanoyl CoA dehydrogenase OR pearson marrow pancreas syndrome OR pearson syndrome OR "pearson's marrow pancreas syndrome") .mp.
10	((acadvl OR vlcad) AND deficien*) .mp.
11	OR/8-10
12	((hydroxydicarboxylic OR (hydroxy AND dicarboxylic)) AND aciduri*) .mp.
13	(long chain AND (hydroxyacyl* OR hydroxy acyl*) AND dehydrogena* AND deficien*) .mp.
14	((hadh OR lchad OR l-chad) OR (trifunctional AND protein)) AND deficien*) .mp.
15	OR/12-14
16	(glutaricacidaemi* OR glutaricacidemi* OR glutaricaciduri* OR (glutaric AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*))) .mp.
17	(multiple AND ((acyl co a OR acylco* OR acyl coa OR acyl coenzyme) AND dehydrogena* AND deficien*)) .mp.
18	((glutaryl* AND dehydrogena*) OR gcdh OR mad) AND deficien*) .mp.
19	((ga1 OR gai OR ga 1 OR ga i) AND glutaryl* AND dehydrogena*) .mp.
20	OR/16-19
21	(argininosuccinicaciduri* OR asa deficien* OR asl deficien* OR asauria OR mckusick 20790) .mp.
22	((asa OR asal OR argininosuccinase* OR arginosuccinase*) AND deficien*) .mp.
23	((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginine OR arginino OR argino) AND succin*)) AND (aciduri* OR acidaemi* OR acidemi* OR (lyase* AND deficien*))) .mp.
24	OR/21-23
25	((mitochondrial OR trifunctional protein) AND deficienc*) OR MTP deficienc* OR TFP deficienc*) .ti,ab,kw.
26	6 AND (7 OR 11 OR 15 OR 20 OR 24 OR 25)

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000-2022; 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/>

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

Health Quality Ontario (HQO)
<http://www.hqontario.ca/Evidence>

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)
<https://jouleamc.ca/cpg/homepage>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)
<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>

Institute of Health Economics (IHE)
<http://www.ihe.ca/>

Toward Optimized Practice (TOP)
<https://actt.albertadoctors.org/pages/default.aspx>

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

<https://www.sign.ac.uk/search-results>

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

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/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
<https://www.inspq.qc.ca/publications>

Maritime Newborn Screening Program
http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

McMaster Health Forum
<https://www.mcmasterforum.org/>

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/>

Newborn Screening Ontario (NSO)
<https://www.newbornscreening.on.ca/>

Perinatal Services BC
<http://www.perinatalservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)
<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/>

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

<https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-research/LHC-projects/health-information/newborn-screening.html>

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=neoscreen0>

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

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

<https://www2.hse.ie/conditions/heel-prick-screening/>

Portugal – Service national de santé

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

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales

<https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/newborn-bloodspot-screening-wales/>

Suisse - Dépistage néonatal

<https://www.neoscreening.ch/fr/>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)

<https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening>

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/>

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://cusc.ca/laboratoires/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusc>

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>

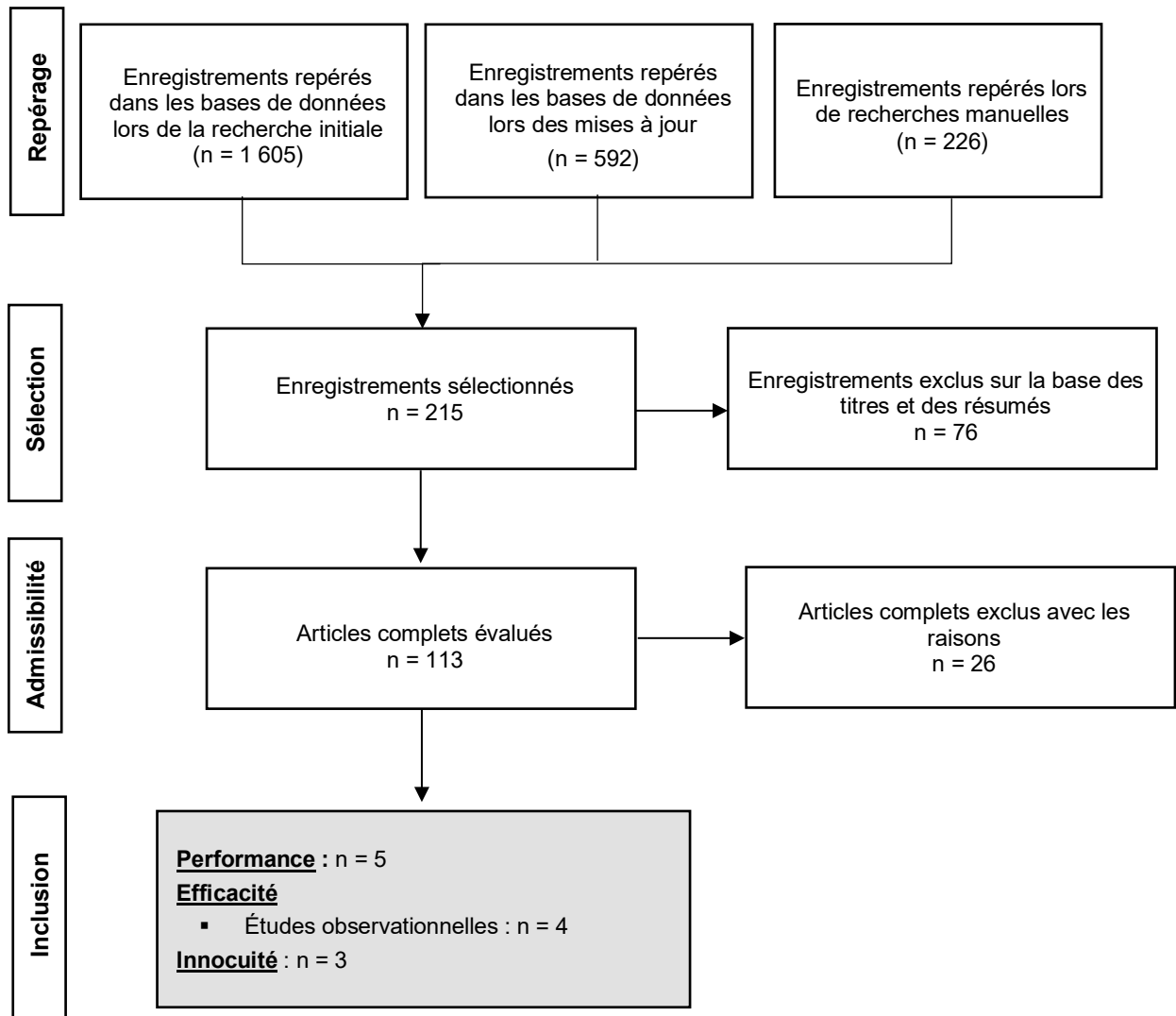
ANNEXE C

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

Figure C-1 Diagramme de flux

Période visée par le repérage :

1^{er} avril 2010 au 30 avril 2020, mise à jour novembre 2021 et avril 2022 et veille bibliographique par les professionnels



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 LCHADD/TFPD

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

Références	Raisons
Évaluation de programme ou projet pilote	
Khan <i>et al.</i> [2022]	n trop faible (< 100 000)
Remec <i>et al.</i> [2021]	n trop faible (< 100 000)
Mohamed <i>et al.</i> [2020]	n trop faible (< 100 000)
Yang <i>et al.</i> [2020]	Données incomplètes sur la performance pour LCHADD/TFPD ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Yuasa <i>et al.</i> [2019]	Aucune donnée sur la performance pour LCHADD/TFPD.
Alfadhel <i>et al.</i> [2017]	Données incomplètes sur la performance pour LCHADD/TFPD ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Alratrout <i>et al.</i> [2017]	Données incomplètes sur la performance pour LCHADD/TFPD ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Chong <i>et al.</i> [2017]	Aucune donnée sur la performance pour LCHADD/TFPD.
Yunus <i>et al.</i> [2016]	n trop faible (< 100 000)
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016]	Données incomplètes sur la performance pour LCHADD/TFPD ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n trop faible (< 100 000)
Hassan <i>et al.</i> [2016]	Aucune donnée sur la performance pour LCHADD/TFPD
Yoon [2015]	Aucune donnée sur la performance
Estrella <i>et al.</i> [2014]	Article sur les faux négatifs
Al Hosani <i>et al.</i> [2014]	Aucune donnée sur la performance pour LCHADD/TFPD.
Couce <i>et al.</i> [2011]	Données incomplètes sur la performance de LCHADD/TFPD ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Kasper <i>et al.</i> [2010]	Aucune information sur la valeur seuil
Sahai <i>et al.</i> [2010]	n trop faible (< 100 000)
Yoon <i>et al.</i> [2005]	n trop faible (< 100 000)
Yoon <i>et al.</i> [2003]	n trop faible (< 100 000)

Abréviation : n, nombre de participants au dépistage.

ANNEXE E

Description des études primaires et des résultats sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de LCHADD/TFPD pour l'évaluation de la performance

Tableau E-1 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de LCHADD/TFPD

Étude Pays (région)	Type : Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (Madrid)	2011-2019 (n = 592 822)	48 h	C14:1* C16OH C18OH	Si >VS, 2 ^e essai si faiblement > VS, 2 ^e prélèvement	ACP/AOU/ MOL	n.r.	2	0	n.r.
Luders <i>et al.</i> [2021] [†] Allemagne	Prog. : 2006-2018 (n = 9 210 067)	36-72 h	C16OH > 0,048-0,6 µmol/l [‡] C18OH > 0,031-0,1 µmol/l C18 :1OH > 0,042-0,11 µmol/l	Si > VS, 2 ^e essai	AOU/MOL/ ENZ	n.r.	65	0	n.r.
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002-2009 Prog. : 2009-2019 (n = 967 780)	4-9 j (pilote) 2-3 j (prog.)	C16-OH > 0,12 U [§] C18 :1OH > 0,1 U	Si > VS, 2 ^e essai	ACP/MOL	5	5	0	0
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	Prog. : 2010-2017 (n = 888 891)	2-3 j	C16OH > 0,1 µmol/l ou C18OH > 0,10 (0,07) µmol/l	n.r.	ACP/ENZ /MOL	15	11	0	4
UK NSC [2013] Royaume-Uni	Pilote : 2012-2013 (n = 437 187)	5 j	Primaire : C16-OH VS ≥ 0,12 µmol/l VS+ au 2 ^e essai ≥ 0,15 µmol/l Secondaire: C16OH > 0,20 µmol/l C18:1OH > 0,20 µmol/l C18OH > 0,20 µmol/l	≥ VS élevée au 2 ^e essai sur 2 ^e échantillon (disque frais)	ACP/ AOU/MOL /ENZ	3	1	1	2

Étude Pays (région)	Type : Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Lindner <i>et al.</i> [2011] [†] Allemagne	Prog. : 1999-2009 (n = 1 084 195)	1999-2002 : 3- 5 j ≥ 2003 : 36-72 h	C14 :1 > 0,12 µmol/l [†] C16 :1OH > 0,22 µmol/l C16OH > 0,20 µmol/l C18 :1OH > 0,12 µmol/l C18OH > 0,11 µmol/l	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	ACP/MOL /ENZ	n.r.	5**	0	n.r.
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	Pilote : 2000-2006 (n = 592 717)	1-3 j	C16OH, C18OH, C18:1OH VS C18 :1 > 3 µmol/l VS+ C18 :1 > 4,5 µmol/l	Si > VS, 2 ^e prélèvement Si > VS+, référence immédiate	ACP / AOU	0	0	0	0
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	Prog. : 2004-2008 (n = 316 243)	3-6 j	C16OH > 0,10µmol/l C18 :1OH > 0,07 µmol/l C18OH > 0,06 µmol/l C16OH/C16 > 0,04	n.r.	MOL/ENZ	n.r.	3	0	n.r.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis	Prog : 2003-2004 (n = 239 415)	≥ 24 h (moyenne : 39 h)	C16OH > 0,18 µmol/l C18 :1 > 4,08 µmol/l C18 :1OH > 0,14 µmol/l	Si > VS, 2 ^e essai	AOU/ACP MOL/ENZ	2	2	0	0
Sander <i>et al.</i> [2005] Allemagne	Prog : 1999-2005 (n = 1 200 000)	36-72 h	C14 :1 (> 0,35 µmol/l) C14OH (> 0,2 µmol/l) C16OH (> 0,08 µmol/l) C18 :1OH (> 0,06 µmol/l)	Si > VS, 2 ^e essai	MOL/ENZ	21	11	0	10
Schulze <i>et al.</i> [2003] [†] Allemagne	Prog. : 1998-2001 (n = 250 000)	3-7 j	C14OH (> 0,12 µmol/l) C16 :1OH (> 0,22 µmol/l) C16OH (> 0,20 µmol/l) C18 :1OH (> 0,12 µmol/l) C18OH (> 0,11 µmol/l)	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	ENZ	11	1	0	10

Étude Pays (région)	Type : Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis	Pilote : 1999-2001 (n = 164 000)	1-3 j	C16OH > 0,1	Si > VS, 2 ^e essai	d'après les modalités approuvées	5	0	0	5

* Valeur des deux enfants positifs C14 : 1 0,7 et 0,7 µmol/l, C16OH : 0,4 et 0,8 µmol/l et C18OH : 0,5 et 1,1 µmol/l

† Possibilité de duplicata des patients en raison des chevauchements géographiques et temporels entre l'étude de Luders et ses collaborateurs [2021], de Lindner et ses collaborateurs [2011] et l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003].

‡ Valeur seuil obtenue dans National Screening Report Germany 2010. Les différents laboratoires ont des valeurs seuils différentes.

§ Valeurs seuils selon Lund *et al.* [2012].

|| D'après le site du NHS (<https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/newborn-screening/>)

§ Un patient a été identifié dans le groupe de patients à haut risque

¶ Les valeurs seuils proviennent de [Schulze *et al.*, 2003].

** Un nouveau-né additionnel a été identifié dans le groupe de patients à haut risque.

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

Sigles : ACP : acylcarnitines plasmatiques; AAU : acides aminés urinaires; DN+ : dépistage néonatal positif ; ENZ : analyse enzymatique; FN : faux négatif ; FP : faux positif ; h : heures; j : jour ; MOL : analyse moléculaire; n : nombre ; n.r. : non rapporté ; VP : vrai positif ; VS : valeur seuil; VS+ : valeur seuil à partir de laquelle le nouveau-né est orienté directement vers une démarche diagnostique.

ANNEXE F

Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau F-1 Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de LCHADD/TFPD (outil AMSTAR-2)

Question	Fraser <i>et al.</i> [2019b]
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Oui
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Oui
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Oui
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Oui
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Oui
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Oui
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Oui
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Oui
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? <u>Includes only NRSI</u>	Oui
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Oui
If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Oui
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No Meta-analysis
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Oui
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No
If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discussion its likely impact on the results of the review?	Oui
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Oui

Tableau F-2 Évaluation de la qualité de l'évaluation de l'efficacité du dépistage de LCHADD/TFPD selon la grille CASP

	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Ontario, CANADA)	Bessey <i>et al.</i> [2020] (ROYAUME-UNI)	Chilcott <i>et al.</i> [2013] (ROYAUME-UNI)
1- L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui	Oui
2- A-t-on fait une description complète des alternatives comparées?	Oui	Oui	Oui
3- L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention? (L'innocuité de l'intervention est-elle acceptable?)	Oui	Oui	Oui
4- Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	Oui	Oui	Oui
5- A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque alternative considérée?	Partiellement	Oui	Oui
6- Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui	Oui	Non
7- Quels sont les résultats de l'évaluation?	Le dépistage du LCHADD évalué isolément n'est pas efficient, mais pourrait avoir des synergies avec d'autres EIM à dépister	Le dépistage du LCHADD est dominant par rapport au repérage d'après les signes cliniques	Le dépistage du LCHADD est dominant par rapport au repérage d'après les signes cliniques
8- Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les alternatives comparées?	Oui	Oui	Oui
9- Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Partiellement	Oui	Oui
10- Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	On ne peut pas se prononcer	On ne peut pas se prononcer	On ne peut pas se prononcer
11- Les coûts sont-ils transposables au contexte québécois?	Non	Non	Non
12- L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	Non	Non	Non

**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

