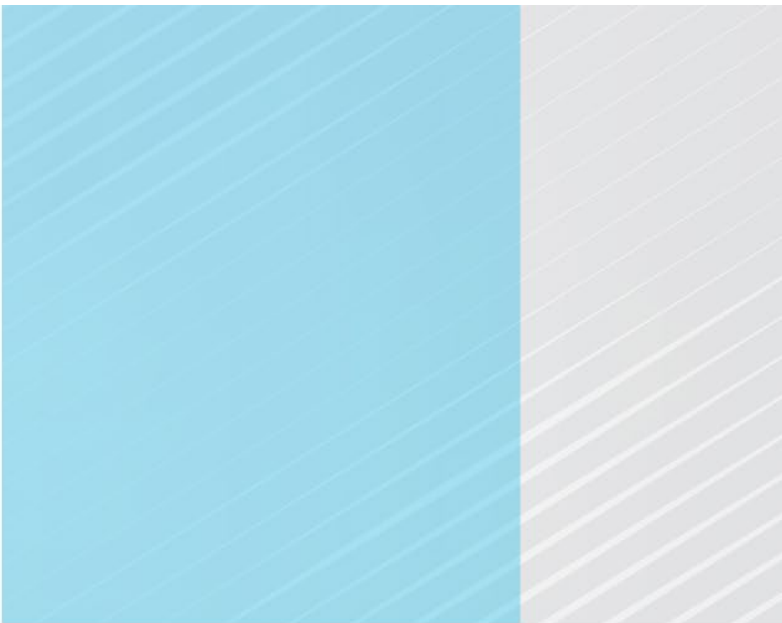


AVIS

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

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

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



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

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

Coordination scientifique
Mélanie Martin

Sous la direction de
Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 24 janvier 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

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

Repérage d'information scientifique

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, MD, FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84965-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie propionique (PA). Rapport rédigé par Valérie Turcot, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Maryse St-Louis. Québec, Qc : INESSS; 2019. 68 p.

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

Comité consultatif

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

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

M^{me} Caroline Barr, infirmière, CHUS

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Autres contributions

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

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

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

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

Déclaration de conflit d'intérêts

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES, ABRÉVIATIONS et ACRONYMES	VI
GLOSSAIRE	VIII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Questions d'évaluation	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.4. Analyse des données scientifiques	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation.....	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	7
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	8
2.1. Étiologie.....	8
2.2. Épidémiologie	9
2.3. Présentation clinique	10
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	11
2.5. Pronostic.....	12
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	14
3.1. Sensibilité et spécificité	14
3.2. Taux de référence et taux de détection.....	15
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites.....	16
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	19
4.1. Modalités diagnostiques	19
4.2. Modalités de traitement et de suivi	19
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	23
5.1. Mortalité	23
5.2. Stabilité métabolique et hospitalisations	24
5.3. Développement moteur et cognitif.....	24
5.4. Autres complications	26
5.5. Qualité de vie.....	27
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	29
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	30
DISCUSSION.....	32
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	36
RÉFÉRENCES	38

ANNEXE A	Stratégie de repérage de la littérature scientifique	47
ANNEXE B	Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la PA.....	61
ANNEXE C	Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de la PA	62
ANNEXE D	Moment opportun du dépistage néonatal	64
ANNEXE E	Description des sept études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS de la PA	65
ANNEXE F	Âge au moment de l'évaluation des issues cliniques	67
ANNEXE G	Pratique du dépistage néonatal de la PA au Canada.....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la PA	5
Tableau 2	Atteintes et fréquence des symptômes rapportés chez des patients atteints de PA	11
Tableau 3	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA ...	15
Tableau 4	Taux de référence et taux de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA	16
Tableau 5	Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA	17
Tableau 6	Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA	18
Tableau 7	Traitement à long terme recommandé pour les patients atteints de PA	21
Tableau 8	Décès rapportés selon le mode de repérage	24
Tableau 9	Développement moteur des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement	25
Tableau 10	Développement cognitif des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement	25
Tableau 11	Type d'établissement préscolaire et scolaire fréquenté par les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.....	26
Tableau 12	Proportion des patients présentant diverses complications parmi ceux repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.....	27
Tableau 13	Avis qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal de la PA	31
Tableau 14	Avis qui ont recommandé le dépistage néonatal de la PA.....	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Schéma de la voie métabolique causant la PA.....	9

RÉSUMÉ

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

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

La PA est une maladie autosomique récessive causée par une déficience en enzyme propionyl-CoA carboxylase. Au Québec, la PA affectait près d'une personne sur 100 000 participants au dépistage néonatal urinaire selon les données colligées entre 2000 et 2006, et 10 patients étaient inscrits en 2016-2017 au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Les patients peuvent se présenter avec une forme néonatale ou tardive de la maladie et avec des symptômes aigus ou chroniques variables qui incluent des décompensations métaboliques, une encéphalopathie, une hypotonie, un retard de développement, des troubles moteurs, des crises épileptiques et des manifestations cardiaques.

L'âge médian à l'apparition des premiers symptômes chez les patients repérés cliniquement serait de 4 jours pour la forme précoce et de 195 jours pour la forme tardive comparativement à 6 jours pour les patients repérés par dépistage néonatal selon une étude de registre européenne. Pour les patients repérés par dépistage néonatal, environ 60 à 70 % deviendraient symptomatiques avant l'obtention des résultats du test, alors que 65 à 85 % des patients repérés cliniquement deviendraient symptomatiques au cours de leur première semaine de vie.

Le dépistage néonatal sanguin de la PA s'effectue par MS/MS à partir d'un échantillon de sang prélevé durant les premiers jours de vie. Le marqueur principal est un niveau élevé de carnitine C3, en présence ou non d'autres marqueurs anormaux. Certaines stratégies ont été proposées pour réduire le nombre de faux positifs liés au dépistage de la PA et la découverte concomitante d'autres EIM comme l'acidémie méthylmalonique (MMA).

L'évaluation de la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA a révélé que les protocoles ont varié en ce qui concerne le choix des marqueurs ciblés et des valeurs seuils menant vers une reprise du test, un test de deuxième

intention ou des démarches diagnostiques. La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % et la spécificité a varié de 99,917 à 99,997 %. La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 11 %, alors que les patients atteints de la MMA ont représenté de 0 à 63 % des faux positifs. Dans l'ensemble, les indicateurs de performance ont satisfait aux normes fixées par le MSSS [2018]. Toutefois, des méthodes sont proposées dans la littérature pour réduire le nombre de résultats faux positifs liés au dépistage néonatal sanguin de la PA. Dans une étude qui a utilisé un test de deuxième intention, le nombre de patients orientés vers des services spécialisés pour les démarches diagnostiques a diminué de façon importante, réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs [Lim *et al.*, 2014].

Le diagnostic de la PA peut se baser sur des anomalies biochimiques typiques dans l'urine et le plasma. Il peut être confirmé par des analyses de l'activité enzymatique ou par une analyse génétique.

Le traitement à long terme des patients atteints de la PA consiste généralement en l'administration de L-carnitine, de vitamines et minéraux, d'antibiotiques et, au besoin, d'agents épurateurs d'azote pour normaliser l'ammoniémie. Une diète restreinte en protéines est recommandée et ajustée selon la tolérance et les besoins du patient. La transplantation hépatique peut être une option lorsque la condition métabolique est difficile à stabiliser. Les situations qui peuvent déclencher une décompensation métabolique doivent être évitées ou prises en charge en assurant notamment des apports caloriques suffisants. Aucune ligne directrice n'existe pour la prise en charge des patients asymptomatiques. La survie à long terme des patients atteints de PA est meilleure depuis les 20 dernières années; toutefois, plus de 50 % de ces patients présentent un retard cognitif.

Concernant l'efficacité du dépistage néonatal de la PA, des limites, comprenant un biais de sélection, des différences entre les méthodes d'évaluation des issues cliniques et les traitements reçus, ont compliqué l'interprétation des résultats des cinq études repérées. Une seule étude a effectué des analyses statistiques comparatives. Aucune différence significative n'a été rapportée concernant les troubles du mouvement, le retard de développement moteur et l'insuffisance rénale entre les deux groupes de patients, alors que significativement plus de manifestations cardiaques ont été rapportées chez les patients repérés cliniquement par rapport à ceux repérés par le dépistage. Le taux de mortalité a varié entre 0 et 22 % chez les patients repérés par le dépistage et entre 0 et 33 % chez les patients repérés cliniquement. Un nombre semblable de crises métaboliques et d'hospitalisations ainsi qu'un quotient intellectuel similaire entre les deux groupes a été constaté dans une étude. Deux études ont rapporté un retard cognitif de léger à sévère chez 0 et 40 % des patients repérés par le dépistage et chez 33 % et 78 % des patients repérés cliniquement. Aucune étude repérée n'a rapporté de données sur la qualité de vie des patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.

Aucune étude comparative n'a rapporté de données sur l'innocuité du dépistage néonatal de la PA, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Il ne semble pas y avoir de consensus sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA dans le monde. Certains avis n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en lien avec le dépistage secondaire d'autres conditions comme la MMA, ainsi que les incertitudes liées à l'efficacité du dépistage et aux traitements à offrir aux patients asymptomatiques. Or, d'autres avis ont recommandé ce dépistage, principalement en raison d'un possible bénéfice pour la santé lié à l'instauration précoce d'un traitement.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for propionic acidemia (PA)

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

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

PA is an autosomal recessive disease caused by a defect in the enzyme propionyl-CoA carboxylase. In Québec, PA affected close to one in 100,000 participants in neonatal urinary screening, according to data collected between 2000 and 2006, and 10 patients were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires in 2016-2017. Patients can present with a neonatal or late-onset form and with variable acute or chronic symptoms that include metabolic decompensations, encephalopathy, hypotonia, developmental delay, motor disorders, seizures and cardiac manifestations.

According to a European registry study, the median age at onset of symptoms in clinically identified patients is reportedly 4 days for the early-onset form and 195 days for the late-onset form compared to 6 days for patients identified by neonatal screening. Between 65% and 85% of patients identified clinically become symptomatic during their first week of life, while approximately 60% to 70% of patients identified by neonatal screening would become symptomatic before the test results are obtained.

Newborn screening for PA is performed by MS/MS on dried blood samples obtained during the first few days of life. The main marker is an elevated C3-carnitine level, which can be associated with other abnormal markers. Certain strategies have been proposed to reduce the number of false positives associated with PA screening and the simultaneous discovery of other IEMs, such as methylmalonic acidemia (MMA).

The evaluation of the performance of the MS/MS-based screening test for PA revealed that protocols vary in terms of the choice of targeted markers and the threshold values leading to retesting, second-tier testing or diagnostic procedures. The screening test's

sensitivity was estimated at 100%, and its specificity ranged from 99.917% to 99.997%. The positive predictive value varied from 0% to 11%, and patients with MMA accounted for 0% to 63% of false positive results. Overall, the performance indicators met the standards established by the MSSS [2018]. However, methods are proposed in the literature to reduce the number of false positive results associated with screening for PA. In a study using a second-tier test, the number of patients referred to specialized services for diagnostic procedures decreased significantly, thereby reducing the number of false positive results [Lim et al., 2014].

The diagnosis of PA can be based on typical biochemical abnormalities in the urine and plasma and can be confirmed by enzymatic studies or genetic analysis.

The long-term treatment of patients with PA generally consists in administering L-carnitine, vitamins and minerals, antibiotics and, if necessary, nitrogen-scavengers to normalize the blood ammonia level. A protein-restricted diet is recommended and is adjusted according to the patient's tolerance and needs. Liver transplantation may be an option when the metabolic stability is hard to achieve. Situations that can trigger a metabolic decompensation should be avoided or managed by ensuring, among other things, an adequate caloric intake. There are no guidelines for managing asymptomatic patients. The long-term survival of patients with PA has improved over the past 20 years. However, more than 50% of these patients exhibit cognitive delay.

As for the efficacy of neonatal PA screening, five studies were retrieved but several limitations complicated the interpretation of their results, including selection biases and differences in terms of methods used to assess clinical outcomes and therapeutic approaches. Only one study conducted comparative statistical analyses. No significant differences were reported with regard to movement disorders, delayed motor development or renal failure between the two groups of patients, while significantly more cardiac manifestations were reported in the patients identified clinically than in those identified by screening. The mortality rate varied from 0% to 22% in the patients identified by screening and from 0% to 33% for those identified clinically. A similar number of metabolic crises and hospitalizations as well as a similar IQ between the two groups were observed in one study. Two studies reported mild to severe cognitive delay in 0% and 40% of the patients identified by screening and in 33% and 78% of those identified clinically. None of the retrieved studies examined quality-of-life for patients identified by neonatal screening and for those identified clinically.

No comparative study provided data on safety of neonatal PA screening, whether in terms of the physical or psychosocial risks.

Internationally, there seems to be no consensus on the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for PA. Some reports do not recommend such screening, particularly in light of secondary detection of other conditions, such as MMA, as well as of the uncertainties regarding the efficacy of screening and the treatment to be offered to asymptomatic patients. However, other reports recommend screening for PA, mainly because of a possible health benefit associated with early treatment.

SIGLES, ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AAP	Acides aminés plasmatiques
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACP	Acylcarnitines plasmatiques
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AHS	Alberta Health Services
AOU	Acides organiques urinaires
ASA	Académie arginosuccinique
AVC	Accident vasculaire cérébral
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C4-DC	Méthylmalonylcarnitine
C16	Propionylcarnitine
Cbl	Cobalamine
CoA	Coenzyme A
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
DN+	Dépistage néonatal positif
Dx	Diagnostic
Dx C.	Diagnostic complété
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases</i>
ENZ	Activité enzymatique
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
EVIDEM	<i>Evidence and Value: Impact on DEcision Making</i>
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA1	Académie glutarique type 1
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HCN	Health Council of the Netherlands
HF	Histoire familiale
IBEM-IS	<i>InBorn Errors of Metabolism Information System</i>

IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MàJ	Mise à jour
Met	Méthionine
MMA	Académie méthylmalonique
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre
n.d.	Non disponible
n.r.	Non rapporté
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NLM	National Library of Medicine
NSO	Newborn Screening Ontario
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
PA	Académie propionique
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
Prog.	Programme
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
QD	Quotient développemental
QI	Quotient intellectuel
QTc	Intervalle QT corrigé (électrocardiogramme)
RS	Revue systématique
s.o.	Sans objet
SS	Sang séché
U	Urine
UK NSC	National Screening Committee du Royaume-Uni
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Acidurie organique

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

Allèles

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

Autosome

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

Biais de sélection

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

Génotype

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

Mode de transmission autosomique récessif

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

Phénotype

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

Rapport de cotes

Rapport entre la cote d'exposition chez les cas et chez les témoins [INESSS, 2018].

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

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

Taux de référence

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

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 d'éliminer des faux positifs ou de discriminer entre plusieurs maladies.

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

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

INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 pour 10 000 à 1 pour 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 pour 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. La présence de ces variants génétiques peut causer un arrêt ou un ralentissement de la voie métabolique et l'accumulation du substrat ou de ses métabolites toxiques, ou encore une carence du produit du métabolisme. Ces conséquences peuvent être critiques pour les fonctions de divers organes et pour la survie de l'individu. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM [Saudubray *et al.*, 2016]. Plusieurs EIM peuvent être prises en charge par l'ajustement de la diète, la prise de médicaments ou de suppléments en produits de métabolisme déficitaires ainsi que par la prévention d'un stress métabolique, tel que le jeûne [Saudubray *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2013].

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

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

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

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la PA par la MS/MS est pertinent?

Questions spécifiques

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

1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

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

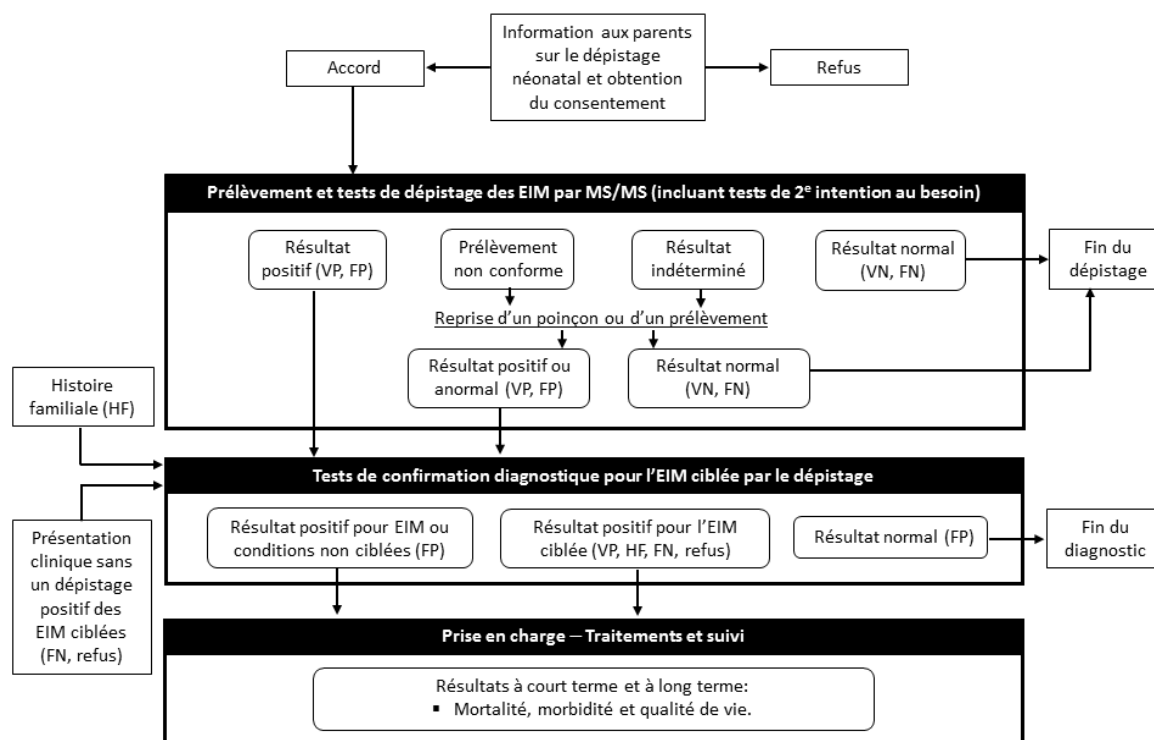
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

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

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

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



Ce modèle conceptuel est une adaptation des activités du PQDNSU publiées dans le cadre de référence du MSSS de 2016 [MSSS, 2016].

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

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

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

Critères de sélection de la littérature

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

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

Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

D'autres critères de sélection des études primaires ont été appliqués. Pour la performance, les études retenues ont porté sur au moins 100 000 participants. Elles ont dû fournir des données de performance ou des données permettant de calculer les indicateurs de performance pour le protocole complet qui avait servi au dépistage de la PA spécifiquement. Pour l'efficacité et l'innocuité, les études retenues devaient colliger le même type de mesure chez des patients atteints de PA repérés par le dépistage néonatal et chez ceux repérés cliniquement.

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

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

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

1.4. Analyse des données scientifiques

Les textes des références repérées suggérant un rapport d'ETMIS ou une revue systématique ainsi qu'une évaluation de programme ou de projet pilote de dépistage néonatal ont été consultés pour ne conserver que ceux portant sur le dépistage de la PA. Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité de la PA est présenté à l'annexe B. Les raisons de l'exclusion des publications non retenues sont présentées à l'annexe C.

Calcul des indicateurs de performance

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

Collecte de données contextuelles et expérientielles

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

Validation scientifique

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

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

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

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

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

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

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

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

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

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

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plusieurs sources d'information ont été employées pour documenter la problématique de santé entourant l'acidémie propionique, dont un chapitre du livre de Saudubray et ses collaborateurs [Schiff *et al.*, 2016], un rapport d'Orphanet [2019], le rapport d'ETMIS du National Screening Committee du Royaume-Uni [UK NSC, 2015], deux lignes directrices [Baumgartner *et al.*, 2014; NACB, 2009], un algorithme diagnostique de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [2009], des revues systématiques [Almasi *et al.*, 2019; Wongkittichote *et al.*, 2017] et narratives [Fraser et Venditti, 2016] et des sites Web [NLM, 2018; Orphanet, 2018; OMIM, 2016].

Les données du Québec ont été extraites d'un rapport de l'INESSS [2013] et d'une publication sur le programme de dépistage néonatal urinaire [Auray-Blais *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie

La PA fait partie des EIM affectant le métabolisme des acides organiques qui proviennent notamment des acides aminés d'origine alimentaire. Elle est causée par une déficience en enzyme propionyl-Coenzyme A (CoA) carboxylase nécessaire à la conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA (figure 2)². Le propionyl-CoA est issu de la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée (isoleucine et valine), d'autres acides aminés (méthionine et thréonine), de certains acides gras, d'esters de cholestérol et de la fermentation anaérobie intestinale [Schiff *et al.*, 2016]. Le blocage de la conversion du propionyl-CoA due à la déficience enzymatique résulte en une accumulation de métabolites toxiques soupçonnés d'être impliqués dans le développement des différentes manifestations cliniques observées pour cette maladie [Haijes *et al.*, 2019b].

² Identifiant OMIM pour le phénotype : 606054 [OMIM, 2016].

Figure 2 Schéma de la voie métabolique causant la PA

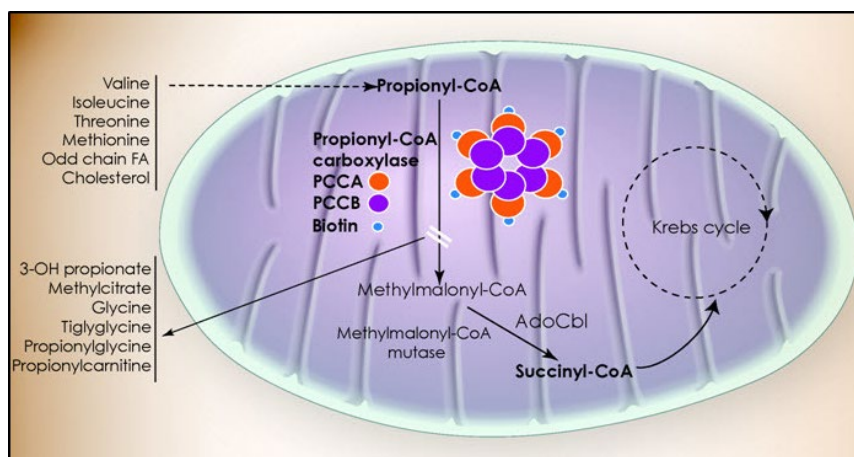


Figure adaptée de *GeneReviews* [Shchelochkov *et al.*, 2016]. Les deux barres obliques blanches indiquent le déficit causant la PA.

Source : <http://www.genereviews.org/>; © 1993-2018 University of Washington

La PA se transmet de façon autosomique récessive [OMIM, 2016]. Elle survient donc lorsque le père et la mère transmettent chacun à leur enfant un variant génétique sur l'un des deux gènes codant pour l'unité alpha et bêta de la propionyl-CoA carboxylase³. Selon Baumgartner et ses collaborateurs [2014] et le UK NSC [2015], aucune preuve robuste ne démontre une association entre les variants génétiques, le niveau d'activité de l'enzyme et la sévérité de la PA.

2.2. Épidémiologie

Selon Orphanet, la prévalence européenne de la PA serait de 1 cas pour 500 000 et la prévalence mondiale serait de 1 cas pour 66 667 naissances. Les auteurs d'une revue systématique ont souligné quelques différences selon les régions du monde avec une prévalence à la naissance de plus de 3 cas pour 100 000 au Moyen-Orient et en Afrique du Nord par rapport à moins de 1 cas par 100 000 pour le reste du monde [Almasi *et al.*, 2019].

Au Québec, quatre patients atteints de PA ont été repérés par le programme de dépistage néonatal urinaire entre 2000 et 2006 parmi 414 961 participants, ce qui correspond à 1 cas pour 104 000 participants [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Cette prévalence est comparable à celle rapportée par le programme de dépistage néonatal de l'Ontario [NSO, 2017b], soit de 1 cas pour 100 000 naissances. Dix patients atteints de PA, huit enfants et deux adultes, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) selon le rapport annuel 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. Les experts consultés ont confirmé que le nombre de patients inscrits au programme reflète le nombre de patients atteints de PA suivis et traités au Québec.

³ Identifiants OMIM pour les gènes : *PCCA* (232000; propionyl-CoA carboxylase sous-unité alpha) et *PCCB* (232050; propionyl-CoA carboxylase sous-unité bêta) [OMIM, 2016].

2.3. Présentation clinique

Formes de la PA

Selon le livre de Saudubray et ses collaborateurs [Schiff *et al.*, 2016], il existe trois formes de la PA, soit :

- une forme néonatale sévère avec une décompensation métabolique aiguë et une détresse neurologique;
- une forme tardive aiguë et intermittente avec des épisodes récurrents de décompensation métabolique; et
- une forme tardive chronique et progressive avec des signes hétérogènes, dont une hypotonie, un retard de croissance ou un retard de développement.

Baumgartner et ses collaborateurs [2014] ont révisé la fréquence des symptômes rapportés dans la littérature (tableau 2). Les données proviennent de 39 études, dont plusieurs ne rapportaient pas le nombre exact de cas et ne distinguaient pas toujours les symptômes présents lors des démarches diagnostiques des manifestations apparaissant au cours de l'évolution de la maladie. À long terme, un retard de développement et une cardiomyopathie semblent être plus fréquents chez les patients atteints de PA comparativement à d'autres aciduries organiques, dont l'acidémie méthylmalonique (MMA). Selon une revue récente qui a étudié la prévalence des complications, l'hépatomégalie ou la stéatose hépatique, le retard cognitif, l'anémie, le retard psychomoteur et l'hypotonie étaient les cinq plus prévalentes [Haijes *et al.*, 2019a].

Tableau 2 Atteintes et fréquence des symptômes rapportés chez des patients atteints de PA

Organe/système	Symptômes aigus ou chroniques	Nombre de patients ou fréquence
Système nerveux	Retard de développement	59-100 %
	Encéphalopathie	21-30 %
	Hypotonie	56-100 %
	Crises épileptiques	25-53 %
	Troubles du mouvement	40 %
	AVC d'origine métabolique et lésions aux ganglions de la base	> 10 patients
	Atrophie optique	> 10 patients
	Symptômes neuropsychiatriques	Rare
Reins	Insuffisance rénale chronique	4 patients
Cœur	Cardiomyopathie	9-23 %
	Intervalle QTc allongé	37 patients
Système gastro-intestinal	Pancréatite	7 patients
Système immunitaire	Immunodéficience	Rare

Tableau adapté de Baumgartner et ses collaborateurs [2014].

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; QTc : intervalle QT corrigé (électrocardiogramme).

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Le moment de l'apparition des premiers symptômes permet d'apprécier si le résultat du test de dépistage est disponible en temps opportun pour éviter des complications et ainsi favoriser un meilleur pronostic.

L'UK NSC (National Screening Committee du Royaume-Uni) [2015] a évalué le moment de l'apparition des premiers symptômes chez des patients atteints de PA repérés par le dépistage néonatal ou repérés cliniquement. Concernant les patients repérés cliniquement, l'UK NSC [2015] a rapporté qu'environ 64 à 85 % de ces patients ont développé des symptômes autour de la première semaine de vie d'après trois séries de 26 à 35 cas.

Concernant les patients repérés par le dépistage néonatal, l'UK NSC [2015] a rapporté qu'entre 57 et 68 % des patients ont été symptomatiques avant l'obtention des résultats du test de dépistage d'après deux séries de 7 et 19 cas. D'après un rapport de l'INESSS [2013], 27 % (3/11) des patients repérés dans cinq études d'évaluation de programme ont présenté des symptômes avant l'obtention des résultats du test de dépistage. Par ailleurs, selon un rapport de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) [2009], 25 % des patients repérés par le dépistage étaient symptomatiques à la naissance, plus de 40 % l'étaient entre 2 et 7 jours de vie et plus de 60 % entre 21 et 30 jours de vie. Quant aux données disponibles dans le registre

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD), entre 2011 et 2015⁴, Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté un âge médian à l'apparition des premiers symptômes à 6 jours de vie pour les patients repérés par le dépistage néonatal (tableau D-1, annexe D).

Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté que près de la moitié des patients repérés cliniquement ont eu une forme précoce de PA, avec un âge médian à l'apparition des symptômes à 4 jours de vie (tableau D-2, annexe D). Pour les patients atteints d'une forme tardive de PA, l'âge médian à l'apparition des symptômes a été de 195 jours de vie.

Symptômes et âge lors de l'évaluation initiale ou le début des traitements

McCrory et ses collaborateurs [2017] ont rapporté les symptômes observés et l'âge au moment de l'évaluation initiale ou au début des traitements chez des patients inscrits au registre américain *Inborn Errors of Metabolism Information System (IBEM-IS)*⁵ entre 2007 et 2015. De 40 à 50 % des patients repérés par le dépistage néonatal ou cliniquement ont présenté des symptômes critiques nécessitant des soins d'urgence avant l'évaluation initiale par les spécialistes ou le début des traitements (tableau D-2, annexe D).

2.5. Pronostic

Selon Baumgartner et ses collaborateurs [2014], les patients atteints de PA ont une meilleure survie à long terme depuis les 20 dernières années, mais plus de 50 % d'entre eux développent des retards cognitifs. Des séquelles neurodéveloppementales, y compris une déficience intellectuelle ainsi que des retards de langage et de la motricité fine et grossière, auraient été recensées chez 70 % des patients selon Wongkittichote et ses collaborateurs [2017].

⁴ Le registre E-IMD a été créé à la suite du projet financé par l'Union européenne dans le cadre du Programme de la santé 2008-2013. Ce registre a colligé depuis 2011 des données cliniques lors de l'évaluation initiale, du suivi et des hospitalisations des patients atteints d'une EIM venant de 35 centres métaboliques de 20 pays dans le monde [Heringer *et al.*, 2016].

⁵ Le registre IBEM-IS a été créé en 2007 par le Region 4 Genetics Collaborative dirigé par le Michigan Public Health Institute et financé par la Health Resources and Services Administration. Ce registre collige des données longitudinales de patients atteints d'une des EIM ciblées par le dépistage néonatal aux États-Unis et suivis dans les centres participants [IBEMC, 2017].

Résumé

La PA est une maladie autosomique récessive qui affecte le métabolisme des acides organiques.

Au Québec, la PA atteint près de 1 personne sur 100 000 participants au dépistage néonatal urinaire.

Les manifestations cliniques prennent trois formes : néonatale sévère, tardive aiguë et intermittente, et tardive chronique et progressive.

Il n'y a pas de corrélation apparente entre le génotype et la sévérité de la maladie.

Pour les patients repérés par le dépistage néonatal, de 57 à 68 % deviendraient symptomatiques avant l'obtention des résultats du test de dépistage alors que de 64 à 85 % des patients repérés cliniquement deviendraient symptomatiques au cours de la première semaine de vie.

L'âge médian à l'apparition des premiers symptômes chez les patients repérés cliniquement serait de 4 jours pour la forme précoce et 195 jours pour la forme tardive comparativement à 6 jours pour les patients repérés par dépistage néonatal.

Selon les auteurs d'une revue systématique, la survie à long terme des patients atteints de PA s'est améliorée depuis les 20 dernières années, mais plus de 50 % des patients atteints développent des retards cognitifs.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal de la PA repose principalement sur la mesure des concentrations de la carnitine C3 (propionylcarnitine) par la MS/MS à partir d'un échantillon sanguin prélevé durant les premiers jours de vie [NACB, 2009]. Dans les aciduries organiques, la carnitine se lie aux composés toxiques non métabolisés pour former des acylcarnitines dont les concentrations sont élevées dans le sang et les urines [Hoppel, 2003].

Une concentration élevée en carnitine C3 n'est pas spécifique à la PA et peut être associée à l'acidémie méthylmalonique (MMA), la déficience en succinyl-CoA synthétase et la déficience en vitamine B₁₂ maternelle [NACB, 2009]. Des ratios de métabolites, comme C3/C2, C3/C16 et C3/C0 peuvent aider à mieux cibler les patients atteints de PA [NLM, 2018; NACB, 2009]. Un test de deuxième intention peut aussi être effectué en dosant l'acide méthylmalonique sanguin, avec ou sans l'homocystéine totale et l'acide méthylcitrique pour différencier les patients atteints d'une PA de ceux atteints d'une MMA [Turgeon *et al.*, 2010].

Deux rapports d'ETMIS, qui regroupent les résultats de sept études d'évaluation de programmes ou de projets pilotes, ont été retenus pour évaluer la performance du test de dépistage sanguin par MS/MS de la PA [UK NSC, 2015; INESSS, 2013]. L'annexe E présente une description des études primaires réalisées aux États-Unis, en Europe ou en Asie et menées auprès d'environ 100 000 à 1 300 000 participants. Les prélèvements sanguins ont été effectués entre 24 et 72 heures de vie, sauf pour deux études dans lesquelles ils ont été faits jusqu'à 7 et 9 jours de vie [Lund *et al.*, 2012; Schulze *et al.*, 2003]. Les protocoles de dépistage différaient également en ce qui a trait au type et au nombre de marqueurs ciblés ainsi qu'au nombre de tests et de prélèvements.

Dans deux études de programme, le risque d'avoir manqué des résultats de dépistage faux négatifs a pu être minimisé, soit par des contacts étroits entre les centres de prise en charge des maladies métabolique [Frazier *et al.*, 2006] ou par la présence d'une unité métabolique centralisée [Lund *et al.*, 2012]. Une troisième étude a utilisé des questionnaires envoyés mensuellement aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour recenser l'ensemble des patients qui avaient reçu le diagnostic d'une EIM et participé au dépistage [Schulze *et al.*, 2003]. Pour les quatre dernières études, peu de détails ont été rapportés concernant la façon dont les faux négatifs ont été repérés [Lim *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2010; Weisfeld-Adams *et al.*, 2010; Zytkevicz *et al.*, 2001].

3.1. Sensibilité et spécificité

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité. Ces deux indicateurs reflètent la capacité du test à discriminer les patients atteints de ceux non atteints de la maladie.

La sensibilité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat positif de dépistage parmi les nouveau-nés atteints de PA. Les données disponibles dans quatre études ont permis de calculer une sensibilité de 100 % (tableau 3). Le faible

nombre de patients atteints de PA, soit un à deux par étude, entraîne l'imprécision des estimations de sensibilité. De plus, la sensibilité pourrait être surestimée, puisque des faux négatifs pourraient ne pas avoir été repérés [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003; Zytковicz *et al.*, 2001].

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage négatif parmi les nouveau-nés non atteints de PA. La spécificité a été estimée de 99,917 % à 99,997 % (tableau 3).

Tableau 3 Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA

Études	Nombre de participants	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	n.d.	99,977 % (99,966–99,984)
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	100 % (34,24–100)	99,990 % (99,986–99,992)
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	n.d.	99,994 % (99,993–99,996)
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	n.d.	99,985 % (99,983–99,987)
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	100 % (20,66–100)	99,997 % (99,993–99,998)
Schulze <i>et al.</i> , 2003†	249 000	100 % (20,66–100)	99,917 % (99,905–99,927)
Zytковicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	100 % (34,24–100)	99,979 % (99,971–99,985)

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

* Puisque non rapporté dans l'étude, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient reçu un résultat de dépistage positif avaient complété les démarches diagnostiques.

† Des patients ont été exclus des calculs pour le taux de détection, puisque le diagnostic n'a pas été complété à la suite d'un résultat positif de dépistage.

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

3.2. Taux de référence et taux de détection

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

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données de six études ont permis d'estimer ce taux de référence entre 3,8 et 23,2 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage (tableau 4). Une septième étude [Schulze *et al.*, 2003] se démarque des autres avec un taux de 84,0 pour 100 000. Dans cette étude, la référence était basée sur un niveau élevé d'au moins un marqueur parmi les trois marqueurs analysés (C3, C3/C2 ou C3/C0), sans reprise de prélèvement.

Tableau 4 Taux de référence et taux de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA

Études	Nombre de participants	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	23,2	0
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	10,7	1 : 252 025
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	5,7	1 : 660 562
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	18,1	1 : 201 260
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	3,8	1 : 239 415
Schulze <i>et al.</i> , 2003†	249 499	84,0	1 : 249 999
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	22,0	1 : 82 000

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

* Puisque non rapporté dans l'étude, l'INESSS a supposé que tous les participants qui avaient reçu un résultat de dépistage positif avaient complété les démarches diagnostiques.

† Des patients ont été exclus des calculs pour le taux de détection, puisque le diagnostic n'a pas été complété à la suite d'un résultat positif de dépistage.

Abréviation : n.d. : non disponible.

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de PA qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données rapportées dans six études ont permis de calculer un taux de détection entre 1 cas pour 82 000 et 1 cas pour 660 562 participants (tableau 4).

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

La valeur prédictive positive, les résultats faux positifs et les découvertes fortuites dressent un portrait des patients référés pour des démarches diagnostiques. Ces données permettent de mieux renseigner les familles aux prises avec des résultats positifs au dépistage.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints de PA. Les données de sept études ont permis de calculer une valeur prédictive positive de 0 % à 11,1 % (tableau 5). La valeur prédictive positive de 11,1 % a été obtenue par Frazier et ses collaborateurs [2006] qui ont employé des valeurs seuils élevées pour deux marqueurs, C3 et C3/C2, ainsi que la reprise du test à partir d'un second prélèvement pour les résultats limites. Weisfeld-Adams et ses collaborateurs [2010] ont utilisé un protocole semblable, mais en ciblant aussi des niveaux élevés de méthylmalonylcarnitine (C4-DC). Toutefois, le retrait de ce marqueur du protocole ne semble pas améliorer la valeur prédictive positive⁶. Le petit nombre de patients atteints de PA rapporté dans les études peut expliquer les grands intervalles de confiance obtenus pour la valeur prédictive positive. Des incertitudes demeurent concernant ces valeurs, puisque l'ajout d'un patient atteint de PA peut faire

⁶ Les vingt-six patients référés en démarche diagnostique en raison d'un niveau élevé du marqueur C4-DC n'étaient pas atteints de PA. D'après les calculs de l'INESSS, en retirant ces 26 patients des sujets référés, la valeur prédictive positive est de 3,9 %.

varier considérablement ces estimations et qu'un certain nombre de patients référés n'ont pas complété les démarches diagnostiques pendant l'étude.

Tableau 5 Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA

Études	Nombre de participants	Patients référés avec Dx complété	VPP (IC95%)
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	26	0,0 (0,0-12,9)
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	54	3,7 (1,0-12,5)
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	75	2,7 (0,7-9,2)
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	155	3,2 (1,4-7,3)
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	9	11,1 (2,0-43,5)
Schulze <i>et al.</i> , 2003†	249 499	209	0,5 (0,1-2,7)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	36	5,6 (1,5-18,1)

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

* Puisque non rapporté dans l'étude, l'INESSS a supposé que tous les patients qui ont eu des résultats positifs au dépistage avaient complété les démarches diagnostiques.

† Des patients ont été exclus des calculs, puisque le diagnostic n'a pas été complété à la suite d'un résultat positif de dépistage.

Sigles : Dx : diagnostic; VPP : valeur prédictive positive.

Les résultats faux positifs incluent la détection d'autres EIM, dont la MMA. Dans six études, la proportion des patients aux résultats faux positifs qui était atteints de MMA a varié entre 0 et 19,2 % (tableau 6). Dans une septième étude [Frazier *et al.*, 2006], les patients atteints de MMA ont représenté plus de 60 % des faux positifs. Les taux de détection calculés pour la MMA ont généralement été plus élevés que ceux calculés pour la PA et ils ont été comparables à la prévalence de la MMA rapportée en Ontario, soit 1 cas pour 50 000 naissances [NSO, 2017a]. Une étude a aussi rapporté un patient référé à cause d'une déficience maternelle en vitamine B₁₂ [Lim *et al.*, 2014].

Tableau 6 Découvertes fortuites du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA

Études	Nombre de participants	Nombre de MMA/nombre de FP totaux (%)	Taux de détection de la MMA
Lim <i>et al.</i> , 2014*	112 289	0/26 (0 %)	n.d.
Lund <i>et al.</i> , 2012*	504 049	3/52 (5,8 %)	1 : 168 016
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	14/73 (19,2 %)	1 : 94 366
Weisfeld-Adams <i>et al.</i> , 2010†	1 006 298	26/150 (17,3 %)	1 : 38 704
Frazier <i>et al.</i> , 2006*	239 415	5/8 (62,5 %)	1 : 47 883
Schulze <i>et al.</i> , 2003†	249 999	3/208 (1,4 %)	1 : 83 333
Zytkowicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	0/34 (0 %)	n.d.

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

* Puisque non rapporté dans l'étude, l'INESSS a supposé que tous les patients qui ont eu des résultats positifs au dépistage avaient complété les démarches diagnostiques.

† Des patients ont été exclus des calculs, puisque le diagnostic n'a pas été complété à la suite d'un résultat positif au dépistage.

Sigle et abréviations : FP : faux positif; MMA : acidémie méthylmalonique; n.d. : non disponible.

Résumé

Le dépistage néonatal sanguin de la PA par MS/MS repose généralement sur la détection de niveaux élevés de carnitine C3. Certaines méthodes ont été proposées pour réduire le nombre des faux positifs liés au dépistage de la PA, dont un test de deuxième intention.

Le nombre et type de marqueurs ciblés ainsi que les valeurs seuils menant vers un second prélèvement, un test de deuxième intention ou des démarches diagnostiques ont varié d'une étude à l'autre.

La sensibilité a été estimée à 100 % avec de large intervalle de confiance et la spécificité a varié de 99,917 % à 99,997 %.

Le taux de références a varié entre 4 et 84 nouveau-nés pour 100 000 participants. Toutefois, dans l'étude ayant rapporté le taux de référence le plus élevé, les démarches diagnostiques étaient entreprises dès qu'un des trois marqueurs analysés était élevé, ce qui n'est le cas dans aucune autre étude.

Le taux de détection a varié entre 1 cas pour 82 000 et 1 cas pour 660 562 participants au dépistage néonatal.

La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 11 % avec de larges intervalles de confiance.

Les patients atteints de la MMA ont représenté de 0 à 20 % des cas de faux positifs dans six études, alors qu'une étude s'est démarquée avec près de 63 % des résultats faux positifs expliqués par la MMA.

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

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

4.1. Modalités diagnostiques

Selon les lignes directrices de Baumgartner et ses collaborateurs [2014], dans le cas d'un patient qui présente des signes cliniques suggestifs d'une EIM, les analyses de laboratoire incluent un dosage des acylcarnitines plasmatiques, des acides organiques urinaires, des acides aminés plasmatiques, de l'acide orotique urinaire et des analyses biochimiques de base. Une acidurie organique peut être suspectée dans le cas d'une acidose métabolique, d'une élévation du lactate, d'une hyperammoniémie, d'une cétonurie et, parfois, d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie et d'une anémie.

Dans le cas d'un patient référé à la suite d'un résultat positif au dépistage, les analyses de laboratoire recommandées se limitent au dosage des acylcarnitines plasmatiques, des acides organiques urinaires et de l'homocystéine plasmatique [ACMG, 2009; NACB, 2009]. Le dosage des acides aminés plasmatiques peut parfois être utile au diagnostic différentiel [Baumgartner *et al.*, 2014]. À partir de ces analyses, les marqueurs menant au diagnostic spécifique de la PA sont :

- des niveaux élevés de carnitine C3 plasmatique et du propionylglycine (3-OH propionique), tiglylglycine et méthylcitrate urinaire; et
- des niveaux normaux d'homocystéine plasmatique et d'acide méthylmalonique urinaire [Baumgartner *et al.*, 2014; APhL, 2013; ACMG, 2009; NACB, 2009].

Avec ces marqueurs, et en l'absence de méthylcrotonylglycinurie, le diagnostic de la PA peut être établi, selon un consensus d'experts américains [APHL, 2013]. Le diagnostic de la PA peut aussi être confirmé en mesurant l'activité de la propionyl-CoA carboxylase dans des fibroblastes ou à l'aide d'analyses génétiques [Baumgartner *et al.*, 2014; APhL, 2013; ACMG, 2009; NACB, 2009].

4.2. Modalités de traitement et de suivi

Traitement en phase symptomatique aigüe

Selon les lignes directrices de Baumgartner et ses collaborateurs [2014], basées sur des données publiées dans des séries de cas et sur l'opinion d'experts, le traitement des patients qui se présentent avec une hyperammoniémie consiste à stabiliser le patient, à cesser les apports protéiques pour une période ne dépassant pas 24 à 48 heures, à administrer une solution intraveineuse de glucose et d'électrolytes et des agents épurateurs d'azote ou à entreprendre une dialyse. Après l'amélioration de l'état

métabolique et la normalisation de l'ammoniémie, les acides aminés doivent être réintroduits dans l'alimentation selon la tolérance du patient.

Traitement à long terme

Selon les lignes directrices de Baumgartner et ses collaborateurs [2014], le traitement à long terme consiste en l'administration de L-carnitine, de vitamines et minéraux, d'antibiotiques de même qu'en la prescription d'une diète faible en protéines qui respecte les seuils sécuritaires en protéines et en énergie (tableau 7). Les protéines peuvent provenir des aliments naturels ou de produits nutritionnels thérapeutiques contenant peu d'acides aminés précurseurs de l'acide propionique. Toutefois, Fraser et Venditti [2016] ont souligné le manque d'études contrôlées prospectives qui démontrent l'efficacité des produits nutritionnels thérapeutiques. Pour les patients qui souffrent d'hyperammoniémie chronique, la prescription de certains agents épurateurs d'azote est recommandée. Par ailleurs, des lignes directrices sur la gestion de la nutrition des patients atteints de la PA ont récemment proposé que l'allaitement maternel pourrait servir de source de protéines, mais avec une surveillance attentive [Jurecki *et al.*, 2019].

Depuis les dernières décennies, la transplantation hépatique est considérée comme une option thérapeutique pour les patients atteints de PA qui ont des décompensations métaboliques fréquentes ou une condition clinique difficile à stabiliser malgré les traitements [Chu *et al.*, 2019]. La transplantation hépatique ne guérit pas complètement la maladie, mais elle corrige partiellement la déficience enzymatique. Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de la transplantation hépatique demeurent limitées [Fraser et Venditti, 2016]. Toutefois, une étude très récente a noté une réduction significative du nombre annuel de jours d'hospitalisation [Chu *et al.*, 2019] et une autre étude rapporte que la transplantation hépatique diminue ou élimine le risque de décompensations métaboliques et réduit la mortalité jusqu'à 2,5 ans après la chirurgie [Critelli *et al.*, 2018]. Les experts du comité consultatif ont souligné que la transplantation hépatique n'est pas un mode de traitement auquel on a fréquemment recours au Québec.

Tableau 7 Traitement à long terme recommandé pour les patients atteints de PA

Traitement	Effets recherchés
L-carnitine	• Restaurer les niveaux de carnitine plasmatique • Favoriser l'excrétion de métabolites toxiques • Réduire l'hyperammoniémie
Antibiotiques	• Réduire la production de propionyl-CoA par la flore intestinale
Diète faible en protéines	• Stabiliser le métabolisme • Assurer une croissance normale
Suppléments de vitamines et minéraux	• Assurer une bonne santé osseuse • Prévenir des déficiences
Hormone de croissance	• Améliorer les signes cliniques et biochimiques (effet anabolique possible)
Agents épurateurs d'azote	• Abaisser l'hyperammoniémie chronique

Recommandations tirées de Baumgartner et ses collaborateurs [2014].

Suivi à long terme

Selon les lignes directrices de Baumgartner et ses collaborateurs [2014], le suivi métabolique, diététique et clinique à long terme doit être assuré par une équipe multidisciplinaire spécialisée en maladies métaboliques. L'intervalle entre les visites de suivi peut varier de 3 à 12 mois selon l'âge, la croissance, la stabilité métabolique, la survenue de complications et l'observance des traitements. Les situations pouvant déclencher une décompensation métabolique doivent être évitées⁷, notamment en assurant des apports nutritionnels suffisants pour prévenir le jeûne. Il est recommandé que les patients atteints de PA suivent le calendrier de vaccination et reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière annuellement. Les familles et patients atteints de PA devraient recevoir un protocole indiquant la marche à suivre en cas de maladies intercurrentes, y compris l'information sur l'ajustement de la diète et les dispositions à prendre lors du rétablissement ou de la détérioration de la condition de l'enfant [Schiff *et al.*, 2016; Baumgartner *et al.*, 2014].

Traitements et suivi des patients asymptomatiques

D'après le rapport de l'UK NSC [2015], aucune ligne directrice n'a formulé de recommandations concernant la prise en charge des patients asymptomatiques repérés par le dépistage néonatal. En raison de la sévérité des décompensations métaboliques qui peuvent survenir, l'UK NSC a suggéré que tous les individus qui reçoivent un diagnostic de PA devraient être pris en charge dans le but de réduire l'accumulation des métabolites toxiques.

⁷ Infection, fièvre, jeûne prolongé, certains médicaments, activité physique intense ou prolongée, chirurgie ou anesthésie générale, trauma, hémorragie importante, stress psychologique et apport protéique excessif [Baumgartner *et al.*, 2014].

Résumé

Selon des lignes directrices :

- le diagnostic est confirmé par des analyses de l'activité enzymatique ou par une analyse génétique;
- le traitement des symptômes aigus de la PA consiste à stabiliser le patient, à cesser les apports protéiques et à administrer une solution intraveineuse de glucose et d'électrolytes; le traitement à long terme consiste en une diète restreinte en protéines et en l'administration de L-carnitine, de vitamines et minéraux, d'antibiotiques et, au besoin, d'hormones de croissance et d'agents épurateurs d'azote. La transplantation hépatique peut être une option en cas de décompensations métaboliques fréquentes ou d'une condition clinique difficile à stabiliser malgré les traitements.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Cinq études observationnelles ont rapporté des données colligées auprès de patients repérés par un dépistage néonatal et de patients repérés cliniquement aux États-Unis, en Europe, au Japon ou à Taiwan. Les données ont été extraites des dossiers médicaux ou d'un registre. Les auteurs d'une des études ont aussi effectué, de manière prospective, des examens physiques et une évaluation du développement neurologique [Waisbren *et al.*, 2003].

Les études présentent un biais de sélection inhérent au mode d'inclusion des participants. Le mode de repérage des personnes atteintes, plus systématique avec le dépistage néonatal, peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie entre les groupes dépistés et repérés cliniquement. De plus, les patients repérés par le dépistage néonatal sont généralement plus jeunes que ceux repérés cliniquement. L'âge au moment de l'évaluation des issues cliniques dans trois des études est présenté à l'annexe F. Les différences observées dans la méthode de collecte des données, la mesure des issues cliniques et le nombre de patients compliquent également l'interprétation des résultats. De plus, la majorité des études n'ont pas comparé les issues cliniques entre les deux groupes à l'aide de tests statistiques ou elles n'ont pas rapporté les résultats de ces tests, sauf Heringer [2016]. Concernant l'effet de certaines covariables sur les issues cliniques, Heringer et ses collaborateurs [2016] ont évalué l'effet de l'âge au moment de l'évaluation. Toutefois, les liens entre les issues cliniques et la forme de la PA ou les traitements reçus n'ont pas été explorés.

5.1. Mortalité

Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont rapporté des décès dans les deux groupes de patients. Les décès dans le groupe où les patients avaient été repérés cliniquement sont survenus à un âge plus avancé. Pour les trois autres études, des décès ont été constatés chez les patients repérés cliniquement, sauf dans l'étude de Landau et ses collaborateurs [2017] dans laquelle aucun décès n'a été constaté (tableau 8).

Grünert et ses collaborateurs [2012] ont recensé les décès de tous les patients atteints de PA traités dans 16 centres métaboliques participants et nés au cours des 20 années précédentes. Ils ont observé moins de décès chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement, sans que la différence soit statistiquement significative. Dans les deux groupes, les auteurs ont inclus des enfants perdus de vue, qui n'avaient pas été sélectionnés pour participer ou dont les parents avaient refusé de participer à l'étude. De plus, le groupe de patients repérés cliniquement incluait des patients repérés à cause de leur histoire familiale. Enfin, les cas du groupe de dépistage néonatal étaient généralement plus jeunes que ceux du groupe de patients repérés cliniquement.

Tableau 8 Décès rapportés selon le mode de repérage

Études	Nombre de décès/nombre de patients dans chaque groupe [âge au décès]	
	Dépistage néonatal	Repérage clinique
Landau <i>et al.</i> , 2017	0/2	0/15
Grünert <i>et al.</i> , 2012	0/21 (0 %)	6/50 (12 %)
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006	2/7* (22 %) [5 et 13 j]	3/9 [†] (33 %) [6 ans, 9 ans et 15 ans]
Waisbren <i>et al.</i> , 2003	0/3	1/6 (16,7 %) [5 ans]

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

* Quatre des sept enfants qui ont participé au dépistage ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage, dont les deux enfants décédés.

† Les données étaient disponibles seulement pour neuf patients avec une forme néonatale de la maladie sur les treize repérés cliniquement. Les auteurs ne précisent pas le nombre total de patients avec une forme néonatale versus tardive. Ils mentionnent qu'il n'y a pas eu de décès chez les patients atteints de la forme tardive repérés cliniquement.

5.2. Stabilité métabolique et hospitalisations

Deux études ont rapporté des données liées à la stabilité métabolique des patients atteints de PA. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont observé qu'un nombre similaire de crises métaboliques se sont produites dans les deux groupes. Lors de la première crise métabolique, les patients repérés cliniquement ont eu tendance à présenter des niveaux plus élevés d'ammoniémie et plus de symptômes neurologiques sévères (apathie, léthargie, coma et tétanie) que ceux repérés par le dépistage néonatal.

Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont quant à eux rapporté des mesures différentes de la stabilité métabolique dans chaque groupe, soit la sévérité de l'instabilité métabolique dans le groupe repéré par le dépistage et la fréquence des épisodes de décompensation métabolique dans le groupe repéré cliniquement, ce qui limite la comparabilité des données.

Concernant les hospitalisations, Grünert et ses collaborateurs [2012] n'ont observé aucune différence dans le nombre d'hospitalisations entre les deux groupes. Waisbren et ses collaborateurs [2003] ont quant à eux rapporté le nombre de patients dont l'état a nécessité des soins intensifs en néonatalogie avant l'obtention du résultat diagnostique. L'état d'aucun des trois patients repérés par le dépistage néonatal n'a nécessité ces soins comparativement à deux des six patients repérés cliniquement.

5.3. Développement moteur et cognitif

Selon Heringer et ses collaborateurs [2016], la proportion de patients qui ont développé des troubles du mouvement⁸ ou un retard de développement de la motricité fine ou globale a été similaire entre les deux groupes (tableau 9).

⁸ Heringer et ses collaborateurs [2016] incluent dystonie, chorée, ataxie et spasticité dans les troubles du mouvement.

Tableau 9 Développement moteur des patients repérés par le dépistage néonatal et de ceux repérés cliniquement

Développement moteur	Dépistage néonatal	Repérage clinique	Statistiques comparatives
Troubles du mouvement	9/40 (23 %) Âge médian* : 6,6 ans (Q1-Q3 : 2,8-13,7)	26/69 (38 %) Âge médian* : 10,1 ans (Q1-Q3 : 5,4-16,4)	OR : 2,02 (IC95% : 0,86-5,01) $p = 0,11$
Retard du développement motricité fine/globale	4/39 (10 %)	5/64 (8 %)	OR : 0,73 (IC95% : 0,19-2,88) $p = 0,64$

Données tirées d'Heringer et ses collaborateurs [2016].

* Âge médian au moment de l'apparition des troubles du mouvement ou de la dernière visite d'évaluation.

Abréviations : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; OR : rapport de cotes – *odds ratio*; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile.

Les trois études présentées au tableau 10 ont évalué le développement cognitif par des tests standardisés. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont rapporté que le quotient intellectuel a été similaire entre les deux groupes. Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont constaté que deux des cinq patients repérés par le dépistage ont développé un retard cognitif de léger à sévère comparativement à sept des neuf patients repérés cliniquement. Waisbren et ses collaborateurs [2003] n'ont rapporté aucun patient avec un retard de développement cognitif parmi les trois patients repérés par le dépistage néonatal, tandis qu'un retard de développement a été observé chez au moins deux des six patients repérés cliniquement.

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

Études	Dépistage néonatal	Repérage clinique
Grünert <i>et al.</i> , 2012	QI similaire	QI similaire
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006*	2/5 (40 %) retard de léger à sévère	7/9 (78 %) retard de léger à sévère
Waisbren <i>et al.</i> , 2003	0/3 retard	2/6 (33 %) [†] retard présent

* Basé sur le QI : normal (QI >79, QD >74), retard léger (QI = 50-79, QD = 60-74), retard sévère (QI < 49, QD < 59). Deux patients décédés à 5 et 13 jours ont été exclus du groupe dépistage néonatal puisqu'ils n'avaient pas été évalués pour le développement cognitif alors que les trois patients décédés dans le groupe de patients repérés cliniquement sont inclus.

† Les auteurs n'ont pas clairement précisé le nombre de patients repérés cliniquement qui ont développé un retard de développement cognitif. Il y en aurait au moins un ≤ 3 ans (selon le *Mental Development Index on the Bayley Scales of Infant Development*) et au moins un >3 ans pour qui un test de Stanford-Binet a été utilisé.

Abréviations : QD : quotient développemental; QI : quotient intellectuel.

Le type d'établissement préscolaire et scolaire fréquenté par les patients peut refléter le degré de sévérité des retards de développement moteur et cognitif. Grünert et ses collaborateurs [2012] ont rapporté que 21 % des patients repérés par le dépistage néonatal ont fréquenté une garderie spécialisée à partir de 3 ans contre 55 % des patients repérés cliniquement (tableau 11). Les deux patients repérés par le dépistage qui ont atteint l'âge de 6 ans ou plus au cours de l'étude ont fréquenté une école spécialisée comparativement à 68 % des patients repérés cliniquement. Le nombre total de patients évalués n'a pas été rapporté dans cette étude.

Tableau 11 Type d'établissement préscolaire et scolaire fréquenté par les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Établissement	Dépistage néonatal	Repérage clinique
Garderie (≥ 3 ans)	• Spécialisée : 21 % • Normale : 57 % • Non précisé : 22 %	• Spécialisée : 55 % • Normale : 42 % • Non précisé : 3 %
École (≥ 6 ans)	• Spécialisée : 100 % (n = 2)	• Spécialisée : 68 % • Normale : 18 % • Non précisé : 14 %

Données tirées de Grünert et ses collaborateurs [2012].

5.4. Autres complications

Quatre études ont rapporté la proportion de patients qui ont eu des atteintes à d'autres organes ou systèmes (tableau 12). Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté une proportion significativement plus grande de patients qui ont eu des manifestations cardiaques (cardiomyopathie ou prolongement de l'intervalle QT corrigé) dans le groupe repéré cliniquement que dans le groupe repéré par le dépistage néonatal. Cette analyse a été ajustée pour l'âge des patients. De plus, les auteurs ont montré que, chez les patients repérés cliniquement la prévalence des manifestations cardiaques a continué à augmenter avec l'âge, ce qui n'a pas été observé chez les patients repérés par le dépistage néonatal. Ils ont toutefois souligné la nécessité de confirmer ces résultats en réalisant une plus grande étude. Par ailleurs, selon deux séries de cas sans analyse comparative, la proportion de patients repérés cliniquement atteints d'une cardiomyopathie a été plus élevée que celle rapportée dans le groupe repéré par le dépistage [Grünert *et al.*, 2012; Dionisi-Vici *et al.*, 2006] (tableau 12).

Heringer et ses collaborateurs [2016] n'ont pas observé de différence statistiquement significative relativement à l'insuffisance rénale. Trois études ont rapporté quelques cas isolés de pancréatite, d'accident vasculaire cérébral d'origine métabolique et de transplantation sans faire d'analyse comparative entre les groupes (tableau 12).

Tableau 12 Proportion des patients présentant diverses complications parmi ceux repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Études	Proportion des patients avec des complications		Statistiques comparatives*
	Dépistage néonatal	Repérage clinique	
Landau <i>et al.</i> , 2017	Transplantation : 0/2	Transplantation : 2/15 (13,3 %)	n.r.
Heringer <i>et al.</i> , 2016	Insuffisance rénale : 3/43 (7 %) Âge médian : 6,3 ans (Q1-Q3 : 2,6-13,3)	Insuffisance rénale : 8/79 (10 %) Âge médian : 10,1 ans (Q1-Q3 : 5,3-17,0)	OR : 1,38 (IC95% : 0,40-5,83) $p = 0,63$
	Manifestation cardiaque† : 7/43 (16 %) Âge médian‡ : 6,3 ans (Q1-Q3 : 2,5-13,3)	Manifestation cardiaque† : 17/79 (22 %) Âge médian‡ : 10,1 ans (Q1-Q3 : 5,6-16,7)	OR _{âge} : 1,21 (IC95% : 1,03-1,47) $p = 0,02$
Grünert <i>et al.</i> , 2012	Cardiomyopathie : 1/18 (6 %) Syndrome du QT long : 3/18 (17 %) Pancréatite : 1/18 (6 %) AVC d'origine métabolique : 3/18 (17 %)	Cardiomyopathie : 4/33 (12 %) Syndrome du QT long : 9/33 (27 %) Pancréatite : 1/33 (3 %) AVC d'origine métabolique : 6/33 (6 %)	n.r.
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006§	Aucune complication notée par les auteurs (0/7)	Cardiomyopathie : 3/9 (33 %) Pancréatite aigüe : 1/9 (11 %)	n.r.

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

* Rapport de cotes ajusté (OR_{âge}) ou non ajusté pour l'âge (OR) calculé à partir d'une régression logistique. Le OR_{âge} a été rapporté par les auteurs seulement lorsqu'un effet significatif de l'âge sur l'issue clinique a été observé.

† Prolongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) et cardiomyopathie.

‡ Âge médian au moment de l'apparition des troubles du mouvement ou de la dernière visite de suivi.

§ Le groupe de patients repérés cliniquement inclut seulement les formes néonatales, alors que le groupe ayant participé au dépistage comporte des enfants chez qui des symptômes se sont manifestés avant l'obtention des résultats du dépistage et d'autres pour lesquels la forme de PA n'est pas indiquée.

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.r. : non rapporté; OR : rapport de cotes; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile.

Heringer et ses collaborateurs [2016] ont examiné si la forme de la maladie et les traitements reçus étaient associés au développement des issues cliniques. Peu importe le mode de repérage, les patients atteints d'une forme précoce de PA (< 30 jours) ont reçu plus fréquemment une diète restrictive, des mélanges d'acides aminés synthétiques ou une nutrition par voie entérale et ils ont moins bien satisfait leurs besoins quotidiens en protéines et en énergie comparativement aux patients atteints d'une forme tardive (≥ 30 jours) de la maladie. Les auteurs n'ont pas pu déterminer si un protocole thérapeutique était supérieur pour prévenir les issues cliniques évaluées.

5.5. Qualité de vie

Aucune étude recensée n'a comparé la qualité de vie des patients repérés par dépistage néonatal à celle des patients repérés cliniquement. Les études sur les patients atteints de PA, sans distinction quant au mode de repérage, ont donc été consultées.

Grünert et ses collaborateurs [2013] ont rapporté que chez 13 patients atteints de PA la qualité de vie a été jugée élevée. Les parents ont toutefois signalé quatre fois plus de

problèmes de gestion des émotions, du comportement et des interactions sociales chez leur enfant que les parents ayant un enfant en santé. Plus de stress psychosocial a aussi été constaté chez les familles dont un enfant était atteint de PA. Il n'est toutefois pas possible de déterminer si le dépistage néonatal aurait pu améliorer ces perceptions ou diminuer ce stress.

Résumé

Les principales limites des études retenues pour évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de la PA sont le biais de sélection inhérent au mode d'inclusion des participants, les différences d'âge entre les groupes et les biais d'observation liés aux méthodes variables d'évaluation des effets cliniques. Une étude a comparé les issues cliniques à l'aide de tests statistiques ajustés selon l'âge.

Le taux de mortalité a varié entre 0 % et 22 % chez les patients repérés par le dépistage néonatal et entre 0 % et 33 % chez les patients repérés cliniquement.

Une étude a rapporté un nombre similaire de crises métaboliques et d'hospitalisations dans les deux groupes.

Une étude a rapporté un quotient intellectuel similaire dans les deux groupes. Deux autres études ont rapporté un retard cognitif de léger à sévère chez 0 % et 40 % des patients repérés par le dépistage néonatal et chez 33 % et 78 % des patients repérés cliniquement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour les troubles du mouvement, le retard du développement moteur et l'insuffisance rénale entre les deux groupes de patients dans une étude de registre.

Une différence statistiquement significativement a été rapportée en ce qui a trait à l'occurrence des manifestations cardiaques, qui s'est avérée plus élevée chez les patients repérés cliniquement que chez ceux repérés par le dépistage néonatal. Dans deux séries de cas, davantage de cardiomyopathies ont été observées dans le groupe repéré cliniquement, mais les auteurs n'ont pas effectué d'analyses comparatives.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Plusieurs enjeux éthiques associés au dépistage néonatal ont été soulevés par différents auteurs [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles à qui on communique un résultat anormal suivant le dépistage. D'après les données disponibles, l'enjeu principal du dépistage de la PA serait le risque de faux positifs.

Selon la littérature portant sur les conséquences des résultats faux positifs, ceux-ci sont souvent associés à un niveau élevé de stress et d'anxiété chez les parents au moment de recevoir le résultat positif du dépistage néonatal et pendant la période d'incertitude qui s'étend jusqu'à l'obtention du résultat du bilan diagnostique qui confirme que leur enfant n'est pas atteint de l'EIM. L'enfant sera aussi soumis à des examens complémentaires. Une fréquence accrue d'utilisation des services de santé et d'hospitalisations a également été décrite. La littérature portant sur les conséquences à plus long terme est moins homogène. Certaines études démontrent que les parents qui ont eu un résultat faux positif pour leur enfant ont, à moyen terme, des niveaux d'anxiété, de détresse et de dépression comparables à ceux observés chez les autres parents. Cependant, dans certaines études, de l'anxiété et des préoccupations persistantes concernant la santé de l'enfant et son avenir ont été observées à long terme ainsi qu'une relation parents-enfant altérée. Les risques découlant des faux positifs soulèvent des enjeux éthiques puisqu'ils ne sont pas justifiés par la condition de santé réelle de l'enfant mais découlent plutôt des limites de la technologie [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Tous les États des États-Unis [NNSGRC, 2014], le Japon, l'Australie et l'Autriche ont intégré le dépistage de la PA dans leur programme de dépistage néonatal [HCN, 2015; Mak *et al.*, 2013]. L'Angleterre, la France et l'Italie n'offrent pas ce dépistage [Mak *et al.*, 2013], tandis que l'Allemagne a recommandé en 2005 de retirer le dépistage de la PA, notamment à cause de la faible performance du test de dépistage [UK NSC, 2015].

Au Canada, toutes les provinces et territoires offrent le dépistage néonatal de la PA [MNBS, 2018; CORD, 2015]⁹ (annexe G).

Quelques avis ont été repérés concernant la pertinence du dépistage néonatal de la PA. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. Certains avis n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en lien avec le dépistage secondaire d'autres conditions, comme la MMA, ainsi que les incertitudes liées à l'efficacité du dépistage et aux traitements à offrir aux patients asymptomatiques (tableau 13). Or, d'autres avis ont recommandé le dépistage, principalement à cause d'un possible bénéfice sur la santé associé au traitement précoce (tableau 14).

Le Health Council of the Netherlands a notamment modifié sa position par rapport au dépistage néonatal de la PA. L'avis publié en 2005 était défavorable [HCN, 2005], alors que celui publié en 2015 était favorable, principalement en raison des bénéfices liés au traitement précoce [HCN, 2015]. Par ailleurs, l'Allemagne envisage de réintroduire le dépistage de la PA en plus de celui de la MMA et de la déficience maternelle en vitamine B₁₂. Pour ce faire, les autorités allemandes évaluent la faisabilité d'implanter un protocole comprenant un test de deuxième intention [Gramer *et al.*, 2018].

En 2006, l'ACMG a inclus la PA dans la liste de 54 maladies proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006].

La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations a été critiquée, notamment en lien avec le manque de preuves que les bénéfices d'un dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. Or, en 2009, Dietzen et ses collaborateurs de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Dietzen *et al.*, 2009] ont accordé le niveau A-II¹⁰ à l'évolution clinique résultant d'un diagnostic précoce des cas de PA repérés par le dépistage néonatal.

⁹ L'information n'a pu être confirmée pour Terre-Neuve-et-Labrador.

¹⁰ Force de la recommandation **A** : Le NACB recommande fortement le dépistage néonatal, sur la base de preuves solides que le dépistage améliore des issues cliniques importantes, et conclut que les bénéfices surpassent largement les inconvénients. Qualité de la preuve **II** : Les preuves sont suffisantes pour évaluer les effets sur la santé, mais la force de la preuve est limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles, la transférabilité à la pratique clinique, ou la nature indirecte de la preuve

Tableau 13 Avis qui n'ont pas recommandé le dépistage néonatal de la PA

Organisme	Pays	Argumentaire contre le dépistage
UK NSC [2015]	Royaume-Uni	• Corrélation incertaine entre le génotype et le phénotype • Dépistage secondaire de la MMA • Traitement incertain des patients asymptomatiques • Efficacité incertaine du dépistage • Enjeux éthiques et légaux peu documentés
NHS [Pandor <i>et al.</i> , 2004]		• Incidence incertaine au Royaume-Uni • Amélioration incertaine du pronostic sous traitement • Données limitées sur la performance du test
HCN [2005]	Pays-Bas	• Amélioration incertaine du pronostic sous traitement

Sigles : HCN : Health Council of the Netherlands; MMA : acidémie méthylmalonique; PA : acidémie propionique; UK NSC : National Screening Committee du Royaume-Uni.

Tableau 14 Avis qui ont recommandé le dépistage néonatal de la PA

Organisme	Pays	Arguments en faveur	Enjeux particuliers
HCN [2015]	Pays-Bas	• Gains pour la santé pour la forme tardive de la PA étant donné les bénéfices liés à l'instauration d'un traitement précoce[†]	• Découvertes fortuites possibles • Manifestations cliniques variables
INESSS [2013]	Canada (Québec)	• Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère selon l'outil EVIDEM	• Dépistage de maladies secondaires • Proportion des résultats faux positifs variable selon les algorithmes
AETMIS [2009]		• L'équilibre entre les avantages et les inconvénients penche en faveur du dépistage néonatal de la PA	• Variabilité dans le choix des valeurs seuils pouvant affecter le nombre de faux positifs (citant [AETMIS, 2007])
ACMG [2006] [‡]	États-Unis	• À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques[‡], le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	• Dépistage de maladies secondaires • La prévention de la morbidité est rarement complète avec une intervention précoce.

[†] Les avantages liés aux traitements précoces de la PA étaient notamment appuyés par les données de l'étude comparative de Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006].

[‡] Les références citées dans le rapport complet de l'ACMG [ACMG Newborn Screening Expert Group, 2005] correspondent à des études longitudinales descriptives de cas publiées avant 2000.

Sigles et acronymes : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*; HCN : Health Council of the Netherlands; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; PA : acidémie propionique; UK NSC : National Screening Committee du Royaume-Uni.

DISCUSSION

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

Problématique de santé

La PA est une EIM qui affecte le métabolisme des acides organiques et qui se transmet de manière autosomique récessive. Sa prévalence mondiale à la naissance serait entre 1 cas pour 66 000 à 1 cas pour 500 000. Au Québec, 4 patients ont été repérés par le dépistage urinaire entre 2000 et 2006, ce qui correspond à une prévalence de 1 cas pour 104 000 participants [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Dix patients atteints de PA, dont huit enfants, étaient inscrits au PAQTMMH selon le rapport d'activité 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. Les experts du comité consultatif ont confirmé qu'une dizaine de patients sont traités et suivis au Québec.

La PA se présente sous trois formes selon l'âge à l'apparition des symptômes. La forme néonatale et la forme tardive intermittente se caractérisent essentiellement par des épisodes de décompensation métabolique, alors que la forme tardive chronique peut se manifester par un retard de croissance, un retard de développement, une cardiomyopathie ou diverses autres complications. Il ne serait pas possible de prédire la sévérité de la PA à partir des résultats des tests génétiques [UK NSC, 2015]. Certains experts du comité consultatif ont mentionné que les manifestations cliniques décrites dans la littérature représentent généralement bien les présentations cliniques observées chez les patients québécois et que les présentations cliniques néonatales sont fréquentes.

Pour les patients repérés par dépistage néonatal, environ 65 % développeraient des symptômes avant l'obtention des résultats du test alors qu'environ 75 % des patients repérés cliniquement deviendraient symptomatiques au cours de la première semaine de vie. L'âge médian à l'apparition des premiers symptômes chez les patients repérés cliniquement serait de 4 jours pour la forme précoce et de 195 jours pour la forme tardive comparativement à 6 jours pour les patients repérés par dépistage néonatal selon une étude de registre européenne.

D'après les auteurs d'une revue systématique, les patients atteints de PA auraient une meilleure survie depuis les 20 dernières années, mais les traitements ne semblent pas prévenir le retard de développement cognitif [Baumgartner *et al.*, 2014].

Performance du dépistage néonatal par MS/MS de la PA

Le dépistage néonatal sanguin de la PA par MS/MS est fait à partir d'un échantillon sanguin en détectant une augmentation des niveaux de carnitine C3, en présence ou non d'autres marqueurs secondaires [NLM, 2011; NACB, 2009]. Une concentration élevée en carnitine C3 n'est toutefois pas spécifique à la PA et elle peut être associée à la détection de la MMA, d'une déficience en succinyl-CoA synthétase et d'une déficience en vitamine B₁₂ maternelle [NACB, 2009].

Sept études primaires ont permis d'évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin de la PA. Des imprécisions ont subsisté pour plusieurs études concernant la méthode de repérage et le nombre de faux négatifs, les critères employés pour confirmer le diagnostic de la PA, ainsi que la proportion des résultats positifs au dépistage pour lesquels la démarche diagnostique fut complétée. La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % et la spécificité a varié entre 99,917 % et 99,997 %. Bien qu'elle ait été estimée à 100 %, la sensibilité réelle demeure incertaine en l'absence d'une méthode de repérage des faux négatifs et en raison du faible nombre de patients atteints de PA dans les études. Le taux de référence a varié entre 4 et 84 nouveau-nés pour 100 000 participants et le taux de détection était cohérent avec les taux d'incidence rapportés dans la littérature [Baumgartner *et al.*, 2014]. La valeur prédictive positive a été estimée entre 0 et 11 %. Le dépistage concomitant de la MMA a représenté de 0 à 20 % des résultats faux positifs. L'étude de Frazier et ses collaborateurs [2006] fait exception avec 63 % des faux positifs liés à la MMA.

Dans l'ensemble, les indicateurs de performance et le taux de référence ont satisfait aux normes fixées par le MSSS [2018]. Toutefois, diverses méthodes sont proposées dans la littérature pour réduire le nombre des résultats faux positifs liés au dépistage de la PA, dont des algorithmes prédictifs visant à distinguer la MMA de la PA [Fleischman *et al.*, 2014]. Des prélèvements sanguins plus tardifs pourraient aussi réduire le nombre de patients référés en raison de variations transitoires des marqueurs ciblés [Zytkovicz *et al.*, 2001]. Cette dernière approche employée en cas de niveaux limites des marqueurs ciblés au premier prélèvement semble conduire à une baisse de la proportion de patients référés pour d'autres causes que la MMA [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010].

Un test de deuxième intention pourrait aussi être effectué en dosant l'acide méthylmalonique sanguin, avec ou sans l'homocystéine totale ou l'acide méthylcitrique pour différencier les patients avec une PA de ceux avec une MMA [Turgeon *et al.*, 2010]. Dans l'étude qui a utilisé un test de deuxième intention (acide méthylmalonique), le nombre de patients référés a diminué de façon importante, réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs [Lim *et al.*, 2014]. Par ailleurs, le groupe ontarien de Al-Dirbashi et ses collaborateurs [2017] a dosé l'acide méthylcitrique comme test de deuxième intention, ce qui a permis d'améliorer la valeur prédictive positive de 8,7 à 64,3 % pour le test de dépistage combiné de PA et MMA, tout en maintenant une sensibilité de 100 %.

Des outils prédictifs, dont ceux élaborés par le Region 4 Stork au Minnesota, peuvent estimer la probabilité qu'un patient soit atteint d'une EIM en comparant son profil de marqueurs mesurés à la MS/MS avec les profils de marqueurs mesurés chez des patients atteints et non atteints de l'EIM concernée [Fleischman *et al.*, 2014]. Cette approche, en cours de validation clinique, diffère de celle qui s'appuie sur des valeurs seuils pour chaque marqueur ciblé par le protocole de dépistage [McHugh *et al.*, 2011].

Le nombre élevé de résultats faux positifs dans certaines études est une source de préoccupation pour les experts, tant en raison des répercussions psychosociales qu'organisationnelles. Toutefois, certains experts ont relevé que les études plus anciennes avaient recours à un protocole désuet qui ne serait plus utilisé dans le contexte actuel du dépistage. Au cours des dernières années, des approches ont été développées pour réduire significativement le nombre de résultats faux positifs du test de dépistage néonatal par MS/MS de la PA, notamment par l'ajout d'un test de deuxième intention. Par ailleurs, les experts ont exprimé un souci de cohérence dans la prise de décision relative à la PA et la MMA, puisque ces EIM sont toutes deux détectées par le même marqueur primaire. Advenant l'ajout des deux EIM au Programme québécois de dépistage néonatal, la performance de la MS/MS estimée conjointement pour les deux EIM afficherait un nombre moins élevé de faux positifs.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Selon les lignes directrices, les critères diagnostiques peuvent se baser sur la présence d'anomalies biochimiques caractéristiques de la PA. Des analyses de l'activité enzymatique ou génétiques peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic [Baumgartner *et al.*, 2014; ACMG, 2009].

Les recommandations relatives au traitement de la PA s'appuient principalement sur des lignes directrices basées sur des données publiées dans des séries de cas et sur l'avis d'experts. Le traitement des symptômes aigus vise à stabiliser les patients en cessant transitoirement l'apport protéique et en appliquant d'autres mesures d'urgence recommandées par les lignes directrices. Le traitement à long terme consiste en une diète réduite en protéines, supplémentées en vitamines, minéraux et L-carnitine. Aucune ligne directrice n'existe concernant la prise en charge des patients asymptomatiques [UK NSC, 2015].

Selon les experts du comité consultatif, les données extraites de la littérature scientifique reflètent les pratiques cliniques québécoises. Toutefois, à l'inverse d'autres pays, la transplantation hépatique n'est pas un mode de traitement auquel les cliniciens ont fréquemment recours au Québec pour cette maladie. Certains experts du comité consultatif ont souligné que cette intervention ne serait pas indiquée pour la majorité des patients québécois.

Efficacité et innocuité du dépistage néonatal

Les études retenues pour évaluer l'efficacité du dépistage néonatal de la PA ont rapporté des résultats portant sur la mortalité, la stabilité métabolique, le développement moteur et cognitif et la dysfonction de divers organes. Toutefois, des limites restreignent

l'interprétation de ces résultats, incluant un biais de sélection, le faible nombre de patients atteints, le manque d'information sur les traitements offerts et, exception faite de l'étude d'Heringer [2016], l'absence d'analyse statistique comparative.

Heringer et ses collaborateurs [2016] ont rapporté une différence statistiquement significative de la fréquence des manifestations cardiaques dans deux groupes de patients. Les patients repérés par le dépistage néonatal ont été moins affectés que les patients repérés cliniquement. Des analyses secondaires ont montré qu'il y avait une augmentation avec l'âge du nombre de manifestations cardiaques chez les patients repérés cliniquement ce qui n'était pas observé chez ceux repérés par dépistage néonatal. Les auteurs ont toutefois précisé que ces résultats devaient être validés chez un plus grand nombre de patients. Aucune étude repérée n'a permis d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de PA repérés par le dépistage néonatal comparativement à ceux repérés cliniquement, ni l'innocuité du dépistage néonatal. L'enjeu éthique principal serait lié aux résultats faux positifs.

Statut du dépistage néonatal de la PA dans les pays industrialisés

Il ne semble pas y avoir de consensus à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA dans le monde. La disparité dans les recommandations élaborées pour les programmes de dépistage a récemment été analysée par Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2018] à l'aide d'une revue systématique et d'une méta-analyse. Selon les auteurs, l'utilisation d'une revue systématique¹¹ pour évaluer la pertinence du dépistage a été associée à une probabilité plus faible de recommander le dépistage¹². En ce qui concerne la PA, un rapport a présenté les résultats d'une revue systématique destinée à évaluer le dépistage et il ne l'a pas recommandé. En fait, parmi sept avis publiés depuis 2000, certains n'ont pas recommandé le dépistage néonatal de la PA, principalement au regard de l'incertitude entourant le pronostic sous traitement, alors que les bénéfices pour une proportion des patients ont penché en faveur du dépistage néonatal de la PA selon d'autres avis.

Les membres du comité consultatif se sont prononcés unanimement en faveur du dépistage néonatal de la PA, en raison de possibles bénéfices principalement pour les patients atteints de PA qui développent des symptômes un peu plus tardivement en période néonatale ou en période postnéonatale. En effet, une intervention plus rapide en cas d'hyperammoniémie et de décompensation métabolique permettrait à leur avis d'éviter la dégradation clinique et possiblement certaines des séquelles à long terme. La performance du test devra cependant être optimisée, tout comme les modalités organisationnelles, afin de réduire le délai entre le moment du prélèvement et l'obtention des résultats du test de dépistage.

¹¹ Pour être considérée comme une revue systématique, la recommandation devait avoir été évaluée à partir d'un rapport ayant décrit au moins deux éléments de leur stratégie de recherche de la littérature ou ayant décrit des détails relatifs au processus de sélection des données [Taylor-Phillips *et al.*, 2018].

¹² Au total, 276 recommandations tirées de 93 rapports nationaux couvrant 104 conditions ont été examinées [Taylor-Phillips *et al.*, 2018].

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

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

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

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, plusieurs membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont dits préoccupés par le fait que les résultats du test de dépistage sont obtenus trop tard pour la majorité des cas néonataux sévères. La prise en charge précoce permettrait toutefois une intervention plus rapide pour les patients qui présentent des symptômes un peu plus tardivement pendant la période néonatale ou ultérieurement, et ce, particulièrement pour ceux qui développent une hyperammoniémie et présentent une décompensation métabolique. Les personnes consultées ont aussi accordé de l'importance au fait que, dans une étude, significativement moins de manifestations cardiaques ont été observées chez les patients repérés par le dépistage néonatal par rapport aux patients repérés cliniquement. Par ailleurs, il a été souligné que certaines modalités organisationnelles pourraient être optimisées dans le but de réduire le délai entre le moment du prélèvement et celui de l'obtention des résultats du test de dépistage.

Certains membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont souligné le fait qu'il n'est pas possible de prévoir l'évolution clinique des patients atteints de la PA et que le pronostic sous traitement demeure sombre sur le plan du développement cognitif. En ce qui concerne la performance de la MS/MS, la proportion élevée de résultats faux positifs dans les études repérées a fait l'objet de discussions. Des approches ont été élaborées pour réduire le nombre de résultats faux positifs, entre autres par l'introduction d'un test de deuxième intention. Dans cette optique, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont insisté sur le fait que le laboratoire fiduciaire doit privilégier un protocole qui cible les maladies spécifiques au programme et réduit le plus possible les faux positifs et la détection des maladies associées.

Enfin, une collecte de données prospectives sur l'évolution clinique des patients et sur l'utilisation des services devrait faire partie d'un suivi optimal du Programme québécois de dépistage néonatal. La nécessité de créer un registre provincial des maladies rares a été soulignée par l'ensemble des personnes consultées.

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

- La prévalence de la PA au Québec se situerait à environ 1 cas pour 104 000 participants au dépistage néonatal.
- Les manifestations cliniques et le pronostic sont variables, allant d'une atteinte légère à une atteinte sévère pouvant mener au décès.
- Il n'existe pas de corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.
- Le résultat du test de dépistage néonatal sanguin arriverait en temps opportun pour environ 30 à 40 % des patients atteints de PA.
- Selon les données expérientielles, le dépistage néonatal permettrait d'intervenir plus rapidement en cas d'hyperammoniémie et de décompensation métabolique chez les patients atteints de PA qui développent des symptômes un peu plus tardivement.
- Plus de 50 % des patients atteints de PA développeraient des retards cognitifs sous traitement.
- Il existe des lignes directrices pour la prévention et le traitement des formes aiguës et pour le traitement à long terme de la PA.
- Les patients atteints de PA repérés par le dépistage néonatal sanguin par MS/MS ont démontré significativement moins de manifestations cardiaques que les patients repérés cliniquement.
- Aucune étude comparative n'a été repérée pour évaluer l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en faveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PA, notamment en raison du possible bénéfice d'une prise en charge précoce pour une partie des patients, des preuves scientifiques de l'efficacité du dépistage néonatal pour certaines issues cliniques et d'une possible amélioration de la performance du test avec l'ajout d'un test de deuxième intention.

L'INESSS recommande que le dépistage néonatal de l'acidémie propionique (PA) par spectrométrie de masse en tandem soit introduit sur la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

RÉFÉRENCES

- ACMG Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Rockville, MD : U.S. Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration (HRSA); 2005. Disponible à : <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-uniform-screening-panel.pdf>.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al-Dirbashi OY, McIntosh N, Chakraborty P. Quantification of 2-methylcitric acid in dried blood spots improves newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. *J Med Screen* 2017;24(2):58-61.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alberta Health Services (AHS). AHS provincial newborn metabolic screening program report 2015-2016. Edmonton, AB : AHS; 2016.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Almasi T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Voko Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):40.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). C3 Elevated (Isolated). Bethesda, MD : ACMG; 2009. Disponible à : <https://www.acmg.net/docs/ACT%20Sheets/Algorithms/Visio-C3.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.

- Association of Public Health Laboratories (APHL). Case definitions for newborn screening. Silver Spring, MD : APHL, NewSTEPs; 2013. Disponible à : https://www.newsteps.org/sites/default/files/case-definitions/classificationtablesmaster_6.26.18_se_0.pdf.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inher Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
- Berry SA, Leslie ND, Edick MJ, Hiner S, Justice K, Cameron C. Inborn Errors of Metabolism Collaborative: Large-scale collection of data on long-term follow-up for newborn-screened conditions. *Genet Med* 2016;18(12):1276-81.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <http://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M, Cruz-Camino H. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4:(no pagination).
- 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.
- Chu TH, Chien YH, Lin HY, Liao HC, Ho HJ, Lai CJ, et al. Methylmalonic acidemia/propionic acidemia – The biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):73.
- Coles P. Knowledge update on newborn screening for methylmalonic and propionic acidemias. Londres, Angleterre : NHS; 2009.
- 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.
- Critelli K, McKiernan P, Vockley J, Mazariegos G, Squires RH, Soltys K, Squires JE. Liver transplantation for propionic acidemia and methylmalonic acidemia: Perioperative management and clinical outcomes. *Liver Transpl* 2018;24(9):1260-70.
- De Cespedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2004;52(3):451-66.

- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem* 2009;55(9):1615-26.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):383-9.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Fleischman A, Thompson JD, Glass M. Systematic data collection to inform policy decisions: Integration of the Region 4 Stork (R4S) collaborative newborn screening database to improve MS/MS newborn screening in Washington State. *JIMD Rep* 2014;13:15-21.
- Fraser JL et Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):682-93.
- 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.
- Genetics Education Canada - Knowledge Organization (GEC-KO). Newborn Genetics - Newborn screening [site Web]. Ottawa, ON : Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO); 2017. Disponible à : <http://geneticseducation.ca/public-resources/newborn-genetics>.
- Goldstein A et Vockley J. Clinical trials examining treatments for inborn errors of amino acid metabolism. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017;5(2):153-64.
- Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, Hoffmann GF. High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: First results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018;14(5):470-81.
- Grünert SC, Mullerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:6.
- Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-9.
- Haijes HA, Jans JJ, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis* 2019a [Epub ahead of print].
- Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJ, Verhoeven-Duif NM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. *J Inherit Metab Dis* 2019b [Epub ahead of print].

- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2009. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/cadrage_spectro_msms_vf_2009-12-22_14-50-22_231.pdf.
- 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.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening: New recommendations. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2016;39(3):341-53.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 4):S4-12.
- Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC). History of IBEMC, Mission, Specific Aims, & Expected Outcomes [site Web]. Okemos, MI : Michigan Public Health Institute (MPHI); 2017. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20170303001144/https://www.ibem-is.org/AboutUs/History.aspx> (consulté le 15 mai 2018).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 28 septembre 2018).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2019;126(4):351-4.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.

- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Kolker S, Dobbelaere D, Häberle J, Burgard P, Gleich F, Summar ML, et al. Networking across borders for individuals with organic acidurias and urea cycle disorders: The E-IMD Consortium. *JIMD Rep* 2015a;22:29-38.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015b;38(6):1041-57.
- Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015c;38(6):1059-74.
- La Marca G, Malvagias S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: Benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):209-18.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;494:106-11.
- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases – Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- 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.
- Malvagias S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta* 2015;450:342-8.

- Maritime Newborn Screening Program (MNBS). Programme de dépistage néonatal des Maritimes [site Web]. Halifax, NS : IWK Health Center; 2018. Disponible à : <http://www.iwk.nshealth.ca/newbornscreening> (consulté le 14 décembre 2018).
- Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: The Massachusetts and New England experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):111-4.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.
- McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. *J Pediatr* 2017;180:200-205.e8.
- McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?idf=158258.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.
- National Library of Medicine (NLM). Newborn Screening Coding and Terminology Guide [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH); 2018. Disponible à : <https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov>.
- National Library of Medicine (NLM). PROP - Propionic acidemia [site Web]. Newborn Screening Coding and Terminology Guide. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH); 2011. Disponible à : <https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/condition/PROP> (consulté le 14 décembre 2018).

- National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report. Austin, TX : NNSGRC; 2014. Disponible à : <https://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Methylmalonic acidemia (MMA) [site Web]. Ottawa, ON : NSO; 2017a. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease/methylmalonic-acidemia-mma>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Propionic acidemia (PA). Ottawa, ON : NSO; 2017b. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease/propionic-acidemia-pa>.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report - Calendar year 2015. Ottawa, ON : NSO; 2016. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2015_nso_annual_report_final_sep_2016_public_version.pdf.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 606054 - Propionic acidemia [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins Hospital; 2016. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/606054>.
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 1. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2018. Disponible à : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>.
- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. Health Technol Assess 2004;8(12):iii, 1-121.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schiff M, De Baulny HO, Dionisi Vici C. Branched-chain organic acidurias/acidemias. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 277-94.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

- Scolamiero E, Cozzolino C, Albano L, Ansalone A, Caterino M, Corbo G, et al. Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. *Mol Biosyst* 2015;11(6):1525-35.
- Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism. Part II: Methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I. Health Technology Assessment Database. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2014. Disponible à : <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.
- Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2016. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946>.
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776(1):39-48.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(11):1686-95.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Newborn screening for propionic acidemia. Version 1. Londres, Angleterre : UK NSC; 2015. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=562.
- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.

- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
- Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, Salveson BR, Wasserstein MP, McGuire PJ, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):116-23.
- Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S62-6.
- Wilcken B et Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008;40(2):104-15.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase – A review. *Mol Genet Metab* 2017;122(4):145-52.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: A three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: Two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):115-20.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: Outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

- homocitrullinuria[tiab] OR (hyperornithin*[tiab] AND hyperammon*[tiab] AND homocitrullin*[tiab]) OR ornithine translocase[tiab] OR ornithine transporter[tiab]
- #15 propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic aciduri*[tiab] OR propionyl-CoA carboxylase*[tiab] OR propionyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (ketotic[tiab] OR (ketoacid*[tiab] AND leukopeni*[tiab]) AND (glycin*[tiab] OR hyperglycin*[tiab])) OR (propionic[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab])) OR (propionyl*[tiab] AND carboxyla*[tiab])
- #16 3-MCC*[tiab] OR MCC[tiab] OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase*[tiab] OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (methylcroton*[tiab] OR (methyl[tiab] AND croton*[tiab]) AND (glycinuri*[tiab] OR carboxyla*[tiab]))
- #17 methylmalonicacidaemi*[tiab] OR methylmalonicaciduri*[tiab] OR (methylmalon*[tiab] OR (methyl[tiab] AND malon*[tiab])) AND ((acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab] OR aciduria*[tiab]) OR ((CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND (mutase*[tiab] OR isomerase*[tiab] OR epimerase*[tiab]))) OR cobalam*[tiab] OR cbl*[tiab] OR mut[tiab] OR transcobalam*[tiab] OR tcblr[tiab] OR MMA[tiab] OR MCM[tiab]
- #18 isovalericacidaemi*[tiab] OR isovalericacidemi*[tiab] OR ((isovaleric[tiab] OR isovaleryl*[tiab]) AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab] OR dehydrogenase*[tiab]))
- #19 HLCS[tiab] OR HCS[tiab] OR (multiple[tiab] AND carboxylase*[tiab]) OR ((holocarboxylase*[tiab] OR holo[tiab] AND carboxylase*[tiab])) AND synthetase*[tiab]
- #20 biotinidase*[tiab]
- #21 beta-ketothiolase*[tiab] OR BKT[tiab] OR (2-methyl*[tiab] AND 3-hydroxybutyr*[tiab] AND (acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab])) OR (alpha[tiab] AND methylacetoacetic[tiab] AND aciduria*[tiab]) OR ((3-alpha-oxothiolase[tiab] OR 3-alpha-ketothiolase[tiab] OR T2[tiab] OR 3-alpha-ktd[tiab] OR MAT[tiab]) AND (defect*[tiab] OR deficient*[tiab])) OR (mitochondrial[tiab] AND (acetoacetyl[tiab] OR 2-methylacetoacetyl[tiab]) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND thiolase*[tiab])
- #22 homocystinuri*[tiab] OR hypermethioninaemi*[tiab] OR hypermethioninemi*[tiab] OR (cystathionine[tiab] AND beta[tiab] AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab])) OR cystathionine-b-synthase*[tiab] OR cystathionine-b-synthetase*[tiab] OR CBS deficient*[tiab]
- #23 carnitine transport defect[tiab] OR carnitine uptake defect[tiab] OR ((carnitine[tiab] AND (transport*[tiab] OR uptake[tiab])) AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab])) OR CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSP[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficient*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCBCKDHA[tiab] OR BCKDHB[tiab] OR DBT[tiab] OR (maple[tiab] AND syrup[tiab] AND (urine[tiab] OR disease*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND ((keto[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR ketoaciduri*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND alpha[tiab] AND ((keto[tiab] AND acid[tiab]) OR ketoacid[tiab]) AND dehydrogenase*[tiab])

- #25 hydroxymethylglutaricaciduri*[tiab] OR (hydroxymethylglutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutaric[tiab] OR methyl glutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR HMGCL[tiab] OR ((hydroxymethylglutar*[tiab] OR HMG[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutar*[tiab] OR (methyl[tiab] AND glutar*[tiab])))) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND lyase*[tiab]))
- #26 galactosemia*[tiab] OR galactosaemia*[tiab] OR (classic[tiab] AND galactosemia*[tiab]) OR GALT[tiab] OR ((galactose[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR UTP*[tiab]) AND hexose[tiab])) AND phosphate[tiab] AND ((uridylyltransferase[tiab] OR uridylyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridylyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab]))
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites¹³ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)
 #5 inborn error of metabolism/
 #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder
 #7 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR citrullinemia type II/ OR hyperargininemia/ OR hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/ OR hyperammonemia/ OR ornithine/ OR propionic acidemia/ OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase/ OR multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/ OR methylmalonic acidemia/ OR methylmalonic aciduria/ OR isovaleric acid/ OR isovaleryl coenzyme A dehydrogenase/ OR "disorders of carbohydrate metabolism"/ OR biotinidase/ OR biotinidase deficiency/ OR acetyl coenzyme A acyltransferase/ OR cystathionine beta synthase/ OR homocystinuria/OR carnitine/ OR maple syrup urine disease/ OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ OR galactosemia/

¹³ La recherche a été effectuée en trois temps; le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en employant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #11 screen*.ti,ab
- #12 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #13 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #14 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #15 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR MMA OR MCM).ti,ab
- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*).ti,ab

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-

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

(galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*).ti,ab

#18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

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

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

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : janvier 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 – : anglais et français

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

Embase (OvidSP)

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

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

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

PsycINFO (EBSCO)

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

CINAHL Complete (EBSCO)

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

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

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

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

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

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

<http://www.chu-rouen.fr/cismef/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

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

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

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

McMaster Health Forum

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

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

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

Newborn Screening Ontario (NSO)

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

Perinatal Services BC

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<https://rqmo.org>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org>

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov>

Europe

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

<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=neoscreen0>

Angleterre – Public Health England

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

Danemark – Data and policies for rare diseases

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

Écosse – Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)

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

France – Santé publique France

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

Irlande – Newborn Bloodspot Screening

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

Irlande – National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales
<http://www.newbornbloodspotsscreening.wales.nhs.uk/home>

Suisse – Dépistage néonatal
<http://www.neoscreening.ch/fr/pathologies.htm>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie – COAG Health Council (CHC)
<http://www.coaghealthcouncil.gov.au/Publications/Reports>

Australie – Ministry of Health – NSW
<http://www.health.nsw.gov.au/publications/Pages/default.aspx>

Nouvelle-Zélande – Ministry of Health New Zealand
<http://www.health.govt.nz>

Nouvelle-Zélande – National Screening Unit NZ
<https://www.nsu.govt.nz>

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
<http://www.ifcc.org/>

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)
<https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines>

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM
<https://cusm.ca/laboratoires-biologie-medecale>

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine
<https://www.chusj.org/fr/soins-services/L/Laboratoires>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories
<https://www.mayocliniclabs.com/index.html>

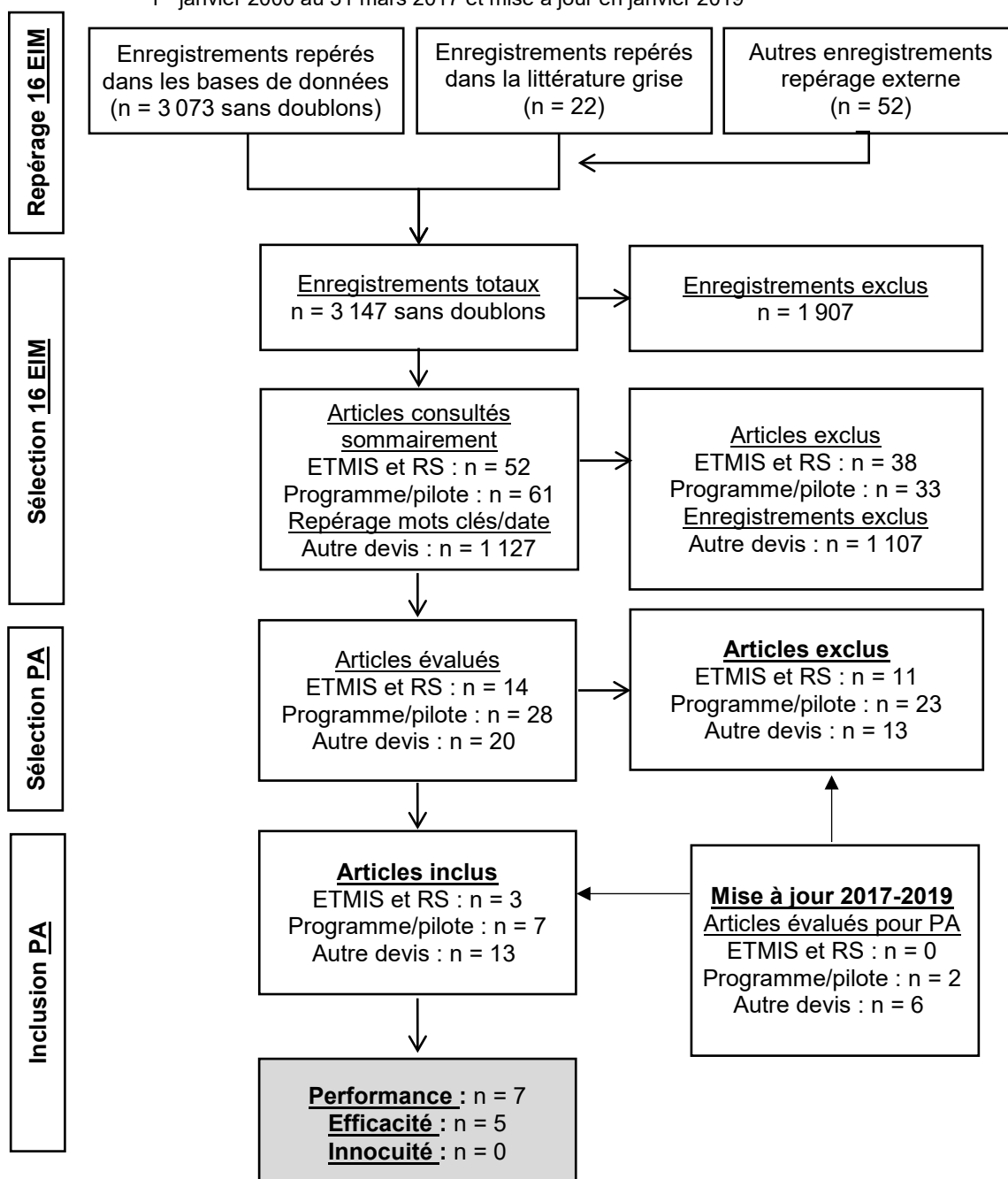
ANNEXE B

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

Figure B1 Diagramme de flux pour la littérature sélectionnée afin d'évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la PA

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE C

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

Références	Raisons
Rapports d'ETMIS (6)	
ACMG, 2006	Évaluation non basée sur une RS
AETMIS, 2009	Aucune donnée sur la performance, l'efficacité ou l'innocuité du dépistage sanguin de la PA
HAS, 2009	Note de cadrage avec aucune donnée sur la performance, l'efficacité ou l'innocuité du dépistage sanguin de la PA
HCN, 2015	Aucune donnée sur la performance; l'efficacité n'est pas basée sur une RS d'études comparatives
HCN, 2005	Évaluation non basée sur une RS
Seoane-Mato <i>et al.</i> , 2014	Publication en espagnol
Revues systématiques ou lignes directrices (5)	
Coles, 2009	Résultats de repérage de la littérature
Goldstein et Vockley, 2017	Aucune donnée sur l'efficacité du dépistage de la PA
NACB, 2009	Lignes directrices non basées sur une RS pour l'efficacité du dépistage de la PA
Pandor <i>et al.</i> , 2004	Données sur la performance pour groupes d'EIM seulement et pas d'évaluation de l'efficacité du dépistage de la PA à partir d'études comparatives
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité spécifique au dépistage de la PA
Évaluation de programme ou projet pilote (23)	
Lin <i>et al.</i> , 2019	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
Chong <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	Données sur la performance non disponibles pour la PA isolément
Hassan <i>et al.</i> , 2016	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
La Marca <i>et al.</i> , 2008	Données sur la performance incomplètes pour PA, ne permettant pas de faire les calculs
Matern <i>et al.</i> , 2007	Développement de tests de 2 ^e intention, mais aucun algorithme de dépistage spécifique pour la PA
Yang <i>et al.</i> , 2018	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Données sur la performance non disponibles pour EIM individuelle
Al Hosani <i>et al.</i> , 2014	Aucune donnée sur la performance de PA ou permettant de faire les calculs
Couce <i>et al.</i> , 2011	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
De Cespedes <i>et al.</i> , 2004	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs

Références	Raisons
Fleischman <i>et al.</i> , 2014	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Kasper <i>et al.</i> , 2010	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Lindner <i>et al.</i> , 2011	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Loukas <i>et al.</i> , 2010	Aucune donnée sur la performance de PA ou permettant de faire les calculs
Shigematsu <i>et al.</i> , 2002	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Wilcken, 2003	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Yoon <i>et al.</i> , 2003	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Yoon <i>et al.</i> , 2005	Données sur la performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs
Évaluation de programme (rapport d'activité) (2)	
AHS, 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs pour la PA
NSO, 2016	Aucune donnée sur la performance ou permettant de faire les calculs pour la PA
Autre devis d'étude (13)	
Berry <i>et al.</i> , 2016	Aucune analyse comparative de la mortalité ou d'indices de morbidité
Cantu-Reyna <i>et al.</i> , 2016	Étude rétrospective sur les résultats de dépistage néonatal (n = 10 000) sans aucune donnée sur la performance
Couce <i>et al.</i> , 2011	Aucune donnée comparative sur l'efficacité du dépistage de la PA
Kolker <i>et al.</i> , [Kolker <i>et al.</i> , 2015a; Kolker <i>et al.</i> , 2015b; Kolker <i>et al.</i> , 2015c]	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'efficacité pour la PA
Lipstein <i>et al.</i> , 2009	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'innocuité pour la PA
Malvagias <i>et al.</i> , 2015	Étude d'évaluation d'un nouveau marqueur avec données de performance incomplètes pour la PA ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Marsden, 2003	Aucune donnée comparative ou descriptive d'innocuité pour la PA
McCrary <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée comparative sur l'efficacité ni de données comparatives ou descriptives sur l'innocuité pour le dépistage de la PA
Scolamiero <i>et al.</i> , 2015	Aucune donnée sur la performance ou permettant de les calculer pour la PA
Wilcken <i>et al.</i> , 2009	Aucune donnée comparative sur l'efficacité pour la PA isolément
Wilcken et Wiley, 2008	Aucune donnée comparative ou descriptive sur l'innocuité pour la PA

Sigles, acronymes et abréviations : ACMG : American College of Genetics and Genomics; AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; AHS : Alberta Health Services; EIM : erreur innée du métabolisme; HAS : Haute Autorité de Santé; HCN : Health Council of the Netherlands; MàJ : mise à jour; NACB : National Academy of Clinical Biochemistry; NSO : Newborn Screening Ontario; n : nombre; PA : acidémie propionique; RS : revue systématique.

ANNEXE D

Moment opportun du dépistage néonatal

Tableau D-1 Moment de l'apparition des premiers symptômes chez des patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement

Moment des symptômes	Mode de repérage	
	Dépistage néonatal	Clinique
Âge à l'apparition des symptômes	Formes précoce et tardive (n = 37) Médian : 6 jr (Q1-Q3 = 2-15 jr)	Forme précoce* : n = 36/68 (53 %) Médian : 4 jr (Q1-Q3 = 3-11 jr) Forme tardive : n = 32/68 (47 %) Médian : 195 jr (Q1-Q3 = 60-383 jr)

Données tirées d'Heringer et ses collaborateurs [2016].

* Apparition des symptômes à moins de 30 jours de vie.

Abréviations : n : nombre; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile.

Tableau D-2 Présentation clinique au moment de l'évaluation initiale ou au début des traitements

Types de symptômes	Nombre de patients			
	Total*	Période néonatale		Période post-néonatale
		0-7 j de vie†	8-27 j de vie†	≥ 28 j de vie†
Repérés par dépistage néonatal	19	9	7	3
Critique‡	10 (53 %)	7	1	2
Gastro-intestinal§	1 (5 %)	0	1	0
Respiratoire	0	0	0	0
Neurologique	0	0	0	0
Asymptomatique	8 (42 %)	2	5	1
Repérés cliniquement	25	6	2	17
Critique‡	10 (40 %)	5	1	4
Gastro-intestinal§	7 (28 %)	1	0	6
Respiratoire	2 (8 %)	0	0	2
Neurologique	5 (20 %)	0	1	4
Asymptomatique (anomalies de laboratoire seulement)	1 (4 %)	0	0	1

Données tirées de McCrory et ses collaborateurs [2017].

* Les auteurs ont exclu les patients repérés en raison de leur histoire familiale.

† Classification effectuée par l'INESSS à partir de l'âge à l'évaluation initiale ou au début des traitements des patients.

‡ Critique : présentation clinique ou biochimique nécessitant des traitements d'urgence.

§ Gastro-intestinal : vomissements, diarrhée, hépatomégalie, retard de croissance.

|| Neurologique : hypotonie, retard de développement, crise épileptique.

ANNEXE E

Description des sept études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS de la PA

Études Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarches Dx	Résultats des tests de dépistage et des tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés MS/MS et seuils	Démarches à compléter pour une référence en démarche diagnostique		Patients référés	VP	FN	FP*
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006- 2010 Prog. : 2010- 2014 n = 112 289	> 24 h moyenne : 47,9 h	C3 : > 5,5 µmol/l C3/C2 [†] : > 0,20	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement Test de 2 ^e intention : acide méthylmalonique < 3 µmol/l et C3 > 9 µmol/l	ACP, AAP, AOU, ADN	DN+ : 26 Dx C. : n.r.	0	0	26
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark, Îles Féroé, Groenland	Pilote : 2002- 2009 Prog. : 2009- 2011 n = 504 049	Pilote : 4 à 9 j Prog. : 2 à 3 j	Pilote : C3 > 5,1 µmol/l C3/C2 > 0,35 C4-DC [‡] > 0,4 U Programme : C3 > 6 µmol/l C3/C2 > 0,25	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU, ACP, AAP, ADN, ENZ	DN+ : 54 Dx C. : n.r.	2	0	52
Niu <i>et al.</i> , 2010 [§] Taiwan	Prog. : 2000- 2009 n = 1 321 123	1 à 3 j	VS limite : C3 : > 4,74-7 µmol/l C3/C2 : > 0,20 VS positive : C3 : > 8,8-14 µmol/l C3/C2 : > 0,3-0,5	≥ VS en 1 essai ou ≥ VS limite en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	AOU, ACP, ADN	DN+ : 75 Dx C. : 75	2	n.r.	73
Weisfeld- Adams <i>et al.</i> , 2010 États-Unis	Prog. : 2005- 2008 n = 1 006 325	2 à 5 j	C3 : > 7 µmol/l C3/C2 : > 0,20 C4-DC : > 1 µmol/l	≥ VS élevées en 1 essai ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	n.r.	DN+ : 182 Dx C. : 155	5	n.r.	150
Frazier <i>et al.</i> , 2006	Prog. : 2003- 2004	≥ 24 h	VS limite : C3 : > 4,82 µmol/l	≥ VS positives en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AOU, ACP, ADN, ENZ	DN + : 9 Dx : n.r.	1	0	8

Études Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarches Dx	Résultats des tests de dépistage et des tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés MS/MS et seuils	Démarches à compléter pour une référence en démarche diagnostique		Patients référés	VP	FN	FP*
États-Unis	n = 239 415	moyenne : 39 h	C3/C2 : > 0,15 VS positive : C3 : > 9 µmol/l C3/C2 : > 0,15	ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements					
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	Prog. : 1998- 2001 n = 250 000	3 à 7 jr	C3 : > 6,8 µmol/l ou C3/C2 : > 0,39 ou C3/C0 : > 0,19	≥ VS en 2 à 3 essais** sur 1 ^{er} prélèvement	AOU, A. méthyl, ENZ	DN+ : 210 Dx : 209††	1	0	208
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	Pilote : 1999- 2001 n = 164 000	1 à 3 jr	C3 : > 8 µmol/l	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement‡‡	AOU, ACP, ENZ, ADN	DN+ : 36 Dx : 36	2	0	34

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

* Les faux positifs incluent les patients atteints de MMA. Lorsque le nombre de sujets avec démarches diagnostiques complétées n'était pas rapporté, l'INESSS a émis l'hypothèse que tous les DN+ avaient complété le Dx pour calculer les faux positifs.

† Les auteurs ont listé deux autres marqueurs pour cibler la MMA et la PA, soit C3/C16 et C3/Met, mais ils n'étaient pas inclus dans leur algorithme [Lim *et al.*, 2014].

‡ L'utilisation du marqueur C4-DC a cessé après 2009 [Lund *et al.*, 2012].

§ Les auteurs de cette étude ont rapporté les données de trois centres à Taiwan qui utilisent des valeurs seuils différentes. La plage des valeurs est présentée.

|| Deux mois avant la fin de l'étude, la méthionine a été ajoutée au protocole pour cibler plus rapidement la MMA de types CblC/D/F. Deux patients ont été repérés par le C3, C3/C2 et méthionine et sont inclus dans les DN+. Dès fin novembre 2008, une valeur supérieure ou égale à la VS limite et une Met faible en 1 essai sur 1^{er} prélèvement ont mené à une démarche diagnostique [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010].

¶ Vingt-sept patients référés n'avaient pas complété le bilan diagnostique (2 décès, 9 perdus de vue, 16 en attente) [Weisfeld-Adams *et al.*, 2010].

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

†† Un patient avec une MMA suspectée n'a pas reçu un Dx complet (perdu de vue) [Schulze *et al.*, 2003].

‡‡ Les patients qui ont eu des concentrations très élevées dès le 1^{er} essai pourraient avoir été référés pour un bilan diagnostique (valeur seuil non précisée) [Zytkovicz *et al.*, 2001].

Sigles et abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acides organiques urinaires; ADN : acide désoxyribonucléique; C0 : carnitine libre; C2 : acétylcarnitine; C3 : propionylcarnitine; C4-DC : méthylmalonylcarnitine; CblC/D/F : désordres de la cobalamine; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx : diagnostic; Dx C. : diagnostic complété; ENZ : activité enzymatique; FP : faux positif; Met : méthionine; n : nombre; n.r. : non rapporté; Prog. : programme; VN : vrais négatif; VP : vrais positif; VS : valeur seuil.

ANNEXE F

Âge au moment de l'évaluation des issues cliniques

Études	Dépistage néonatal		Repérage Clinique	
	n	Âge au moment de l'évaluation	n	Âge au moment de l'évaluation
Heringer <i>et al.</i> , 2016	39-43	Médiane : 7,3 ans Étendue : 0,1 à 21,1 ans	64-79	Médiane : 10,9 ans Étendue : 0,1 à 28,8 ans
Grünert <i>et al.</i> , 2012	20	Médiane : 3,8 ans Étendue : 5 jours à 18,6 ans*	35	Médiane : 8,8 ans Étendue : 5 jours à 18,6 ans*
Dionisi-Vici <i>et al.</i> , 2006	7	Étendue : 0 jour à 4,5 ans	9	Étendue : 4 ans à 15 ans

* Les patients des deux groupes ont été combinés pour le calcul de cet intervalle d'âge.

Abréviation : n : nombre.

ANNEXE G

Pratique du dépistage néonatal de la PA au Canada

Provinces/Territoires	Âge recommandé du prélèvement	Type de prélèvement pour le dépistage néonatal de la PA
Québec	21 jours	U
Alberta	24-72 heures	SS
Colombie-Britannique	24-48 heures	SS
Île-du-Prince-Édouard	24-48 heures	SS
Manitoba	48-72 heures	SS
Nouveau-Brunswick	24-48 heures	SS
Nouvelle-Écosse	24-48 heures	SS
Nunavut (Kitimeot)	24-72 heures	SS
Nunavut (Kivilliq)	48-72 heures	SS
Nunavut (Baffin)	48-72 heures	SS
Ontario	48-72 heures	SS
Saskatchewan	48-72 heures	SS
Terre-Neuve-et-Labrador*	24-72 heures	n.d.
Territoires du Nord-Ouest	24-72 heures	SS
Yukon	24-48 heures	SS

Information tirée d'un rapport publié par la Canadian Organization for Rare Disorders [CORD, 2015] et du site officiel de chaque programme de dépistage néonatal (consulté entre 24 février 2017 et le 14 décembre 2018). Les adresses des sites Web consultés se trouvent à l'annexe A.

* D'après le Genetics Education Canada - Knowledge Organization [GEC-KO, 2017], le programme de dépistage néonatal de Terre-Neuve-et-Labrador serait le même que celui des autres provinces maritimes. Cette information n'était pas disponible sur le site officiel du programme de dépistage de la province.

Abréviations : n.d. : non disponible (information); SS : sang séché; U : urine.

*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

